

Сравнительное исследование терапии депрессии у женщин и мужчин, страдающих биполярным аффективным расстройством

Тювина Н.А., Столярова А.Е., Балабанова В.В., Бунькова К.М., Ефремова Е.Н.

Кафедра психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

Цель исследования — сравнительное изучение эффективности терапии депрессии в структуре биполярного аффективного расстройства (БАР) с включением и без включения антидепрессантов в схему лечения с учетом гендерной принадлежности пациентов.

Пациенты и методы. Клиническим и клинико-катамнестическим методами были обследованы 100 больных БАР (F31.3–F31.5 по МКБ-10), из них 50 женщин в возрасте 33,0 [23,0; 50,2] года и 50 мужчин в возрасте 37,5 [29,5; 47,2] года. Для лечения депрессии использовали различные комбинации антидепрессантов, нормотимиков, нейролептиков. Было проведено сравнение эффективности терапии между подгруппами мужчин и женщин, получавших и не получавших антидепрессанты. Состояние больных оценивали с помощью специально разработанной карты клинического обследования, а также с применением психометрических шкал: Шкалы оценки депрессии Монтгомери–Асберг (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS), Шкалы общего клинического впечатления, тяжесть болезни (Clinical Global Impression – Severity of illness, CGI-S), Шкалы общего клинического впечатления, улучшение (Clinical Global Impression – Improvement, CGI-I) в начале исследования и в конце 1, 2, 4, 6-й недель терапии (или при выписке).

Результаты и обсуждение. Отмечена тенденция к более медленному улучшению состояния у женщин по сравнению с мужчинами. Однако в подгруппах и мужчин, и женщин, получавших лечение антидепрессантами, отмечены наибольшая редукция баллов по MADRS, более высокая частота улучшения и достижения ремиссии по шкалам CGI-I, CGI-S по сравнению с пациентами, не получавшими антидепрессанты. С учетом типа БАР транзиторные симптомы противоположного полюса на фоне лечения антидепрессантами отмечались у 24,7% пациентов обоих полов при БАР первого типа (БАР I) и у 16,8% — при БАР второго типа (БАР II). При БАР I полученные различия между группами мужчин и женщин не достигли уровня статистической значимости, в то время как при БАР II преобладали женщины (22,5% по сравнению с 7,8% мужчин). Не было получено значимых различий доли случаев инверсии аффекта при использовании трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотинина и норадреналина в двух группах (21; 16,7; 16,7% у мужчин и 28; 21,8; 12,5% у женщин соответственно). Оценка длительности инверсии позволила установить, что у женщин значимо чаще наблюдалось укорочение периодов между фазами (42% по сравнению с 22% у мужчин).

В ряде случаев при тяжелой депрессии и неэффективности терапии препаратами первой линии (антиконвульсантами и атипичными нейролептиками) назначение антидепрессантов повышает эффективность лечения. Однако при решении этого вопроса необходимо учитывать совокупность факторов, таких как тип и вариант течения БАР, тяжесть депрессии, инверсия аффекта в анамнезе на фоне терапии, гендерную принадлежность.

Заключение. Решение о допустимых дозах и длительности лечения антидепрессантами требует динамического наблюдения за пациентом в целях своевременной отмены препарата и снижения риска инверсии фазы и укорочения ремиссии.

Ключевые слова: депрессия; биполярное аффективное расстройство; психофармакотерапия; антидепрессанты; инверсия аффекта; интермиссия.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Столярова АЕ, Балабанова ВВ и др. Сравнительное исследование терапии депрессии у женщин и мужчин, страдающих биполярным аффективным расстройством. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):59–66. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-59-66

Depression treatment in women and men with bipolar affective disorder: a comparative study

Tyuvina N.A., Stolyarova A.E., Balabanova V.V., Bunkova K.M., Efremova E.N.

*Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021, Russia*

Objective: to compare depression treatment efficacy with and without antidepressants (ADs) in men and women with bipolar affective disorder (BAD).

Patients and methods. We enrolled 100 patients with BAD (F31.3–F31.5 according to ICD-10), including 50 women aged 33.0 [23.0; 50.2] years and 50 men aged 37.5 [29.5; 47.2] years using prospective and retrospective methods. Various antidepressants, normothymics, antipsychotics combinations were used to treat depression. We performed a comparative analysis of treatment efficacy with and without antidepressants

in men and women subgroups. Clinical assessment at the baseline and the end of 1, 2, 4, 6-th week of therapy (or at discharge) included a specially developed clinical examination chart and the following psychometric scales: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Clinical Global Impression – Severity of illness (CGI-S), Clinical Global Impression – Improvement (CGI-I).

Results and discussion. Women tended to have a slower improvement in the condition compared to men. Maximum reduction in MADRS score and a CGI-I, CGI-S higher frequency of clinical improvement and remission was observed in men and women who did not receive antidepressants than patients who did not receive antidepressants. When BAD type was included in the analysis, in patients treated with antidepressants, transient symptoms of the opposite pole occurred in 24.7% of patients of both sexes with bipolar affective I disorder (BAD I) and in 16.8% with bipolar affective II disorder (BAD II). There were no significant gender differences in patients with BAD I, while women predominated in BAD II group (22.5% compared to 7.8% men). No significant treatment-emergent affective switch was observed with tricyclic antidepressants and selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors in both groups (21; 16.7; 16.7% in men and 28; 21.8; 12.5% in women, respectively). The assessment of intermission revealed that women were significantly more likely to have shorter periods between phases (42% compared to 22% in men). In addition, women were significantly more likely to have shorter periods between phases (42% compared to 22% in men) when the intermission duration was included in the analysis.

