

Тювина Н.А., Коробкова И.Г.

Кафедра психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия  
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 9

## Терапия депрессии при биполярном аффективном расстройстве

**Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность различных схем терапии депрессии в зависимости от клинического варианта биполярного аффективного расстройства (БАР) и выбрать оптимальные схемы лечения депрессии при БАР I типа (БАР I) и БАР II типа (БАР II).

**Пациенты и методы.** Обследовано 62 больных с депрессией: 25 — с БАР I и 37 — с БАР II. Проведены анализ и лечение 212 депрессивных эпизодов у больных с БАР, из них 74 при БАР I и 138 при БАР II. Больные с БАР I получали комбинацию антидепрессанта (АД) и нормотимика (НТ), НТ и нейролептика (НЛ), АД, НТ и НЛ. При БАР II применяли монотерапию АД либо НЛ, комбинацию АД + НТ, АД + НЛ. Состояние больных оценивалось клинически с использованием специально разработанного опросника, а также с помощью психометрических шкал MADRS и CGI в начале исследования и затем в конце 1-й, 2-й, 4-й и 8-й недели терапии.

**Результаты.** При лечении пациентов с БАР I схемы, включавшие АД, оказались более эффективными, такая терапия сопровождалась более выраженной редукцией депрессивной симптоматики (55,73% у получавших схему АД + НТ, 54,07% — АД + НТ + НЛ против 33,64% у леченных НТ + НЛ), более высоким ответом на терапию и большим числом ремиссий к концу исследования (80,0; 72,7 и 33,3% соответственно). При этом частота возникновения симптомов транзиторной гипомании в этих группах достоверно не различалась (20,0; 27,3 и 8,3% соответственно). Пациенты с депрессией в рамках БАР II в целом лучше отвечали на различные схемы терапии (степень редукции депрессивной симптоматики — 52,08% у получавших АД, 58,82% — НЛ, 58,40% — АД + НТ, 53,98% — АД + НЛ; показатель ремиссий к концу исследования — 60,6; 92,9; 77,8 и 69,2% соответственно), у них реже отмечались симптомы противоположного полюса на фоне лечения (18,2; 7,1; 0,0 и 15,4% соответственно).

**Заключение.** У пациентов с БАР введение в схему терапии АД ускоряет выход из депрессии любой тяжести и значительно повышает эффективность лечения. В зависимости от клинической картины депрессии может применяться как монотерапия АД (БАР II), так и комбинация АД + НТ и/или НЛ (БАР I, БАР II). Включение в схему терапии АД достоверно не повышает риск развития инверсии фазы.

**Ключевые слова:** аффективные расстройства; биполярное аффективное расстройство; расстройства биполярного спектра; депрессия; психофармакотерапия; антидепрессанты; нормотимики; нейролептики.

**Контакты:** Нина Аркадьевна Тювина; [natuvina@yandex.ru](mailto:natuvina@yandex.ru)

**Для ссылки:** Тювина НА, Коробкова ИГ. Терапия депрессии при биполярном аффективном расстройстве. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):36–43.

### Therapy for depression in bipolar affective disorder

Tyuvina N.A., Korobkova I.G.

Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

11, Rossolimo St., Build. 9, Moscow 119021

**Objective:** to evaluate the efficiency and safety of different therapy regimens for depression in relation to the clinical type of bipolar affective disorders (BAD) and to choose optimal treatment regimens for depression in BAD type I (BADI) and BAD type II (BADII).

**Patients and methods.** A total of 65 depressive patients, including 25 with BADI and 37 with BADII, were examined. 212 depressive episodes were analyzed in BAD patients, of them there were 74 with BADI and 138 with BADII. The patients with BADI took a combination of an antidepressant (AD) and a normothymic (NT), NT and a neuroleptic (NL), AD, NT and NL. Those with BADII received monotherapy with AD or NL, a combination of AD + NT, AD + NL. The patients' status was clinically evaluated using a specially designed questionnaire and the MADRS and CGI psychometric scales at baseline and then at the end of 1, 2, 4, and 8 weeks of therapy.

**Results.** The AD-containing regimens used to treat patients with BADI proved to be more effective; this therapy led to a more marked reduction in depressive symptoms (55.73% in the AD + NT-treated patients; 54.07% in the AD + NT + NL group versus 33.64% in the NT + NL-treated patients), a higher response to therapy, and a larger number of remissions by the end of the investigation (80.0, 72.7, and 33.3%, respectively). Moreover, the incidence of transient hypomanic symptoms did not significantly differ in these groups (20.0, 27.3, and 8.3%, respectively). The depressive patients with BADII generally responded better to different therapy regimens (the reduction in depressive symptoms was 52.08, 58.82, 58.40, and 53.98% in the AD, NL, AD + NT, and AD + NL groups; the remission index by the end of the investigation was 60.6, 92.9, 77.8, and 69.2%, respectively); these patients were seen to have less frequently symptoms of an antipole during their treatment (18.2, 7.1, 0.0, and 15.4%, respectively).

**Conclusion.** The incorporation of AD into a therapy regimen in BAD patients accelerates emergence from any depression severity and considerably enhances the efficiency of treatment. According to the clinical picture of depression, both AD monotherapy (BADII) and a combination of AD

+ NT and/or NL (BADI, BADII) may be used. The incorporation of AD into a therapy regimen does not significantly increase a risk for developing an inverse phase.

**Keywords:** affective disorders; bipolar affective disorder; bipolar spectrum disorders; depression; psychopharmacotherapy antidepressants; normomimetics; neuroleptics.

