

Руководство по ведению пациентов с биполярным аффективным расстройством

Обновленное руководство по ведению пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР) Канадской ассоциации по проблемам лечения аффективных и тревожных расстройств (CANMAT) и Международного общества по биполярным расстройствам (ISBD) представляет собой дополненную версию предыдущих изданий. В руководстве приведены новые доказательные данные, появившиеся за последние годы, а также дополнения к ранее опубликованным рекомендациям. Руководство по ведению лиц с БАР CANMAT и ISBD L.N. Yatham et al. было опубликовано в журнале *Bipolar Disorders* (2013; 15: 1-44).

Руководство по ведению лиц с БАР CANMAT было разработано в 2005 г., а затем обновлено в 2007 и 2009 гг. Рекомендации 2013 г. являются результатом совместных усилий рабочих групп CANMAT/ISBD, включают данные, опубликованные в 2007 и 2009 гг., и предназначены для применения в сочетании с руководством CANMAT за 2005 г., а также с разработанными ранее.

Стратегии поиска и методы оценки доказательств описаны в более ранней редакции руководства.

Эпидемиология

Распространенность

Согласно инициативе «Психическое здоровье в мире», результаты исследований, включавших 61 392 человека из стран Северной и Южной Америки, Европы и Азии, указывают на то, что пожизненная и годовичная распространенность БАР I составляет 0,6 и 0,4%, БАР II – 0,4 и 0,3%, а подпорогового БАР – 1,4 и 0,8% соответственно (Merikangas et al., 2011). Однако в уровне распространенности отмечались значительные отличия между странами – 0-1% для БАР I, 0-1,1% для БАР II и 0,1-2,4% для подпорогового БАР.

В канадском популяционном исследовании психического здоровья и благополучия (CCHS 1.2) распространенность БАР была значимо ниже среди иммигрантов по сравнению с остальными жителями. Однако иммигранты, страдавшие БАР, с большей вероятностью обращались к специалистам в области охраны психического здоровья (Schaffer et al., 2009).

Последствия

В ходе метаанализа 15 исследований была выявлена высокая распространенность суицидальных попыток среди пациентов с БАР I (36,3%) и БАР II (32,4%) (Novick et al., 2010). В систематическом обзоре усиленных программ лечения БАР (STEP-BD), включавшем 4360 пациентов, уровень завершенных суицидов составил 0,014 на 100 человеко-лет (Dennehy et al., 2011). В крупном когортном исследовании было обнаружено, что среди мужчин с БАР абсолютный риск суицидов был наивысшим (7,8%) по сравнению с другими психиатрическими состояниями, а среди женщин этот показатель занимал второе место (4,8%), лишь немного уступая шизофрении (4,9%) (Nordentoft et al., 2011). Анализ баз данных суицидальных попыток показывает их серьезные экономические последствия. Так, совершение суицидальной попытки в текущем году удваивает затраты здравоохранения на пациента по сравнению с годом, предшествовавшим таковой (Stensland et al., 2010).

Критерии доказательности

Уровень доказательности 1

Метаанализ или реплицированное двойное слепое рандомизированное контролируемое испытание (РКИ), включавшее плацебо

Уровень доказательности 2

Как минимум, одно двойное слепое РКИ с применением плацебо или препарата сравнения

Уровень доказательности 3

Проспективное неконтролируемое испытание при участии, как минимум, 10 или более субъектов

Уровень доказательности 4

Сообщения о случаях или экспертное мнение

Рекомендации по лечению

1-я линия

Уровень доказательности 1 или 2 плюс клинические данные, поддерживающие эффективность и безопасность

2-я линия

Уровень доказательности 3 или выше плюс клинические данные, поддерживающие эффективность и безопасность

3-я линия

Уровень доказательности 4 или выше плюс клинические данные, поддерживающие эффективность и безопасность