In some patients with severe depression and ineffective first-line therapy (anticonvulsants and atypical antipsychotics), antidepressants prescription can increase treatment effectiveness. However, several factors should be considered, such as BAD type and variant, depression severity, treatment-emergent affective switch in history, and gender.

Conclusion. A decision about antidepressants' dosage and treatment duration requires a dynamic follow-up of the patient in order to discontinue the antidepressants as fast as possible and decrease the risk of treatment-emergent affective switch and shortening of remission period.

Keywords: depression; bipolar affective disorder; psychopharmacotherapy; antidepressants; treatment-emergent affective switch; intermission.

Contact: Nina Arkadievna Tyuvina; natuvina@yandex.ru

For reference: Tyuvina NA, Stolyarova AE, Balabanova VV, et al. Comparative study of depression treatment in women and men with bipolar affective disorder. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):59–66. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-59-66

Наличие в структуре одного заболевания двух полярных фаз имеет большое значение для определения тактики лечения пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР). Подходы к терапии депрессий в структуре БАР существенно отличаются от лечения депрессивного синдрома в рамках других нозологий.

Одной из главных целей лечения депрессии при БАР, наряду с быстрым купированием симптоматики и предотвращением суицидальных попыток, является уменьшение риска инверсии фазы [1, 2]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что назначение антидепрессантов пациентам с БАР существенно увеличивает этот риск, приводит к укорочению ремиссии и, как следствие, развитию неблагоприятных форм течения (континуальной, быстроциклической) [3].

Фармакологические механизмы развития индуцированной антидепрессантами мании все еще остаются недостаточно изученными. Значительная роль отводится холинергической системе, что также может объяснить высокий риск инверсии при использовании таких трициклических антидепрессантов (ТЦА), как амитриптилин, имипрамин и кломипрамин [4]. Несмотря на то что основным механизмом индуцированной антидепрессантами мании считается антихолинергический эффект, присущий ТЦА, нельзя исключать роль других медиаторных систем (катехоламинергических, серотонинергических и дофаминергических) и, следовательно, вероятность инверсии аффекта на фоне приема антидепрессантов других групп [5–8].

Ряд современных клинических рекомендаций исключают использование любых антидепрессантов в качестве препаратов первой линии, но при неэффективности терапии антиконвульсантами и атипичными антипсихотиками допускается назначение отдельных антидепрессантов [9–14].

Среди отечественных и зарубежных авторов имеется и другая точка зрения: включение антидепрессантов в схему купирующей терапии необходимо и имеет ряд преимуществ: ускоряет процесс выхода из депрессивной фазы и значительно повышает эффективность лечения, особенно при коморбидных тревожных и личностных расстройствах [1, 15, 16]. При этом предпочтение отдается препаратам из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [17].

Таким образом, если в случае рекуррентной депрессии необходимость использования антидепрессантов не подвергается сомнению, то их применение у пациентов с БАР по-прежнему является одним из наиболее дискуссионных вопросов.

Начиная с конца прошлого столетия все больший интерес проявляется также к изучению гендерных особенностей лечения депрессий.

Более низкая скорость почечной фильтрации и печеночного метаболизма, более высокий по сравнению с мужчинами процент жировой ткани и в то же время меньшая масса тела приводят к более высокому уровню концентрации и удлинению периода полувыведения препаратов у женщин. Эти фармакокинетические особенности могут объяснить лучшую эффективность антидепрессивной терапии у женщин и возможность использования более низких доз антидепрессантов [18–20].

Цель настоящего исследования – сравнительное изучение эффективности терапии депрессии в структуре БАР с включением и без включения антидепрессантов в схему лечения и с учетом гендерной принадлежности больных.

Пациенты и методы. Исследование проводилось в период с 2018 по 2020 г. в амбулаторных и стационарных условиях Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Сеченовского Университета.

Критерии включения: текущий депрессивный эпизод в рамках БАР; наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; отсутствие декомпенсированной тяжелой соматической патологии.

Критерии исключения: депрессивное состояние в рамках других нозологий (рекуррентное депрессивное расстройство, депрессии при шизофрении, органические и соматогенные депрессии, реактивные депрессивные состояния); нежелание или неспособность пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании; беременность, кормление грудью.

Клиническим и клинико-катамнестическим методом были обследованы 100 больных БАР (F31.3–F31.5 по МКБ-10), из них 50 женщин в возрасте 33,0 [23,0; 50,2] года и 50 мужчин в возрасте 37,5 [29,5; 47,2] года.

Для лечения депрессии использовали различные психотропные средства и их сочетания по усмотрению лечащего врача (табл. 1 и 2).

