

ВАЛЬПРОАТЫ В ЛЕЧЕНИИ биполярного аффективного расстройства

Биполярное аффективное расстройство (БАР) занимает одно из ведущих мест в современной психиатрии как наиболее сложная в диагностическом и фармакотерапевтическом отношении нозология. Кроме того, это расстройство весьма значимо в социальном плане. Высокий риск совершения суицидальных попыток, выраженность соматической симптоматики, трудности в выборе эффективной лечебной тактики, высокая частота случаев резистентности к фармакотерапии заставляют клиницистов обратить внимание на совершенствование диагностики и на оптимизацию медикаментозного лечения таких пациентов.

По клиническим проявлениям БАР подразделяется на I и II тип. При I типе отмечаются различные по выраженности и длительности, но достаточно четко очерченные маниакальные и депрессивные эпизоды. При II типе вместо типичных маниакальных эпизодов имеет место «гипоманиакальное» состояние.

Очень важно при постановке диагноза БАР правильно и своевременно определить маниакальный, гипоманиакальный и депрессивный эпизоды. Некоторые из них могут иметь смешанные симптомы как одного, так и противоположного полюса. При дифференциальном диагнозе нужно учитывать, что вторичная мания может возникать в результате множественного субкортикального или кортикального склероза правого полушария или других органических поражений головного мозга. Эти состояния чаще всего выявляются в пожилом возрасте.

Диагностика БАР у детей до настоящего времени является спорным вопросом. Определение этого состояния для детей препубертатного возраста (в пятом издании Диагностического статистического руководства по психическим расстройствам [DSM-5] и руководстве Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании [NICE], 2014) включает классическую эйфорию и эпизодическое течение. Для постановки диагноза у ребенка или подростка требуется длительный период проспективного наблюдения с учетом влияния социальных условий и окружения.

Первыми лекарственными средствами, применяющимися для лечения аффективных расстройств, были препараты лития. Психиатр Джон Кейд впервые изучил свойства лития во время испытаний на животных и обнаружил его успокаивающий эффект. По результатам дальнейшего исследования было установлено, что литий является эффективным противоманиакальным средством у больных с манией (Cade, 1949). Примерно в это же время изучались противоманиакальные свойства фенитоина. Позже, в 1980-х гг., для лечения частой смены фаз расстроивались характеристики карбамазепина (Post et al., 1983). В начале 1990-х гг. альтернативой литию стала вальпроевая

кислота, поскольку результаты исследований показали статистически значимую эффективность в лечении острой мании по сравнению с плацебо (Bowden et al., 1994).

Вальпроаты

На сегодняшний день стабилизаторы настроения являются основной группой препаратов, рекомендованных для лечения БАР. Необходимо отметить, что клинические эффекты вальпроатов при данной патологии изучены достаточно подробно.

Вальпроатами (дивальпроат, дивалпроекс, вальпромид) называют различные формы 2-пропилпентаноата натрия или вальпроата натрия. Активным веществом, проникающим через гематоэнцефалический барьер, является вальпроевая кислота (вальпроат). Различные формы вальпроатов могут отличаться преобразованиями в желудочно-кишечном тракте, при этом их влияние на активность центральной нервной системы остается неизменным (Grunze, Walden, 2004).

Несмотря на то что научные данные свидетельствуют о его долговременной пользе, не во всех странах вальпроат лицензирован для профилактической терапии БАР. Следует отметить, что этот препарат стал широко использоваться за счет испытаний, в которых применяли дизайн прекращения наблюдений (как и для большинства первых исследований атипичных антипсихотиков), а не в связи с доказанной пользой. Поэтому выводы об эффективности данного средства на сегодняшний день не являются окончательными (Bowden et al., 2000; Gyulai et al., 2003).

При назначении препаратов указанной группы нужно помнить о том, что установлена зависимость между концентрацией препарата в плазме и его антиманиакальным эффектом (Allen et al., 2006). По данным Kesk et al. (2005), при применении с профилактической целью концентрация вальпроата в сыворотке крови ниже, чем при лечении больных эпилепсией – 45-100 мг/л (315-700 мкмоль/л).