**Contact:** Nina Arkadyevna Tyuvina; [natuvina@yandex.ru](mailto:natuvina@yandex.ru)

**For reference:** Tyuvina NA, Korobkova IG. Therapy for depression in bipolar affective disorder. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(2):36–43.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-36-43>

Проблеме диагностики и терапии биполярного аффективного расстройства (БАР) посвящено значительное количество исследований, однако многие вопросы по-прежнему остаются дискуссионными и требуют дальнейшего изучения.

Пациенты, страдающие БАР, особенно БАР II типа (БАР II), в основном обращаются за медицинской помощью во время депрессивных фаз и значительно реже попадают — во время маниакальных состояний и особенно гипоманий [1–3]. При недостаточно тщательном сборе анамнеза это приводит к ошибочной диагностике рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) и назначению неадекватной терапии. С неправильным лечением БАР во многом связывают формирование быстроциклических и континуальных форм течения заболевания, плохо поддающихся терапии и сопровождающихся более высокой частотой обострений, ухудшением общеклинического и социально-трудового прогноза, а также качества жизни пациентов [4–7].

В настоящее время существует несколько моделей расстройств биполярного спектра. J. Klerman предложил следующий вариант классификации: БАР типа I (БАР I) — чередование маний и депрессий; БАР II — чередование гипоманий и депрессий; БАР III — циклотимия; БАР IV — индуцированные антидепрессантами (АД) и аутохтонные монополярные гипомании; БАР V — депрессии у больных, родственники которых страдают БАР; БАР VI — монополярные мании у больных, родственники которых имеют отчетливо биполярные приступы [8].

Классификация, разработанная H.S. Akiskal [8]: БАР I — развернутые мании и депрессии; БАР Ia — депрессии с пролонгированной гипоманией; БАР II — депрессии с эпизодами гипомании; БАР IIa — циклотимия; БАР III — гипомания, вызванная приемом АД; БАР IIIa — гипомания и/или депрессия, ассоциированная с употреблением алкоголя или наркотиков; БАР IV — депрессия, ассоциированная с гипертимным темпераментом; БАР V — повторяющиеся депрессии, ассоциированные с дисфорической гипоманией; БАР VI — поздняя депрессия со смешанными чертами, прогрессирующая в синдром, подобный деменции.

С практической точки зрения наиболее важно разделение БАР на два типа (БАР I и БАР II) в соответствии с критериями DSM-V. К группе БАР I относят пациентов, перенесших хотя бы один развернутый маниакальный эпизод. В группу БАР II включают больных, у которых имелись хотя бы один эпизод гипомании и хотя бы один эпизод большой депрессии (в анамнезе отсутствуют развернутые мании).

Выявление гипоманиакальных/маниакальных состояний у пациентов с БАР имеет большое значение для установления правильного диагноза, однако значительно больший социально-экономический ущерб наносят именно де-

прессивные эпизоды [3, 9, 10]. Это связано с большей средней длительностью и частотой депрессии по сравнению с гипоманиями [11–13], более выраженным снижением социальной адаптации больных во время депрессивных эпизодов [14, 15], более высоким риском коморбидных соматических заболеваний и злоупотребления психоактивными веществами [14, 16, 17], высоким риском суицида [18, 19].

Известно, что депрессия в рамках БАР имеет ряд клинических особенностей, отличающих ее от РДР. Этой теме посвящено значительное количество работ [20–26]. Однако в подавляющем большинстве этих исследований изучалась клиническая картина депрессии именно в рамках «классического» БАР I, тогда как многочисленная группа пациентов с депрессиями при БАР II оставалась без внимания. В нашем исследовании были установлены клинические особенности депрессий при БАР I и II по сравнению с группой пациентов с РДР [27, 28].

У исследователей и клиницистов нет единого представления о терапии депрессий при БАР. В клинических рекомендациях (или стандартах по терапии БАР) многих стран (Великобритания, США, Россия) отсутствует дифференцированный подход к лечению БАР в зависимости от клинического варианта заболевания, а выбор терапевтической тактики базируется в первую очередь на тяжести депрессивного эпизода [29–31]. Эксперты из Канады [32], напротив, предлагают различающиеся схемы терапии для пациентов с БАР I и II. Также в настоящее время одним из наиболее обсуждаемых остается вопрос о целесообразности назначения АД при БАР [32–34].

Высокий риск инверсии аффекта при терапии трициклическими антидепрессантами (ТЦА) и необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы был установлен в многочисленных исследованиях и составляет, по разным данным, до 74% [35, 36]. При этом преимуществ в плане антидепрессивной эффективности этих препаратов у пациентов с БАР не выявлено [36].

По данным литературы, риск развития инверсии аффекта при терапии АД нового поколения значительно ниже, чем при лечении ТЦА, однако в большинстве современных исследований оцениваются эффективность и безопасность препаратов преимущественно из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и бупропиона [35, 37, 38], тогда как многие новые АД и возможности их применения при депрессии в рамках БАР пока мало изучены.

Так, метаанализ данных об эффективности терапии депрессии при БАР пароксетином показал, что частота инверсии фазы при использовании этого препарата составляет 2–3% [39] по сравнению с 11% для ТЦА. Сходные данные получены и для всей группы СИОЗС по сравнению с ТЦА [39].

В сравнительном исследовании бупропиона, сертралина и венлафаксина, применявшихся в комбинации с нормотимиками (НТ) у пациентов с депрессией в рамках как БАР I, так и БАР II, эффективность терапии во всех группах оказалась примерно одинаковой [40]. При этом инверсия фазы значительно чаще отмечалась у пациентов, получавших венлафаксин. В другом открытом исследовании, включавшем пациентов с депрессией при БАР II, монотерапия венлафаксином оказалась более эффективной, чем монотерапия литием, не выявлено увеличения частоты инверсии фазы при применении венлафаксина [41].

