

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ БІПОЛЯРНОГО АФЕКТИВНОГО РОЗЛАДУ В ЖІНОК ФЕРТИЛЬНОГО ВІКУ

Н.М. Іванова, І.Ю. Блажїна

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Ключові слова:

біполярний
афективний
розлад, тимос-
табілізатори,
фази, особли-
вості лікування,
фертильний вік.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.17, №3
(65), С.38-43.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVII.3.65.2018.130

E-mail: lalagen
@gmail.com

Мета роботи - вивчити особливості медикаментозної терапії біполярного афективного розладу у жінок репродуктивного віку.

Матеріал і методи. Об'єктом дослідження були 122 пацієнтки з діагнозом біполярний афективний розлад, з них 87 - з маніакальним станом, 30 - з депресивним станом, 5 - зі змішаним станом. Для діагностики використовувались: шкала для оцінки вираженості депресивної симптоматики, Гамільтона і шкала Монтгомери-Асберг, а також шкала оцінки важкості манії Янга. Основними інструментами для виявлення БАП були опитувальники Mood Disorder Questionnaire (MDQ), Hypomania Checklist (HCL-32) і шкала Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS).

Результати. Аналіз груп пацієнток за терапевтичною відповіддю показав, що тимостабілізатори виявили найбільшу ефективність у групі БАП-М (маніакальна фаза) за 4 тижні терапії, а група БАП-Д (депресивна фаза) показала найменшу чутливість до такої терапії. А вже за 12 тижнів лікування тимостабілізаторами попереду була група БАП-Е (еутимія), без достовірної різниці з групами БАП-М та БАП-Д. Окрім цього, усі три групи показали однаковий ризик рецидиву захворювання в межах 12 тижнів після припинення прийому тимостабілізаторів.

Висновки. Згідно з рекомендаціями при клінічній оцінці БАП слід окрему увагу звертати на коморбідність з іншими розладами, сімейний анамнез щодо психічних розладів, перебіг захворювання, вік пацієнта на момент дебюту, частоту зміни фаз, наявність змішаних епізодів та сезонність. Мета терапії при гострих афективних епізодах - зменшення виразності симптомів, досягнення еутимії з кінцевим досягненням повної ремісії.

Ключевые слова:

біполярное
афективное
расстройство,
фазы, особен-
ности лечения,
фертильный
возраст,
тимоста-
билизаторы.

Клиническая и
экспериментальная
патология Т.17, №3
(65), С.38-43.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БИПОЛЯРНОГО АФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Н.Н. Иванова, И.Ю. Блажина

Цель работы - изучить особенности медикаментозной терапии биполярного афективного расстройства у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы. Объектом исследования были 122 пациентки с диагнозом биполярное афективное расстройство, из них 87 - с маниакальным состоянием, 30 - с депрессивным состоянием, 5 - со смешанным состоянием. Для диагностики использовались: шкала для оценки выраженности депрессивной симптоматики, Гамільтона и шкала Монтгомери-Асберг, а также шкала оценки тяжести мании Янга. Основными инструментами для выявления БАП являются опросники Mood Disorder Questionnaire (MDQ), Hypomania Checklist (HCL-32) и шкала Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS).

Результаты. Анализ групп пациенток с терапевтической ответом показал, что тимостабилизаторы обнаружили наибольшую эффективность в группе БАП-М (маниакальная фаза) за 4 недели терапии, а группа БАП-Д (депрессивная фаза) показала наименьшую чувствительность к такой терапии. А уже через 12 недель лечения тимостабилизаторами впереди была группа БАП-Э (эутимия), без достоверной разницы с группами БАП-М и БАП-Д. Кроме этого, все три группы показали одинаковый риск рецидива заболевания в пределах 12 недель после прекращения приема тимостабилизаторов.

Выводы. Согласно рекомендациям при клинической оценке БАП следует особое внимание обращать на коморбидность с другими расстройствами, семейный анамнез по психическим расстройствам, течение заболевания, возраст пациента на момент дебюта, частоту смены фаз, наличие смешанных эпизодов и сезонность. Цель терапии при острых афективных эпизодах - уменьшение выраженности симптомов, достижения эутимии с конечным достижением полной ремиссии.

