

ОБНОВЛЕННОЕ РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С БИПОЛЯРНЫМ РАССТРОЙСТВОМ.

Совместная разработка

Канадской сети по лечению расстройств настроения и тревоги и Международного общества биполярного расстройства (2009 г.)¹

Л. Н. Йатэм, С. Х. Кеннеди, А. Шафер и соавторы

Впервые данное руководство было подготовлено специалистами Канадской сети по лечению расстройств настроения и тревоги в 2005 году, затем обновлено в 2007 году. Приводимое ниже, второе обновление выполнено совместно с Международным обществом биполярного расстройства. При разработке представленных рекомендаций использовался следующий уровень доказательности (в порядке убывания): 1) мета-анализ или ряд двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований; 2) по крайней мере одно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование или исследование с активным контролем; 3) проспективное неконтролируемое исследование, включающее не менее, чем 10 пациентов; 4) отдельные сообщения или мнения экспертов. На основе указанных уровней доказательности формировались критерии предпочтительности того или другого лечения: выбор 1 линии – доказательность 1 или 2 уровня плюс наличие клинических данных в отношении эффективности и безопасности; выбор 2 линии – доказательность 3 уровня или выше плюс наличие клинических данных в отношении эффективности и безопасности; выбор 3 линии – доказательность 4 уровня или выше плюс наличие клинических данных в отношении эффективности и безопасности; не рекомендуется – доказательность 1 или 2 уровня отсутствия эффективности и безопасности.

В руководстве приводятся данные об эпидемиологии биполярного расстройства, диагностических критериях, психосоциальных вмешательствах, однако основное внимание уделено медикаментозному лечению заболевания.

Для купирования *острого маниакального возбуждения* в качестве средства первой линии авторами предлагается использовать внутримышечные инъекции арипипразола (уровень доказательности 2): в крупном контролируемом исследовании (n=301) препарат показал эффективность сопоставимую с лоразепамом и превышающую плацебо. Эффект наступал в течение 45–60 минут. Кроме того, имеются данные об успешном использовании у стационарных больных с острым тяжелым маниакальным возбуждением внутримышечных инъекций оланзапина: эффект наступал в течение двух часов (у половины – в первые 30 минут), причем для 90% пациентов было достаточно только одной инъекции в первые сутки лечения.

В целом, тактика *лечения маниакального эпизода* остается неизменной по сравнению с представленной в предшествующей версии данных рекомендаций: подобный подход еще раз подтвержден серией проведенных в последние годы мета-анализов. В качестве терапии первой линии предлагается применять антипсихотики (оланзапин, кветиапин, рисперидон, арипипразол), литий и препараты вальпроевой кислоты. В этих случаях уровень терапевтического ответа на лечение по сравнению с плацебо в 1,7 раза выше в группе антипсихотиков и в 2 раза выше для пары литий/вальпроаты, при отсутствии различий в эффективности указанных препаратов, в том числе между антипсихотиками и тимостабилизаторами, однако при более высоком уровне экстрапирамидной симптоматики и сонливости при применении некоторых антипсихотиков.

Имеющиеся данные дают основания рекомендовать в качестве выбора первой линии монотерапию указанными препаратами, а также комбинацию антипсихотика и нормотимика (литий или вальпроаты). При недостаточной эффективности применяемого препарата рекомендуется заменить используемое лекарственное средство на другое из аль-

¹ Расширенный реферат статьи Yatham L.N., Kennedy S.H., Schaffer A. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorder (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009 // Bipolar Disorder. 2009. Vol. 11. P. 225–255.

тернативной группы списка 1 линии (т. е. антипсихотик на нормотимик или наоборот) либо (в случае изначального назначения комбинации антипсихотика и тимостабилизатора) сменить один или оба препарата. При неэффективности подобного подхода можно еще раз осуществить смену препарата, используя список первой линии, или перейти к терапии из списка второй линии, к которому относятся карбамазепин, азнапин, палиперидон, комбинация литий+вальпроаты, литий или вальпроаты+азнапин и, наконец, электросудорожная терапия (ЭСТ). И, наконец, третья линия рекомендуемых лекарственных средств: галоперидол, хлорпромазин, клозапин, литий или вальпроаты+галоперидол, литий+карбамазепин. Не рекомендуется лечение габапентином, топираматом, ламотриджином, верапамилом, комбинацией рисперидона и карбамазепина, а также оланзапина и карбамазепина.