Имеются указания на то, что степень риска инверсии фазы определяется не только действием того или иного АД, но и типом БАР. Так, при лечении ТЦА у пациентов с БАР I ее частота достигает 70%, а с БАР II — лишь 5–10% [42].

В ряде исследований [43, 44] также показана высокая эффективность мелатонинергического АД агомелатина в отношении депрессивной симптоматики при БАР и практическое отсутствие инверсии аффекта.

Актуальность представленной темы определяется необходимостью разработки дифференцированного подхода к терапии БАР в зависимости от его типа и с учетом возможности применения препаратов разных психофармакологических групп, включая современные АД.

**Цель исследования** — изучение эффективности и безопасности различных схем психофармакотерапии депрессии в зависимости от клинического варианта БАР и выбор оптимальной схемы лечения депрессии у пациентов с БАР I и БАР II.

**Пациенты и методы.** Исследование проводилось в амбулаторных и стационарных условиях Психиатрической клиники им. С.С. Корсакова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с 2013 по 2015 г.

**Критериями включения** пациентов в исследование являлись: наличие текущего депрессивного эпизода в рамках БАР I и БАР II; наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании; возраст от 18 до 65 лет; как мужской, так и женский пол; отсутствие декомпенсированной тяжелой соматической патологии.

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

Обследовано 62 больных с депрессией (20 женщин и 42 мужчины). БАР I страдали 17 мужчин и 8 женщин, БАР II — 25 мужчин и 12 женщин.

Поскольку большинство пациентов за время исследования перенесли не один эпизод депрессии и неоднократно обращались за медицинской помощью (амбулаторной или стационарной), за период наблюдения проведены анализ и лечение 212 депрессивных эпизодов при БАР, из них 74 у больных с БАР I и 138 у больных с БАР II.

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

Пациенты получали в стандартных терапевтических дозах НТ-антиконвульсанты, атипичные НЛ, АД из групп СИОЗС, селективных ингибиторов обратного захвата серо-

Таблица 1. Схемы психофармакотерапии депрессии, применявшиеся в исследовании

| БАР I        | БАР II         |
|--------------|----------------|
| АД + НТ      | Монотерапия АД |
| НТ + НЛ      | Монотерапия НЛ |
| АД + НТ + НЛ | АД + НТ        |
| —            | АД + НЛ        |

Примечание. НЛ — нейрорептик.

Таблица 2. Препараты и дозы, применявшиеся в исследовании

| Препарат                         | Доза, мг/сут |
|----------------------------------|--------------|
| <b>НТ</b>                        |              |
| Вальпроат натрия                 | 300–1200     |
| Ламотриджин                      | 50–200       |
| Карбамазепин                     | 200–400      |
| <b>НЛ</b>                        |              |
| Кветиапин                        | 150–500      |
| Кветиапин XR                     | 200–400      |
| Оланзапин                        | 5–15         |
| Арипипразол                      | 5–15         |
| <b>АД</b>                        |              |
| <b>СИОЗС:</b>                    |              |
| пароксетин                       | 20–40        |
| флуоксетин                       | 20–40        |
| флувоксамин                      | 100–200      |
| сертралин                        | 100–150      |
| циталопрам                       | 10–20        |
| эсциталопрам                     | 10–20        |
| <b>Мелатонинергические:</b>      |              |
| агомелатин                       | 25–50        |
| <b>СИОЗСН:</b>                   |              |
| венлафаксин                      | 75–225       |
| дулоксетин                       | 60–120       |
| <b>НаССА (тетрациклические):</b> |              |
| миртазапин                       | 30–60        |

Примечание. НаССА — норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты.

тонина и норадреналина (СИОЗСН), мелатонинергический АД агомелатин и ТЦА — миртазапин (табл. 2). У всех больных, получавших монотерапию НЛ, использовали только кветиапин/кветиапин XR.

Состояние больных оценивали клинически с использованием специально разработанного опросника, а также с помощью психометрических шкал: шкалы Монтгомери–Асберга для оценки депрессии (MADRS) и шкалы общего клинического впечатления (CGI-S, CGI-I) в начале исследования и в конце 1-й, 2-й, 4-й и 8-й недели терапии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics.

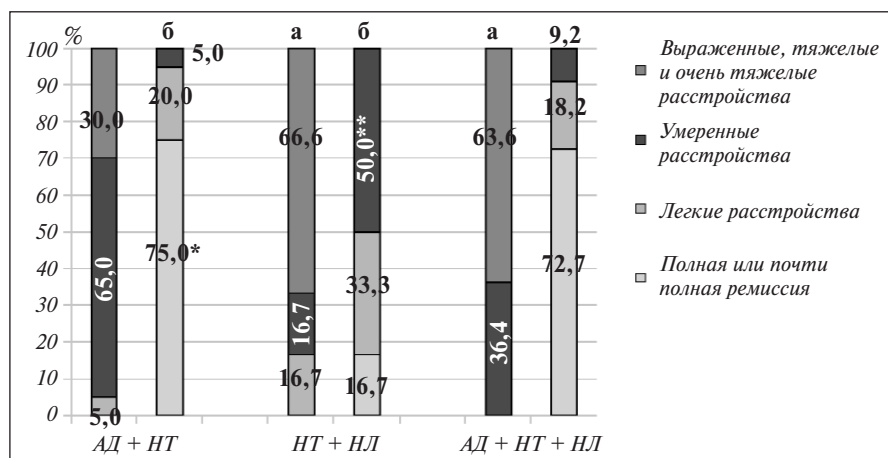


Рис. 1. Распределение больных в группе БАР I по показателям шкалы CGI-S в начале (а) и в конце (б) лечения. Здесь и на рис. 2: \* $p < 0,001$