Состояние больных оценивали с помощью специально разработанной карты клинического обследования, а также с использованием психометрических шкал: Шкалы оценки депрессии Монтгомери–Асберг (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS), Шкалы общего клинического впечатления, тяжесть болезни (Clinical Global Impression – Severity of illness, CGI-S), Шкала общего клинического впечатления, улучшение (Clinical Global Impression – Improvement, CGI-I) в начале исследования и в конце 1, 2, 4, 6-й недель терапии (или при выписке).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакетов программ Statistica 10 и SAS JMP 11. Для проверки нормальности распределения использовался критерий Колмогорова–Смирнова. Сравнение двух групп по количественным шкалам проводилось на основе непараметрического критерия Манна–Уитни и параметрического t-критерия Стьюдента. Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса и критерием Фишера. Качественные признаки представлены в виде абсолютных и от-

носительных (%) показателей. Количественные признаки описывались с помощью медианы (Me) и квартилей [25-го; 75-го перцентилей], среднего значения и среднеквадратичного отклонения. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05.

Результаты. Динамика и эффективность лечения. Для оценки эффективности проводимого лечения мужчины и женщины были разделены на подгруппы: принимавших и не принимавших антидепрессанты.

Таблица 2. *Препараты и дозы, применяемые в исследовании*

Table 2. *Medications and their dosages used in the study*

Препарат	Дозы, мг
<i>Антидепрессанты</i>	
СИОЗС:	
флуоксетин	20–40
пароксетин	20–40
эсциталопрам/циталопрам	10–20/20–40
сертралин	100–150
флувоксамин	100–200
СИОЗСН:	
венлафаксин	74–225
дулоксетин	60–120
ТЦА:	
амитриптилин	50–150
кломипрамин	50–250
имипрамин	100–200
мапротилин	25–150
пипофезин	100–150
ИМАО:	
пирлиндол	100–200
АИОЗС:	
тразодон	50–250
НаССА:	
миртазапин	30–60
миансерин	30–60
Мелатонинергические антидепрессанты:	
агомелатин	25–50

<i>Нормотимики</i>	
Вальпроевая кислота	300–1200
Соли лития	300–1200
Карbamазепин	200–400
Ламотриджин	50–200
<i>Нейролептики</i>	
Кветиапин	100–400
Оланзапин	5–15
Арипипразол	5–15

Примечание. ИМАО — ингибиторы моноаминоксидазы; АИОЗС — антагонисты/ингибиторы обратного захвата серотонина; НаССА — норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты.

Таблица 1. *Схемы лечения депрессивного эпизода, n (%)*

Table 1. *Depressive episode treatment algorithm, n (%)*

Комбинации	Мужчины (n=50)	Женщины (n=50)
Антидепрессант	3 (6)	2 (4)
Нейролептик	1 (2)	3 (6)
Нормотимик	6 (12)	6 (12)
Антидепрессант + нейролептик	3 (6)	6 (12)
Антидепрессант + нормотимик*	27 (54)	17 (34)
Нормотимик + нейролептик	4 (8)	8 (16)
Антидепрессант + нейролептик + нормотимик	6 (12)	8 (16)

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: * — $p < 0,05$.

Исходный балл по MADRS в подгруппах мужчин и женщин, принимавших антидепрессанты, составил 32 [26,0; 38,0] и 28 [24,0; 28,0] соответственно; среди не принимавших антидепрессанты — 24 [21,0; 29,0] у мужчин и 26 [24,0; 32,0] у женщин. Таким образом, в подгруппах принимавших антидепрессанты тяжелая депрессия достоверно чаще регистрировалась у мужчин по сравнению с женщинами ($p < 0,05$), а в подгруппах не принимавших антидепрессанты исходный балл по MADRS был выше у женщин по сравнению с мужчинами ($p < 0,01$).

Основаниями для назначения антидепрессантов служили тяжесть депрессии, отсутствие положительной динамики или ухудшение состояния на фоне терапии нормотимиками, нейролептиками или их комбинацией, начало приема пациентом антидепрессантов до поступления в стационар с положительным эффектом.

Динамика тяжести депрессии с учетом баллов по MADRS в группах мужчин и женщин представлена на рис. 1.

В подгруппе мужчин, получавших антидепрессанты, изначально балл по MADRS был выше, чем среди мужчин, не получавших антидепрессанты ($p < 0,01$). Редукция депрессивной симптоматики по MADRS в конце стационарного лечения в подгруппе мужчин, получавших антидепрессанты, составила 68,8%, в подгруппе не получавших антидепрессанты — 53,0%, различия статистически значимы ($p < 0,001$).