FEATURES OF TREATMENT OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER IN WOMEN OF FERTILITY AGE

N.M. Ivanova, I.Yu. Blazhyna

Objective - to study the features of the drug therapy of bipolar affective disorder in women of the reproductive age.

Material and methods. The subject of the study was 122 patients with a diagnosis of bipolar affective disorder: 87 - with a manic state, 30 - with a depressed state, 5 - with a mixed condition. Scale for assessing the severity of depressive symptoms, Hamilton and the Montgomery-Asberg scale, as well as the scale of assessing the severity of Yang mania were used for diagnostics. The main tools for identifying BAR are Mood Disorder Questionnaire (MDQ), Hypomania Checklist (HCL-32), and Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS).

Results. An analysis of the groups of patients for a therapeutic response showed that thiometabolizers showed the highest efficacy in the BAR-M group (manic phase) for 4 weeks of therapy, and the BAR-D group (depressive phase) showed the least sensitivity to such therapy. In 12 weeks following the treatment with thimostazidors BAR-E (eutymium) was in front, without a significant difference with the groups BAR-M and BAR-D. In addition, all three groups showed the same risk of recurrence of the disease within 12 weeks after discontinuation of timosectabilizers.

Conclusions. According to the recommendations in the clinical evaluation of ADH special attention should be paid to comorbidity with other disorders, family history of mental disorders, course of the disease, age of the patient at the time of the debut, frequency of phase changes, presence of mixed episodes and seasonality. The purpose of therapy in acute affective episodes is to reduce the severity of symptoms, to achieve eutymium with the ultimate achievement of complete remission.

Key words: bipolar affective disorder; phases, treatment approaches, fertility age, thimostabilizers.

Clinical and experimental pathology. Vol.17, №3 (65), P.38-43.

Вступ

Розвиток медичної науки та розширення можливостей щодо поглибленого дослідження особливостей психічних розладів, а також акцент сучасної медичної практики на відновленні якості життя пацієнтів психіатричної групи зумовлюють все більш пильну увагу до ранньої діагностики та ефективних методів лікування біполярного афективного розладу. Для удосконалення клінічної практики необхідним є систематизоване поєднання всіх діагностично-лікувальних аспектів, в тому числі ретельне вивчення анамнезу, усіх клінічних проявів (не тільки афективних, але й когнітивних, поведінкових) і особливостей перебігу хвороби. Такий підхід зумовлений пріоритетом в наданні допомоги, насамперед відновленню соціального функціонування, перешкодою до чого часто стає наявність нелікованих когнітивних порушень, використання недостатньо ефективних схем терапії, значний відсоток побічних ефектів.

Частота біполярного афективного розладу у загальній популяції, за даними різних авторів, дуже коливається, що пояснюється рядом об'єктивних причин: розбіжностями у визначенні діагностичних меж цієї форми патології, методами статистичного обліку пацієнтів, значною кількістю хворих з так званими амбулаторними, циклотимічними, у тому числі прихованими варіантами згаданого розладу, які нерідко не враховуються. Серед загальної кількості госпіталізованих до психіатричного стаціонару пацієнтів хворі на біполярний афективний розлад становлять у середньому від 2 до 6%. У структурі психічних захворювань біполярний розлад становить 1,6% за даними ВООЗ. За даними результатів широкомасштабних досліджень, протягом останніх 40-50 років сформульовано концепцію спектра біполярних розладів, відповідно до якої BAR становлять до 50% усіх розладів настрою. До спектра BAR, окрім BAR I і BAR II, зараховують BAR III (циклотимію) та

BAR IV (повторні епізоди депресії та індукованої антидепресантами гіпоманії), варіанти перебігу з депресією і субдепресією при гіпертичному темпераменті. Існують також пропозиції розглядати як окремий тип BAR рекурентну депресію, що супроводжується симптомами дисфорії (гнівливої манії - гіпоманії), варіанти депресії з пізньою маніфестацією та симптомами гіпоманії, що передують деменції, варіанти гіперкінетичного розладу з руйнівною поведінкою та пізньою маніфестацією після 6 років, що не реагують на терапію.