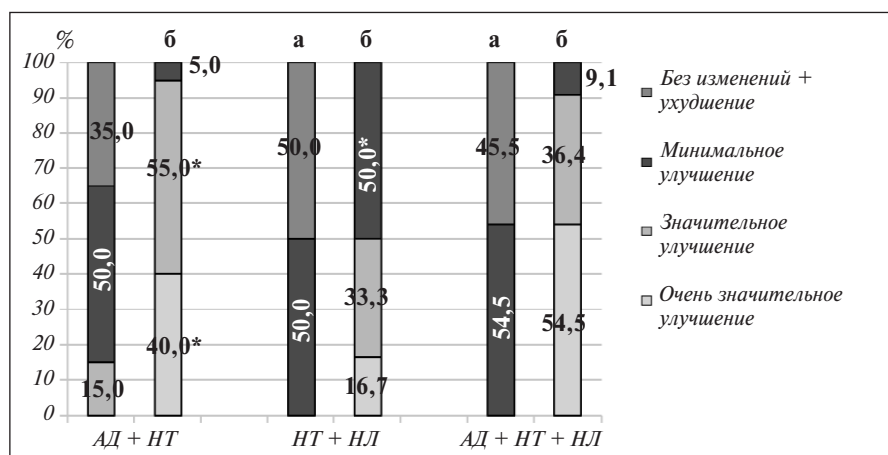


Рис. 2. Распределение больных в группе БАР I по показателям шкалы CGI-I в начале 2-й недели (а) и в конце (б) лечения

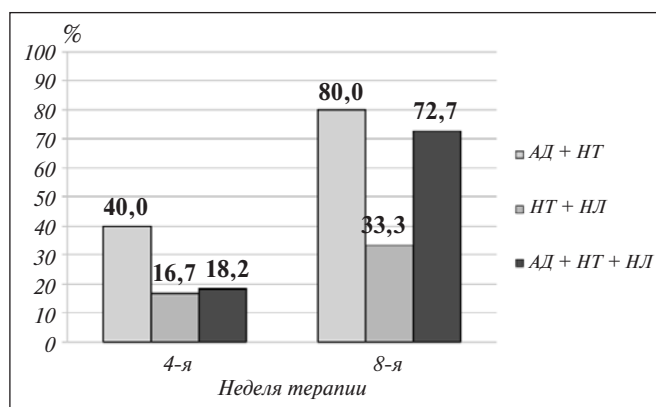


Рис. 3. Распределение пациентов, достигших ремиссии, в группе БАР I по показателям шкалы MADRS

**Результаты и обсуждение.** Исходный средний балл по шкале MADRS в группе БАР I был достоверно выше, чем в группе БАР II ( $28,89 \pm 0,52$  и  $27,13 \pm 0,53$  соответственно;  $p < 0,001$ ). К началу исследования в группе БАР I с депрессией тяжелой степени было 29,7% пациентов, средней степени тяжести — 64,9% и легкой степени — 5,4%; в группе БАР II

с депрессией тяжелой степени было 11,6% пациентов, средней степени тяжести — 69,6% и легкой степени — 18,8%. Таким образом, тяжелая депрессия достоверно чаще регистрировалась при БАР I ( $p < 0,001$ ), а легкая — при БАР II ( $p = 0,011$ ).

Исходный средний балл по шкале MADRS у пациентов с БАР I, получавших разное лечение, статистически значимо не различался ( $28,80 \pm 0,61$ ,  $29,31 \pm 0,52$  и  $30,09 \pm 0,86$  соответственно;  $p = 0,467$ ). Анализ динамики психического состояния пациентов по изменению среднего балла по шкале MADRS показал, что меньшая эффективность схемы, не включавшей АД, выявлялась уже с конца 1-й недели терапии и становилась статистически значимой к концу 4-й недели, сохраняясь на этом уровне до конца исследования. Средний балл по MADRS за 8 нед наблюдения снизился в группе, получавшей комбинацию АД + НТ, до  $12,75 \pm 1,19$ , в группе, получавшей комбинацию НТ + НЛ, — до  $19,45 \pm 2,81$ , в группе, получавшей три препарата (АД + НТ + НЛ), — до  $13,82 \pm 1,51$ . Средняя редукция депрессивной симптоматики составила 55,73, 33,64 и 54,07% соответственно.

Число респондеров (снижение балла по шкале MADRS на  $\geq 50\%$ ) было достоверно выше среди получавших АД: 60,0% при использовании схемы АД + НТ и 72,7% — схемы АД + НТ + НЛ по сравнению с 25,0% при назначении схемы НТ + НЛ ( $p = 0,035$  и  $p = 0,008$ , соответственно). Если принять во внимание также частичных респондеров (редукция симптоматики на 25–50% от исходного балла), то число больных, ответивших на терапию, включавшую АД, превышало 90% (95,0% получавших АД + НТ и 90,9% — АД + НТ + НЛ). При этом среди пациентов, которым не назначали АД, число не респондеров статистически значимо превышало аналогичный показатель в двух других группах (5,0, 41,7 и 9,1% соответственно;  $p = 0,001$ ).

Эти результаты подтверждаются динамикой показателей по шкалам CGI-S и CGI-I (рис. 1, 2). К концу терапии ни в одной из групп не зарегистрировано тяжелых депрессий. В группе, получавшей комбинацию АД + НТ, процент депрессий умеренной тяжести сократился с 65,0 до 5,0; в группе, получавшей схему из трех препаратов, — с 36,4 до 9,1. В группе, не получавшей АД, спустя 8 нед наблюдения состояние половины больных все еще определялось как депрессия средней степени тяжести ( $p < 0,001$ ). Доля пациентов, у которых достигнута полная или почти полная ремиссия к концу исследования, была достоверно выше в группах, получавших АД (75,0, 16,7 и 72,7% соответственно;  $p < 0,001$ ).