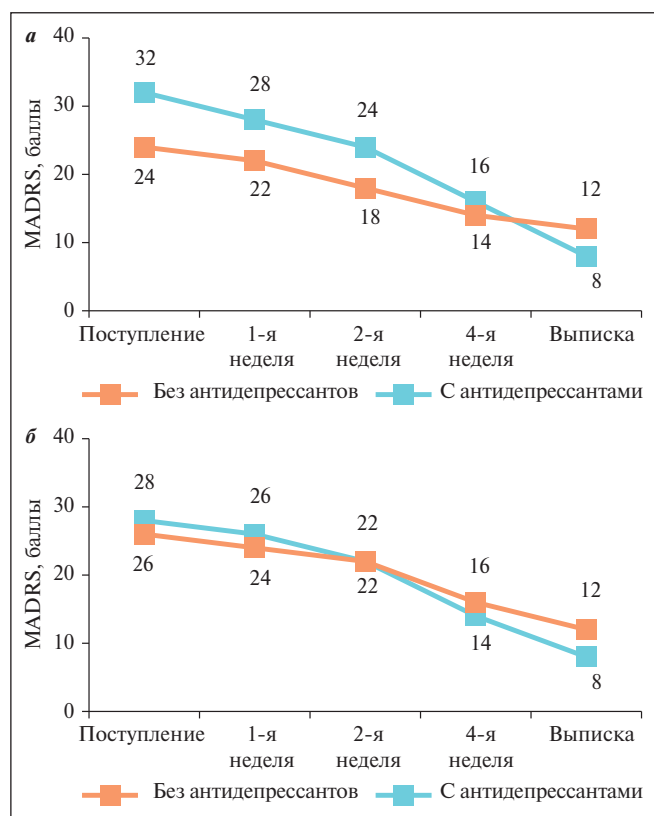


Рис. 1. Динамика состояния по шкале MADRS у мужчин (а) и у женщин (б)

Fig. 1. MADRS dynamics in men (a) and women (b)

Эти результаты подтверждаются динамикой показателей по шкалам CGI-S и CGI-I. «Очень значительного» и «значительного улучшения» удалось достичь в 82,1% случаев в подгруппе получавших антидепрессанты, что на 45,7% больше, чем в подгруппе не получавших антидепрессанты; различия статистически значимы ($p < 0,05$; рис. 2, а).

В подгруппе получавших антидепрессанты к концу 6-й недели отмечалась самая высокая частота достижения ремиссии — у 53,8% пациентов, по сравнению с 18,2% в подгруппе не получавших антидепрессанты ($p < 0,05$; рис. 2, б).

В подгруппах женщин редукция баллов по шкале MADRS (см. рис. 1, б) в конце лечения составила: у пациенток, получавших антидепрессанты, — 68,8%, у не получавших антидепрессанты — 58,4%; различия статистически значимы ($p < 0,01$).

«Очень значительного» и «значительного улучшения» удалось достичь в 78,8% случаев в подгруппе женщин, принимавших антидепрессанты, что на 20% больше, чем в подгруппе не получавших антидепрессанты ($p < 0,05$; рис. 3, а).

В подгруппе пациенток, получавших антидепрессанты, отмечался самый высокий процент достижения ремиссии — 63,6%, по сравнению с 29,4% в подгруппе не получавших антидепрессанты ($p < 0,05$; рис. 3, б).

Инверсия аффекта. Был проведен анализ 149 и 168 депрессивных эпизодов у мужчин и женщин соответственно, в том числе катamnестически (по данным выписных эпи-

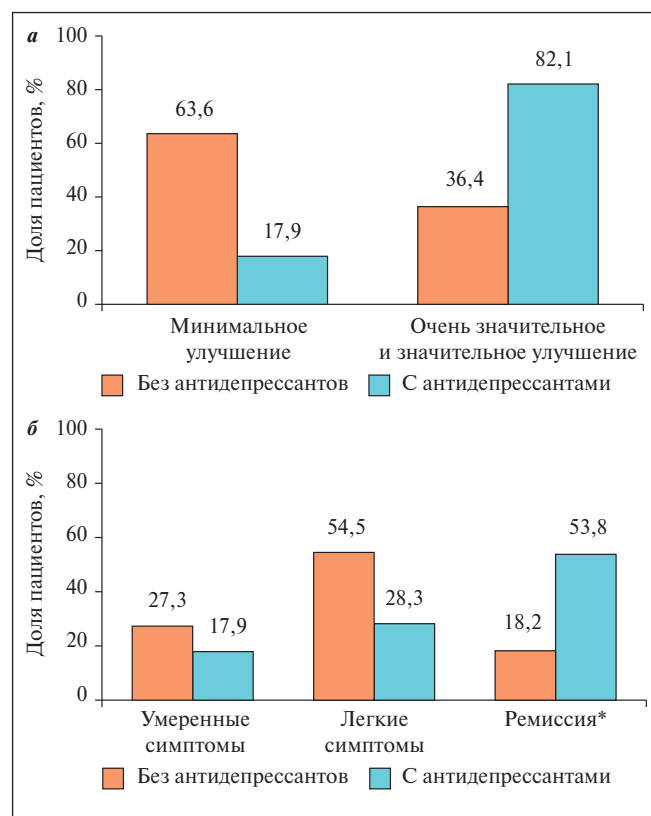


Рис. 2. Оценка состояния по шкалам CGI-I (а) и CGI-S (б) у мужчин в конце 6-й недели терапии, %

Fig. 2. CGI-I (a) and CGI-S (b) scores in men at the 6th week of therapy, %

кризов). В 89,3% случаев у мужчин и в 86,3% — у женщин при лечении текущего депрессивного эпизода использовались антидепрессанты ($p>0,05$). В соответствии с механизмом действия антидепрессанты были объединены в следующие группы (табл. 3).

ТЦА чаще назначались мужчинам, СИОЗС — женщинам, хотя различия не достигли уровня статистической значимости. СИОЗСН значимо чаще ($p<0,05$) применялись у мужчин.

