

Н. О. Марута

**СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ БІПОЛЯРНОГО АФЕКТИВНОГО РОЗЛАДУ
(огляд рекомендацій професіональних психіатричних асоціацій)**

Н. А. Марута

**Современные подходы к терапии биполярного аффективного расстройства
(обзор рекомендаций профессиональных психиатрических ассоциаций)**

N. O. Maruta

**Modern approaches to the treatment of bipolar affective disorder
(a review of the recommendations of professional psychiatric association's)**

В статті наведені рекомендації щодо терапії та профілактики біполярного афективного розладу (БАР), які базуються на настановах провідних професіональних організацій.

В статті описані алгоритми лікування БАР на трьох етапах: гострої фази (купірування), підтримувальної та профілактичної (проти рецидивної) терапії. Виокремлені рекомендації щодо лікування маніакальних/гіпоманіакальних та змішаних станів; біполярної депресії та БАР зі швидкоциклічним перебігом. У статті наголошується, що вибір препарату базується не лише на рівні його доведеної ефективності та безпечності, а й на аналізі клінічних особливостей (полярність афекту, тип перебігу, домінуюча симптоматика і т. ін.), соматоневрологічного статусу, коморбідної патології та прихильності до лікування.

Ключові слова: біполярний афективний розлад, терапія, профілактика, алгоритм лікування

В статье представлены рекомендации по терапии и профилактике биполярного аффективного расстройства (БАР), основанные на руководствах ведущих профессиональных организаций.

В статье описаны алгоритмы лечения БАР на трех этапах: острой фазы, поддерживающей и профилактической (противоциклической) терапии. Выделены рекомендации по лечению маниакальных/гипоманиакальных и смешанных состояний; биполярной депрессии и БАР с быстроциклическим течением. В статье подчеркивается, что выбор препарата основан не только на уровне его доказанной эффективности и безопасности, а и на анализе клинических особенностей (полярность аффекта, тип течения, доминирующая симптоматика и т. д.), соматоневрологического статуса, коморбидной патологии и приверженности к лечению.

Ключевые слова: биполярное аффективное расстройство, терапия, профилактика, алгоритм лечения

The article provides recommendations on the treatment and prevention of bipolar affective disorder (BAD) with based on the guidelines of leading professional organizations.

The article describes the treatment algorithms in three stages BAD: the acute phase (stopping), supportive and preventive (anti-relapse) therapy. Highlighted recommendations for the treatment of manic/hypomanic and mixed conditions; bipolar depression and BAD with a fast cycle. The article emphasizes that the choice of the drug is based not only on the level of its proven effectiveness and safety, but also on the analysis of clinical features (affect polarity, type of course, dominant symptomatology), somatoneurological status, comorbid pathology and adherence to treatment

Keywords: bipolar affective disorder, therapy, prevention, treatment algorithm

Біполярний афективний розлад (БАР) є хронічним рецидивуючим психічним розладом, який проявляється маніакальними/гіпоманіакальними, депресивними та змішаними епізодами (одночасна наявність маніакальних/гіпоманіакальних та депресивних симптомів, тривалість яких — не менше як 2 тижні, або їх швидке чергування) [2, 3, 10].

Відповідно до МКХ-10, БАР діагностують при наявності у пацієнтів в анамнезі хоча б одного маніакального, гіпоманіакального або змішаного епізоду.

Американські класифікації (DSM-IV та DSM-5) визначають БАР I типу та БАР II типу. Діагноз БАР I передбачає наявність у пацієнта хоча б одного маніакального або змішаного епізоду та одного депресивного, БАР II ставлять пацієнту при наявності в нього депресивного епізоду та хоча б одного гіпоманіакального, при відсутності розгорнутого маніакального епізоду [2, 3].

За даними епідеміологічних досліджень, поширеність БАР I типу становить 1 %, БАР II типу — 1,1 %, підпорогових варіантів БАР — 0,1—2,4 %, тобто частка всіх варіантів БАР досягає 4,5 % в структурі поширеності [6, 16].