В группе, получавшей АД, уже в начале 2-й недели регистрировались случаи значительного улучшения состояния по сравнению с исходным. К концу исследования состояние подавляющего большинства этих пациентов характеризовалось как значительное и очень значительное улучшение (95,0% в группе АД + НТ и 90,9% в группе АД + НТ + НЛ, что статистически достоверно превосходило показатель 50,0% в группе НТ + НЛ;  $p < 0,001$ ).

Процент пациентов с БАР I, достигших ремиссии (по баллу MADRS) к концу 4-й и 8-й недели терапии, представлен на рис. 3. Сохранялось достоверное различие в пользу схем терапии, включавших АД ( $p = 0,002$  и  $p = 0,028$  соответственно).

На рис. 4 представлена динамика среднего балла по MADRS у больных БАР II, получавших различные схемы терапии (АД, НЛ, АД + НТ, АД + НЛ). Средний балл по MADRS ( $27,94 \pm 0,71$ ,  $23,07 \pm 1,13$ ,  $29,11 \pm 1,65$  и  $28,08 \pm 0,66$  соответственно) был достоверно ниже ( $p < 0,001$ ) в группе, находившейся на монотерапии НЛ, между остальными группами достоверных различий по этому показателю не было ( $p = 0,502$ ). За 8 нед наблюдения средний балл по MADRS снизился во всех группах терапии. Средняя редукция депрессивной симптоматики составила 52,08, 58,82, 58,40 и 53,98% соответственно.

Таким образом, все применявшиеся в исследовании схемы терапии показали высокую эффективность в лечении депрессии при БАР II. Обращает на себя внимание более высокая степень редукции болезненных симптомов в группе, находившейся на монотерапии НЛ, вероятно, обусловленная изначально меньшей тяжестью депрессии и высоким уровнем тревоги у этих больных. Комбинация АД + НТ также показала преимущество в плане антидепрессивной эффективности, что, по-видимому, связано с синергетическим эффектом двух препаратов в отношении патогенеза расстройства.

Число респондеров было высоким во всех группах (60,6; 85,7; 77,8 и 69,3% соответственно). С учетом частичных респондеров на терапию отделило абсолютное большинство включенных в исследование пациентов с БАР II (89,4; 100; 100; 88,5% соответственно), что подтверждает высокую эффективность всех ис-

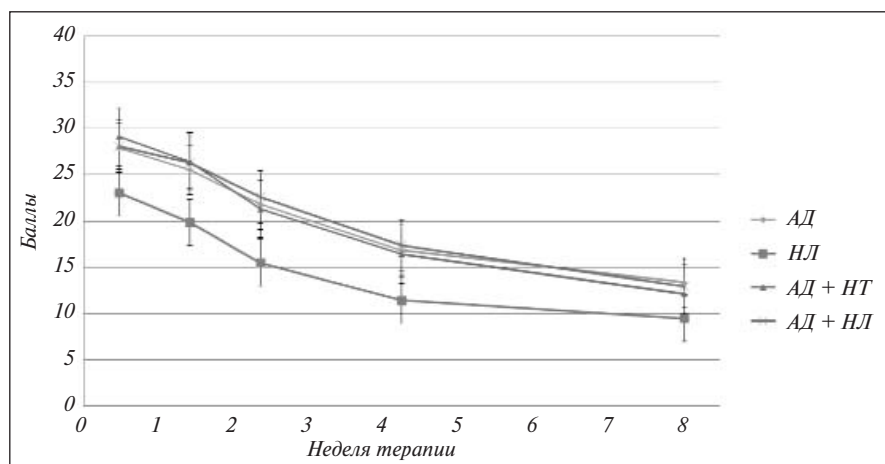


Рис. 4. Динамика среднего балла MADRS у больных БАР II, получавших различные схемы терапии

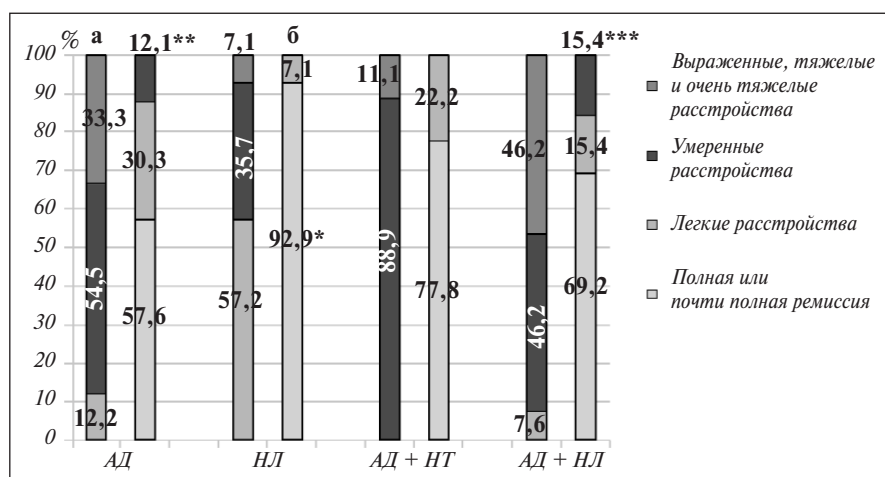


Рис. 5. Распределение больных в группе БАР II по показателям шкалы CGI-S в начале (а) и в конце (б) лечения. \* $p < 0,001$ ; \*\* $p = 0,057$ ; \*\*\* $p = 0,033$

