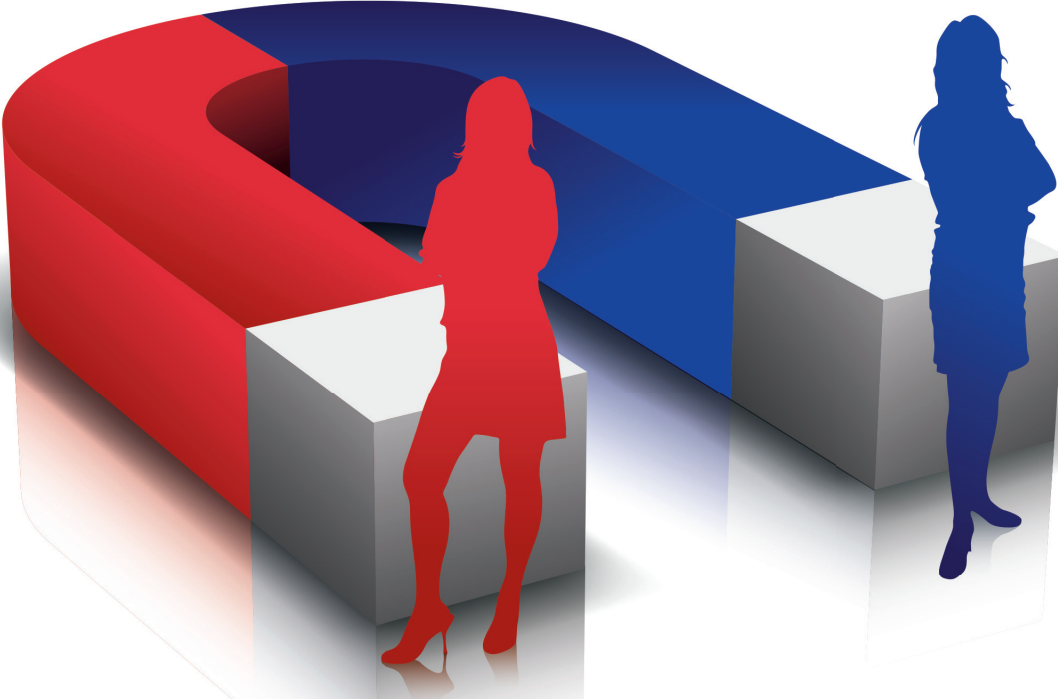


хроно Вальпроком Ламотрин

Вальпроат натрію/вальпроєва кислота

Ламотриджин



Досягни рівноваги

■ Доведена ефективність при БАР (маніакальний епізод)¹

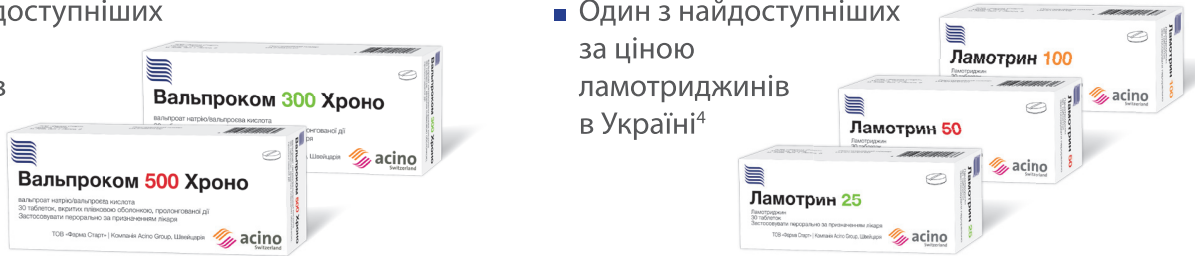
■ Препарат першої лінії для терапії всіх форм епілепсії^{2, 3}

■ Один з найдоступніших за ціною вальпроатів в Україні⁴

■ Доведена ефективність при БАР (депресивний епізод)⁵

■ Препарат широкого спектра дії з доведеною ефективністю в терапії епілепсії⁶

■ Один з найдоступніших за ціною ламотриджинів в Україні⁴



БАР — біполярний афективний розлад.

ВАЛЬПРОКОМ 300 ХРОНО, 500 ХРОНО. Діюча речовина. Вальпроат натрію/вальпроєва кислота. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії. 1 таблетка Вальпрокому 300 хроно містить вальпроату натрію 200 мг і вальпроєвої кислоти 87 мг (що відповідає 300 мг вальпроату натрію на 1 таблетку). 1 таблетка Вальпрокому 500 хроно містить вальпроату натрію 333 мг і вальпроєвої кислоти 145 мг (що відповідає 500 мг вальпроату натрію на 1 таблетку). **Фармакогравітаційна група.** Протиепілептичні засоби. Похідні жирних кислот. **Фармакологічні властивості.** Протисудомний препарат пролонгованої дії. Інгібує АМТ-трансферазу, гальмує біотрансформацію ГАМК (інактивуючі), стабілізує і підвищує її вміст у центральній нервовій системі. Стимулює центральні ГАМК-ергічні процеси (у т.ч. галаміні стрес-лімітує), зменшує збудливість та судинну готовність моторних зон головного мозку. **Показання.** Для дорослих та дітей: як монотерапія або в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами: для лікування генералізованих епілептичних нападів (клонічних, тонічних, тоніко-клонічних нападів, абсансів, мюклонічних та атонічних нападів), синдрому Леннокса-Гасто; для лікування парціальних епілептичних нападів (парціальних нападів із вторинною генералізацією чи без). Лікування маніакального синдрому при біполярних розладах. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до вальпроату, дивальпроату, вальпроаміду або до будь-якого компонента лікарського засобу в анамнезі, гострий гепатит, випадки тяжкого гепатиту в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинені лікарськими препаратами, печінкова порфірія, комбінація з медфойном і препаратами зв'язкою (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), діти з масою тіла менше 20 кг, діти віком до 6 років. **Побічні реакції.** Анемія, тромбоцитопенія, підвищення апетиту, збільшення маси тіла, гіпонатріємія, сплутаність свідомості, сонливість, головний біль, загасіння, нистяги, дрібноамплітудний поструральний тремор, парестезія, порушення пам'яті, екстрапірамідні розлади, судороги, зльовий ступінь стани, агресія, роздратованість, зниження слуху, втрата слуху, нудота, блювання, біль в епігастрії, діарея, порушення функції печінки (транзиторне підвищення рівня печінкових трансамінз і рівня білірубину у сироватці крові), реакції гіперчутливості, випадіння волосся, аменорея, порушення менструального циклу тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** № UA/2169/01/01, № UA/2169/01/02.

ЛАМОТРИН 25, 50, 100. Діюча речовина. Ламотриджин. **Лікарська форма.** 1 таблетка містить ламотриджину 25 мг або 50 мг або 100 мг. **Фармакогравітаційна група.** Протиепілептичні засоби. Ламотриджин. **Фармакологічні властивості.** Ламотриджин — похідне фенілтіазину — проти-епілептичний засіб, блокує потенціалізуючі натрієві канали пресинаптичних мембран нейронів і пригнічує надлишкове вивільнення збуджуючих нейротрансмітерів, насамперед глутамату (амінокислоти, яка відіграє значну роль у розвитку епілептичного нападу). **Показання.** Епілепсія. Дорослі та діти віком від 12 років: монотерапія та додаткова терапія парціальних та генералізованих нападів епілепсії, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса-Гасто. Монотерапія типових малих епілептичних нападів. Біполярні розлади у дорослих. Для запобігання фазам емоційних порушень у хворих на біполярні розлади, переважно попереджаючи депресивні епізоди. **Протипоказання.** Гіперчутливість до ламотриджину або до інших компонентів препарату. **Побічні реакції.** Шкірні висипання, дратівливість, агресивність, головний біль, сонливість, безсоння, запаморочення, тремор, атаксія, дилатопія, звиса перед очима, нудота, блювання, діарея, сухість у роті, підвищена стомлюваність, артралгія, біль у спині тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** № UA/2112/01/01, № UA/2112/01/02, № UA/2112/01/03.

Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розширення спеціалізованих видань для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Rosa A.R. et al. Anticovisiant Treatment of Mania in Class Effect Data from Randomized Clinical Trials. CNS Neurosciense & Therapeutics, 17 (2011): 167-177. 2. Haddad P.M. et al. Drug Metab. Toxicol. 2009; 5(5): 539-551. 3. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при епілепсії, затверджений Наказом МОЗ України №276 від 17.04.2014. 4. «Шоттженкв» Антекс, <http://www.arteka.ua>. 5. Geddes J.R. et al. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. The British Journal of Psychiatry Dec 2008, 194 (1) 4-9. 6. Адаптовано з: Glauser T. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. — 2013. — Vol. 54(3):551-63.

І.А. Марценковський, І.І. Марценковська

Український науково-дослідний інститут соціальної і судової психіатрії та наркології, Київ

Біполярний розлад: діагностика і терапія (лекція для лікарів первинної ланки медичної допомоги)

Вступ

Термін «біполярний розлад» (біполярний афективний розлад — БАР) — психічний розлад, раніше відомий як манаіакально-депресивний психоз. Описи схожих клінічних випадків наведені ще у працях Гіппократа та Аретейя. Вперше визначення БАР як психічного захворювання дав у 1851 р. французький психіатр Жан-П'єр Фальєр, який намагався ввести у клінічну практику дефініцію «божевілля по колу». Протягом майже півстоліття існування цього розладу не визнавалося психіатрією. Своїм остаточним виділенням в окрему нозологічну одиницю він зобов'язаний німецькому психіатру Емілю Крепеліну (1896), який визначив його як «манаіакально-депресивний психоз». Тривалий час саме така кваліфікація розладу була загальноприйнятною. У США у Діагностичній та статистичній настанові з психічних розладів (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders — DSM) 4-го та 5-го видання для цього розладу запропонована дефініція «біполярний афективний розлад», закріплена в подальшому в Міжнародній класифікації хвороб (МКХ)-10 та -11 Всесвітньої організації охорони здоров'я. Зараз під БАР розуміють комплексний афективний психічний розлад, який включає повторні манаіакальні (гіпоманіакальні), депресивні, змішані афективні епізоди, резидуальні афективні симптоми при інтермісії, симптоми рецидивів (релапсів) триваючих афективних епізодів, неафективні коморбідні розлади психіки та поведінки.