БАР починається у молодому віці (до 19 років), характеризується зниженням соціального функціонування, високим суїцидальним ризиком. Абсолютний ризик суїциду при БАР у чоловіків є найбільшим серед хворих на психічні розлади (7,8 %), у жінок — 4,9 % [10, 13, 21].

© Марута Н. О., 2019

БАР часто супроводжується коморбідною патологією у вигляді залежності від психоактивних речовин (кокаїну — до 39 %, канабісу — до 64 %, опіатів — до 25 %, седативних засобів — до 31 %).

БАР належить до патології, яку важко діагностувати, а період між початком захворювання та первинним лікуванням становить у середньому 6 років. Ефективність лікування БАР також є низькою [1, 10].

На поліпшення діагностики та підвищення ефективності лікування спрямовані численні *Guidelines* психіатричних професіональних організацій.

До найбільш визнаних керівництв щодо лікування БАР належать рекомендації таких професіональних організацій:

— World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) [12].

— Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) [25].

— American Psychiatric Association (APA) [3].

— The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) [8].

Усі *Guidelines* формували свої рекомендації на підставі таких категорій доказовості:

I рівень — докази отримані на ґрунті багатьох рандомізованих клінічних досліджень (РКД), віддзеркалені у мета-аналізах;

II рівень — докази отримані на ґрунті обмеженої кількості РКД з неоднорідними результатами або недостатньою кількістю пацієнтів;

III рівень — докази отримані на ґрунті нерандомізованих КД або в результаті РКД з суперечливими результатами, опубліковані відомості про успішне клінічне використання;

IV рівень — лікарський засіб належить до категорії експериментальних. Вірогідних доказів на користь ефективності засобу не отримано. Рекомендації щодо застосування базуються лише на консенсусі експертів.

В цієї статті наведені рекомендації, які розроблені в The International College of Neuropsychopharmacology (Міжнародний коледж нейропсихофармакології) — Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017) [8].

Як зазначено в усіх *Guidelines*, лікування БАР має в своєму складі три етапи: терапія гострої фази (купірующа), підтримувальна та профілактична (протирецидивна) терапія [4].

В терапії БАР умовно виокремлюють три компоненти: 1) лікування маніакальних, гіпоманіакальних та змішаних станів; 2) лікування біполярної депресії; 3) терапія БАР з швидкоциклічним перебігом [8, 12, 17].

Лікування маніакальних станів (МС) та гіпоманіакальних станів (ГМС) здійснюють зважаючи на важкість епізоду (легка, середня, важка) та його феноменології (ейфорія, дисфорія, психотичні, змішані риси) [9].

Завданнями лікування хворих з МС/ГМС в гострій фазі є швидкий контроль психомоторного збудження та агресивності; швидке усунення маніакальних проявів; запобігання розвитку або посиленню депресивної симптоматики.

Підбір препаратів здійснюють зважаючи на індивідуальної ефективності та безпечності для подальшого тривалого профілактичного лікування [5, 18].

Здебільшого рекомендації містять покроковий алгоритм ведення пацієнтів з МС/ГМС, який ґрунтується на рівні доказовості того чи того фармакологічного засобу [14].

Перший крок лікування МС/ГМС є таким:

— вивчити попередню історію психотичних особливостей;

— припинити лікування антидепресантами;

— почати з монотерапії нормотиміками (літій, вальпроат, карбамазепін) або антипсихотиками другого покоління (АДП) (кветіапін, арипіпразол, карипразин, паліперидон, азенапін, рисперидон);

— якщо пацієнт вже приймав один з вищеперелічених засобів або комбіновану терапію, і відповідь була незадовільною, треба використовувати інший препарат з зазначених вище;

— якщо персональна історія пацієнта передбачає неможливість використання засобів першого кроку, то треба звернутися до варіантів лікування другого кроку.