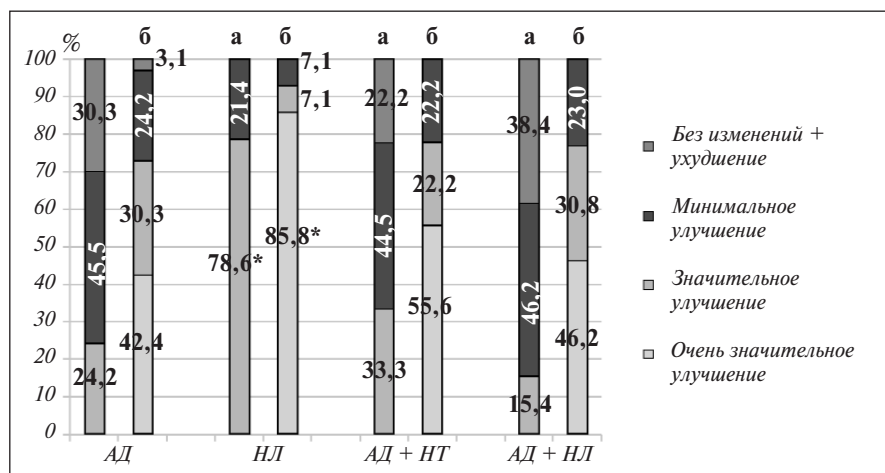
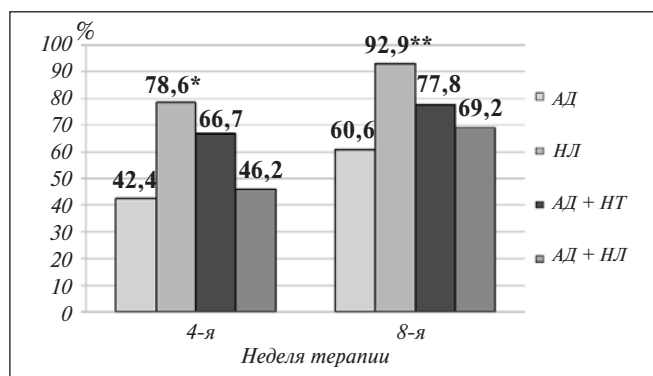
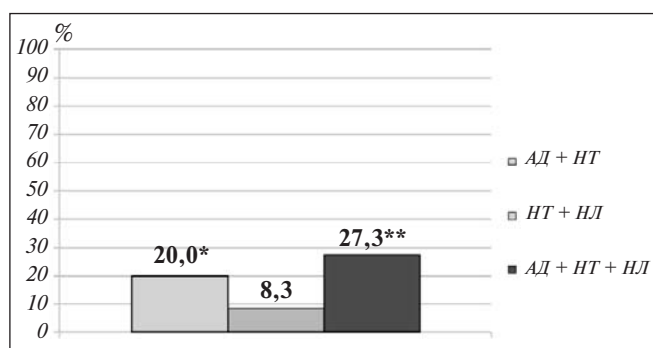


Рис. 6. Распределение больных в группе БАР II по показателям шкалы CGI-I в начале 2-й недели (а) и в конце (б) лечения. \* $p < 0,001$

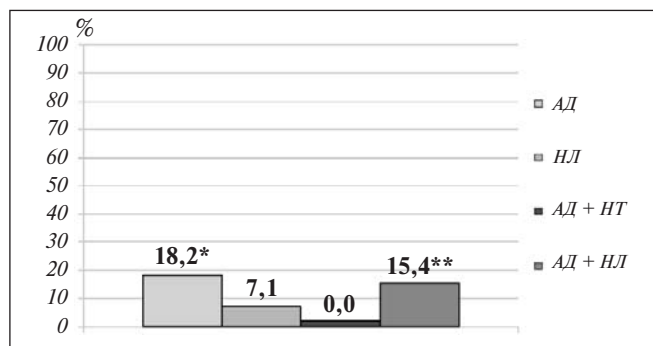
пользованных схем терапии. Присутствие небольшого процента не респондеров в группах, получавших монотерапию АД и АД + НЛ, вероятно, в первую очередь связано с тем,



**Рис. 7.** Распределение пациентов, достигших ремиссии, в группе БАР II по показателям шкалы MADRS. \* $p=0,001$ ; \*\* $p=0,002$



**Рис. 8.** Частота симптомов транзиторной гипомании у пациентов с БАР I, получавших различные схемы терапии. \* $p=0,352$ ; \*\* $p=0,197$



**Рис. 9.** Частота симптомов транзиторной гипомании у пациентов с БАР II, получавших различные схемы терапии. \* $p=0,054$ ; \*\* $p=0,084$

что именно эти группы были наиболее многочисленными; число не респондеров при этом не превышало границ статистической достоверности ( $p=0,075$ ).

Эти результаты подтверждаются динамикой показателей по шкалам CGI-S и CGI-I (рис. 5, 6). К концу исследования ни в одной из групп не зарегистрировано тяжелой депрессии. В группе, получавшей монотерапию АД, процент депрессий умеренной степени тяжести сократился с 54,5 до 12,1; в группе, получавшей АД + НЛ, — с 46,2 до 15,4, в двух других группах среднетяжелая депрессия к концу исследования не регистрировалась вовсе. Подавляющее большинство пациентов к концу наблюдения находились в состоянии пол-

ной или почти полной ремиссии (57,6; 92,9; 77,8 и 69,2% соответственно). Меньший процент ремиссий (по показателям шкалы CGI-S) в группах АД и АД + НЛ, по-видимому, в первую очередь связан с исходной достоверно большей тяжестью депрессий по сравнению с двумя другими группами (частота депрессии тяжелой степени в группах в начале исследования — 33,3; 7,1; 11,1 и 46,2% соответственно;  $p=0,023$ ).