Транзиторные симптомы противоположного полюса в анамнезе наблюдались в 15,8% случаев использования антидепрессантов у мужчин и в 22,0% — у женщин ($p>0,05$; табл. 4).

С учетом типа БАР из числа эпизодов с использованием антидепрессантов инверсия отмечалась в 24,7% случаев при БАР I и в 16,8% — при БАР II ($p>0,05$).

При БАР I инверсия отмечалась в 26,8% случаев у мужчин и в 20,0% — у женщин ($p>0,05$). При БАР II вероятность инверсии аффекта была значимо выше у женщин ($p<0,05$).

На фоне терапии СИОЗС смена фазы наблюдалась у 16,7% мужчин и у 21,8% женщин, ТЦА — у 21% мужчин и у 28% женщин, СИОЗСН — у 16,7% мужчин и у 12,5% женщин ($p>0,05$). В группах пациентов, принимавших другие антидепрессанты (НаССА, мелатонинергический антидепрессант агомелатин, ИМАО, АИОЗС), было недостаточное количество наблюдений.

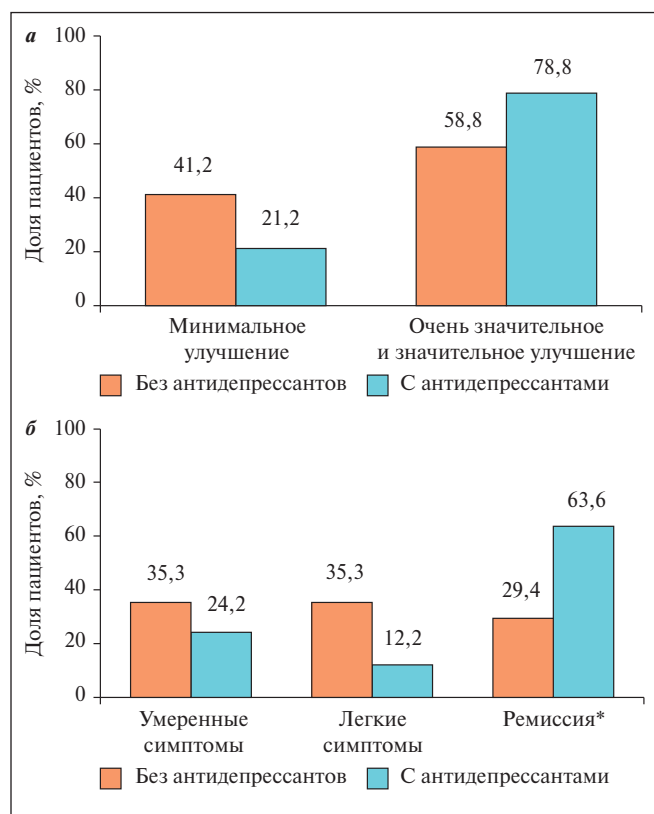


Рис. 3. Оценка состояния по шкалам CGI-I (а) и CGI-S (б) у женщин в конце 6-й недели терапии

Fig. 3. CGI-I (a) and CGI-S (b) scores in women at the 6th week of therapy

Оценка интермиссии. Гендерные различия в характере течения заболевания оценивались по длительности интермиссии с учетом катamnестических данных пациентов.

В качестве поддерживающей терапии в обеих группах с высокой частотой использовался вальпроат натрия. Кроме того, мужчинам достоверно чаще назначали ламотриджин и литий, женщинам — карбамазепин и оланзапин.

Приверженность поддерживающей терапии наблюдалась у 64% мужчин и 68% женщин (табл. 5).

Существенных различий между мужчинами и женщинами в продолжительности первой интермиссии (после первой перенесенной фазы) не обнаружилось ($p>0,05$). В дальнейшем отмечалась тенденция к сокращению длительности интермиссии в обеих группах, однако у женщин средняя продолжительность интермиссии, как и длительность последней перед текущей госпитализацией интермиссии, была меньше, чем у мужчин ($p>0,05$).

В целом у женщин достоверно чаще наблюдалось укорочение интермиссии — 42% случаев (у мужчин — 22%; $p<0,05$).

Обсуждение. В нашем исследовании отмечена тенденция к более медленной динамике улучшения состояния в группе женщин по сравнению с мужчинами, особенно в первые 4 нед лечения.

Это может быть связано с различием в терапевтическом ответе на разные группы антидепрессантов. Так, в исследовании S. Kornstein и соавт. [20] у женщин при лечении ТЦА отмечался более медленный ответ по сравнению с мужчинами, в то время как при терапии препаратами из группы СИОЗС женщины быстрее достигали клинического улучшения. Было сделано предположение о влиянии женских половых гормонов на фармакодинамику антидепрессантов в плане стимуляции ими действия СИОЗС и ингибирования активности ТЦА [21].

Не было получено достоверных различий в приверженности терапии после выписки из стационара. По данным K. Kriegshauser и соавт. [22], для женщин большее значение в отношении комплаенса имеет поддержка близких, именно поэтому их важно вовлекать в процесс терапии.

Таблица 3.

Table 3.