Другий крок лікування МС/ГМС. Якщо втручання першого кроку є неефективним, застосовують такі фармакопрепарати:

— монотерапія нормотиміками (літій, карбамазепін), або АДП (оланзапін, зипразидон), або галоперидолом;

— комбінація нормотиміків з АДП або галоперидолом;

— літій у поєднанні з алопуринолом;

— вальпроат у поєднанні з цеlexоксидом.

Слід зазначити, що останні дві комбінації мають низький рівень доказовості.

Третій крок терапії МС/ГМС передбачає комбіноване лікування нормотиміками та АДП (літій або вальпроат з кветіапіном або рисперидоном).

Четвертий крок терапії МС/ГМС передбачає такий порядок дій:

— перейти на монотерапію окскарбазепіном або окрім фармакологічного лікування застосувати електросудомну терапію (ЕСТ);

— застосовувати монотерапію з використанням хлорпромазину, пімозиду, тамоксифену, або комбіновану терапію літійом або вальпроатом з тамоксифеном, або рисперидону з літійом. Корисною може виявитися комбінація окскарбамазепіну з літійом.

П'ятий крок терапії МС/ГМС передбачає використання різних комбінацій лікарських засобів відповідно до особистого досвіду лікаря.

Також використовують ЕСТ, якщо такий засіб не використовували пацієнту раніше [15].

Під час вибору нормотиміка для лікування змішаних станів перевагу надають вальпроатам, які не потребують регулярного моніторингу плазменної концентрації і мають більш сприятливий профіль побічних ефектів (порівняно з літійом). Інші антиконвульсанти (карбамазепін, окскарбамазепін, топірамат, габапентін) та блокатори кальцієвих каналів можна застосовувати для альтернативної терапії [7, 14, 23].

Тобто, під час лікування МС/ГМС монотерапія літійом або вальпроатом, а також монотерапія АДП (кветіапін, арипіпразол, оланзапін та рисперидон) характеризуються найбільшою доказовістю (рівень доказовості — I). Є докази щодо ефективності АДП при психотичній манії та без неї. Лікування МС/ГМС має тривати не менш як два місяці після регресу маніакального стану. Алгоритм лікування МС/ГМС наведений на рисунку 1.

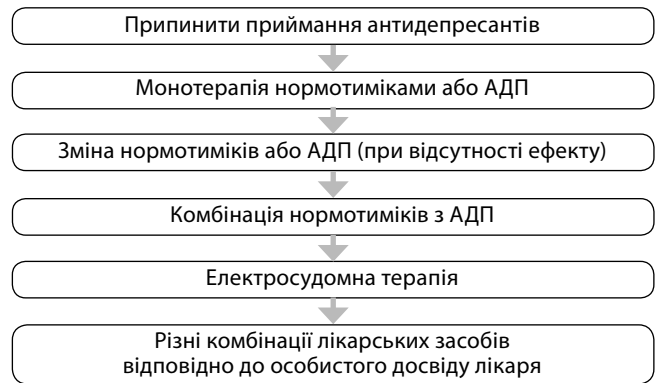


Рис. 1. Алгоритм лікування гострих МС/ГМС

Лікування біполярної депресії (БД) здійснюють на ґрунті вивчення важкості стану, наявності суїцидального ризику, наявності або відсутності психотичної симптоматики, умов мікросоціального оточення та ступеня участі родичів пацієнта в терапевтичному процесі [3, 8].

Терапевтичними завданнями на цьому етапі є максимально швидке купірування симптомів депресії, профілактика суїцидальних спроб, запобігання інверсії фази (розвиток маніакальної симптоматики).

Слід зазначити, що терапевтична тактика при депресивних фазах в межах БАР I та БАР II суттєво не відрізняється, але вибір препарату здійснюють зважаючи на полярність афекту, наявність/відсутність змішаних рис, ризик інверсії фази [20, 24].

Перший крок в терапії БД охоплює такі опції:

- почати з кветіапіну, луразидону або поєднання оланзапіну з флуоксетином;
- розглянути можливість додаткового використання когнітивно-поведінкової психотерапії, особливо при легких депресіях та депресіях помірного ступеня.

Другий крок в терапії БД базується на реалізації таких заходів.