Згідно з рекомендаціями при клінічній оцінці BAR слід окрему увагу звертати на коморбідність з іншими розладами осі 1 та 2 (згідно з DSM-V), сімейний анамнез щодо психічних розладів, перебіг захворювання, вік пацієнта на момент дебюту, частоту зміни фаз, наявність змішаних епізодів та сезонність [7, 9, 10]. Наприклад, ранній вік маніфестації корелює з більш тяжким перебігом BAR та гіршим прогнозом. Більш ранній початок розладу (<21 року) характеризується більш частою наявністю коморбідної алкогольної та наркотичної залежності, obsесивно-компульсивного розладу, розладів харчової поведінки, швидкої зміни фаз, більшої кількості епізодів, суїцидальних спроб тощо [11]. Наявність коморбідних психічних розладів діагностується у близько 30% пацієнтів із BAR. Їх наявність, як демонструють результати досліджень, асоційована з більшою кількістю змішаних і депресивних епізодів, суїцидальних спроб. Крім того, коморбідні психічні розлади частіше трапляються в осіб із депресивною маніфестацією BAR [13]. Сімейна обтяженість щодо BAR та великого депресивного розладу також має вагоме прогностичне значення.

Мета роботи

Вивчити особливості медикаментозної терапії біполярного афективного розладу у жінок репродуктивного віку.

Матеріал і методи дослідження

Об'єктом дослідження були 122 пацієнтки з діагнозом біполярний афективний розлад, з них 87 - з маніакальним станом (БАР-М), 30 - з депресивним станом (БАР-Д), 5 - зі змішаним станом (БАР-Е). Для діагностики використовувались: шкала для оцінки вираженості депресивної симптоматики, Гамільтона і шкала Монгомери-Асберг, шкала оцінки важкості манії Янга. Основними інструментами для виявлення БАР були опитувальники Mood Disorder Questionnaire (MDQ), Hypomania Checklist (HCL-32) і шкала Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS).

Фармакологічне лікування є базовим у комплексному лікуванні пацієнтів із БАР. Мета терапії при гострих афективних епізодах - зменшення виразності симптомів, досягнення еутимії з кінцевим досягненням повної ремісії. Мета підтримуючої терапії - запобігання рецидивам афективних епізодів. Лікарські засоби, що застосовують при лікуванні пацієнтів із БАР, містять стабілізатори настрою (солі літію, солі вальпроєвої кислоти, ламотриджин, карбамазепін) та атипіві антипсихотичні препарати й антидепресанти. У таблиці наведені лікарські засоби, схвалені Управлінням з контролю за харчовими продуктами та ліками США (Food and Drug

Administration - FDA), для лікування різних фаз БАР та підтримуючої терапії.

Основною групою препаратів для лікування БАР згідно з клінічними протоколами є тимостабілізатори, зокрема препарати літію. 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), 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. Солі вальпроєвої кислоти (вальпроком, депакін) - стабілізатори настрою з найбільшою доказовою базою. Після лікування вальпроатом натрію при гострій манії терапевтична відповідь швидша, ніж при лікуванні солями літію. Солі вальпроєвої кислоти значуще перевищують за ефективністю плацебо при лікуванні маніакальних

Таблиця

Ліки, рекомендовані FDA для лікування БАР

Медикаментозне лікування	Гострий афективний епізод			Підтримувальне лікування
	маніакальний	депресивний	змішаний	
Стабілізатори настрою				
Солі літію	М, С		Х	М, С
Солі вальпроєвої кислоти, солі вальпроєвої кислоти ER	М, С		Х	Х
Карбамазепін, карбамазепін ER	М, С		М, С	
Ламотриджин		Х		М, С
Атипіві антипсихотики				
Арипіпразол	М, А		М, А	М, А
Оланзапін	М, А	(із флуоксетином при БАР I)	М, А	М
Кветіапін IR, XR	М, А	М (БАР I та БАР II)	М, А (лише XR)	А
Рисперидон	М, А		М, А	М, А (лише RLAI)
Зипразидон	М		М	А