Группы препаратов в исследовании
Drug classes prescribed in the study
(number of courses)

Препараты	Количество курсов, n (%)	
	мужчины	женщины
СИОЗС	48 (32,2)	55 (37,9)
ТЦА	38 (25,5)	57 (39,3)
СИОЗСН*	24 (16,1)	15 (10,3)
НаССА	11 (7,4)	5 (3,4)
Мелатонинергические антидепрессанты	7 (5,4)	5 (3,4)
ИМАО	2 (1,3)	6 (4,1)
АИОЗС	3 (2)	2 (1,3)

Примечание. СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Из побочных эффектов для женщин оказалось значимым увеличение массы тела, а для мужчин — затруднение мочеиспускания, сексуальные дисфункции, что также стоит учитывать при выборе препаратов.

По данным литературы, к факторам, ассоциированным с высоким риском инверсии фазы, относят молодой возраст, БАР I, быстроциклическое течение заболевания, злоупотребление психоактивными веществами, смешанное состояние и аналогичный ответ на терапию антидепрессантами в анамнезе [23–25].

В нашем исследовании у пациентов с БАР I действительно в 1,7 раза чаще в анамнезе отмечалась инверсия аффекта. Корреляций между инверсией аффекта в анамнезе, быстроциклическим течением и злоупотреблением психоактивными веществами получено не было.

При БАР II риск инверсии аффекта оказался выше у женщин, что согласуется с имеющимися в литературе данными [5, 6, 25]. Ряд авторов также связывают феномен ин-

версии аффекта преимущественно с более легким течением депрессии [25].

Несмотря на многочисленные данные о высоком риске инверсии аффекта при использовании ТЦА (до 30% случаев), в нашем исследовании не было получено достоверных различий между группами препаратов, на фоне использования которых отмечалось возникновение мании (гипомании), при условии сопоставимого количества назначений антидепрессантов этих групп [3].

В клинической практике бывает трудно отличить аутохтонную смену фаз от связанной с приемом антидепрессантов [26]. Это подтверждается данными целого ряда исследований, в результате которых установлено, что риск возникновения мании одинаков и составляет около 30% для пациентов с БАР, получавших и не получавших лечение [27–30]. В нашем исследовании, поскольку все пациенты принимали препараты, появление симптомов противоположного полюса оценивалось как инверсия аффекта.

Другая точка зрения связывает риск инверсии с используемыми дозами и длительностью приема антидепрессантов [1]. После купирования депрессивного эпизода некоторые авторы рекомендуют сократить прием антидепрессантов до 6–12 нед, а при быстроциклическом течении — до 2 нед [28].

В соответствии с клиническими рекомендациями разных стран для сокращения риска инверсии аффекта и улучшения качества интермиссии рекомендовано рассмотреть в качестве препаратов первой линии нормотимики и/или антипсихотики, а назначение антидепрессантов оправданно только при неэффективности стабилизирующей терапии или при депрессии тяжелой степени [20]. По данным нашего исследования, среди пациентов, принимавших антидепрессанты, преобладали случаи тяжелой депрессии. Именно в этих подгруппах (особенно у мужчин) зарегистрировано наибольшее значение редукции баллов по MADRS, CGI-S, CGI-I. У женщин реже, чем у мужчин, использовались антидепрессанты при тяжелых депрессиях, однако и показатели эффективности лечения оказались ниже.

По мнению ряда авторов, применение монотерапии антидепрессантами при лечении БАР должно быть исключено. Это связано не только с высоким риском инверсии аффекта, но и с отсутствием полноценной интермиссии у 75–80% пациентов, а также с тем, что у 20–25% пациентов в течение нескольких месяцев возникал рецидив, независимо от того, был продолжен или отменен прием антидепрессанта в эутимный период [22].

Таблица 4. *Инверсия аффекта — число депрессивных эпизодов, n (%)*

Table 4. *Treatment-emergent affective switch — number of depressive episodes, n (%)*

Показатель	Мужчины		Женщины	
	БАР I (n=67)	БАР II (n=82)	БАР I (n=36)	БАР II (n=132)
Использование антидепрессантов в анамнезе	56 (83,6) 133 (89,3)	77 (93,9)	25 (69,4) 145 (86,3)	120 (90,9)
Лекарственная инверсия аффекта	15 (26,8) 21 из 133 (15,8)	6 (7,8)*	5 (20) 32 из 145 (22,0)	27 (22,5)
СИОЗС	8 из 48 (16,7)		12 из 55 (21,8)	
ТЦА	8 из 38 (21)		16 из 57 (28)	
СИОЗСН	4 из 24 (16,7)		2 из 16 (12,5)	
Мелатонинергические антидепрессанты	1 из 7 (14,3)		2 из 5 (40)	

Примечание. БАР I — БАР первого типа, БАР II — БАР второго типа.

Таблица 5. *Показатели продолжительности и качества интермиссии*

Table 5. *Intermission length and quality*

Показатель	Мужчины (n=50)	Женщины (n=50)
Приверженность поддерживающему лечению, n (%)	32 (64)	34 (68)
Продолжительность первой интермиссии, годы, M±m	3,0±3,5	2,8±3,6
Средняя продолжительность интермиссии, годы, M±m	2,0±1,8	1,6±1,5
Продолжительность последней интермиссии перед текущей госпитализацией, годы, M±m	1,4±1,8	0,8±0,7
Изменение продолжительности интермиссии, укорочение, число пациентов, n (%)*	11 (22,0)	21 (42,0)
На сколько укоротилась интермиссия, годы, M±m	0,7±1,0	0,9±1,4
Отсутствие «полного здоровья» в межприступный период, число пациентов, n (%)	16 (32,0)	15 (30,0)

Интермиссия после первого перенесенного аффективного приступа обычно является самой длительной и в среднем составляет 4,5 года, а в последующем сокращается до 1 года [31], что соответствует полученным нами данным.