Фармакологическое *лечение депрессивного эпизода* в рамках биполярного расстройства в качестве первого шага у больных, ранее получавших препараты вальпроевой кислоты, подразумевает добавление к терапии антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС)¹ либо замена исходного препарата (как вариант, возможно присоединение к нему) на литий, ламотриджин или кветиапин. Если пациент исходно получал оланзапин, рисперидон, арипипразол или зипразидон, рекомендовано присоединение к лечению СИОЗС, лития или ламотриджина либо полный переход на литий, ламотриджин или кветиапин. Пациентам, в предшествующем периоде не получавшим лечение, целесообразно назначение лекарственных средств первой линии, к которой относятся монотерапия литием, ламотриджином, комбинация лития или препаратов вальпроевой кислоты с СИОЗС или бупропионом, оланзапина с СИОЗС, литий вместе с вальпроатами, а также монотерапия кветиапином.

При неэффективности данного лечения в качестве следующего шага рекомендуются следующие варианты действий:

- ламотриджин (исходный препарат) → добавление либо замена на литий или кветиапин;
- литий → добавление СИОЗС/бупропиона либо добавление/замена на ламотриджин или кветиапин;
- кветиапин → добавление СИОЗС, лития или ламотриджина либо переход на литий, ламотриджин или комбинацию оланзапина с СИОЗС;
- оланзапин+СИОЗС → переход на кветиапин, кветиапин плюс СИОЗС, монотерапию литием,

¹ При этом отмечается, что в ряде исследований не выявлено различий в эффективности применения лития или вальпроатов при монотерапии по сравнению с их комбинацией с СИОЗС. В последнем случае, хотя риск развития инверсии аффекта в период купирующей терапии депрессии не возрастает, сохраняется его опасность на более отдаленных этапах лечения (в частности, маниакальная симптоматика выявлялась при обследовании через 3 месяца после завершения полугодового периода исследования).

комбинацию литий+СИОЗС/бупропион или монотерапию ламотриджином;

- литий или вальпроаты+СИОЗС/бупропион → замена лития или вальпроатов на кветиапин/оланзапин либо смена СИОЗС/бупропиона на ламотриджин;

- литий+вальпроаты → добавление СИОЗС/бупропиона либо замена лития или вальпроатов на ламотриджин или кветиапин.

Неэффективность предшествующих шагов подразумевает замену одного или нескольких препаратов на другие из первой или второй линии (кветиапин+СИОЗС, монотерапия вальпроатами², литий или вальпроаты+ламотриджин, использование в качестве адъюнктивной терапии модафинила). И, наконец, в последующем рекомендуется использовать ЭСТ или лечение препаратами третьей линии (монотерапия карбамазепином, оланзапином, комбинация лития и карбамазепина, лития или вальпроатов с венлафаксином, лития и ингибиторов обратного захвата моноаминоксидазы – МАО, ЭСТ, сочетание лития, вальпроатов или атипичных антипсихотиков с трициклическими антидепрессантами, а также комбинация лития/вальпроатов/карбамазепина с СИОЗС и ламотриджином, адъюнктивная терапия топираматом). Не рекомендуется монотерапия арипипразолом и габапентином.

В большинстве исследований *поддерживающей терапии* при биполярном расстройстве используется дизайн, согласно которому в фазу поддерживающего лечения переходят только те пациенты, у которых оказалась эффективной купирующая терапия острого эпизода заболевания. Таким образом, в данных исследованиях изучается вопрос, действительно ли лечение, оказавшееся результативным в период наличия клинически выраженной мании/депрессии, остается таковым на этапе поддерживающей терапии.

Имеющиеся в настоящее время данные указывают на эффективность монотерапии литием, ламотриджином (ограниченная эффективность при профилактике мании), вальпроатами, оланзапином, кветиапином, арипипразолом (преимущественно при профилактике маний), инъекциями рисперидона длительного действия, комбинацией лития или вальпроатов с кветиапином, а также использованием зипрасидона или инъекционного рисперидона длительного действия как адъюнктивного агента в качестве терапии первой линии у больных биполярным расстройством.

К терапии второй линии относятся карбамазепин, литий+вальпроаты, литий+карбамазепин, литий или вальпроаты+оланзапин, литий+рисперидон, литий+ламотриджин, оланзапин+флуоксетин. **Выбор третьей линии:** адъюнктивная терапия феното-

² Эффективность монотерапии биполярной депрессии препаратами вальпроевой кислоты (в том числе пролонгированного действия) показана в трех небольших рандомизированных контролируемых исследованиях.