Не рекомендовано

Уровень доказательности 1 или 2 о недостаточной эффективности

В крупном проспективном наблюдательном исследовании «Европейское лонгитудинальное изучение медикаментозного лечения биполярной мании» (EMBLEM) (n = 2 289) выявлены тяжелые нарушения трудоспособности в 69% случаев в начале наблюдения и в 41% – через два года (Reed et al., 2010). Быстрая цикличность, тяжелая утрата трудоспособности в начале испытания, низкий уровень образования, частые госпитализации в недавнем прошлом, большая тяжесть маниакальных симптомов и общее бремя расстройства прогнозировали более высокую степень потери работоспособности, тогда как проживание в отношениях и самостоятельное ведение домашнего хозяйства – меньшую утрату трудоспособности на протяжении периода катамнестического наблюдения. Схожие данные получены в международном исследовании «Понимание потребностей, взаимодействий, лечения и ожиданий пациентов» (UNITE) при участии 1300 субъектов, в котором было показано, что только треть пациентов с БАР трудоустроены. В этом испытании установлено, что лечение депрессии, повышение веса и качество жизни у лиц с БАР являются теми аспектами оказания помощи, которые больше других требуют улучшения (McIntyre, 2009).

В метаанализе данных 12 испытаний (n = 1838) было продемонстрировано, что самооценка у пациентов с рецидивирующим БАР значительно ниже, чем в контрольной группе, но выше, чем у больных рецидивирующим рекуррентным депрессивным расстройством (Nilsson et al., 2010). Кроме того, самооценка может колебаться во время ремиссий БАР.

Согласно базам данных здравоохранения, с БАР связаны риск задержаний полицией из-за употребления психоактивных веществ, плохого соблюдения лечения и арестов в прошлом (Van Dorn et al., 2011). Вероятность задержания полицией ниже среди пациентов, которые принимали атипичные антипсихотики (ААП) и чаще посещали амбулаторные учреждения (примерно один раз в месяц) по сравнению с таковыми без подобных указаний.

Течение

Субанализ 771 пациента в исследовании EMBLEM, длившемся 2 года, показал, что приблизительно у каждого третьего больного отмечались смешанные эпизоды, что ассоциировалось с меньшей вероятностью выздоровления и более частым использованием антидепрессантов (АД) по сравнению чистыми маниакальными состояниями в период катамнестического наблюдения (Azorin et al., 2009). В проекте «Систематическая программа оптимизации лечения ранней мании» (STOP-EM) в ходе наблюдения за 53 пациентами с первым эпизодом мании было установлено, что более половины из них на протяжении одного года

катамнестического исследования перенесли повторный аффективный эпизод, среднее время до повторного эпизода составило 7,9 месяца (Yatham et al., 2009). Анализ данных лонгитудинального катамнестического наблюдения продолжительностью 25 лет при участии 219 пациентов определил, что средняя длительность аффективных эпизодов при БАР I была 13 недель (Solomon et al., 2010).

Диагностическая оценка БАР

В DSM-5 в отдельные главы будут выделены биполярные, связанные с ними состояния и депрессивные расстройства. Состояние «БАР без дальнейших указаний» заменят на «биполярные состояния, не классифицировавшиеся в других разделах». Будут добавлены БАР, вызванное употреблением психоактивных веществ, и БАР, связанное с общим соматическим состоянием.

В критерии маниакального эпизода «патологически и стойко повышенная деятельность или энергичность» был добавлен критерий А, который ранее относился только к явным периодам патологически и стойко повышенного, экспансивного или раздражительного настроения. Маниакальный эпизод, возникший во время лечения АД, может квалифицироваться как таковой, если маниакальные симптомы присутствуют вне периода биологической терапии. Диагноз смешанного эпизода будет заменен специфером «смешанные признаки», требующим наличия трех симптомов противоположного полюса, которые применяются для маниакальных, гипоманиакальных и депрессивных эпизодов (APA, 2011). Кроме того, также предложены специферы, указывающие на тревогу и риск суицида.

Ведение хронического заболевания

БАР – это хроническое заболевание и, как описывалось в руководстве 2005 г., требует длительного мультидисциплинарного вмешательства (Yatham et al., 2005). В небольшом испытании с кластерной рандомизацией проверялось влияние коммунальных команд психического здоровья ($n = 23$), прошедших усиленный тренинг в профилактике рецидивов, по сравнению с обычным лечением у 96 пациентов с БАР (Lobban et al., 2010). Медиана времени до обострения состояния в группе больных, которые проходили терапию подготовленным персоналом, была на 8,5 недель больше, чем в группе обычного лечения (42 vs. 33,5 недели). Совместная модель оказания помощи пациентам, страдающим БАР, которая включала поддержку клинициста с использованием упрощенных руководств, ассоциировалась со значимо лучшим наблюдением терапии на протяжении трех лет катамнестического наблюдения по сравнению с лицами с БАР, которым оказывалась обычная помощь ($n = 306$) (Bauer et al., 2009).