У женщин укорочение интермиссии происходило раньше и быстрее, что приводило к преобладанию быстроциклического течения по сравнению с мужчинами.

По мнению W. Coryell и соавт. [32], с возрастом не только укорачивается продолжительность межприступных интервалов, но и часто сохраняется резидуальная аффективная симптоматика.

R. T. Joffe и соавт. [33] показали, что 50% времени в году пациенты с БАР находятся в эутичном состоянии, 41% — в состоянии депрессии и только 9% — в состоянии мании. Однако качество их жизни, социальное и семейное функционирование, возможность самореализации нарушаются даже в эутичном периоде, что ряд авторов связывают со «странным», импульсивным поведением как в период аффективных подъемов, так и в межприступный период [34, 35]. К тому же 20–50% пациентов с БАР не достигают полной ремиссии (интермиссии), а продолжают испытывать резидуальные симптомы [36, 37]. Они выражаются в нару-

шениях сна, транзиторных аффективных колебаниях, субъективной быстрой умственной истощаемости, тревожном ожидании наступления ухудшения, нарушении аппетита [38]. По данным нашего исследования, действительно, 32% мужчин и 30% женщин не считали себя «полностью здоровыми» в межприступный период и отмечали преимущественно нарушения сна, колебания настроения, повышенную утомляемость.

Заключение. Терапия депрессии в рамках БАР должна проводиться не только в зависимости от ее клинической картины, тяжести и продолжительности, но и с учетом гендерных различий в течении заболевания, эффективности и переносимости препаратов и их комбинаций, вероятности инверсии аффекта. При решении вопроса о назначении антидепрессантов также необходимо учитывать совокупность факторов, таких как тип и вариант течения БАР, тяжесть депрессии, инверсия аффекта в анамнезе на фоне терапии, гендерная принадлежность пациента. Решение о допустимых дозах и длительности лечения антидепрессантами требует динамического наблюдения за пациентом в целях своевременной отмены препарата и снижения риска инверсии фазы и укорочения ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Костюкова Е.Г. Вопросы терапии и диагностики и терапии депрессий в рамках различных нозологических категорий. *Современная терапия психических расстройств*. 2017;(2):44–56. [Kostyukova E.G. Questions of therapy and diagnosis and therapy of depression within the framework of various nosological categories. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2017;(2):44–56 (In Russ.)].
2. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the Treatment of Acute Bipolar Depression. *World J Biol Psychiatry*. 2010 Mar;11(2):81–109. doi: 10.3109/15622970903555881
3. Prien RF, Klett CJ, Caffey EM. Lithium carbonate and imipramine in the prevention of affective episodes. *Arch Gen Psychiatry*. 1973 Sep;29(3):420–5. doi: 10.1001/archpsyc.1973.04200030104017
4. Koszewska I, Puzynski S. [Transition from the depressive stage to the manic stage during the treatment with antidepressive drugs]. *Psychiatr Pol*. May-Aug 1991;25(3–4):76–82 (In Polish).
5. Tondo L, Vazquez G, Baldessarini RJ. Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2010 Jun;121(6):404–14. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01514.x. Epub 2009 Dec 2.
6. Angst J. Switch from depression to mania: a record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology*. 1985;18(2–3):140–54. doi: 10.1159/000284227
7. Coryell W, Solomon D, Turvey C, et al. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Sep;60(9):914–20. doi: 10.1001/archpsyc.60.9.914
8. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, et al. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2004 Sep;161(9):1537–47. doi: 10.1176/appi.ajp.161.9.1537
9. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. 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 2009. *Bipolar Disord*. 2009 May;11(3):225–55. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00672.x
10. Fountoulakis KN, Vieta E, Sanchez-Moreno J, et al. Treatment guidelines for bipolar disorder: A critical review. *J Affect Disord*. 2005 May;86(1):1–10. doi: 10.1016/j.jad.2005.01.004
11. Lopez-Munoz F, Shen WW, D'Ocon P, et al. A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 23;19(7):2143. doi: 10.3390/ijms19072143
12. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Nov;60(11):1079–88. doi: 10.1001/archpsyc.60.11.1079
13. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2003 Jun;17(2):149–73; discussion 147. doi: 10.1177/0269881103017002003
14. Мосолов С.Н. Алгоритм биологической терапии депрессии при биполярном аффективном расстройстве. *Современная терапия психических расстройств*. 2020;(4):36–43. [Mosolov SN. Algorithm for biological therapy of depression in bipolar disorder. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2020;(4):36–43 (In Russ.)].
15. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г. и др. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства. *Современная терапия психических расстройств*. 2014;(2):2–12. [Mosolov SN, Ushkalova AV, Kostyukova EG, et al. Diagnosis of bipolar disorder type II among patients with a current diagnosis of recurrent depressive disorder. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2014;(2):2–12 (In Russ.)].
16. Baldessarini RJ, Vazquez GH, Tondo L. Bipolar depression: a major unsolved challenge. *Int J Bipolar Disord*. 2020 Jan 6;8(1):1. doi: 10.1186/s40345-019-0160-1
17. Howland RH. Induction of mania with serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*. 1996 Dec;16(6):425–7. doi: 10.1097/00004714-199612000-00003