- монотерапія вальпроатом або літієм;
- сполучення стабілізатору настрою з луразидоном, модафінілом або праміпексолом;
- поєднання літію з піоглітазоном;
- додавання у терапію есциталопраму або флуоксетину;
- для лікування супутньої тривоги додати до терапії пароксетин, кветіапін, вальпроат або луразидон. Розглянути можливість втручань, які ґрунтуються на усвідомленні, як додаткової терапії.

Третій крок в лікуванні БД пов'язаний з застосуванням таких фармацевтичних засобів:

- монотерапія арипіпразолом, іміпраміном або фенелзином;
- комбінована терапія літієм з окскарбазепіном або а-сульпіридом.

Четвертий крок терапії БД:

- монотерапія оланзапіном, ламотриджином або карбамазепіном;
- венлафаксин у комбінації зі стабілізатором настрою;
- армодафініл або кетамін зі стабілізатором настрою;
- комбінація літію з флуоксетином або ламотриджином.

Тобто, кветіапін має найбільш доведений коротко-строговий профіль ефективності та попередження рецидиву при БД (рівень доказовості — I). Також є дані, які підтверджують безпосередню ефективність оланзапіну (у поєднанні з флуоксетином та в меншій мірі — як монотерапія) та луразидону [22]. Лікування в гострій фазі триває не менш як 6 місяців після регресу БД. Алгоритм лікування БД наведений на рисунку 2.

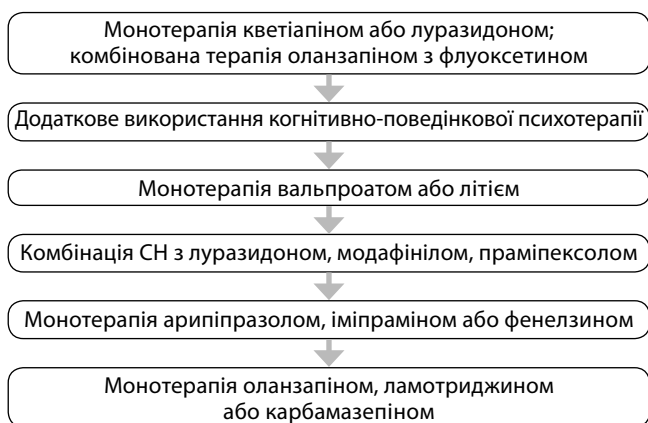


Рис. 2. Алгоритм лікування біполярної депресії

Підтримувальну терапію пацієнтів з БАР проводять, зважаючи на ефективність того чи того засобу в період гострої фази лікування. Терапію здійснюють до повної редукції резидуальних симптомів та досягнення стійкої ремісії. Тривалість підтримувального лікування становить 6—12 тижнів [9, 12].

Структура підтримувальної терапії БАР базується на реалізації таких кроків.

Перший крок підтримувальної терапії БАР:

- якщо терапія в активній фазі була ефективною, слід і далі приймати ефективний засіб, поступово знижуючи дозу;

- якщо потрібна зміна препарату, починати треба з монотерапії стабілізатором настрою або АДП (арипіпразол, оланзапін, паліперидон, кветіапін, рисперидон, включно з формою тривалого вивільнення), залежно від домінуючої полярності;

- слід розглянути когнітивно-поведінкову психотерапію або психоосвіту як додаткові втручання, які залежать від досвіду лікаря та переваг, які пацієнти надають тому чи тому засобу.

Другий крок підтримувальної терапії БАР:

- додати до терапії флуоксетин, ламотриджин або літій (залежно від домінуючої полярності);
- сполучення літію з карбамазепіном;
- сполучення кветіапіну з літієм або вальпроатом;
- поєднання оланзапіну або арипіпразолу зі стабілізатором настрою.

Третій крок підтримувальної терапії БАР:

- до терапії попереднього етапу додати RLAI, вальпроат, карбамазепін або N-ацетилцистеїн, якщо цей засіб не використовували раніше.

Четвертий крок підтримувальної терапії БАР.