Имеющиеся данные указывают, что применение перечней для отметок симптомов может существенно улучшить выявление раннихстораживающих признаков депрессивных или маниакальных рецидивов (Lobban et al., 2011). Помимо этого, существует положительная корреляция между частотой мониторинга и социальным/профессиональным функционированием.

Психосоциальные вмешательства

Использование в качестве дополнения к фармакотерапии психосоциальных интервенций, таких как групповое психообразование, когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и межличностная социальная ритмическая терапия, продемонстрировало существенную пользу как при лечении острых депрессивных эпизодов, так и при длительном поддерживающем лечении. Эта польза включает снижение уровня рецидивов, флуктуаций настроения, необходимости применения медикаментов и госпитализаций, а также улучшение функционирования и соблюдения приема препаратов (Yatham et al., 2005, 2007, 2009). Поэтому предоставление психосоциального лечения, в частности короткого психообразования и КПТ, показавших снижение затрат на терапию, является важной стороной ведения пациентов с БАР (Parikh et al., 2012).

Подходы семейной терапии, призванные помочь близким улучшить навыки ведения заболевания и помощи самим себе, свидетельствовали об эффективности в уменьшении оценок

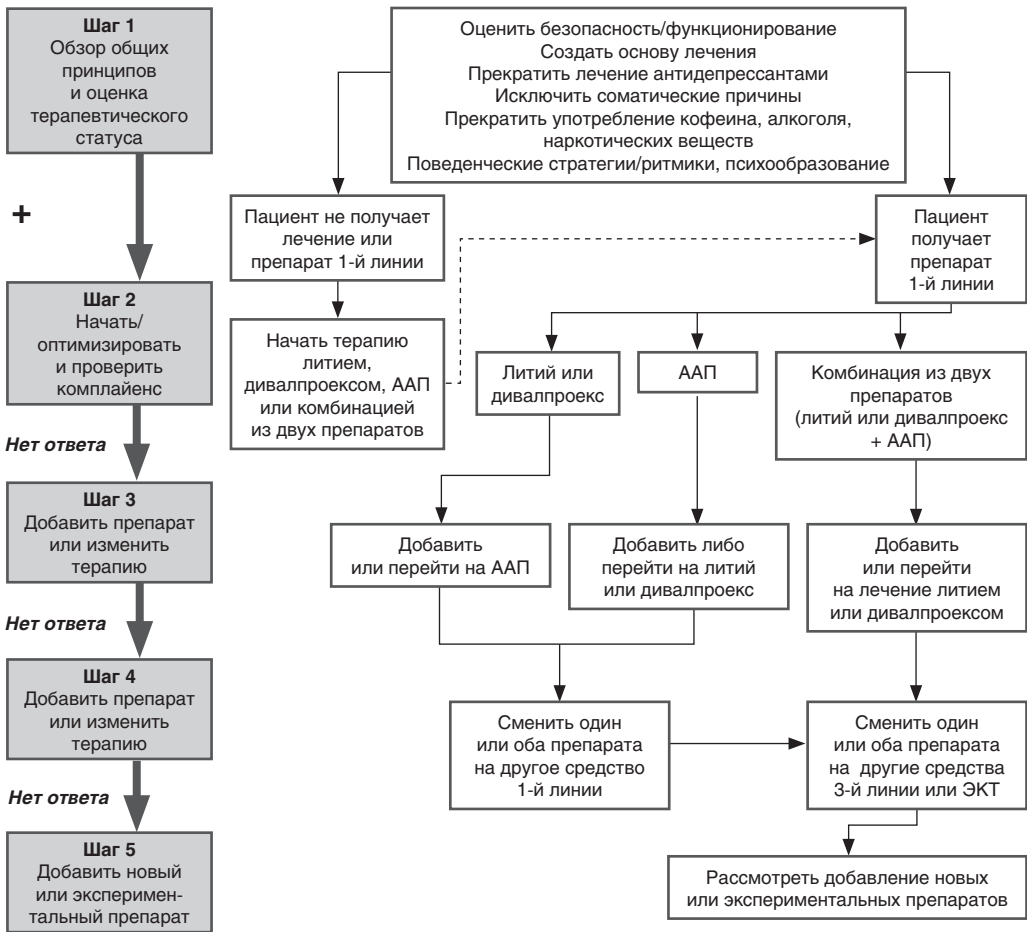


Рис. 1. Алгоритм лечения острой мании

Примечание: Новые/экспериментальные средства: зотепин, леветирацетам, фенитоин, мексилетин, жирные кислоты омега-3, кальцитонин, быстрый распад триптофана, аллопурин, амисульприд, фолиевая кислота, мемантин.

депрессивных симптомов и форм поведения, связанных с риском для здоровья, среди членов семей и лиц, оказывающих уход, а также депрессивных симптомов у больных (Perlick et al., 2010).

Значительно возросла доступность интернет-стратегий; некоторые из них показали эффективность в улучшении депрессивных симптомов и психологического качества жизни (Perini et al., 2009; Clarke et al., 2009; Barnes et al., 2011; Smith et al., 2011).

Ведение пациентов с биполярной манией

Неотложная помощь при остром эпизоде мании