18. Тювина НА, Коробкова ИГ. Терапия депрессии при биполярном аффективном расстройстве. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):36-43. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-36-43 [Tyuvina NA, Korobkova IG. Therapy for depression in bipolar affective disorder. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(2):36-43. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-36-43 (In Russ.)].
19. Тювина НА, Балабанова ВВ, Воронина ЕО. Гендерные особенности терапии депрессии у женщин. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2017;19(5):25-31. [Tyuvina NA, Balabanova VV, Voronina EO. Gender differences of the treatment of depression among women. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2017;19(5):25-31 (In Russ.)].
20. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry*. 2000 Sep;157(9):1445-52. doi: 10.1176/appi.ajp.157.9.1445
21. Koszewska I, Rybakowski JK. Antidepressant-induced mood conversions in bipolar disorder: a retrospective study of tricyclic versus non-tricyclic antidepressant drugs. *Neuropsychobiology*. 2009;59(1):12-6. doi: 10.1159/000202824. Epub 2009 Feb 17.
22. Kriegshauser K, Sajatovic M, Jenkins JH, et al. Gender differences in subjective experience and treatment of bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis*. 2010 May;198(5):370-2. doi: 10.1097/NMD.0b013e3181da8ef7
23. Ghaemi SN, Hsy DJ, Soldani F, Goodwin FK. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord*. 2003 Dec;5(6):421-33. doi: 10.1046/j.1399-5618.2003.00074.x
24. Bunney WE. Psychopharmacology of the switch process in affective illness. In: Lipton MA, Kellam KF, eds. *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. New York: Raven Press; 1978.
25. Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'Anna M, et al. Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;(434):41-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.01058.x
26. Carlson GA, Finch SJ, Fochtmann LJ, et al. Antidepressant-associated switches from depression to mania in severe bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007;(434):41-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.01058.x
27. Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: Precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2014 Apr;171(4):395-7. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14020138
28. Костюкова ЕГ, Мосолов СН. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике депрессии при биполярном расстройстве. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2003;(4):106-14. [Kostyukova EG, Mosolov SN. Modern approaches to the diagnosis, treatment and prevention of bipolar depression. *Sotsial'naya i klinicheskaya psichiatriya*. 2003;(4):106-14 (In Russ.)].
29. Altshuler L, Suppes T, Black D, et al. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry*. 2003 Jul;160(7):1252-62. doi: 10.1176/appi.ajp.160.7.1252
30. Hamilton JA, Jensvold MF, et al. *Psychopharmacology and Women: Sex, Gender and Hormones*. American Psychiatric Press; 1996. P. 11-42.
31. Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, et al. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand*. 1985;317:1-34. doi: 10.1111/j.1600-0447.1985.tb10510.x
32. Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry*. 1995 Mar;152(3):385-90. doi: 10.1176/ajp.152.3.385
33. Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, Young LT. A prospective, longitudinal study of percentage of time spent ill in patients with bipolar I or bipolar II disorders. *Bipolar Disord*. 2004 Feb;6(1):62-6. doi: 10.1046/j.1399-5618.2003.00091.x
34. Vieta E, Colom F. *Psychoeducation Manual for Bipolar Disorder*. Cambridge University Press; 2006. 225 p.
35. Marneros A, Akiskal HS. *The Overlap of Affective and Schizophrenic Spectra*. Cambridge University Press; 2007. 299 p.
36. Samalin L, Bellivier F, Giordana B, et al. Patients' Perspectives on residual Symptoms in Bipolar disorder: A Focus Group Study. *J Nerv Ment Dis*. 2014 Jul;202(7):550-5. doi: 10.1097/NMD.0000000000000157
37. Смулевич АБ, Андриященко АВ, Романов ДВ, Захарова НВ. Ремиссии при аффективных заболеваниях: эпидемиология, психопатология, клинический и социальный прогноз, вторичная профилактика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(3):4-13. [Smulevich AB, Andryushchenko AV, Romanov DV, Zakharova NV. Remissions in affective disorders: epidemiology, psychopathology, clinical and social prognosis, treatment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(3):4-13 (In Russ.)].
38. Ашенбреннер ЮВ, Чумаков ЕМ, Петрова НН. Резидуальные симптомы и социальное функционирование у пациентов с биполярным аффективным расстройством в ремиссии. *Неврологический вестник*. 2019;51(2):66-71. [Ashenbrenner YuV, Chumakov EM, Petrova NN. Residual symptoms and their impact on social functioning in patients with bipolar disorder in remission. *Nevrologicheskiy vestnik*. 2019;51(2):66-71 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

5.03.2021/17.04.2021/26.04.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Тювина Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-5202-1407>

Столярова А.Е. <https://orcid.org/0000-0001-9611-0762>

Балабанова В.В. <https://orcid.org/0000-0001-7420-9585>

Бунькова К.М. <https://orcid.org/0000-0001-7088-0902>

Ефремова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5394-2646>