- з огляду на домінуючу полярність, додати агент з доведеною ефективністю, який застосовували на першому етапі;

- поєднання літію з ламотриджином;

- спробуйте додати венлафаксин або галоперидол.

П'ятий крок підтримувального лікування БАР.

Розглянути будь-які комбінації 1—4-го кроків, які не використовували дотепер:

- використання ЕСТ;

— різні комбінації препаратів відповідно до досвіду лікаря;

— міжособистісна терапія як доповнення до фармакотерапії, ґрунтуючись на клінічному судженні лікаря і перевагах пацієнта.

Алгоритм підтримувальної терапії БАР наведений на рисунку 3.

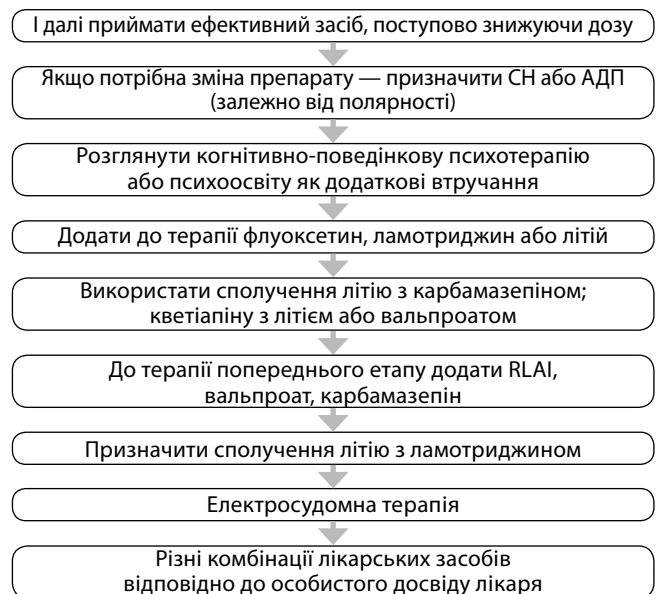


Рис. 3. Алгоритм підтримувальної терапії БАР

Профілактичну (протирецидивну) терапію БАР спрямовують на призначення нормотимічного засобу та підбор його адекватної дози; збереження еутимного періоду та корекцію нових або резидуальних афективних порушень, відновлення преморбідного рівня соціального функціонування й якості життя [5, 15].

Призначаючи нормотимік або АДП на початку профілактичної терапії, треба зважати на домінуючу полярність БАР. Якщо призначення нормотиміка або АДП не дає очікуваного ефекту (реєструються передрецидивні прояви), дозу їх підвищують, а у разі неефективності підвищення — препарати змінюють.

У разі повної зупинки фазоутворення переходять до наступного етапу профілактичної терапії, метою якої є збереження еутимного стану.

Мінімальний строк для становлення нормотимічного впливу фармакологічного засобу є один рік. Спроба завершення терапії можлива не раніше як після 5 років стабільної ремісії. Водночас такий строк визначають індивідуально для кожного пацієнта залежно від особливостей перебігу захворювання. Оцінюють ефективність профілактичної терапії порівнянням частоти і важкості афективних фаз та їх тривалості до лікування нормотиміками та в період їх застосування [9, 15, 19].

Алгоритм профілактичної (протирецидивної) терапії БАР наведений на рисунку 4.

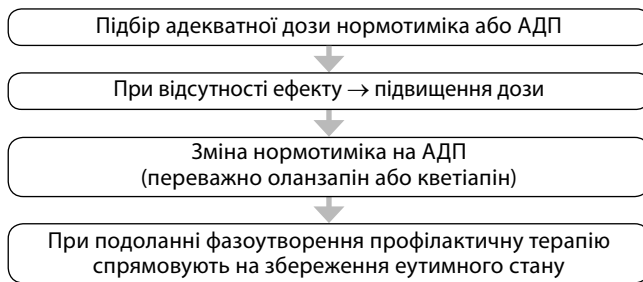


Рис. 4. Алгоритм профілактичної (протирецидивної) терапії БАР

Терапія БАР з швидкоциклічним перебігом

Лікування пацієнтів з швидкоциклічним перебігом БАР здійснюють відповідно до загальних принципів профілактичної терапії БАР. Водночас треба пам'ятати про різну ефективність нормотимічних засобів при альтернуючому та швидкоциклічному перебігу БАР [17, 23].