Острая биполярная мания может проявляться состояниями ажитации, что является барьером для терапии, препятствует альянсу между врачом и пациентом, а иногда даже наносит вред окружающим. Во всяком случае, по возможности, вначале следует предложить препарат для перорального приема, поскольку имеющиеся доказательства указывают, что такой способ применения может быть настолько же эффективным, как и внутримышечное введение (Villari et al., 2008; Currier et al., 2004). Внутримышечные инъекции предлагаются в качестве альтернативы пероральному приему, когда терапия не может гарантированно выполняться.

Таблица 1. Рекомендации по фармакологическому лечению острой мании

Первая линия	Монотерапия: литий, дивалпроекс, дивалпроекс ER ¹ , оланзапин ² , рисперидон, кветиапин, кветиапин XR, арипипразол, zipразидон, азеналин ¹ , палиперидон ER ¹ Дополнение терапии литием или дивалпроексом: рисперидоном, кветиапином, оланзапином, арипипразолом, азеналином ¹
Вторая линия	Монотерапия: карбамазепин, карбамазепин ER, ЭКТ, галоперидол ¹ Комбинированная терапия: литий + дивалпроекс
Третья линия	Монотерапия: хлорпромазин, клозапин, окскарбазепин, тамоксифен, карипразин ¹ (еще нет на рынке) Комбинированная терапия: литий или дивалпроекс + галоперидол, литий + карбамазепин, дополнительно тамоксифен
Не рекомендуется	Монотерапия: габапентин, топирамат, ламотриджин, верапамил, тиагабин Комбинированная терапия: рисперидон + карбамазепин, оланзапин + карбамазепин

Примечания: ¹ – Новая или измененная рекомендация; ² – Необходимо учитывать метаболические побочные эффекты, применение должно сопровождаться тщательным мониторингом.

Основываясь на современных данных при лечении острой ажитации, в первую очередь следует рассмотреть пероральные антипсихотики – рисперидон (*уровень доказательности 2*), оланзапин (*уровень доказательности 2*) и кветиапин (*уровень доказательности 3*) (Currier et al., 2004; Foster et al., 1997; Villari et al., 2008; Feifel et al., 2011). Если пациент отказывается от перорального приема антипсихотиков, следует рассмотреть внутримышечное введение оланзапина (*уровень доказательности 2*), zipразидона (*уровень доказательности 2*) и арипипразола (*уровень доказательности 2*) или внутримышечное введение комбинации галоперидола и бензодиазепаина (*уровень доказательности 2*) (Meehan et al., 2001; Centorrino et al., 2007; Chandrasena et al., 2009; Baldacara et al., 2011; Lesem et al., 2001; Daniel et al., 2001; Brook et al., 2000; Zimbrow et al., 2007; Currier et al., 2004; Bieniek et al., 1998; Chouinard et al., 1993). Как правило, бензодиазепины не должны применяться в качестве монотерапии, а только как дополнение для седации у лиц с острой ажитацией (Yatham et al., 2005).