Усі пацієнти з БАР мають певну історію повторюваних епізодів патологічних станів настрою, що характеризуються манаіакальними або депресивними симптомами, які періодично змінюються відносно нормального настрою (еутимії) (рисунки).

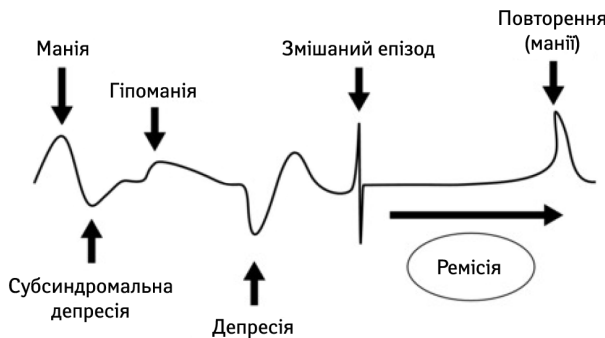


Рисунок. Регистри підвищеного та пригніченого настрою та асоційовані з ними діагностичні категорії афективних розладів (Vieta E., Goikolea J.M., 2005)

Критерії для визначення манаіакальних та депресивних симптомів включені в нещодавно оновлену настанову DSM-5 Американської психіатричної асоціації (American Psychiatric Association — APA) 2013 р. В DSM-5 депресивні епізоди БАР визначаються тими самими діагностичними критеріями, що й великий (тяжкий) депресивний епізод (ВДЕ), тому розмежування БАР та ВДЕ залежить насамперед від кваліфікації та визначення перебігу манаіакальних або гіпоманіакальних симптомів (табл. 1).

Існують два основних типи БАР. Біполярний розлад I типу (БАР I) визначається наявністю щонайменше одного епізоду манії, тоді як біполярний розлад II типу (БАР II) характеризується щонайменше одним епізодом гіпоманії та депресії. Основна відмінність між манією та гіпоманією — тяжкість манаіакальних симптомів:

манія призводить до значущих функціональних порушень, може супроводжуватися психотичними симптомами, часто потребує госпіталізації; гіпоманія не відповідає цим критеріям (Regier D.A. et al., 2013).

Тривалість епізодів порушеного настрою дуже різна як у різних пацієнтів, так і в окремих пацієнтів протягом життя, але в цілому гіпоманіакальний епізод може тривати від декількох днів до декількох тижнів, манаіакальний — від декількох тижнів до декількох місяців, а депресивний — від декількох місяців до декількох років (Benazzi F., 2007; Manning J.S., 2010; Valente S.M., Kennedy B.L., 2010). Відповідно до діагностичних критеріїв DSM-5, наявність депресивних епізодів не потрібна для діагностики БАР I, але обов'язкова для діагностики БАР II, проте у більшості пацієнтів із БАР можливо є діагностика депресивних епізодів в анамнезі. Результати тривалих лонгітуінальних досліджень свідчать, що пацієнти з БАР, незалежно від підтипу, частіше і триваліше страждають від симптомів депресії, ніж манії (гіпоманії) (Baldessarini R.J. et al., 2010; Valente S.M., Kennedy B.L., 2010; Geddes J.R., Miklowitz D.J., 2013).

Афективний епізод при БАР може складатися як виключно з манаіакальних або депресивних симптомів, так і включати поєднання цих симптомів. Такі епізоди нещодавно визначені в DSM-5 як манаіакальні чи гіпоманіакальні епізоди зі змішаними ознаками або депресивні епізоди зі змішаними ознаками, залежно від того, які симптоми переважають у клінічній картині (див. табл. 1) (Regier D.A. et al., 2013).

БАР зі швидкою циклічністю діагностують у разі появи щонайменше чотирьох епізодів афективних розладів протягом 1 року. Ідентифікація такого перебігу важлива для клінічної практики, оскільки ці пацієнти менш чутливі до лікування. Швидка циклічність має розглядатися лікарем первинної ланки медичної допомоги як червоний прапор, який вказує на необхідність направлення хворого до лікаря-спеціаліста.

Результати широкомасштабних досліджень протягом останніх 40–50 років дозволили сформулювати концепцію спектра біполярних розладів, відповідно до якої БАР становлять до 50% усіх розладів настрою. До спектра БАР, окрім БАР I і БАР II, включають БАР III (циклотимію) та БАР IV (повторні епізоди депресії та індукованої антидепресантами гіпоманії), варіанти перебігу з депресією і субдепресією при гіпертимічному темпераменті. Існують також пропозиції розглядати як окремий тип БАР рекурентну депресію, що супроводжується симптомами дисфорії (гнівливої манії — гіпоманії), варіанти депресії з пізньою маніфестацією та симптомами гіпоманії, які передують деменції, варіанти гіперкінетичного розладу з руйнівною поведінкою та пізньою маніфестацією після 6 років, які не реагують на терапію психостимуляторами (Александров А.А., 2007; Ушкалова А.В. і соавт., 2012). Наведені дані суперечать поширеним у клінічній практиці уявленням про те, що щонайменше 80% афективних розладів припадає на рекурентну депресію та дистимію.

Діагностика БАР на первинній ланці медичної допомоги

Для успішної оцінки та лікування лікарі загальної практики — сімейної медицини мають знати особливості перебігу БАР у вигляді чергування епізодів різних афективних станів. Вони мають діагностувати різні епізоди розладу, диференційно застосовувати різні терапевтичні стратегії.

Таблиця 1. Діагностичні критерії DSM-5 для діагнозів БАР

Епізод	Опис
Маніакальний епізод Для діагностики БАР I потрібна наявність хоча б одного епізоду манії протягом життя	Період ненормального та стійко підвищеного експансивного чи дратівливого настрою і підвищеної енергійності та активності протягом не менше 1 тиж; Наявність ≥ 3 нижченаведених симптомів (4 симптоми, якщо настрої дратівливі, а не підвищені): <ul style="list-style-type: none"> • завищена самооцінка; • знижена потреба у сні; • підвищена балакучість (мовленнєвий натиск); • прискорений плин думок, суб'єктивне відчуття «скачки ідей»; • підвищена активність; • постійні зміни в діяльності та планах; • необачна, безрозсудна, пов'язана з ризиком поведінка; • симптоми, досить серйозні, щоб спричинити помітне погіршення
Гіпоманіакальний епізод Для діагностики БАР II потрібна наявність хоча б одного перенесеного раніше або поточного гіпоманіакального епізоду і перенесеного або поточного ВДЕ	Період ненормального і стійко підвищеного експансивного чи дратівливого настрою і підвищеної енергійності та активності, що триває не менше 4 днів; <ul style="list-style-type: none"> • ті самі симптоми, що і для маніакального епізоду; • порушення настрою, що спостерігається іншими; • симптоми, які не є достатньо серйозними, щоб спричинити помітне погіршення
ВДЕ Для діагностики біполярної депресії при БАР II потрібна наявність хоча б одного перенесеного раніше або поточного гіпоманіакального епізоду і перенесеного раніше або поточного ВДЕ <i>Критерії однакові для ВДЕ і депресивного епізоду БАР</i>	Наявність ≥ 5 нижченаведених симптомів протягом 2 тиж (пригнічений настрої або втрата інтересу чи задоволення присутні майже кожен день): <ul style="list-style-type: none"> • депресивний настрої; • втрата інтересу або задоволення; • зменшення/збільшення маси тіла; • безсоння/гіперсомнія; • зниження самооцінки, втрата впевненості; • зниження енергії, підвищена стомлюваність; • безпричинний осуд себе, відчуття провини; • погіршення здатності концентруватися чи обмірковувати; • суїцидальні думки; • значний дистрес чи знецінення
СПЕЦИФІКАТОРИ	
Швидка циклічність	Наявність ≥ 4 маніакальних, гіпоманіакальних або ВДЕ протягом 12 міс
Тривожний дистрес (коморбідна тривога)	Принаймні 2 з нижченаведених симптомів (у більшості днів під час останнього афективного епізоду): <ul style="list-style-type: none"> • відчуття заведеності чи напруження; • відчуття надзвичайного неспокою; • труднощі з концентрацією; • страх, що може статися щось жахливе; • почуття можливості втрати контролю над собою
Змішані прояви: • маніакальний чи гіпоманіакальний епізод зі змішаними проявами; • депресивний епізод зі змішаними проявами	Критерії для маніакального чи гіпоманіакального епізодів із щонайменше трьома додатковими депресивними симптомами; • критерії для депресивного епізоду зі щонайменше трьома додатковими маніакальними/гіпоманіакальними симптомами

Насамперед потрібно виключити розлади, які можуть імітувати симптоми БАР, наприклад гіпо- або гіпертиреоз. Це може потребувати фізичного огляду пацієнта та проведення лабораторних досліджень у межах компетенції лікаря загальної практики.

Діагностика розгорнутого маніакального епізоду в більшості випадків не викликає труднощів. Надання первинної медичної допомоги цим пацієнтам може обмежуватися невідкладним направленням до спеціалізованого психіатричного закладу у зв'язку з ризиком заподіяння шкоди собі чи іншим особам.

Більшого обсягу допомоги на етапі первинної медичної допомоги потребують пацієнти із симптомами депресії.