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

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 зміша-

них 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 афек-

тивних розладів протягом контрольованого періоду). У значної частини пацієнтів із БАР для досягнення еутимії та корекції психомоторного збудження при маніакальних та змішаних афективних розладах водночас із карбамазепіном застосовували додаткову терапію антипсихотиками та бензодіазепінами. Ламотриджин, на відміну від інших стабілізаторів настрою, більш ефективний для профілактики депресивних, ніж маніакальних, епізодів БАР (Geddes J.R. et al., 2009).

Труднощі в лікуванні афективних розладів у жінок полягають у тому, що безліч додаткових факторів тією чи іншою мірою впливають на патогенез захворювання. Крім того, власне фізіологічні зміни жіночого організму можуть зумовлювати загострення клінічних проявів афективних розладів. До того ж обов'язково треба зважати на наявність коморбідних станів, особливо синдрому полікістозних яєчників, який трапляється у 4-19% пацієнтів і частіше спостерігають при лікуванні солями вальпроєвої кислоти, особливо, коли вказану групу препаратів призначали дівчатам до 20-річного віку (Isojarvi et al., 1997). Гормональні коливання, що виникають у пременопаузі, поглиблюють перебіг афективних розладів, пацієнтки стають більш вразливими, епізоди депресії більш тривалі та важкі, що потенціюється зниженням рівня естрогену в цей період. У зв'язку з цим рекомендовано комбінувати лікування із замісною гормональною терапією.

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.

Результати та їх обговорення

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.

Аналіз груп пацієнтів за терапевтичною відповіддю показав, що тимостабілізатори виявили найбільшу ефективність у групі БАР-М (манія) за 4 тижні терапії, а група БАР-Д (депресія) показала найменшу чутливість до такої терапії. А вже за 12 тижнів лікування тимостабілізаторами попереду була група БАР-Е (еутимія), без достовірної різниці з групами БАР-М та БАР-

Д. Окрім цього, усі три групи показали однаковий ризик рецидиву захворювання в межах 12 тижнів після припинення прийому тимостабілізаторів: БАР-Д - 8 (6,5%) осіб; БАР-М - 21 (17,2%); БАР-Е - 12 (9,8%), а також майже однакову часткову відповідь на тимостабілізатори. Варто звернути увагу, що загалом у 26 осіб було відстежено перехід до змішаного стану/манії в межах 12 тижнів після початку терапії антидепресантами. Натомість збільшення дисфорії або інших симптомів при застосуванні антидепресантів, резистентність до такої терапії та надшвидка відповідь (≤ 1 тижня) на терапію антидепресантами спостерігалася тільки в групі БАР-Д. Слід відзначити, що у жінок інволюційного періоду частота швидкої конвертації фаз була вдвічі більшою, ніж у інших вікових груп, так як і частота виникнення суїцидальних тенденцій у депресивній фазі.

Висновки

1. Згідно з рекомендаціями при клінічній оцінці БАР слід окрему увагу звертати на коморбідність з іншими розладами осі 1 та 2 (згідно з DSM-V), сімейний анамнез щодо психічних розладів, перебіг захворювання, вік пацієнта на момент дебюту, частоту зміни фаз, наявність змішаних епізодів та сезонність.

2. Мета терапії при гострих афективних епізодах - зменшення виразності симптомів, досягнення еутимії з кінцевим досягненням повної ремісії. Мета підтримуючої терапії - запобігання рецидивам афективних епізодів.

3. Жінки мають високий ризик рецидиву БАР у період вагітності, особливо якщо прийом лікарських засобів припиняється, а також у післяпологовий період.