Последние данные также поддерживают внутривенное введение вальпроата натрия (*уровень доказательности 3*) и пероральный прием дивалпроекса длительного высвобождения (ER) (*уровень доказательности 3*) для быстрого купирования острой мании (Sekhar et al., 2010; Feifel et al., 2011).

Фармакологическое лечение маниакальных эпизодов

При фармакологическом ведении острых маниакальных эпизодов необходимо следовать алгоритму, представленному на рисунке 1 (Yatham et al., 2005, 2007, 2009). Данные последних клинических испытаний, а также доступность некоторых новых препаратов оправдывают изменения рекомендаций. К первой линии лечения добавлены азеналин, палиперидон ER и дивалпроекс ER в монотерапии, а также азеналин в качестве дополнения (табл. 1).

Шаг 1: оценка общих принципов и приема медикаментов. Рекомендации руководства 2005 г. остались неизменными.

Шаг 2: терапия первой линии. Всесторонний метаанализ 68 испытаний поддержал эффективность фармакотерапии острой мании (Cipriani et al., 2011). Литий, дивалпроекс, рисперидон ER, палиперидон ER, оланзапин, кветиапин, арипипразол, zipразидон и азеналин (первая линия), карбамазепин и галоперидол (вторая линия) были значимо эффективнее плацебо, тогда как габапентин, ламотриджин и топирамат – нет (не рекомендованы) (Cipriani et al., 2011). Галоперидол показал большую эффективность по сравнению с многими антимааниакальными препаратами, но не выше, чем оланзапина или рисперидона, которые были действеннее вальпроевой кислоты, zipразидона и ламотриджина. В двух других последних метаанализах также указывается на эффективность лития/дивалпроекса и ААП при лечении острой мании (Correll et al., 2010; Tamayo et al., 2010).

Установлена эффективность лития и дивалпроекса в терапии острой мании (*уровень доказательности 1*) (Yatham, 2005, 2007, 2009). В двух крупных открытых рандомизированных испытаниях продолжительностью 12 недель, в которых изучали литий и дивалпроекс, выявили сравнимые эффективность и переносимость этих препаратов при острой мании (Bowden et al., 2008, 2010).

В крупном РКИ (n = 521) длительностью 12 недель, где сравнивали дивалпроекс, оланзапин и плацебо у пациентов с легкой или умеренной манией, к 3-й неделе улучшение оценок мании было значимым в группе оланзапина в сравнении с плацебо, но не в группе дивалпроекса по сравнению с оланзапином или плацебо. После 12-й недели терапии существенное улучшение имело место в обеих группах активного лечения по сравнению с плацебо, но оланзапин был более эффективным, чем дивалпроекс (Tohen et al., 2008).

Недавно были опубликованы результаты оценки эффективности дивалпроекса ER при лечении острой мании в двух РКИ продолжительностью 3 недели (Bowden et al., 2006; Hirschfeld et al., 2010). Первое исследование показало значимое улучшение маниакальных симптомов по сравнению с плацебо (*уровень доказательности 2*), тогда как во втором эффективность препарата не была продемонстрирована (Bowden et al., 2006; Hirschfeld et al., 2010). Bowden et al. (2006) выявили значительно большее улучшение маниакальных симптомов и более высокий уровень терапевтического ответа (48 vs. 34%; p = 0,012) для дивалпроекса ER в сравнении с плацебо. Hirschfeld et al. (2010) не обнаружили статистически значимых изменений оценок мании для дивалпроекса ER по сравнению с плацебо, однако уровень прекращения испытаний был выше 80%, а доза могла быть меньше оптимальной. Учитывая данные с *уровнем доказательности 1*, поддерживающие эффективность формы дивалпроекса с немедленным высвобождением, а также высокий уровень прекращения испытаний и проблемы с дозами, дивалпроекс ER был добавлен к первой линии лечения, хотя при его назначении следует обращать внимание на концентрацию препарата в сыворотке крови.