Более чем у 3/4 пациентов с депрессией легкой и средней степени тяжести, получавших монотерапию НЛ, отмечено значительное улучшение уже в начале 2-й недели терапии. В остальных группах, в которых исходная степень тяжести депрессии была выше, значимое изменение состояния происходило позднее. К окончанию исследования динамика состояния у подавляющего большинства пациентов во всех четырех группах характеризовалась значительным и очень значительным улучшением (72,7; 92,9; 77,8 и 77,0% соответственно).

Процент пациентов с БАР II, достигших ремиссии (по шкале MADRS) к концу 4-й и 8-й недели терапии, представлен на рис. 7. На всем протяжении исследования доля пациентов, достигших ремиссии, была достоверно выше в группе, получавшей монотерапию НЛ, по-видимому, за счет исходной наименьшей тяжести депрессии у этих пациентов.

Как было указано, в исследовании применялись разные схемы терапии депрессии при БАР обоих типов, включавшие АД с различным механизмом действия. Применение этой группы препаратов у пациентов с БАР до настоящего времени остается одним из наиболее дискуссионных вопросов. Тем не менее в российской традиции АД достаточно широко используются при лечении БАР. Поэтому в настоящем исследовании было уделено особое внимание оценке безопасности такой терапии в отношении возникновения инверсии фазы. С этой целью еженедельно оценивали состояние больных клинически и с применением психометрических шкал. За время исследования не зарегистрировано ни одного случая развития клинически очерченной гипоманиакальной/маниакальной фазы. Однако симптомы транзиторной гипомании на разных этапах исследования отмечались практически во всех группах пациентов. При этом коррекция дозы препаратов помогала справиться с симптомами противоположного полюса, не давая им развиваться в клинически очерченную фазу, соответствующую критериям маниакального/гипоманиакального эпизода по МКБ-10 и DSM-V.

На рис. 8 и 9 представлена частота симптомов транзиторной гипомании у пациентов с БАР I и БАР II, получавших различные схемы терапии. Для пациентов с БАР I по сравнению с пациентами с БАР II в целом была характерна более высокая частота инверсии аффекта на фоне лечения, хотя эти различия были статистически недостоверны.

В группе БАР I транзиторные симптомы противоположного полюса регистрировались у 20,0% больных, леченных АД + НТ, у 8,3% — НТ + НЛ и у 27,3% — тремя препаратами. Несмотря на присутствие НТ во всех лекарственных схемах, симптомы транзиторной гипомании отмечались у пациентов во всех трех группах. Схема, не включавшая АД, характеризовалась несколько меньшей частотой их возникновения, однако эти различия статистически недостоверны ( $p=0,352$  и  $p=0,197$  соответственно). Можно предположить, что появление отдельных симптомов гипомании у пациентов с БАР I на разных этапах лечения связано не столько с

применением тех или иных лекарственных средств (в частности, АД), сколько с исходной склонностью этих больных к более частым обострениям, в том числе аутохтонным, и формированию континуального течения заболевания в целом.

В группе БАР II транзиторные гипоманиакальные симптомы отмечались у 18,2% пациентов, находившихся на монотерапии АД, у 7,1% — на монотерапии НЛ, у 15,4% — на комбинации АД + НЛ, и не регистрировались у пациентов, получавших АД + НТ. При этом отсутствие инверсии аффекта у больных, леченных АД + НТ, приближалось к пороговым границам статистической достоверности по сравнению с монотерапией АД ( $p=0,054$ ) и комбинацией АД + НЛ ( $p=0,084$ ).

**Заключение.** Использование современных АД в составе комплексной схемы терапии депрессии при БАР I оправдано и позволяет добиться более быстрого и выраженного улучшения. Пациенты с депрессией в рамках БАР II в целом

лучше отвечают на различные схемы лечения и менее склонны к появлению симптомов противоположного полюса. При регулярном динамическом контроле за состоянием пациента и настороженности врача в отношении появления отдельных симптомов гипомании инверсию аффекта и развитие клинически очерченной маниакальной/гипоманиакальной фазы можно предотвратить с помощью коррекции доз препаратов.

Можно рекомендовать к применению следующие схемы терапии депрессии при БАР:

- при депрессии любой степени тяжести у пациентов с БАР I — АД + НТ/АД + НТ + НЛ;
- при депрессии любой степени тяжести у пациентов с БАР II — монотерапия АД/АД + НТ/АД + НЛ;
- при депрессии легкой и средней степени тяжести с высоким уровнем тревоги у пациентов с БАР II — монотерапия НЛ.