Вальпроаты в лечении мании

Острая мания характеризуется беспричинно поднятым настроением, повышенной энергичностью и физической гиперактивностью, многоречивостью, рассеянным вниманием, отвлекаемостью и пониженной необходимостью во сне и отдыхе. Часто пациенты строят грандиозные планы, отмечается повышенная самооценка и скачка идей. Потеря социальных сдерживающих механизмов может привести к безрассудным поступкам и излишней сексуальной раскрепощенности, ставя безопасность индивидуума под угрозу.

Выбор лекарственного средства зависит от тяжести симптомов, побочных эффектов, ответа на предыдущее лечение, лечения сопутствующей патологии и предпочтений

пациента. Современные практические руководства рекомендуют лечение острой мании следующими препаратами: литием, вальпроатом или атипичными нейролептиками (APA, 2002; Goodwin, 2003; Grunze et al., 2003). В случае, если пациент принимает антидепрессанты, следует их отменить, так как они могут ухудшать симптомы мании, при этом скорость отмены зависит от клинической ситуации и риска возникновения эффекта рикошета.

Вальпроаты могут быть эффективны у пациентов с быстрой сменой фаз, при мании с коморбидным органическим поражением головного мозга, а также при смешанных состояниях в рамках БАР (Lempere, 2001; Rosso et al., 2012).

В настоящее время доступны данные о том, что стартовая доза вальпроат 750 мг/сут (в сравнении с плацебо) вызывает значительное уменьшение маниакальных симптомов на 5-й день применения. Если нагрузочная доза составляет 20-30 мг на кг веса в сутки, значимый ответ достигается раньше – на 2-3 день применения. В 2003 г. Hirschfeld et al. сообщили результаты метаанализа трёх больших рандомизированных двойных слепых исследований по применению вальпроата, лития и оланзапина. Отмечалось, что эффективность вальпроата на 7-8 день применения была выше, чем у лития и такой же, как эффективность оланзапина. При сравнении показателей переносимости вальпроата и лития было выявлено, что они достаточно схожи, а вот переносимость вальпроата в сравнении с оланзапином была лучше.

Macritchie et al. (2003) провели обзор десяти исследований, в которых сравнивали вальпроевую кислоту с плацебо и другими препаратами, и пришли к заключению, что согласующиеся и неограниченные доказательства поддерживают эффективность лечения острой мании вальпроевой кислотой.

В качестве монотерапии атипичные нейролептики имеют сходную эффективность со стабилизаторами настроения (литий или вальпроат), однако комбинация двух классов препаратов демонстрирует большую эффективность и рассматривается при тяжелой мании или недостаточном ответе на монотерапию (Scherk et al., 2007). Сочетание нейролептиков с литием или вальпроатом способствует более быстрому ответу, лучшему контролю ажитации и бессонницы, более низкому риску повторной депрессии (Bowden, 2005; Scherk et al., 2007).

Вальпроаты в лечении депрессии

Менее обширны данные об эффективности вальпроатов при биполярной депрессии. Тем не менее в ряде исследований описаны достаточно высокие показатели эффекта вальпроатов при лечении острого депрессивного эпизода в рамках БАР (Gyulai et al., 2003; Frankenburg, Zanarini, 2002). Стандартная терапия классическими антидепрессантами сама по себе в большинстве случаев эпизодов депрессии в рамках БАР нецелесообразна, поскольку ведет к повышению риска инверсии фазы и, кроме того, направлена на ликвидацию проявлений депрессивной симптоматики, а не устранение механизмов развития циркулярной патологии (Angst et al., 2011). Вальпроаты могут быть использованы в терапии острой биполярной депрессии как в качестве монотерапии, так и в комбинации