Данные многих РКИ поддерживают эффективность монотерапии такими АП, как оланзапин, рисперидон, кветиапин, zipразидон и арипипразол в качестве первой линии лечения при острой мании (*уровень доказательности 1*) (Yatham et al., 2005, 2007, 2009).

Как указывалось ранее, в крупном РКИ (n = 521) продолжительностью 12 недель, в котором сравнивали дивалпроекс, оланзапин и плацебо у пациентов с легкой или умеренной манией, было выявлено, что эффективность была выше при применении оланзапина, чем плацебо после трех недель приема и выше для обеих форм дивалпроекса, чем для плацебо к 12-й неделе (Tohen et al., 2008).

В метаанализе шести РКИ монотерапии арипипразолом при острой мании, включавших 2303 пациента, сила эффекта составила 0,34 в сравнении с плацебо к 3-й неделе, а терапевтический ответ обнаружился к 3-му дню (*уровень доказательности 1*) (Fountoulakis et al., 2011).

Помимо прочего, доступны дополнительные данные сравнения zipразидона с плацебо и галоперидолом в РКИ продолжительностью 12 недель. Улучшение оценок мании и уровень терапевтического ответа были значимо большими для обоих видов активного лечения, чем для плацебо, но галоперидол был эффективнее zipразидона. Во время фазы расширения длительностью девять недель у большинства пациентов, получавших активное лечение, терапевтический ответ сохранялся. Zipразидон показал лучший профиль переносимости и меньший уровень прекращения испытания в фазе расширения (Vieta et al., 2010).

В двух двойных слепых РКИ продолжительностью три недели продемонстрирована эффективность палиперидона ER у пациентов с маниакальными или смешанными эпизодами. Эти предварительные данные (*уровень доказательности 1*) были опубликованы в виде тезисов (Vieta et al., 2010; Berwaerts et al., 2012). Палиперидон ER отнесен к первой линии лечения.

В двух двойных слепых РКИ была показана эффективность азенапина в качестве монотерапии при острой мании. В фазе расширения длительностью 40 недель результаты указывали на пользу поддерживающего лечения (McIntyre et al., 2009, 2010). Ранее эти данные были процитированы с ссылкой на тезисы и в недавнем времени их опубликовали (*уровень доказательности 1*). Азенапин отнесен к первой линии лечения.

Как уже отмечалось выше, в РКИ с применением плацебо продолжительностью 6 недель дополнение арипипразола к литию или дивалпроексу у 384 пациентов с неадекватным терапевтическим ответом было эффективнее плацебо после первой недели лечения (Vieta et al., 2008). В фазе

открытого расширения, длившейся 46 недель, добавление арипипразола к литию или дивалпроксу сопровождалось дальнейшим улучшением симптомов мании, но не депрессии (Vieta et al., 2010).

В РКИ продолжительностью 12 недель было продемонстрировано значимое улучшение симптомов мании при дополнении к литию или дивалпроксу азенапина по сравнению с плацебо. Данные этого исследования также были недавно опубликованы, а о результатах фазы расширения продолжительностью 40 недель сообщалось в виде тезисов (*уровень доказательности 2*) (Calabrese et al., 2010). Из 318 пациентов фазу расширения завершил 71. Добавление к терапии азенапином дополнительно улучшало оценки мании к 52-й неделе в обеих группах – азенапина и плацебо. Азенапин отнесен к первой линии лечения.

Шаг 3: добавление препарата или смена терапии (альтернативное лечение первой линии). Отсутствуют изменения в рекомендациях с 2005 г.

Шаг 4: добавление препарата или смена терапии (вторая и третья линия лечения). В небольшом РКИ у 44 пациентов с маниакальными, смешанными или депрессивными эпизодами не обнаружено пользы от приема карбамазепина. Кроме того, отсутствовали различия по шкалам оценки настроения или частоте побочных реакций при сравнении карбамазепина с немедленным и длительным высвобождением, однако в группе карбамазепина XR значимо реже отмечались вегетативные и желудочно-кишечные нежелательные эффекты (El-Mallakh et al., 2009, 2010).