инном, клозапином, топираматом, омега-3 жирными кислотами, окскарбазепином, габапентином. Не рекомендуется адъюнктивная терапия флупентиксолом, а также монотерапия габапентином, топираматом или антидепрессантами.

Специальный раздел руководства посвящен лечению биполярного расстройства *в период беременности и после родов*³. В рубрике, посвященной купирующей терапии, отмечается, что имеющиеся данные о применении у беременных СИОЗС указывают на увеличение риска возникновения у детей дефектов развития, хотя вероятность их весьма невелика. Кроме того, в этих случаях имеются описания наличия у новорожденных абстинентного синдрома и персистирующей легочной гипертензии. Данные о применении атипичных антипсихотиков противоречивы. Так, например, описаны случаи как увеличения веса, так и его снижения.

В отношении поддерживающей терапии, указывается, что в этих случаях необходимо рассматривать как риск развития нежелательных явлений у новорожденных, так и возможность обострения заболевания. В частности, показано, что риск возникновения хотя бы одного повторного эпизода в период беременности составляет 71%. Среди тех, кто прекратил прием лития/вальпроатов, риск повторного обострения возрастает в 2 раза, а время до его развития сокращается более, чем в 4 раза по сравнению с женщинами, продолжающими прием препарата. В случаях обрыва терапии период до очередного обострения в 11 раз короче в сравнении с постепенной отменой лечения этими препаратами. Большинство эпизодов были депрессивными или смешанными и 47% произошло в первый триместр беременности.

В предшествующих руководствах указывалось, что у ламотриджина не было выявлено тератогенного эффекта, и он может быть рассмотрен как приемлемый вариант поддерживающей терапии в период беременности, особенно для больных, у которых ранее отмечались депрессивные эпизоды. Однако недавно появились данные о возможном развитии в этих случаях незаращения верхней губы/неба, хотя клиническое значение этих наблюдений остается не до конца ясным.

Лечение биполярного расстройства в послеродовом периоде также имеет свои особенности. В частности, антидепрессанты должны использоваться с осторожностью, вследствие риска развития послеродового психоза, мании или появления быстрых циклов. При этом авторами приводятся указания на относительную безопасность для детей кормления грудью в случаях, если матери принимают психотропные средства (антидепрессанты, некоторые атипичные антипсихотики, тимостабилизаторы,

³ Подробный анализ проблемы применения психотропных средств у женщин в гестационном периоде можно найти в публикации Шмуклера А.Б. Психотерапия в период беременности // Доктор.ру. 2010. № 4. С. 71–77.

бензодиазепины короткого действия), что, несмотря на имеющиеся ссылки на соответствующие наблюдения, все же вызывает определенные сомнения. Используя категоризацию Американского колледжа акушеров и гинекологов (the American College Obstetricians and Gynecologists – ACOG), предлагается следующая градация потенциального риска применения препаратов в период лактации (в порядке нарастания опасности): препараты вальпроевой кислоты, карбамазепин, оланзапин – в основном безопасны; ламотриджин, рисперидон, арипипразол, клозапин – умеренная степень безопасности; литий, кветиапин, зипрасидон – имеется вероятность нанесения вреда.

Психофармакологическое *лечение биполярного расстройства у детей* в возрасте 10 лет и старше включает: литий/вальпроаты (второй уровень доказательности); атипичные антипсихотики (оланзапин, кветиапин, зипрасидон, рисперидон, арипипразол) – второй уровень доказательности; комбинированную терапию (присоединение лития – 4 уровень доказательности, присоединение ламотриджина при депрессии – 3 уровень), оланзапин или рисперидон+литий или вальпроаты (3–4 уровень), кветиапин+вальпроаты (3 уровень), ЭСТ (3 уровень).

Данные о *терапии биполярного расстройства у пожилых пациентов* ограничены. В частности, имеются сведения об эффективности арипипразола, причем как в отношении депрессивных расстройств, так и маниакальных. Указывается, что применение у этих больных антидепрессантов (как и у более молодых пациентов) увеличивает риск инверсии аффекта. Кроме того, приводятся данные об успешном использовании в качестве профилактической терапии у данного контингента длительно го назначения лития.