Після виключення підозри, що психічні розлади зумовлені соматичними захворюваннями, необхідно провести диференційну діагностику між біполярною та рекурентною депресією (Cerimele J.M. et al., 2013). Усім пацієнтам із депресивними симптомами слід проводити скринінг на наявність в анамнезі маніакальних або гіпоманіакальних симптомів (Cerimele J.M. et al., 2013; Sasdelli A. et al., 2013). Використання інструментаріїв для скринінгу симптомів спектра БАР має бути першим діагностичним кроком. Результати позитивного скринінгу мають бути підтверджені наступним клінічним інтерв'ю. Анкетування щодо розладів настрою (Mood Disorder Questionnaire — MDQ) (Hirschfeld R.M. et al., 2000) (табл. 2) та Комбіноване міжнародне діагностичне інтерв'ю (Composite International Diagnostic Interview), версія 3.0 (CIDI 3.0) (Kessler R.C., Üstün T.B., 2004) — загальноприйняті інструменти скринінгу, в яких показники, що перевищують певні значення граничних значень, розцінюються як підстави для попередньої діагностики БАР. Веб-інструментарії дозволяють заощадити час при проведенні скринінгового інтерв'ю (Gaynes B.N. et al., 2010). Скринінгові інструментарії допомагають розпізнати пацієнтів, які, можливо, мають БАР, можуть підвищити ефективність клінічної

співбесіди, зменшити кількість пацієнтів, які потребуватимуть інтерв'ю, але вони не забезпечують точності діагностики, не можуть замінити клінічне інтерв'ю. Нещодавно опублікований систематичний огляд скринінгових інструментаріїв для діагностики БАР (Hoyle S. et al., 2015).

У разі тривалої діагностичної невизначеності формальна діагностика депресивного епізоду БАР може вимагати консультації лікаря-психіатра для підтвердження наявності критеріїв DSM-5 чи МКХ-11, а також для кваліфікації наявного біполярного підтипу. Психіатричні розлади (наприклад панічний розлад, посттравматичний стресовий розлад), відмінні від рекурентного депресивного розладу (великого депресивного розладу), також можуть імітувати симптоми БАР, і це слід враховувати при проведенні диференційної діагностики (Goldberg J.F., 2010).

Клінічне інтерв'ю, крім встановлення біполярного перебігу депресивного розладу, є важливим елементом планування лікування, дозволяє підібрати оптимальний лікарський засіб та оптимальне місце для лікування — або в закладі первинної медичної допомоги, або на етапі спеціалізованої психіатричної допомоги (амбулаторне лікування за місцем проживання, у психіатричному стаціонарі). Клінічне інтерв'ю також допомагає встановити зв'язок і довіру з пацієнтом, сприяє комунікації та покращує дотримання режиму лікування (Zolnierek K.B., Dimatteo M.R., 2009).

При встановленні діагнозу БАР інформативним може бути прохання до членів родини або близьких друзів надати опис симптомів пацієнта (звичайно з дотриманням етичних принципів щодо поширення інформації про психічний розлад пацієнта). Відсутність усвідомлення наявних проблем є притаманною для пацієнтів із БАР особливістю самосприйняття, зокрема симптоми гіпоманії можуть не розглядатися пацієнтом як прояви хвороби. Описи проблем пацієнта членами родини дозволяють оцінити тягар, з яким може зіткнутися родина чи друзі, їх поточні стосунки з пацієнтом, рівень

підтримки, який вони можуть надати (National Collaborating Centre for Mental Health (UK), 2006).

Обговорення діагнозу з пацієнтом має вирішальне значення для закладання основи ефективного лікування. Прийняття діагнозу БАР може бути складним і потребувати певного часу, до свідку перенесених афективних епізодів та госпіталізацій.

Оскільки рекурентна депресія є більш поширеною, ніж біполярна депресія, розладом, а також тому, що ці розлади мають подібні симптоми, дуже часто БАР не діагностують вчасно (Manning J.S., 2010). Понад 60% пацієнтів, яким нарешті діагностують БАР, вперше помилково встановлюють діагноз рекурентної депресії (ВДЕ).

Результатом помилкового діагнозу можуть бути певні несприятливі наслідки. Пацієнти з помилково діагностованою рекурентною депресією можуть отримувати монотерапію антидепресантами, що підвищує ризик інверсії фази та формування перебігу БАР зі швидкою зміною фаз (Manning J.S., 2010; Sidor M.M., Macqueen G.M., 2011; Pacchiarotti I. et al., 2013; Vieta E., Valenti M., 2013).

Початковий діагноз часто є попереднім і потребує додаткових спостережень або підтверджуючої анамнестичної інформації. Можна також очікувати, що пацієнти не будуть сприймати стигматизуючий психіатричний діагноз, демонструвати некомпліантність до терапевтичних втручань.

Одним із найефективніших інструментів для полегшення прийняття діагнозу є мотиваційне інтерв'ювання, що є формою консультування, при якій через процес співпраці та взаємозв'язку для пацієнтів створюється та зміцнюється мотивація змін (Laakso L.J., 2012). Навчити пацієнта з БАР навичкам моніторингу афективних коливань, управління перебігом розладу, взяти на себе відповідальність за процес лікування та соціальне функціонування має на меті інтерв'ю з мотивами. Мотиваційні інтерв'ю вперше розроблені для пацієнтів із залежністю від алкоголю та наркотиків, але останнім часом ця психотерапевтична інтервенція застосовується значно ширше, зокрема для підвищення комплаєнтності пацієнтів із БАР.

Терапія БАР

Фармакотерапія

Фармакологічне лікування є базовим у комплексному лікуванні пацієнтів із БАР. Мета терапії при гострих афективних епізодах — зменшення вираженості симптомів, досягнення еутимії з кінцевим досягненням повної ремісії. Мета підтримувальної терапії — запобігання рецидивам афективних епізодів. Лікарські засоби, що застосовують при лікуванні пацієнтів із БАР, включають стабілізатори настрою (солі літію, солі вальпроєвої кислоти, ламотриджин, карбамазепін) та атипичні антипсихотичні препарати й антидепресанти. У табл. 3 наведені лікарські засоби, схвалені Управлінням з контролю за харчовими продуктами та ліками США (Food and Drug Administration — FDA), для лікування різних фаз БАР та підтримувальної терапії.

Стабілізатори настрою

Літій — перший лікарський засіб, для якого доведена ефективність застосування при БАР. Незважаючи на низку обмежень (відтермінований терапевтичний ефект при гострій манії, обмежена ефективність при лікуванні біполярної депресії, найтяжчих нападів із психотичними симптомами, БАР із частими змінами фаз (5–20% хворих), дисфоричних та змішаних маніакальних станів (20–40% всіх афективних епізодів БАР), шизоафективних розладів, афективних розладів внаслідок органічного захворювання мозку, маніакальних епізодів у людей літнього віку, хворих із БАР та коморбідною залежною поведінкою, вузьке терапевтичне вікно), терапія солями літію залишається актуальною для сучасної клінічної практики (Hirschfeld R.M.A. et al., 2002; Geddes J.R. et al., 2004). Протягом останніх 10 років при застосуванні літію наголос робиться на високій ефективності у запобіганні рецидивам маніакальних епізодів, а також на тому, що це єдиний лікарський засіб, для якого доведена здатність знижувати ризик самогубств при БАР. Застосування солей літію у знижених дозах для підвищення його переносимості не довело ефективності (Nierenberg A.A. et al., 2013).

Солі вальпроєвої кислоти — стабілізатори настрою з найбільшою доказовою базою. При лікуванні вальпроатом натрію при

Таблиця 2. Опитувальник для скринінгу розладів настрою (біполярного скринінгу) (адаптовано за: Hirschfeld R.M. et al., 2000)

Запитання	Так	Ні
1. Чи був коли-небудь період/и часу, коли ви не були таким, як зазвичай, а...:		
• відчували себе настільки добре або так погано, що інші люди думали, що у вас відбувається в житті щось важливе або могли припустити, що у вас були проблеми?		
• були настільки дратівливі, що кричали на людей або затівали бійки чи суперечки?		
• відчували себе набагато впевненіше, ніж зазвичай?		
• набагато менше спали, ніж зазвичай, і виявили, що вам це не дуже потрібно?		
• були набагато балакучішим або говорили набагато швидше, ніж зазвичай?		
• думки швидко змінювалися у вашій голові, ви не були спроможні уповільнити свій розум?		
• настільки легко реагували на все, що відбувалося навкруги, речі, які вас оточували, що у вас виникали проблеми з концентрацією уваги та дотриманням послідовності при досягненні мети?		
• було набагато більше енергії, ніж зазвичай?		
• були набагато активнішими чи робили набагато більше, ніж зазвичай?		
• були набагато більш соціальними або товариськими, ніж зазвичай, наприклад могли зателефонувати друзям серед ночі?		
• були набагато більш зацікавлені в сексі, ніж зазвичай?		
• робили те, що було незвично для вас або що інші люди, можливо, вважали надмірним, безглуздим чи ризиковим?		
• надмірні фінансові витрати змушували вас або ваших рідних турбуватися?*		
2. Якщо ви відповіли «Так» на ≥ 1 з вищевказаних запитань, вкажіть, чи мали місце ці прояви протягом того самого періоду?		
3. Якою мірою проблема полягала в тому, що ви внаслідок цього не могли працювати; була наявність сімейних, грошових чи юридичних проблем; ви мали суперечки або конфлікти? Будь ласка, обведіть тільки одну відповідь:		
• не було проблеми;		
• була незначна проблема;		
• була помірна проблема;		
• була серйозна проблема		
4. Чи була у кого-небудь з ваших кровних родичів (дітей, братів, сестер, батьків, бабусь, дідусів, тіток, дядьків) маніакально-депресивна хвороба чи біполярний розлад?		
*Для позитивного оцінювання 7 із 13 пунктів можуть не відповідати проблемам, які мали місце, 3 мають бути серйозними чи помірними проблемами, 1 при відповіді на перше запитання «Так» має спостерігатися недостатній період, 2 при відповіді на перше запитання «Так» мають теж створювати значущі проблеми, 3 мають створювати помірні чи серйозні проблеми.		