З огляду на те, що усі антидепресанти, особливо трициклічні, можуть зумовити інверсію фази, спроба їх скасування має бути першим кроком при лікуванні пацієнтів з швидкоциклічним перебігом БАР. З нормотиміків засобами першої лінії є вальпроат, ламотриджин та карбамазепін, з АДП — кветіапін та оланзапін.

Отже, наведені дані свідчать про те, що фармакотерапія БАР має бути диференційованою та персоналізованою. Реалізація цих принципів базується на докладному вивченні полярності афекту, фенологічної структури синдрому, динаміки перебігу та попередньої відповіді на терапію. Варто зазначити, що рекомендації надають перевагу монотерапії проти комбінованих впливів. У разі відсутності динаміки на монотерапії додають інший фармакологічний агент (наприклад, за відсутності ефекту від нормотиміка при лікуванні манії до терапії додають антипсихотик). Базовими засобами лікування БАР є нормотиміки, антипсихотичні засоби (переважно другого покоління) та антидепресанти. Вибір того чи того засобу залежить від співвідно-

шення доказових даних, соматоневрологічного стану пацієнта та спектра побічних дій фармакологічного препарату.

Слід зазначити, що при порівнянні клінічних настанов CINP з іншими, раніше розробленими рекомендаціями (WFSBP 2013, CANMAT and ISBD 2013, NICE 2014, BAP 2016) щодо гострої манії, гострої біполярної депресії та підтримувальної терапії — кветіапін має найвищий «сумарний» рівень доказів. Відповідно до рекомендацій CINP 2017 антипсихотичний засіб кветіапін характеризується найвищим рівнем доказовості при монотерапії гострої БД та МС/ГМС, а також при проведенні підтримувальної терапії.

Комплекс лікувальних заходів при БАР не вичерпується лише фармакотерапією, а охоплює психосоціальні заходи, психотерапію та психоосвіту.

Список літератури

1. Misdiagnosis, duration of untreated illness (DUI) and outcome in bipolar patients with psychotic symptoms: a naturalistic study / Altamura A. C., Buoli M., Caldiroli A. [et al.] // *J Affect Disord.* 2015; 182: 70—5. DOI: 10.1016/j.jad.2015.04.024.
2. Diagnostic and statistical manual of mental disorders / American Psychiatric Association. 5th ed. Washington, DC : APA Press, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
3. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision) / American Psychiatric Association // *Am J Psychiatry.* 2002; 159: 1—50. PMID: 11958165.
4. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility / Berk M., Post R., Ratheesh A. [et al.] // *World Psychiatry.* 2017; 16: 236—44. DOI: 10.1002/wps.20441.
5. Concept paper on the need for revision of the note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment and prevention of bipolar disorder / European Medicines Agency scientific committee. 2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500211317.pdf.
6. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013 / Ferrari A. J., Stockings E., Khoo J. P. [et al.] // *Bipolar Disord.* 2016; 18: 440—50. DOI: 10.1111/bdi.12423.
7. Atypical antipsychotics in the treatment of acute bipolar depression with mixed features: a systematic review and exploratory meta-analysis of placebo-controlled clinical trials / Fornaro M., Stubbs B., De B. D. [et al.] // *Int J Mol Sci.* 2016. 17(2): 241. DOI: 10.3390/ijms17020241.
8. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines / Fountoulakis K. N., Grunze H., Vieta E. [et al.] // *Int J of Neuropsychopharmacology.* 2017; 20 (2): 180—195. DOI: 10.1093/ijnp/pyw109.
9. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology / Goodwin G. M., Haddad P. M., Ferrier I. N. [et al.] // *J Psychopharmacol (Oxford).* 2016. 30: 495—553. DOI: 10.1177/0269881116636545.
10. Grande I., Berk M., Birmaher B., Vieta E. Bipolar disorder // *Lancet.* 2016. 387(10027): 1561—1572. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X.
11. Grunze H., Azorin J. M. Clinical decision making in the treatment of mixed states // *World J Biol Psychiatry.* 2014. 15(5): 355—368. DOI: 10.3109/15622975.2014.908238.
12. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder / Grunze H., Vieta E., Goodwin G. M. [et al.] // *The World Journal of Biological Psychiatry.* 2018. DOI: 10.1080/15622975.2017.1384850.

13. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders / Judd L. L., Schettler P. J., Solomon D. A. [et al.] // *J Affect Disord.* 2008; 108(1—2): 49—58. DOI: 10.1016/j.jad.2007.06.014.
14. Kessing L. V., Andersen P. K. Evidence for clinical progression of unipolar and bipolar disorders // *Acta Psychiatr Scand.* 2017; 135(1): 51—64. DOI: 10.1111/acps.12667.
15. Long-term naturalistic follow-up of patients with bipolar depression and mixed state treated with electroconvulsive therapy / Medda P., Mauri M., Fratta S. [et al.] // *J ECT.* 29(3): 179—188. DOI: 10.1097/YCT.0b013e3182887b7a.
16. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative / Merikangas K. R., Jin R., He J-P. [et al.] // *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68: 241—51. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.12.
17. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis / Miura T., Noma H., Furukawa T. A. [et al.] // *Lancet Psychiatry.* 2014. 1: 351—359. DOI: 10.1016/S2215-0366(14)70314-1.
18. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders / Pacchiarotti I., Bond D. J., Baldessarini R. J. [et al.] // *Am J Psychiatry.* 2013. 170: 1249—1262. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13020185.
19. Radua J., Grunze H., Amann B. L. Meta-analysis of the risk of subsequent mood episodes in bipolar disorder // *Psychother Psychosom.* 2017. 86: 90—98. DOI: 10.1159/000449417.
20. Onset polarity and illness course in bipolar I and II disorders: The predictive role of broadly defined mixed states / Tundo A., Musetti L., Benedetti A. [et al.] // *Compr Psychiatry.* 2015. 63: 15—21. DOI: 10.1016/j.comppsy.2015.07.018.
21. Van Rheenen T. E, Rossell S. L. Objective and subjective psychosocial functioning in bipolar disorder: an investigation of the relative importance of neurocognition, social cognition and emotion regulation // *J Affect Disord.* 2014; 162: 134—41. DOI: 10.1016/j.jad.2014.03.043.
22. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study) / Weisler R. H., Nolen W. A., Neijber A. [et al.] // *J Clin Psychiatry.* 2011. 72: 1452—1464. DOI: 10.4088/JCP.11m06878.
23. Preventing bipolar relapse: In which way do patients with mixed episodes differ? / Wilhelm S., Schacht A., Minarzyk A. [et al.] // *Eur Psychiatry.* 2007. 22: S 262. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2007.01.882.
24. A diagnosis of bipolar spectrum disorder predicts diagnostic conversion from unipolar depression to bipolar disorder: a 5-year retrospective study / Woo Y. S., Shim I. H., Wang H. R. // *J Affect Disord.* 2015. 174: 83—88. DOI: 10.1016/j.jad.2014.11.034.
25. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder / Yatham L. N., Kennedy S. H., Parikh S. V. [et al.] // *Bipolar Disord.* 2018; 20: 97—170. DOI: 10.1111/bdi.12609.

Надійшла до редакції 03.10.2019 р.

МАРУТА Наталія Олександрівна, доктор медичних наук, професор, заступник директора з науково-дослідної роботи, керівник відділу пограничної психіатрії Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна; e-mail: mscience@ukr.net

MARUTA Nataliya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director on Scientific Work, Head of the Department of Borderline Psychiatry of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: mscience@ukr.net