Отдельная рубрика в руководстве посвящена терапии *биполярного расстройства II типа* (выделяется в DSM-IV, в МКБ-10 деления на биполярное расстройство I и II типа нет) и характеризуется наличием только депрессивных и гипоманиакальных эпизодов при отсутствии выраженной мании или смешанных состояний. Особое внимание к данному варианту болезни обусловлено тем, что оно нередко диагностируется как большое депрессивное расстройство, когда и врачи, и сами пациенты «пропускают» гипоманиакальное состояние и, соответственно этому, назначается не вполне адекватная заболеванию терапия: без тимостабилизаторов и антипсихотиков.

Указывается, что к терапии первой линии в этих случаях относится кветиапин. В качестве терапии второй линии рассматриваются монотерапия литием, ламотриджином или вальпроатами, а также комбинация лития или вальпроатов с антидепрессантами, сочетание лития и вальпроатов, атипичных антипсихотиков и антидепрессантов. К третьей линии

отнесены монотерапия антидепрессантами (в частности, при наличии относительно редких гипоманий) или зипрасидоном.

В качестве профилактической терапии рекомендуется литий или ламотриджин (1 линия); вальпроаты, сочетание лития или вальпроатов или атипичного антипсихотика с антидепрессантами, комбинация двух препаратов из нижеперечисленных: литий, ламотриджин, препараты вальпроевой кислоты, атипичный антипсихотик (2 линия); карбамазепин, монотерапия атипичным антипсихотиком, ЭСТ (3 линия).

Авторы руководства отмечают, что для оценки соматического состояния пациентов перед назначением лечения целесообразно проведение следующих обследований (хотя острота состояния пациента нередко обуславливает необходимость немедленного назначения терапии): общий анализ крови, определение уровня глюкозы натощак, липидный профиль, тромбоциты, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, протромбин, об-

щий анализ мочи, токсикологический анализ мочи для определения наркотических средств, сыворочный креатинин и клиренс креатинина, тиреостимулирующий гормон, пролактин, электрокардиограмма, тест на беременность. Спектр дальнейших обязательных обследований определяется характером назначенной терапии, причем авторы руководства отмечают, что в условиях повседневной клинической практики они осуществляются далеко не в полной мере, и данная ситуация должна быть исправлена. Специальное внимание должно уделяться определению концентрации нормотимиков в крови, анализу функции щитовидной железы при применении лития, регулярной оценке форменных элементов крови и функции печени у больных, получающих карбамазепин и вальпроаты, определению холестерина, липидов и глюкозы крови, а также веса тела при использовании атипичных антипсихотиков; необходим регулярный контроль артериального давления и других соматических показателей.

**ОБНОВЛЕННОЕ РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С БИПОЛЯРНЫМ РАССТРОЙСТВОМ.
Совместная разработка Канадской сети по лечению расстройств настроения и тревоги и
Международного общества биполярного расстройства (2009 г.)**

Л. Н. Йатэм, С. Х. Кеннеди, А. Шафер и соавт.

В 2005 году Канадская сеть по лечению расстройств настроения и тревоги опубликовала руководство по лечению биполярного расстройства. В 2007 году была издана обновленная версия. Данный, второй пересмотр, разработанный совместно с Международным обществом биполярного расстройства, дополнен результатами появивших-

ся за прошедшие годы новых исследований и рекомендован для использования совместно с предшествующими изданиями.

Ключевые слова: биполярность, депрессия, мания, лечение, руководство.

CANADIAN NETWORK FOR MOOD AND ANXIETY TREATMENT (CANMAT) AND INTERNATIONAL SOCIETY FOR BIPOLAR DISORDER (ISBD) COLLABORATIVE UPDATE OF CANMAT GUIDELINES FOR THE MANagements OF PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER: UPDATE 2009

L. N. Yatham, S. H. Kennedy, A. Schaffer et al.

The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT) published guidelines for the management of bipolar disorder in 2005, with a 2007 update. This second update, in conjunction with International

Society for Bipolar Disorder (ISBD), review new evidence and is designed to be used in conjunction with the previous publications.

Key words: bipolar, depression, mania, treatment, guidelines.

Адрес для переписки:

Yatham Lakshmi N Л. Н. Йатэм – MBBS, FRCPC, MRCPsych (UK) – Department Psychiatry, University of British Columbia, 2255 Wesbrook Mail, Vancouver, BC, V6T 2A1, Canada; e-mail: l.yatham@ubc.ca