гострій манії терапевтична відповідь швидша, ніж при лікуванні солями літію. Солі вальпроєвої кислоти значуще перевищують за ефективністю плацебо при лікуванні маніакальних епізодів, плацебо та солі літію при терапії депресивних епізодів, епізодів зі швидкою зміною фаз, ефективніші за плацебо щодо профілактики маній (Bowden C.L. et al., 1994; BALANCE investigators and collaborators et al., 2010; Kessing L.V. et al., 2011).

У плацебо-контрольованих дослідженнях доведена ефективність карбамазепіну при гострій манії та змішаних станах (Price L.H., Heninger G.R., 1994; Weisler R.H. et al., 2004; Weisler R.H. et al., 2005). Оцінювання ефективності карбамазепіну при моно- та політерапії в ході відкритого довготривалого (в середньому 10 років) натуралістичного дослідження (Chen C.H., Lin S.K., 2012) продемонструвало його ефективність у більшості пацієнтів (48,8% рандомізованих пацієнтів не мали афективних розладів протягом контрольованого періоду). У значній частині пацієнтів із БАР для досягнення еутимії та корекції психомоторного збудження при маніакальних та змішаних афективних розладах водночас із карбамазепіном застосовували додаткову терапію антипсихотиками (68,2%) та бензодіазепінами (74,4%).

Ламотриджин, на відміну від інших стабілізаторів настрою, більш ефективний для профілактики депресивних, ніж маніакальних, епізодів БАР (Geddes J.R. et al., 2009). Ефективність цього лікарського засобу при гострих маніях незначно відрізнялася від такої плацебо (Frye M.A. et al., 2000).

Існує низка проблем щодо безпеки та переносимості стабілізаторів настрою, які впливають на їх тривале застосування.

Літій потребує регулярного контролю концентрації у плазмі крові, оскільки має вузьке терапевтичне вікно. Лікарський засіб може викликати прогресуючу ниркову недостатність і токсично зумовлену гіпофункцію щитоподібної залози. Після первинної оцінки функції нирок і щитоподібної залози рекомендується повторний моніторинг функції нирок і щитоподібної залози кожні 6 міс. Інші побічні ефекти включають тремор, а також порушення з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота, блювання та діарея (Frye M.A. et al., 2000).

Гепатотоксичність — найнебезпечніша несприятлива подія, пов'язана з терапією солями вальпроєвої кислоти (ризик зазначеного побічного ефекту низький — 1:20 000). Серед інших побічних ефектів найчастіше відзначають нудоту, запаморочення, сонливість, млявість, шум у вухах. При лікуванні вальпроатом натрію рекомендується також проводити моніторинг можливих гематологічних побічних ефектів, пов'язаних із пригніченням кісткового мозку, зокрема тромбоцитопенії та лейкопенії (Martinez J.M. et al., 1998).

Терапія карбамазепіном асоціюється зі зниженою переносимістю під час швидкого титрування дози і ризиком ускладнень при взаємодії з іншими психіатричними та непсихіатричними лікарськими засобами, що обмежує його застосування (Grunze H. et al., 2009). Рівень побічних ефектів при лікуванні карбамазепіном вищий, ніж при лікуванні вальпроатами. Найпоширеніші побічні ефекти з боку центральної нервової системи, асоційовані з інтоксикацією карбамазепіноксидом (24% хворих), зокрема запаморочення, атаксія та когнітивні порушення. Стосовно цього лікарського засобу є застереження FDA щодо необхідності запобігання агранулоцитозу та апластичній анемії, у 10% пацієнтів асоціюється з ускладненнями з боку шкіри у вигляді доброякісної висипки.

У низці досліджень підтверджено наявність тератогенної дії солей вальпроєвої кислоти, карбамазепіну та солей літію (Dodd S., Berk M., 2004; Tatum W.O., 2006; Connolly K.R., Thase M.E., 2011; Geddes J.R., Miklowitz D.J., 2013). Припускали, що терапія ламотриджином може бути пов'язана з аномаліями розвитку піднебіння у плода, проте отримані докази залишаються непереконливими.

Ламотриджин порівняно з іншими стабілізаторами настрою переноситься найкраще, проте може спричинити тяжке ускладнення — висипку Стівенса — Джонсона. При політерапії ламотриджином із карбамазепіном чи солями вальпроєвої кислоти ризик цього ускладнення підвищується.

Атипіві антипсихотики

Атипіві антипсихотики (антипсихотики II покоління) розроблені в епоху сучасної психофармакології; всі лікарські засоби цього класу досліджені при лікуванні пацієнтів із БАР з використанням рандомізованих контрольованих досліджень (Derry S., Moore R.A., 2007; Yatham L.N. et al., 2013).

Для лікування при гострій біполярній манії схвалені клозапін, рисперидон, оланзапін, кветіапін, кветіапін XR, зипразидон, арипіпразол, луразидон, азеналін, які демонструють ефективність та прийнятну безпеку (див. [табл. 3](#)).

Лише кветіапін (негайного (IR) і пролонгованого (XR) вивільнення) та луразидон продемонстрували ефективність при гострій біполярній депресії (див. [табл. 3](#)). Кветіапін IR та XR ефективні при монотерапії гострих депресивних епізодів БАР I та БАР II (Calabrese J.R. et al., 2005; Thase M.E. et al., 2006; Suppes T. et al., 2010). Комбінація фіксованих доз оланзапін та флуоксетину показала ефективність при гострих депресивних епізодах БАР I (Tohen M. et al., 2003). Луразидон нещодавно отримав схвалення FDA для монотерапії та додаткової терапії зі стабілізатором настрою (з літієм або вальпроатом) депресії при БАР I, але не БАР II (Loebel A. et al., 2014a; b). У 2006 р. FDA схвалило паліперидон для застосування при шизофренії та БАР, у 2011 р. — при шизоафективному розладі.

При змішаних афективних епізодах арипіпразол, азеналін, кветіапін XR, рисперидон рекомендовані як додаткова терапія до стабілізаторів настрою та монотерапії, в той час як застосування зипразидону схвалено виключно у монотерапії.

Для підтримувальної терапії БАР I FDA схвалені арипіпразол, оланзапін, кветіапін IR та XR, рисперидон пролонгованої дії

в ін'єкціях та зипразидон. Ці лікарські засоби рекомендовані для застосування у монотерапії чи додатковій терапії у поєднанні зі стабілізаторами настрою. Результати нещодавно проведеного метааналізу досліджень застосування атипіві антипсихотичних препаратів для підтримувального лікування свідчать, що ефективність монотерапії арипіпразолом, оланзапіном, кветіапіном (IP або XR) та рисперидоном пролонгованої дії в ін'єкціях значно вища від такої плацебо для запобігання маніакальним або змішаним епізодам, тоді як кветіапін у монотерапії суттєво ефективніший щодо профілактики рецидивів депресивних епізодів (Vieta E. et al., 2011).

Крім того, опубліковані результати подвійного сліпого дослідження, в якому протягом 6 міс вивчали ефективність додаткової до вальпроату терапії арипіпразолом у пацієнтів, які досягли терапевтичної відповіді при лікуванні в гостру фазу (Woo Y.S. et al., 2011). У групі комбінованої терапії арипіпразолом і вальпроатом за період катамнестичних спостережень період до рецидиву будь-яких афективних епізодів був більшим, ніж у групі монотерапії. У цій самій групі частіше, ніж при монотерапії, вдавалося досягти стану еутимії, меншої тяжкості резидуальних симптомів між епізодами.

Ефективність тривалого лікування оланзапіном підтверджено у низці відкритих досліджень. Вважається, що профілактична терапія оланзапіном може бути корисною у тих хворих, в яких лікарський засіб був ефективний при лікуванні в гостру фазу, проте ці дані потребують підтвердження в плацебо-контрольованих дослідженнях (Tohen M., 2017).

Профілі безпеки та переносимості атипіві антипсихотиків добре досліджені у пацієнтів із БАР. Із застосуванням цих лікарських засобів пов'язують низку неприйнятливих побічних ефектів, таких як седатія/сонливість, метаболічні ефекти (збільшення маси тіла, гіперглікемія, дисліпідемія), екстрапірамідні побічні ефекти. Відносний ризик цих ефектів різниться в окремих атипіві антипсихотиків. Наприклад, ризик несприятливих метаболічних ефектів найвищий у оланзапіну, найнижчий у зипразидону, помірний у кветіапіну та рисперидону (Fountoulakis K.N. et al., 2017a; b). Політерапія атипіві антипсихотиками в комбінації з іншими лікарськими засобами (зазвичай стабілізаторами настрою — солями літію, вальпроєвої кислоти, карбамазепіном, ламотриджином) також пов'язана з вищим ризиком побічних ефектів, ніж монотерапія (Fountoulakis K.N. et al., 2017a; b). Враховуючи здатність атипіві антипсихотичних засобів негативно впливати на масу тіла, рівень ліпідів у плазмі крові та викликати інші метаболічні порушення, важливо забезпечити регулярний моніторинг пацієнтів у процесі підтримувальної терапії (Woo Y.S. et al., 2011).