Несмотря на то, что электроконвульсивная терапия (ЭКТ) может быть одним из эффективных вариантов лечения, но ее исследования не были достаточно строгими, данный метод по-прежнему рекомендуется в качестве второй линии лечения (*уровень доказательности 3*) (El-Mallakh et al., 2010). В РКИ, в котором изучали ЭКТ в качестве дополнения к АП, билатеральная ЭКТ два раза в неделю со стимуляцией импульсами, лишь незначительно превышавшими судорожный порог, была эффективной и безопасной, так же как и ЭКТ со стимуляцией импульсами, в 2,5 раза превышавшими судорожный порог, по скорости разрешения симптомов острой мании (Mohan et al., 2009).

В метаанализе 13 испытаний, где в качестве контроля использовали лечение галоперидолом, данный препарат был намного эффективнее лития, дивалпрокса, кветиапина, арипипразола, зипразидона, карбамазепина, азенапина и ламотриджина (Cipriani et al., 2011). Принимая во внимание строгие данные относительно эффективности галоперидола, он отнесен ко второй линии терапии. Однако при лечении острой мании галоперидол следует применять кратковременно, поскольку длительный его прием связан с высоким риском развития депрессивных эпизодов (Cipriani et al., 2011).

В небольшом РКИ ($n = 60$) продолжительностью 12 недель, в котором карбамазепин сравнивали с дивалпроксом, у пациентов с острой манией не были выявлены различия в улучшении оценок мании или уровне достижения ремиссии, но прием дивалпрокса ассоциировался с большей частотой побочных эффектов (Kakkar et al., 2009). В другом некрупном РКИ ($n = 52$) более эффективной являлась дополнительная терапия окскарбазепином, чем карбамазепином у пациентов, при предыдущем лечении литием демонстрировавших недостаточный терапевтический ответ, хотя оба препарата улучшали оценки симптомов мании и депрессии по сравнению с исходными (Jurgena et al., 2009). Как уже описывалось в предыдущих обновлениях руководства, существуют другие небольшие положительные испытания, а также негативные РКИ с применением плацебо, однако новые исследования не были масштабными и не включали контрольные группы, поэтому окскарбазепин оставлен в третьей линии лечения.

Карипразин, новый антагонист дофаминовых рецепторов D_2/D_3 , представляется многообещающим вариантом лечения острой мании, однако не одобрен регуляторными агентствами США и Канады. Результаты РКИ второй фазы продолжительностью 3 недели были представлены в виде тезисов и указывали на значимое улучшение оценок мании по сравнению с плацебо (*уровень доказательности 2*) (Knesevich et al., 2009).

Шаг 5: добавить новый или экспериментальный препарат. Зотепин – антипсихотик, применение которого одобрено в нескольких странах Европы и в Японии для лечения шизофрении.

В слепом исследовании продолжительностью 4 недели добавление зотепина к литию или дивалпроксу у 45 госпитализированных пациентов с умеренной/тяжелой манией было настолько же эффективным, как и дополнительный прием галоперидола в улучшении оценок мании (Chan et al., 2010).

Недавно в двух РКИ была продемонстрирована эффективность дополнения аллопуринола в терапии острой мании (*уровень доказательности 1*) (Akhondzadeh et al., 2006; Machado-Vieira et al., 2008). В РКИ, длившемся 8 недель, аллопуринол добавлялся к лечению литием и галоперидолом, что было более эффективным, чем дополнительное применение плацебо у 72 пациентов, госпитализированных с острой манией (Akhondzadeh et al., 2006). Во втором РКИ (n = 180) сравнивалось добавление аллопуринола, дипиридамола или плацебо к лечению литием на протяжении четырех недель. Дополнительный прием аллопуринола приводил к значимо большему улучшению оценок мании и уровня ремиссии по сравнению с плацебо (Amrollahi et al., 2011). Несмотря на то, что этим данным присвоен *уровень доказательности 1*, с учетом того, что прием аллопуринола может вызывать гепатомегалию, а также реакции гиперчувствительности, например синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, препарат рекомендован только пациентам с рефрактерностью к средствам первой, второй и третьей линии лечения.

Ранее предрарительные доказательства указывали на эффективное антимианиакальное действие тамоксифена (Yatham et al., 2005). В РКИ с применением плацебо продолжительностью шесть недель было продемонстрировано существенное улучшение оценок мании у 40 госпитализированных пациентов с острой манией при добавлении тамоксифена к литию по сравнению с приемом только лития (*уровень доказательности 2*) (Behzadi et al., 2009).