4. Доведена ефективність карбамазепіну при гострій манії та змішаних станах. У значної частини пацієнтів із БАР для досягнення еутимії та корекції психомоторного збудження при маніакальних та змішаних афективних розладах водночас із карбамазепіном застосовували додаткову терапію атипичними антипсихотиками та бензодіазепінами.

5. Ламотриджин, на відміну від інших стабілізаторів настрою, більш ефективний для профілактики депресивних, ніж маніакальних, епізодів БАР. Найбільш показаний для лікування жінок фертильного віку, оскільки має низькі показники шкідливості.

Перспективи подальших досліджень

Оптимізація схем лікування біполярного афективного розладу у жінок репродуктивного віку та введення нових комбінацій медикаментозних засобів дасть змогу зменшити ризик ускладнень та запобігти виникненню небажаних тератогенних та інших ефектів.

Список літератури

1. Александров АА. Биполярное аффективное расстройство: диагностика, клиника, течение, бремя болезни. Медицинские новости [Интернет]. 2007 [цитовано 2018 Сер 10]; 12:7-12. Доступно: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=272>
2. Вербенко ВА, Вербенко ГН. Принципы формирования нейрокогнитивных нарушений при расстройствах аффективного спектра. Архив психиатрии. 2013; 19(1):55-61.
3. Марута НА. Неврокогнитивна дисфункція дорослих пацієнтів з біполярним розладом I типу. Журнал Експеримен-

тальна і клінічна медицина. 2013; 3, № 1-2 (9-10): 21-23.

4. Мосолов СН, редактор. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия. Москва: МЕДпресс-информ; 2008, с. 15.

5. Марценковский ИА, Бикшаева ЯБ. Генерализованное тревожное и коморбидные психические расстройства. *НейроNews: психоневрология и нейропсихиатрия*. 2009;8:16-20.

6. Марценковский ИА, Марценковская ИИ. Эпилепсия и коморбидные расстройства психики и поведения. *Український медичний часопис [Інтернет]*. 2015[цитовано 2018 Лип 30];4:43-52. Доступно: <https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2015/09/3077.pdf?upload=>

7. Ушкалова АВ, Костокова ЕГ, Мосолов СН. Проблемы диагностики и терапии биполярной депрессии: от доказательных научных исследований к клиническим рекомендациям. В: Мосолов СН, редактор. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина - клинической практике). Москва: Социально-политическая мысль; 2012, с.

8. Чабан ОС, Хаустова ЕА. Биполярна депресія: проблеми діагностики та терапії. *NeuroNews: психоневрологія і нейропсихіатрія*. 2011;5:18-22.

9. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III and IV. *Psychiatr Clin North Am*. 1999;22(3):517-34. doi: 10.1016/S0193-953X(05)70093-9

10. Lin P, McInnis MG, Potash JB, Willour V, MacKinnon DF, DePaulo JR, et al. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):240-6. doi: 10.1176/appi.ajp.163.2.240

11. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomized open-label trial. *Lancet*. 2010;375(9712):385-95. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61828-6

12. Bridds G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation: a Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 9th edition. Wolters Kluwer: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 1728 p.

13. Coryell W, Akiskal H, Leon AC, Turvey C, Solomon D, Endicott J. Family history and symptom level during treatment for bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry*. 2000;47(12):1034-42.

14. Dodd S, Berk M. The pharmacology of bipolar disorder during pregnancy and breastfeeding. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;3(3):221-9. doi: 10.1517/eods.3.3.221.31074

References

1. Ілександров АА. Биполярное аффективное расстройство: диагностика, клиника, течение, бремя болезни [Bipolar affective disorder: diagnosis, clinic, course, disease burden]. *Медіцинські новості [Інтернет]*. 2007[tsytovano 2018 Ser 10];12:7-12. Dostupno: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=272> (in Russian).

2. Verbenko VA, Verbenko GN. Printsipy formirovaniya neyrokognitivnykh narusheniy pri rasstroystvakh aффективного спектра [Principles of formation the neurocognitive dysfunctions

in affective disorders]. *Archive of psychiatry*. 2013;19(1):55-61. (in Russian).