Антидепресанти

Застосування антидепресантів при біполярній депресії — поле для дискусії, що триває. Основним аргументом проти монотера-

Таблиця 3. Ліки, рекомендовані FDA для лікування при БАР

Медикаментозне лікування	Гострий афективний епізод		Підтримувальне лікування
	маніакальний	депресивний	
Стабілізатори настрою			
Солі літію	M, C	X	M, C
Солі вальпроєвої кислоти, солі вальпроєвої кислоти ER	M, C	X	X
Карбамазепін, карбамазепін ER	M, C		M, C
Ламотриджин		X	M, C
Атипіві антипсихотики			
Арипіпразол	M, A		M, A, N
Азеналін	M, A		M, A, N
Луразидон		M (БАР I)	
Оланзапін	M, A	(із флуоксетином при БАР I)	M, A, M
Кветіапін IR, XR	M, A	M (БАР I та БАР II)	M, A, A (лише XR)
Рисперидон	M, A		M, A, A (лише RLAI)
Зипразидон	M		M, A

A — рекомендований для додаткової до стабілізатора настрою терапії; C — рекомендований для комбінованої терапії з іншим стабілізатором настрою, атипіві антипсихотиком або антидепресантом; M — рекомендований для монотерапії; RLAI (Risperidone long-acting injection) — рисперидон пролонгованої дії в ін'єкціях; X-рекомендований міжнародними настановами, консенсусами, але не схвалений FDA.

пії антидепресантами депресії при БАР є ризик інверсії фази (розвиток гіпоманії/манії чи змішаного афективного стану, який відзначають у 3–15% випадків) (Vázquez G. et al., 2011; Pacchiarotti I. et al., 2013; Tondo L. et al., 2013). Інше дискусійне питання полягає в тому, чи підтримувальна терапія, що включає антидепресанти, ефективна для запобігання рецидивам депресії (Vázquez G. et al., 2011; Pacchiarotti I. et al., 2013). Якщо для лікування при рекурентних депресіях застосовують антидепресанти, рекомендується поєднувати їх зі стабілізаторами настрою чи атипичними антипсихотиками, також рекомендується знижувати дози антидепресантів після досягнення ремісії епізоду (Hirschfeld R.M.A. et al., 2002; Connolly K.R., Thase M.E., 2011; Amit B.H., Weizman A., 2012). Деякі настанови пропонують застосовувати для лікування пацієнтів із депресивними епізодами БАР селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну або бупропіон, уникаючи призначення селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну і трициклічних антидепресантів. Стверджується, що вони мають нижчий ризик інверсії фази. Дискусійним залишається твердження, що ризик інверсії фази визначається класом антидепресанта, який застосовують при біполярній депресії, а не біологічними властивостями, що визначають особливості перебігу депресивного епізоду.

Незважаючи на те що на сьогодні немає повного консенсусу щодо зазначених питань, існує широка згода про те, що пацієнтам із БАР I, а також із БАР II, в яких наявні ≥ 2 маніакальних симптомів, не слід призначати монотерапію антидепресантами, тоді як пацієнтам зі швидкою циклічністю та змішаними афективними епізодами слід уникати як монотерапії антидепресантами, так і комбінованої терапії антидепресантами зі стабілізаторами настрою та атипичними антипсихотиками (Pacchiarotti I. et al., 2013).

Психосоціальні втручання (короткі та тривалі психосоціальні втручання)

Психосоціальні методи лікування, включаючи індивідуальну психотерапію, а також психоосвітню та допоміжну групову терапію, все частіше розглядають як невід'ємні аспекти лікування при БАР (Connolly K.R., Thase M.E., 2011; Geddes J., Miklowitz D.J., 2013). Психоосвіта — освіта пацієнта і членів його родини про хворобу з особливим акцентом на дотримання режиму лікування та формування навичок самопомогі (комплаєнс-терапії). Серед психосоціальних методів лікування найбільшу наукову доказовість має групова психотерапія хворих та опікунів (Reinares M. et al., 2008; Colom F. et al., 2009). Довготермінова перевага цього терапевтичного втручання полягає у скороченні кількості днів із симптомами БАР та днів госпіталізації (Reinares M. et al., 2008; Pacchiarotti I. et al., 2013; Fountoulakis K.N. et al., 2017a).

Ще два різновиди психотерапії мають наукові докази ефективності при БАР: когнітивно-поведінкова психотерапія (Jones S. et al., 2012) та міжособистісна та соціальна ритмічна терапія (Frank E. et al., 2005). Остання є втручанням, спрямованим на підвищення періодичності щоденної поведінки пацієнтів, виходячи з концепції, що порушення циркадної ритміки є основною ознакою розладів настрою (Frank E. et al., 2007). Психосоціальні втручання допомагають пацієнтам покращити регулярність прийому лікарських засобів, посилити їх здатність розпізнавати тригери епізодів порушень настрою та розробляти стратегії раннього втручання. Встановлено, що комбінування психосоціальних втручань із психофармакотерапією значно знижує частоту рецидивів БАР (Scott J. et al., 2007) і може бути більш ефективним, ніж ізольована психофармакотерапія, скорочуючи час до досягнення ремісії при гострому біполярному депресивному епізоді (Scott J., Etain B., 2011). Проте очевидні переваги комбінованого застосування психотерапії та психофармакотерапії з часом зменшуються, що пояснюється потребою у підтримувальних (бустерних) терапевтичних заняттях.

Підтримка для споживачів послуг на макросоціальному рівні

БАР впливає на всі аспекти життя людини, зумовлює серйозні порушення відносин, проблеми у сферах зайнятості та освіти. Експертна підтримка може бути дуже корисною для подолання наслідків цих негативних впливів шляхом обміну досвідом, коли пацієнти можуть виявити, що інші мають подібний досвід і можуть мати надію на відновлення, стабільність і задовільне життя. Існує також велика кількість ресурсів, доступних в інтернеті, зокрема

Альянс по боротьбі з депресією та підтримкою при біполярному розладі (Depression and Bipolar Support Alliance (DBSA) www.dbsalliance.org), Міжнародний фонд біполярного розладу (International Bipolar Foundation (IBPF) www.internationalbipolarfoundation.org), Міжнародне товариство біполярних розладів (International Society for Bipolar Disorders (ISBD) www.isbd.org), інформаційний веб-сайт www.psychcentral.com).

Основні особливі проблеми при наданні допомоги пацієнтам із БАР

Низка найпоширеніших проблем може негативно впливати на перебіг БАР, знизити ефективність медико-соціальної допомоги. Поінформованість про ці проблеми та реалізація проактивних стратегій допоможе оптимізувати терапевтичні стратегії на рівні первинної та спеціалізованої психіатричної допомоги.

Некомплаєнтність та невідповідність фармакотерапії рекомендованим стандартам

Невідповідність фармакотерапії БАР рекомендаціям, що спираються на принципи наукової доказовості, є важливою проблемою на етапі первинної медичної допомоги. Причинами невідповідності у пацієнтів із БАР можуть бути: відсутність прихильності (некомплаєнтність), зокрема через несприйняття діагнозу, особливо у пацієнтів із манією; відсутність переконання в тому, що запропоновані психотропні лікарські засоби є необхідними чи ефективними; бажання уникнути реальних чи уявних побічних ефектів, чи ускладнень застосування лікарських засобів (Devulapalli K.K. et al., 2010), недостатній рівень доступності бажаної допомоги (брак доступу до медичної допомоги, спеціалістів належної кваліфікації, обмежені ресурси для покриття витрат на лікування (Kardas P. et al., 2013), застосування надмірно складних схем застосування більше ніж одного лікарського засобу (пацієнти можуть приймати призначені ліки у вищій чи нижчій дозі, пропускати прийоми, приймати ліки в невідповідний час).

Невідповідність — найважливіший чинник, який зумовлює погані результати лікування при БАР, призводить до збільшення кількості візитів до лікаря, кількості направлень до закладів спеціалізованої психіатричної допомоги і термінів госпіталізації (Lew K.H. et al., 2006; Hassan M., Lage M.J., 2009; Rascati K.L. et al., 2011). Існує ряд втручань, спрямованих на вирішення цієї проблеми. Імплементация цих втручань на етапі первинної медичної допомоги — затратна, але ефективна терапевтична стратегія.

Втручання, спрямовані на ненавмисне недотримання лікарських рекомендацій, включають спрощення режимів дозування, нагадування, поліпшення зв'язку між пацієнтом і лікарем, а також введення чи поліпшення консультування пацієнтів за місцем проживання, навчання чи роботи (безпосередньо в громаді).

Прихильність може бути поліпшена за рахунок використання спеціальних форм пакування ліків: можуть використовуватися щоденні або щотижневі коробочки-розкладки й одноразові пляшечки із зазначенням дня та часу прийому.

З метою поліпшення комплаєнтності все частіше використовують сучасні технології. Більшість з них можуть бути корисними для зменшення ненавмисного недотримання режиму прийому лікарських засобів. На сьогодні інтернет і зв'язок за допомогою мобільного телефону можна використовувати в заходах для підвищення прихильності. Оскільки кількість користувачів мобільних телефонів у всьому світі перевищує 6 млрд, до дотримання режиму прийому лікарських засобів можна використовувати нагадування пацієнтам від служби коротких повідомлень (SMS) про те, що прийшов час приймати ліки. SMS дозволяють миттєво надсилати короткі текстові повідомлення споживачам психіатричних послуг у будь-який час у будь-якому місці. Нагадування з використанням SMS — простий метод поліпшення лікарських призначень із низькою інтрузивністю і відносно низькою вартістю.

Психоосвіта та комплаєнс-терапія відносяться до втручань, ефективних при навмисному недотриманні лікарських рекомендацій. Вони спрямовані на збільшення знань про захворювання та його лікування, подолання побоювань з приводу потенційних побічних ефектів. Для уточнення причин некомплаєнтності попередньо можна використовувати мотиваційне опитування — метод для вивчення причин виникнення бар'єрів при прийомі лікарських засобів. Мотиваційне опитування — це орієнтований на пацієнта метод спілкування, який дозволяє досліджувати ам-

бівалентність пацієнтів, — призначений для стимулювання поведінкових змін, мотивації пацієнтів вирішувати проблеми з дотриманням терапевтичного режиму, дозволяє запобігти майбутнім проблемам щодо прийому лікарських засобів на етапі підтримувальної терапії.