с другими средствами. Результаты недавно проведенного метаанализа продемонстрировали эффективность вальпроата в снижении тяжести острой депрессии (Goodwin et al., 2009; Yatham et al., 2009; Grunze et al., 2010), однако небольшие размеры выборок включенных в обзор исследований, ограничивают возможности обобщения этих данных. Одним из наиболее изученных в лечении биполярной депрессии антиконвульсантом является ламотриджин, который в настоящее время используется для купирования депрессивных симптомов при БАР. Также пациентам с депрессией в рамках БАР в качестве препаратов 1-й линии может быть рекомендована монотерапия литием, ламотриджином, кветиапином или кветиапином XR, а также комбинированная терапия, включающая литий или вальпроат натрия + СИОЗС, оланзапин + СИОЗС, литий + вальпроат натрия, литий или вальпроат натрия + бупропион (Brown et al., 2010; Ketter, 2011; McElroy et al., 2010).

Лечение смешанных аффективных состояний

Для смешанного аффективного состояния характерно одновременное проявление или быстрое изменение между симптомами гипомании, мании и депрессии. По некоторым данным, смешанное аффективное состояние является фактором риска суицида, поэтому каждого пациента следует спрашивать о возможных суицидальных мыслях, намерениях, планах или подготовке к самоубийству (Pompili et al., 2013).

Лечение смешанных аффективных состояний сходно с таковым при острой мании, поэтому нужно избегать назначения антидепрессантов (NICE, 2006). Возможно применение оланзапина и кветиапина, эффективность которых была доказана как при острой мании, так и при острой биполярной депрессии (Goodwin, 2009).

Поддерживающая терапия

Главная цель поддерживающей терапии при БАР нормотимическими препаратами – предотвращение риска рецидива как депрессивных, так и маниакальных эпизодов, а также оптимизация качества жизни пациента. Эффективность нормотимиков по сравнению с плацебо при любом аффективном эпизоде является статистически достоверной (Goodwin, 2009). Они также уменьшают тяжесть рецидивов и увеличивают длительность периодов ремиссии (Smith et al., 2007; Burgess et al., 2001).

В клинических рекомендациях Британской ассоциации психофармакологии (BAР) рекомендуется назначение препарата для поддерживающей терапии БАР в зависимости от доминирующих симптомов, поскольку препараты отличаются своей способностью купировать различные фазы (Goodwin, 2009). Если доминируют симптомы мании, препаратами выбора являются литий, арипипразол, вальпроевая кислота, кветиапин или оланзапин, при неэффективности которых рекомендуется карбамазепин. Если доминируют симптомы депрессии, рекомендуемыми препаратами являются кветиапин и ламотриджин, альтернативным – литий.

Клиницистами было выявлено одно исследование, в котором изучали эффективность и переносимость продолжительного профилактического лечения вальпроатом

продолжительностью 8 месяцев у пациентов с БАР I и II типа после перенесенного последнего депрессивного эпизода. Сила эффекта была недостаточной, однако показана польза дополнения вальпроатом профилактической терапии ламотриджином, которая выражалась в увеличении времени до проявления любых новых аффективных эпизодов по сравнению с плацебо (Bowden et al., 2012).

В большинстве исследований способность вальпроата предотвращать аффективные эпизоды сравнивалась с литием и плацебо (Bowden et al., 2000). Вальпроат не отличался от плацебо по показателям профилактики любых аффективных эпизодов, однако демонстрировал превосходство по таким вторичным методикам оценки результатов, как прекращение испытаний по причине депрессии или побочных эффектов.

Литий или вальпроат также использовали в двух сравнительных испытаниях эффективности поддерживающего лечения БАР арипипразолом или zipразидоном. В исследовании арипипразола пациенты, которые подходили по критериям стабилизации состояния, были распределены для приема арипипразола по 10-30 мг/сут в качестве дополнения к вальпроату, литию или плацебо на протяжении 52 недель. Дополнение арипипразола к литию имело более предпочтительные результаты относительно времени до рецидива любого аффективного эпизода по сравнению с приемом только лития, тогда как между группами арипипразол + вальпроат и вальпроат + плацебо различия отсутствовали (Marcus et al., 2011). Схожие данные были получены в исследовании дополнения zipразидоном профилактического лечения вальпроатом или литием (Bowden et al., 2010).