3. Марута НА. Неврокогнитивна дисфункція дорослих пацієнтів з биполярним розладом I типу. *Журнал Експериментальна і клінічна медицина*. 2013; 3, № 1-2 (9-10): 21-23.

4. Mosolov SN, редактор. Bipolyarnoe aффективное rasstroystvo: diagnostika i terapiya [Bipolar affective disorder: diagnosis and therapy]. Moscow: MEDpress-inform; 2008, p. 15. (in Russian).

5. Martsenkovskiy IA, Bikshaeva YaB. Generalizovannoe trevozhnoe i komorbidnye psikhicheskie rasstroystva [Generalized anxiety and comorbid psychiatric disorders]. *НейроNews: psikhonevrolohiia i neiropsykhiaetriia*. 2009;8:16-20. (in Russian).

6. Martsenkovskiy IA, Martsenkovskaya II. Epilepsiya i komorbidnye rasstroystva psikhiki i povedeniya [Epilepsy and comorbid disorders of the psyche and behavior]. *Ukrainian medical journal [Internet]*. 2015[tsytovano 2018 Lyp 30];4:43-52. Dostupno: <https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2015/09/3077.pdf?upload=> (in Russian).

7. Ushkalova AV, Kostyukova EG, Mosolov SN. Problemy diagnostiki i terapii bipolyarnoy depressii: ot dokazatel'nykh nauchnykh issledovaniy k klinicheskim rekomendatsiyam [Problems of diagnosis and therapy of bipolar depression: from evidence-based scientific research to clinical recommendations]. V: Mosolov SN, редактор. Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroystv (dokazatel'naya meditsina - klinicheskoy praktike). Moscow: Sotsial'no-politicheskaya mysl'; 2012, p. (in Russian).

8. Chaban OS, Khaustova EA. Bipoliarna depresiia: problemy diahnozyky ta terapii [Bipolar depression: problems of diagnosis and therapy]. *NeuroNews: psikhonevrolohiia i neiropsykhiaetriia*. 2011;5:18-22. (in Ukrainian).

9. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III and IV. *Psychiatr Clin North Am*. 1999;22(3):517-34. doi: 10.1016/S0193-953X(05)70093-9

10. Lin P, McInnis MG, Potash JB, Willour V, MacKinnon DF, DePaulo JR, et al. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):240-6. doi: 10.1176/appi.ajp.163.2.240

11. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomized open-label trial. *Lancet*. 2010;375(9712):385-95. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61828-6

12. Bridds G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in Pregnancy and Lactation: a Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 9th edition. Wolters Kluwer: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 1728 p.

13. Coryell W, Akiskal H, Leon AC, Turvey C, Solomon D, Endicott J. Family history and symptom level during treatment for bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry*. 2000;47(12):1034-42.

14. Dodd S, Berk M. The pharmacology of bipolar disorder during pregnancy and breastfeeding. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;3(3):221-9. doi: 10.1517/eods.3.3.221.31074

Відомості про авторів:

Іванова Н.М. - асистент кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", лікар-психіатр, психотерапевт, м. Чернівці

Блажина І.Ю. - асистент кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", лікар-психіатр, м. Чернівці

Сведения об авторах:

Иванова Н.Н. - ассистент кафедры нервных болезней, психиатрии и медицинской психологии Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет", врач-психиатр, психотерапевт, г. Черновцы

Блажина И.Ю. - ассистент кафедры нервных болезней, психиатрии и медицинской психологии Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет", врач-психиатр, психотерапевт, г. Черновцы

Information about authors:

Ivanova N.M. - assistant Professor of the Department of Nervous Diseases, Psychiatry and Medical Psychology of Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University"

Blazhina I. Y. - assistant Professor of the Department of Nervous Diseases, Psychiatry and Medical Psychology of Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Стаття надійшла до редакції 2.08.2018

Рецензент – проф. А.С. Борисюк

© Н.М. Іванова, І.Ю. Блажїна, 2018