Коморбідні розлади

Коморбідні психічні розлади

Другою проблемою, що ускладнює менеджмент БАР лікарями первинної практики, є висока поширеність коморбідних психічних розладів, зокрема тривожних, поведінкових, розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю та психоактивних речовин (Freeman M.P. et al., 2002; Grant V.F. et al., 2005; Krishnan K.R., 2005; Марценковський І.А., Бикшаева Я.Б., 2009; Марценковський І.А., Марценковская І.І., 2015). Ці пацієнти потребують подвійної діагностики, терапевтичної стратегії, спрямованої як на БАР, так і на коморбідні психічні розлади (стабілізатори настрою, атипівні антипсихотики можуть позитивно впливати на коморбідну тривогу, залежну поведінку; при менеджменті цих пацієнтів потрібно визначити доцільність додаткового призначення інших психотропних лікарських засобів, зокрема антидепресантів, транквілізаторів, стимуляторів, які можуть спровокувати загострення афективної симптоматики, викликати інверсію фази; часто виникає необхідність додаткових психотерапевтичних втручань, зокрема при залежності від алкоголю та наркотичних речовин). Доцільне направлення цих пацієнтів для надання допомоги до лікарів-спеціалістів, проте надання допомоги на етапі первинної медичної допомоги також не варто недооцінювати. Першим кроком має бути скринінг наявних розладів психіки та поведінки, правильне оцінювання перебігу БАР, попередня діагностика коморбідних розладів психіки, допомога пацієнтам зрозуміти і прийняти проблему та необхідність лікування.

Коморбідні загальномедичні розлади

Пацієнти з БАР мають підвищену порівняно з популяційними даними поширеність низки загальномедичних захворювань, серед яких метаболічний синдром (ожиріння), цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, гепатит (Kilbourne A.M. et al., 2004; Krishnan K.R., 2005). Найпоширеніші соматичні захворювання при БАР, згідно з результатами опублікованого в 2014 р. дослідження, — мігрень (23,7%), бронхіальна астма (19,2%), підвищення рівня ліпідів у крові (19,2%), артеріальна гіпертензія (15%), захворювання щитоподібної залози (12,9%) та остеоартрит (10,8%) (Kupfer D.J., 2005).

Менеджмент коморбідних соматичних розладів при афективних розладах, зокрема БАР, моніторинг побічних ефектів психофармакотерапії — специфічне для первинної ланки медичної допомоги завдання.

Високу поширеність соматичних захворювань у осіб із психічними розладами тривалий час розглядали багато експертів як наслідок побічних ефектів психотропних препаратів (насамперед атипівних антипсихотиків) і нездорового способу життя (Khan A. et al., 2013). Результати нещодавно проведених досліджень продемонстрували, що терапія, побудована на принципах наукової доказовості, знижує ризик смертності у пацієнтів із психічними розладами (Rzhetsky A. et al., 2007), а також дозволяє припустити існування біологічних механізмів, загальних для розладів настрою і соматичних захворювань (Evans D.L. et al., 2005; Forty L. et al., 2014).

БАР із коморбідною мігренню відрізняється більш злоякісним перебігом обох захворювань, а між маніфестаціями розладів, імовірно, існує причинно-наслідковий взаємозв'язок. Наявність бронхіальної астми в дитячому віці підвищує ризик розвитку в дорослому віці БАР. Гіперчутливість до вуглекислоти і кортикостероїдна терапія частково пояснюють наявність такого причинно-наслідкового взаємозв'язку. Тяжкість артеріальної гіпертензії, що часто трапляється при БАР, корелює з більшою тяжкістю і частотою маніакальних епізодів (Kupfer D.J., 2005). Не знайшли підтвердження припущення про те, що нижчий рівень холестерину при БАР пов'язаний з вищим поточним ризиком самогубства, депресивними і маніакальними симптомами. Водночас доведено, що пацієнти з БАР (незалежно від терапії стабілізаторами настрою і атипівними антипсихотиками) мають вищий ризик метаболічних порушень, зокрема ожиріння та гі-

перліпемії (Kupfer D.J., 2005). Висока частота розладів функції щитоподібної залози при БАР — добре відомий факт. Порушення функції щитоподібної залози може бути пов'язане з терапією літієм. Гіпофункція щитоподібної залози корелює з більш тяжкими і резистентними до терапії депресіями, складністю досягнення еутимії, стабілізацією пацієнтів на рівні субдепресивних станів із континуальним перебігом (Rzhetsky A. et al., 2007), що може спричиняти помилкову діагностику дистимії. Показники функціонування щитоподібної залози найбільш порушені у тих пацієнтів, які тривалий час приймали стабілізуючі настрій лікарські засоби. Загострення артриту часто поєднуються з маніфестаціями та рецидивами як рекурентних, так і біполярних депресій (Kupfer D.J., 2005; Rzhetsky A. et al., 2007; Khan A. et al., 2013). Терапія антипсихотичними препаратами і селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну підвищує ризик розвитку хвороби Паркінсона, частіше відзначають пов'язані з побічними ефектами транзиторні екстрапірамідні розлади (Kupfer D.J., 2005). Епілепсію частіше виявляють при БАР, ніж у популяції, пацієнти з епілепсією, особливо діти, мають вищу ймовірність діагностики в них як рекурентної депресії, так і БАР. При подвійній діагностиці БАР та епілепсії більш високим є ризик діагностики протягом життя розсіяного склерозу і медіобазального склерозу (Kupfer D.J., 2005). Виявлено відмінності в коморбідності з соматичними захворюваннями між БАР I та БАР II (Kupfer D.J., 2005). У пацієнтів із БАР II частіше діагностують виразку шлунка, захворювання серця, хворобу Паркінсона і ревматоїдний артрит. У пацієнтів із БАР I значно частіше діагностують захворювання нирок. Зазначену різницю не вдається пояснити відмінностями в терапії. Можна припустити, що вони пов'язані з конституційно-генетичними відмінностями.

У понад 20% пацієнтів із БАР наявне обструктивне апное уві сні. При апное відзначають звуження верхніх дихальних шляхів. Якщо стан триває понад 10 с, розвивається гіпоксія та гіперкапінія з метаболічним ацидозом. Внаслідок респіраторних порушень настає пробудження або перехід у поверхневу стадію сну, підвищується тонуус м'язів глотки та рота з відновленням прохідності дихальних шляхів. Це супроводжується серією глибоких вдихів, зазвичай із сильним хрипінням. При нормалізації показників газового складу крові відновлюється глибока фаза сну. У хворих з обструктивним апное не відбувається зниження артеріального тиску під час сну. Під час епізоду апное артеріальний тиск, навпаки, різко підвищується. Обструктивне апное уві сні має розглядатися як фактор ризику захворювань серцево-судинної системи — артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця. У деяких випадках (до 10%) при обструктивному апное розвивається легенева гіпертензія з правшлуночковою недостатністю, хронічною гіперкапінею і гіпоксією, послабленням нервової імпульсації в дихальних м'язах і внаслідок цього — генералізованою бронхіальною обструкцією. У поєднанні з ожирінням, що є одним із факторів ризику обструктивного апное, та психологією ця клінічна картина носить назву Піквікського синдрому. Обструктивне апное є чинником, що підвищує смертність при БАР. Усі пацієнти з діагнозом БАР мають бути оцінені з використанням опитувального «Обструктивне апное уві сні» (Soreca I. et al., 2012; Kelly T. et al., 2013).

Жінки репродуктивного віку

Жінки мають високий ризик рецидиву БАР у період вагітності, особливо якщо прийом лікарських засобів припиняється, а також у післяпологовий період. Збалансування ризику застосування лікарських засобів з метою запобігання афективного епізоду потребує активної співпраці між постачальниками медичних послуг та пацієнтом і його родиною (McKenna K. et al., 2005; McCormick U. et al., 2015). Більшість стабілізаторів настрою мають тератогенний ризик. Ламотриджин, можливо, є винятком, але це не підтверджено добре контрольованими дослідженнями на людях. Атипівні антипсихотичні лікарські засоби, за винятком луразидону, класифікуються FDA при застосуванні в період вагітності за категорією С, луразидон — за категорією В.

Суїцидальний ризик

Частота самогубств у пацієнтів із БАР найвища серед психічних розладів (Chen Y.W., Dilsaver S.C., 1996; Tondo L. et al., 2003;

McCormick U. et al., 2015). В одному з досліджень щонайменше одну спробу самогубства зафіксовано у 29% пацієнтів із БАП порівняно з 16% при ВДЕ (середньотяжкому депресивному епізоді за діагностичними критеріями МКХ-10) (Chen Y.W., Dilsaver S.C., 1996). В інших дослідженнях встановлено ще вищу поширеність суїцидальних спроб у пацієнтів із БАП — 25–60% протягом життя, рівень завершених самогубств коливався в межах 14–60% (Sublette M.E. et al., 2009).

Фахівці первинної ланки медичної допомоги (сімейних амбулаторій) повинні організувати виявлення пацієнтів із підвищеним ризиком суїциду на рівні громади (безпосередньо за місцем проживання та роботи), проводити моніторинг всіх пацієнтів із БАП у групах підвищеного суїцидального ризику, особливо тих, що мають депресивні чи змішані афективні епізоди. Хворих на БАП з ризиком самогубства необхідно терміново направляти до лікаря-спеціаліста (Tondo L. et al., 2003).