Двойное слепое сравнительное рандомизированное контролируемое исследование было посвящено профилактическому лечению оланзапином и вальпроатом на протяжении 47 недель у пациентов, перенесших маниакальный эпизод. Так, при приеме оланзапина имело место более значительное снижение оценки по шкале мании Янга (YMRS), хотя различий в уровне последующих рецидивов не было выявлено (Tohen et al., 2003). Эффективность вальпроата в профилактике маний и депрессий отмечалась в открытых испытаниях (Lambert, 1984; Puzynski, Klosiewicz, 1984; Vencovsky et al., 1984; Hayes, 1989; Emrich, Wolf, 1992; Denicoff et al., 1997; Hirschfeld et al., 1999; Solomon et al., 1998).

Авторы клинического руководства NICE (2006) рекомендуют монотерапию литием, вальпроевой кислотой или оланзапином в качестве препаратов первой линии при длительном лечении БАР. Если один из этих препаратов неэффективен или недостаточно эффективен, нужно его замена на другой или использование их комбинации. Альтернативными препаратами являются карbamазепин и ламотриджин, к тому же эффективность последнего доказана при II подтипе БАР (NICE, 2006). Авторы руководства NICE также указывают, что не следует рутинно назначать литий в качестве первичной помощи.

Поддерживающая терапия нормотимиками проводится не менее двух лет после последнего рецидива маний или депрессии, и не менее пяти лет – при наличии факторов риска, таких как частая смена эпизодов, злоупотребление различными веществами, стрессы и т.д. (NICE, 2006).

Побочные эффекты

Обычно вальпроат хорошо переносится. Многие побочные эффекты препарата, в том числе желудочно-кишечные, неврологические (тремор и легкая седация), тромбопения или лейкопения и бессимптомное увеличение трансаминаз печени, зависят от дозы и ослабляются при ее снижении. Как правило, если проявляется тромбоцитопения и лейкопения, то они легкой степени и носят обратимый характер. Может наблюдаться выпадение волос и изменение их текстуры. Тяжелой и потенциально опасной является идиосинкратическая печеночная недостаточность, которая встречается очень редко (приблизительно один случай на 50 тыс. пациентов). Нежелательные реакции чаще возникают у пациентов в возрасте до двух лет, при одновременном использовании вальпроата с другими противоэпилептическими средствами, а также при тяжелых заболеваниях печени или наследственных нарушениях обмена карнитина или мочевины. Было описано несколько случаев острого геморрагического панкреатита в первые три месяца лечения (Grunze, Walden, 2004).

Вероятно, наиболее распространенным побочным эффектом при длительном приеме вальпроата является увеличение веса, которое наблюдается и при использовании оланзапина (Tohen et al., 2003). Вальпроат нельзя применять во время беременности, а также не следует рутинным образом длительно назначать женщинам детородного возраста (Nguyen et al., 2009; Meador et al., 2009).

Необходимо учитывать, что вальпроаты могут усиливать седативное действие других психотропных средств. Кроме того, они замедляют метаболизм ламотриджина. При комбинации вальпроата с карbamазепином нужно тщательно следить за состоянием пациента.

Все пациенты с БАР, получающие фармакологическое лечение, должны регулярно обследоваться на предмет эффективности и безопасности препаратов и соблюдения комплаенса. Врачам всех специальностей, принимающим участие в ведении пациентов с БАР, необходимо постоянно наблюдать за больными этой категории с целью сделать терапию как можно более безопасной.

Выводы

Таким образом, нормотимические препараты играют важную роль в терапии БАР, поскольку они эффективно снижают риск возникновения и тяжесть рецидивов. При острой мании рекомендуются препараты лития, вальпроевой кислоты и атипичные антипсихотики, такие как арипипразол, кветиапин, оланзапин или рисперидон. Препаратами первой линии для поддерживающей терапии являются литий, вальпроевая кислота и оланзапин. В случае развития биполярной депрессии рекомендуется применение в комплексной терапии со стабилизаторами настроения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в низкой дозировке в течение ограниченного периода времени.

Подготовила *Ирина Сидоренко*