## ЛИТЕРАТУРА

- 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 Suppl.* 1985;317:1-34.
- Angst J, Sellaro R, Merikangas KR. Depressive spectrum diagnoses. *Compr Psychiatry.* 2000 Mar-Apr;41(2 Suppl 1):39-47.
- Hirschfeld RM. The unrecognized side of bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2013 Aug;170(8):815-7. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13050656.
- Мосолов СН. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия. Москва: МЕДпресс-информ; 2008. 384 с. [Mosolov SN. *Bipolyarnoe affektivnoe rasstroistvo: diagnostika i terapiya* [Bipolar affective disorder: diagnosis and therapy]. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 384 p.]
- Wehr TA, Goodwin FK. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry.* 1987;144(11):1403-11.
- Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, et al. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry.* 1995;152(8):1130-8.
- Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ. Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatments. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;108(1):4-14.
- Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III and IV. *Psychiatr Clin North Am.* 1999 Sep;22(3):517-34, vii.
- Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord.* 2003 Jan;73(1-2):123-31.
- Judd LL, Akiskal HS, Schlettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 Jun;59(6):530-7.
- Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, Trevor Young L. A prospective, longitudinal study of percentage of time spent ill in patients with bipolar I or bipolar 2 disorders. *Bipolar Dis.* 2004;6(1):62-6.
- Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, et al. Stabilization in the treatment of mania, depression and mixed states. *Acta Neuropsychiatr.* 2000 Sep;12(3):110-4. doi: 10.1017/S0924270800035547.
- Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, et al. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord.* 2007 Aug;9(5):531-5.
- Calabrese JR, Hirschfeld RM, Reed M, et al. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample. *J Clin Psychiatry.* 2003 Apr;64(4):425-32.
- Manning JS, Haykal RF, Connor PD, Akiskal HS. On the nature of depressive and anxious states in a family practice setting: the high prevalence of bipolar II and related disorders in a cohort followed longitudinally. *Compr Psychiatry.* 1997 Mar-Apr;38(2):102-8.
- Kessler RC, Crum RM, Warner LA, et al. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1997 Apr;54(4):313-21.
- Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, et al. Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar Disord.* 2004 Jun;6(3):204-12.
- Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2000;61 Suppl 9:47-51.
- Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA.* 2005 May 25;293(20):2528-30.
- Bowden CL. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord.* 2005 Feb;84(2-3):117-25.
- Benazzi F. Atypical depression in private practice depressed outpatients: a 203-case study. *Compr Psychiatry.* 1999 Jan-Feb;40(1):80-3.
- Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;249(2):62-5.
- Benazzi F. Depression with DSM-IV atypical features: a marker for bipolar II disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2000;250(1):53-5.
- Mitchell PB, Wilhelm K, Parker G, et al. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *J Clin Psychiatry.* 1997 May;58(5):212-6.
- Bowden CL. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. *Psychiatr Serv.* 2001;52(1):51-5.
- Motovskiy B, Pecenek J. Psychopathological characteristics of bipolar and unipolar depression — potential indicators of bipolarity. *Psychiatr Danub.* 2013;25(1):34-9.
- Тювина НА, Коробкова ИГ. Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессий при биполярном аффективном расстройстве I и II типа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(1):22-8. [Tyuvina NA, Korobkova IG. Comparative clinical characteristics of depression in bipolar affective disorders types I and II. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(1):22-8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-22-28>
- Тювина НА, Коробкова ИГ. Клинические особенности депрессий при биполярном аффективном расстройстве. Психиатрия и психофармакотерапия. 2016;(1):40-5. [Tyuvina NA, Korobkova IG. Clinical features of depression in bipolar affective disorder. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* 2016;(1):40-5. (In Russ.)].
- Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2003 Jun;17(2):149-73.

30. Frances A, Kahn DA, Carpenter D, et al. The expert consensus guidelines for treating depression in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(4):73-9.
31. Мосолов СН, Костюкова ЕГ, Ушкалова АВ и др. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства. Современная терапия психических расстройств. 2013;(4):31-9. [Mosolov SN, Kostyukova EG, Ushkalova AV, et al. Algorithms of biological therapy of bipolar affective disorder. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. 2013;(4):31-9. (In Russ.)].
32. Goldberg JF, Truman CJ. Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord*. 2003 Dec;5(6):407-20.
33. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1672-82.
34. Altshuler L, Suppes T, Black DO, et al. Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. *Am J Psychiatry*. 2006 Feb;163(2):313-5.
35. Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry*. 1994;164(4):549-50.
36. 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.
37. Nemeroff CB, Evans DL, Guyulai L, et al. Double-blind, placebo controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001 Jun;158(6):906-12.
38. Sachs GS, Later B, Stoll AL, et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 1994 Sep;55(9):391-3.
39. Montgomery SA. Long-term treatment with SSRIs. *Clin Neuropharmacol*. 1992;15 Suppl 1 Pt A:450A-451A.
40. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry*. 2006 Aug;189:124-31.
41. Amsterdam JD, Shults J. Comparison of short-term venlafaxine versus lithium monotherapy for bipolar II major depressive episode: a randomized open-label study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Apr;28(2):171-81. doi: 10.1097/JCP.0b013e318166c4e6.
42. Александров АА. Принципы терапии биполярной депрессии. Вестник БПА. 2007;(12):45-55. [Aleksandrov AA. Principles of therapy of bipolar depression. *Vestnik BPA*. 2007;(12):45-55. (In Russ.)].
43. Тювина НА, Смирнова ВН. Сравнительная оценка эффективности вальдоксана (агомелатин) при рекуррентной депрессии и биполярном аффективном расстройстве. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;(11):53-60. [Tyuvina NA, Smirnova VN. Comparative evaluation of efficacy of valdoxan (agomelatine) in recurrent depression and bipolar affective disorder. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;(11):53-60. (In Russ.)].
44. Мосолов СН, Костюкова ЕГ, Городничев АВ и др. Эффективность и переносимость агомелатина при депрессивных состояниях. Биологические методы терапии психических расстройств. В кн.: Мосолов СН, редактор. Доказательная медицина — клинической практике. Москва: Социально-политическая мысль; 2012. С. 387—437. [Mosolov SN, Kostyukova EG, Gorodnichev AV, et al. Efficacy and tolerability of agomelatine in depressive states. Biological therapies of mental disorders. In.: Mosolov SN, redaktor. *Dokazatel'naya meditsina — klinicheskoi praktike* [Evidence-based medicine for clinical practice]. Moskva: Sotsial'no-politicheskaya mysl'; 2012. P. 387—437.]

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.