Зловживання алкоголем та/чи наркотичними речовинами у пацієнтів із БАП зумовлює додаткове підвищення ризику самогубства. У дослідженні випадків подвійної діагностики розладів залежності та БАП встановлена вища частота суїциду при БАП I порівняно з БАП II. У пацієнтів із залежністю від алкоголю суїцидальна поведінка мала місце на тлі високих показників агресії, змінених форм сп'яніння, тоді як вищі показники спроб самогубства у пацієнтів із залежністю від наркотичних речовин були асоційовані з високою імпульсивністю, ворожнечею та агресією при абстиненції. Більш ранній вік манифестації БАП підвищує імовірність того, що алкоголізація призведе до спроб самогубства та самоушкоджуючої поведінки. Терапевтичні стратегії у пацієнтів із БАП та немедичним вживанням психоактивних речовин, зловживанням алкоголем мають бути спрямовані не лише на афективні епізоди, а й на залежності. Ефективне лікування розладів, пов'язаних із вживанням речовин, має потенціал для зниження ризику суїцидальної та самоушкоджуючої поведінки у цих пацієнтів (Sublette M.E. et al., 2009).

Висновок

БАП — суттєвий тягар для пацієнтів, членів їх родин, медичних працівників та суспільства. Організація медико-соціальної допомоги хворим на БАП — складне завдання для всіх постачальників медичних послуг, у тому числі лікарів первинної ланки медичної допомоги (сімейних лікарів) та працівників системи охорони психічного здоров'я, що надають послуги на рівні громади (за місцем проживання, праці, навчання).

Підозра на БАП при здійсненні заходів по охороні психічного здоров'я на рівні громади підвищує імовірність успішної діагностики. Важливе значення має психоосвіта, спрямована на формування навичок виявляти ознаки маніакальних, гіпоманіакальних та депресивних епізодів.

Для успішної оцінки та лікування лікарі загальної практики — сімейної медицини мають знати особливості перебігу БАП. Насамперед вони мають виключити розлади, які можуть імітувати симптоми БАП, наприклад гіпо- або гіпертиреоз. Лікарі первинної ланки також мають діагностувати та забезпечити менеджмент, у межах компетенції, соматичних розладів, деякі з яких мають високий рівень коморбідності з БАП, зокрема метаболічного синдрому (ожиріння), цукрового діабету, серцево-судинних захворювань, гепатиту, мігрені, бронхіальної астми, захворювань щитоподібної залози, остеоартриту. Це може потребувати фізичного огляду пацієнта і лабораторних досліджень у межах компетенції лікаря загальної практики. Менеджмент коморбідних соматичних розладів при БАП, моніторинг побічних ефектів психофармакотерапії є специфічним для первинної ланки медичної допомоги завданням.

Діагностика розгорнутого маніакального епізоду в більшості випадків не викликає труднощів. Надання первинної медичної допомоги цим пацієнтам може обмежуватися невідкладним направленням до спеціалізованого психіатричного закладу у зв'язку із ризиком заподіяння шкоди собі чи іншим особам. Більшого обсягу допомоги на етапі первинної медичної допомоги потребують пацієнти із симптомами депресії. Після виключення підозри, що психічні розлади зумовлені соматичними захворюваннями, лікар загальної практики має провести диференційну діагностику між біполярною та рекурентною депресією. Усім пацієнтам із депресивними симптомами необхідно провести скринінг на наяв-

ність в анамнезі маніакальних або гіпоманіакальних симптомів. Використання спеціалізованих інструментаріїв MDQ та CIDI 3.0 має бути першим діагностичним кроком на етапі первинної медичної допомоги. Результати позитивного скринінгу мають бути підтверджені наступним клінічним інтерв'ю.

Для лікування при гострому афективному розладі та підтримувальній терапії після досягнення ремісії доступна низка фармакологічних і нефармакологічних засобів. Медичні працівники первинної ланки медичної допомоги (сімейні лікарі) мають бути в курсі профілів ефективності та безпеки кожного з цих засобів з метою найефективнішого їх застосування.

Невідповідність фармакотерапії БАП рекомендаціям, що спираються на принципи наукової доказовості, є важливою проблемою на етапі первинної медичної допомоги. Лікар первинної ланки має вжити заходів щодо дотримання хворим рекомендацій лікаря, зокрема схеми прийому лікарських засобів.

Другою проблемою, що ускладнює менеджмент БАП лікарями первинної практики, є висока поширеність коморбідних психічних розладів, зокрема тривожних та поведінкових розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю та психоактивних речовин. Доцільним є направлення цих пацієнтів для надання допомоги до лікарів-спеціалістів, проте надання допомоги на етапі первинної медичної допомоги також не варто недооцінювати. Має бути проведено скринінг наявних розладів психіки та поведінки, оцінювання перебігу БАП, попередня діагностика коморбідних розладів психіки. Важливою є психоосвітня допомога пацієнтам, які мають зрозуміти та прийняти проблему із психічним здоров'ям та необхідність лікування. Лікар первинної ланки в цій роботі має спиратися на експертну підтримку груп пацієнтів, які мають подібний досвід, інші сервіси громадських організацій, що надають послуги людям з особливими потребами, ресурси, доступні в інтернеті.

Фахівці первинної ланки медичної допомоги (сімейні лікарі) повинні організувати виявлення пацієнтів із підвищеним ризиком суїциду на рівні громади (безпосередньо за місцем проживання, роботи), проводити моніторинг всіх пацієнтів із БАП у групах підвищеного суїцидального ризику, особливо тих, які мають депресивні чи змішані афективні епізоди. Хворих на БАП зі встановленим ризиком самогубства необхідно направляти до лікаря-спеціаліста.

Список використаної літератури

- Александров А.А.** (2007) Биполярное аффективное расстройство: диагностика, клиника, течение, бремя болезни. Мед. новости, 12 (<http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=272>).
- Марценковский И.А., Бикшаева Я.Б.** (2009) Генерализованное тревожное и коморбидные психические расстройства. *НейроNews*, 8(19): 16–20.
- Марценковский И.А., Марценковская И.И.** (2015) Эпилепсия и коморбидные расстройства психики и поведения. *Укр. мед. часопис*, 4(108): 43–53 (<https://www.umj.com.ua/article/87148>).
- Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н.** (2012) Проблемы диагностики и терапии биполярной депрессии: от доказательных научных исследований к клиническим рекомендациям. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). С.Н. Мосолов (ред.). Социально-политическая мысль, Москва, 1080 с.
- Amit V.H., Weizman A.** (2012) Antidepressant treatment for acute bipolar depression: an update. *Depress Res. Treat.*, 684725.
- BALANCE investigators and collaborators, Geddes J.R., Goodwin G.M. et al.** (2010) Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet*, 375(9712): 385–395.
- Baldessarini R.J., Salvatore P., Khalsa H.M. et al.** (2010) Morbidity in 303 first-episode bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord.*, 12(3): 264–270.
- Benazzi F.** (2007) Bipolar II disorder: epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*, 21(9): 727–740.
- Bowden C.L., Brugger A.M., Swann A.C. et al.** (1994) Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA*, 271(12): 918–924.
- Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., Macfadden W. et al.** (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am. J. Psychiatry*, 162(7): 1351–1360.
- Cerimele J.M., Chwastiak L.A., Chan Y.F. et al.** (2013) The presentation, recognition and management of bipolar depression in primary care. *J. Gen. Intern. Med.*, 28(12): 1648–1656.
- Chen C.H., Lin S.K.** (2012) Carbamazepine treatment of bipolar disorder: a retrospective evaluation of naturalistic long-term outcomes. *BMC Psychiatry*, 12: 47.

- Chen Y.W., Dilsaver S.C.** (1996) Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other Axis I disorders. *Biol. Psychiatry*, 39(10): 896–899.
- Colom F., Vieta E., Sánchez-Moreno J. et al.** (2009) Psychoeducation for bipolar II disorder: an exploratory, 5-year outcome subanalysis. *J. Affect. Disord.*, 112(1–3): 30–35.
- Connolly K.R., Thase M.E.** (2011) The clinical management of bipolar disorder: a review of evidence-based guidelines. *Prim. Care Companion. CNS Disord.*, 13(4): pii.
- Derry S., Moore R.A.** (2007) Atypical antipsychotics in bipolar disorder: systematic review of randomised trials. *BMC Psychiatry*, 7: 40.
- Devulapalli K.K., Ignacio R.V., Weiden P. et al.** (2010) Why do persons with bipolar disorder stop their medication? *Psychopharmacol. Bull.*, 43(3): 5–14.
- Dodd S., Berk M.** (2004) The pharmacology of bipolar disorder during pregnancy and breastfeeding. *Expert Opin. Drug Saf.*, 3(3): 221–229.
- Evans D.L., Charney D.S., Lewis L. et al.** (2005) Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol. Psychiatry*, 58(3): 175–189.
- Forty L., Ulanova A., Jones L. et al.** (2014) Comorbid medical illness in bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry*, 205(6): 465–472.
- Fountoulakis K.N., Yatham L., Grunze H. et al.** (2017a) The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 2: Review, Grading of the Evidence, and a Precise Algorithm. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 20(2): 121–179.
- Fountoulakis K.N., Young A., Yatham L. et al.** (2017b) The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 1: Background and Methods of the Development of Guidelines. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 20(2): 98–120.
- Frank E., Kupfer D.J., Thase M.E. et al.** (2005) Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62(9): 996–1004.
- Frank E., Swartz H.A., Boland E.** (2007) Interpersonal and social rhythm therapy: an intervention addressing rhythm dysregulation in bipolar disorder. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 9(3): 325–332.
- Freeman M.P., Freeman S.A., McElroy S.L.** (2002) The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues. *J. Affect. Disord.*, 68(1): 1–23.
- Frye M.A., Ketter T.A., Kimbrell T.A. et al.** (2000) A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 20(6): 607–614.
- Gaynes B.N., DeVeaugh-Geiss J., Weir S. et al.** (2010) Feasibility and diagnostic validity of the M-3 checklist: a brief, self-rated screen for depressive, bipolar, anxiety, and post-traumatic stress disorders in primary care. *Ann. Fam. Med.*, 8(2): 160–169.
- Geddes J., Miklowitz D.J.** (2013) Treatment of bipolar disorder. *Lancet*, 381(9878): 1672–1682.
- Geddes J.R., Burgess S., Hawton K. et al.** (2004) Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Psychiatry*, 161(2): 217–222.
- Geddes J.R., Calabrese J.R., Goodwin G.M.** (2009) Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br. J. Psychiatry*, 194(1): 4–9.
- Geddes J.R., Miklowitz D.J.** (2013) Treatment of bipolar disorder. *Lancet*, 381(9878): 1672–1682.
- Goldberg J.F.** (2010) Differential diagnosis of bipolar disorder. *CNS Spectr.*, 15(2 Suppl. 3): 4–7.
- Grant B.F., Stinson F.S., Hasin D.S. et al.** (2005) Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J. Clin. Psychiatry*, 66(10): 1205–1215.
- Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M. et al.** (2009) The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J. Biol. Psychiatry*, 10(2): 85–116.
- Hassan M., Lage M.J.** (2009) Risk of rehospitalization among bipolar disorder patients who are nonadherent to antipsychotic therapy after hospital discharge. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 66(4): 358–365.
- Hirschfeld R.M., Williams J.B., Spitzer R.L. et al.** (2000) Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am. J. Psychiatry*, 157(11): 1873–1875.
- Hirschfeld R.M.A., Bowden Ch.L., Gitlin M.J. et al.** (2002) Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (http://dbsanca.org/docs/APA_Bipolar_Guidelines.1783155.pdf).
- Hirschfeld R.M.A., Bowden Ch.L., Gitlin M.J. et al.** (2002) Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (http://dbsanca.org/docs/APA_Bipolar_Guidelines.1783155.pdf).
- Hoyle S., Elliott L., Comer L.** (2015) Available screening tools for adults suffering from bipolar affective disorder in primary care: An integrative literature review. *J. Am. Assoc. Nurse Pract.*, 27(5): 280–289.
- Jones S., Mulligan L.D., Law H. et al.** (2012) A randomised controlled trial of recovery focused CBT for individuals with early bipolar disorder. *BMC Psychiatry*, 12: 204.
- Kardas P., Lewek P., Matyjaszczyk M.** (2013) Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front. Pharmacol.*, 4: 91.
- Kelly T., Douglas L., Denmark L. et al.** (2013) The high prevalence of obstructive sleep apnea among patients with bipolar disorders. *J. Affect. Disord.*, 151(1): 54–58.
- Kessing L.V., Hellmund G., Geddes J.R. et al.** (2011) Valproate v. lithium in the treatment of bipolar disorder in clinical practice: observational nationwide register-based cohort study. *Br. J. Psychiatry*, 199(1): 57–63.
- Kessler R.C., Üstün T.B.** (2004) The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int. J. Methods Psychiatr. Res.*, 13(2): 93–121.
- Khan A., Fuccett J., Morrison S., Brown W.A.** (2013) Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder, anxiety disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder participating in psychopharmacology clinical trials. *JAMA Psychiatry*, 70(10): 1091–1099.
- Kilbourne A.M., Cornelius J.R., Han X. et al.** (2004) Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar. Disord.*, 6(5): 368–373.
- Krishnan K.R.** (2005) Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom. Med.*, 67(1): 1–8.
- Kupfer D.J.** (2005) The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA*, 293(20): 2528–2530.
- Laakso L.J.** (2012) Motivational interviewing: addressing ambivalence to improve medication adherence in patients with bipolar disorder. *Issues Ment. Health Nurs.*, 33(1): 8–14.
- Law K.H., Chang E.Y., Rajagopalan K., Knoth R.L.** (2006) The effect of medication adherence on health care utilization in bipolar disorder. *Manag. Care Interface*, 19(9): 41–46.
- Loebel A., Cucchiaro J., Silva R. et al.** (2014a) Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry*, 171(2): 169–177.
- Loebel A., Cucchiaro J., Silva R. et al.** (2014b) Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry*, 171(2): 160–168.
- Manning J.S.** (2010) Tools to improve differential diagnosis of bipolar disorder in primary care. *Prim. Care Companion. J. Clin. Psychiatry*, 12(Suppl. 1): 17–22.
- Martinez J.M., Russell J.M., Hirschfeld R.M.** (1998) Tolerability of oral loading of divalproex sodium in the treatment of acute mania. *Depress. Anxiety*, 7(2): 83–86.
- McCormick U., Murray B., McNew B.** (2015) Diagnosis and treatment of patients with bipolar disorder: A review for advanced practice nurses. *J. Am. Assoc. Nurse Pract.*, 27(9): 530–542.
- McKenna K., Koren G., Tetelbaum M. et al.** (2005) Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J. Clin. Psychiatry*, 66(4): 444–449.
- National Collaborating Centre for Mental Health (UK)** (2006) Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55364/>).
- Nierenberg A.A., Friedman E.S., Bowden C.L. et al.** (2013) Lithium treatment moderate-dose use study (LiTMUS) for bipolar disorder: a randomized comparative effectiveness trial of optimized personalized treatment with and without lithium. *Am. J. Psychiatry*, 170(1): 102–110.
- Pacchiarotti I., Bond D.J., Baldessarini R.J. et al.** (2013) The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am. J. Psychiatry*, 170(11): 1249–1262.
- Price L.H., Heninger G.R.** (1994) Lithium in the treatment of mood disorders. *N. Engl. J. Med.*, 331(9): 591–598.
- Rascati K.L., Richards K.M., Ott C.A. et al.** (2011) Adherence, persistence of use, and costs associated with second-generation antipsychotics for bipolar disorder. *Psychiatr. Serv.*, 62(9): 1032–1040.
- Regier D.A., Kuhl E.A., Kupfer D.J.** (2013) The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry*, 12(2): 92–98.
- Reinases M., Colom F., Sánchez-Moreno J. et al.** (2008) Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord.*, 10(4): 511–519.
- Rzhetsky A., Wajngurt D., Park N., Zheng T.** (2007) Probing genetic overlap among complex human phenotypes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104(28): 11694–11699.
- Sasdeli A., Lia L., Luciano C.C. et al.** (2013) Screening for Bipolar Disorder Symptoms in Depressed Primary Care Attenders: Comparison between Mood Disorder Questionnaire and Hypomania Checklist (HCL-32). *Psychiatry J.*, 2013: 548349.
- Scott J., Colom F., Vieta E.** (2007) A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 10(11): 123–129.

- Scott J., Etain B.** (2011) Which psychosocial interventions in bipolar depression? *Encephale*, 37 Suppl. 3: S214–S217.
- Sidor M.M., Macqueen G.M.** (2011) Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry*, 72(2): 156–167.
- Soreca I., Levenson J., Lotz M. et al.** (2012) Sleep apnea risk and clinical correlates in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.*, 14(6): 672–676.
- Sublette M.E., Carballo J.J., Moreno C. et al.** (2009) Substance use disorders and suicide attempts in bipolar subtypes. *J. Psychiatr. Res.*, 43(3): 230–238.
- Suppes T., Datto C., Minkwitz M. et al.** (2010) Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J. Affect. Disord.*, 121(1–2): 106–115.
- Tatum W.O.** (2006) Use of antiepileptic drugs in pregnancy. *Expert. Rev. Neurother.*, 6(7): 1077–1086.
- Thase M.E., Macfadden W., Weisler R.H. et al.; BOLDER II Study Group** (2006) Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J. Clin. Psychopharmacol.*, 26(6): 600–609.
- Tohen M.** (2017) Treatment Guidelines in Bipolar Disorders and the Importance of Proper Clinical Trial Design. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 20(2): 95–97.
- Tohen M., Vieta E., Calabrese J. et al.** (2003) Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 60(11): 1079–1088.
- Tondo L., Baldessarini R.J., Vázquez G. et al.** (2013) Clinical responses to antidepressants among 1036 acutely depressed patients with bipolar or unipolar major affective disorders. *Acta Psychiatr. Scand.*, 127(5): 355–364.
- Tondo L., Isacson G., Baldessarini R.** (2003) Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs*, 17(7): 491–511.
- Valente S.M., Kennedy B.L.** (2010) End the bipolar tug-of-war. *Nurse Pract.*, 35(2): 36–45.
- Vázquez G., Tondo L., Baldessarini R.J.** (2011) Comparison of antidepressant responses in patients with bipolar vs. unipolar depression: a meta-analytic review. *Pharmacopsychiatry*, 44(1): 21–26.
- Vieta E., Goikolea J.M.** (2005) Atypical antipsychotics: newer options for mania and maintenance therapy. *Bipolar. Disord.*, 7 Suppl. 4: 21–33.
- Vieta E., Günther O., Locklear J. et al.** (2011) Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 14(8): 1029–1049.
- Vieta E., Valenti M.** (2013) Pharmacological management of bipolar depression: acute treatment, maintenance, and prophylaxis. *CNS Drugs*, 27(7): 515–529.
- Weisler R.H., Kalali A.H., Ketter T.A.; SPD417 Study Group** (2004) A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J. Clin. Psychiatry*, 65(4): 478–484.
- Weisler R.H., Keck P.E.Jr., Swann A.C. et al.; SPD417 Study Group** (2005) Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry*, 66(3): 323–330.
- Woo Y.S., Bahk W.M., Chung M.Y. et al.** (2011) Aripiprazole plus divalproex for recently manic or mixed patients with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind maintenance trial. *Hum. Psychopharmacol.*, 26(8): 543–553.
- Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V. et al.** (2013) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar. Disord.*, 15(1): 1–44.
- Zolnierek K.B., Dimatteo M.R.** (2009) Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Med. Care*, 47(8): 826–834. □

Одержано 02.04.2018
UA-PSYC-PIM-042018-002