В РКИ, длившемся 3 недели, у 88 лиц с острой манией дополнение фолиевой кислоты к дивалпроксу было более эффективным, чем плацебо в улучшении оценок мании (*уровень доказательности 2*) (Keck et al., 2009).

В открытом пилотном испытании продолжительностью 3 недели у 33 пациентов с острой манией или смешанными эпизодами БАР в 30-50% случаях обнаруживали терапевтический ответ при приеме мемантина в дозах 20-40 мг (*уровень доказательности 3*) (Keck et al., 2009).

Учитывая ограниченность данных, в настоящее время только эти лекарственные средства могут быть рекомендованы в качестве дополнительной терапии, если стандартное лечение оказалось неудачным.

Препараты, не рекомендуемые для лечения острой мании. В РКИ продолжительностью 6 недель не было выявлено значимого улучшения маниакальных симптомов при добавлении к литию или дивалпроксу гибких доз палиперидона у пациентов с маниакальными или смешанными эпизодами, у которых ранее отмечался неадекватный терапевтический ответ. Результаты исследования были недавно опубликованы (*уровень доказательности 2, отрицательное*) (Berwaerts et al., 2011). Учитывая, что монотерапия палиперидоном является эффективной, и литий или вальпроевая кислота не влияют на метаболизм палиперидона, неудачные результаты комбинированного лечения представляются удивительными. Несмотря на тот факт, что в испытании использовались гибкие дозы, палиперидон ER мог использоваться в низкой дозировке; так, в монотерапии он был эффективен в дозе 12 мг/сут (средняя доза – 8,1 [+3,30] мг/сут), а 45% пациентов принимали препарат в дозе 6 мг/сут. Кроме того, последующий дополнительный анализ подгрупп выявил, что добавление к лечению палиперидона ER превосходило монотерапию литием или дивалпроксом у лиц с маниакальными эпизодами (p = 0,020).

РКИ продолжительностью три недели при участии 600 биполярных пациентов с маниакальными или смешанными эпизодами не выявило значимой пользы при дополнительном приеме zipридаона в высоких (120-160 мг/сут) или низких (40-80 мг/сут) дозах по сравнению с плацебо (Pfizer Inc., 2010).

В свете этих негативных результатов не рекомендуется применение палиперидона ER или zipридаона в качестве дополнительного лечения в дозах, использовавшихся в указанных выше исследованиях.

Мания с психотическими признаками

Метаанализ четырех РКИ выявил, что арипипразол подтвердил свою антипсихотическую эффективность по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) в острой и поддерживающей фазах лечения БАП (Fountoulakis et al., 2009). Сила эффекта по сравнению с плацебо была выше по субшкалам позитивных симптомов (0,28) и враждебности (0,24) PANSS.

Смешанные состояния

В РКИ продолжительностью шесть недель (n = 202) оценивалось дополнение лечения оланзапином по сравнению с плацебо. Была продемонстрирована значимо большая и более быстрая редукция маниакальных и депрессивных симптомов у пациентов со смешанными эпизодами при недостаточном контроле симптомов дивалпроексом (Houston et al., 2009). Последующий дополнительный анализ этого исследования выявил, что терапевтический ответ по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S ≥ 1 балла) ко 2-му дню являлся предиктором достижения ремиссии (Houston et al., 2011).

Дальнейший дополнительный анализ двух РКИ азенапина показал статистически значимое снижение оценок депрессии при его сравнении с плацебо у пациентов с более тяжелыми симптомами депрессии в начале исследования (n = 604). Различия между оланзапином (препарат активного сравнения) и плацебо были незначимыми, что затрудняло интерпретацию результатов и позволяло рассматривать исследование как негативное (Szegedi et al., 2011).

Ведение пациентов с биполярной депрессией

Фармакологическое лечение эпизодов биполярной депрессии

Фармакологическая терапия острых эпизодов биполярной депрессии должна проводиться в соответствии с алгоритмом, представленном на рисунке 2 (Yatham et al., 2005, 2007, 2009). Рекомендации для первой и второй линии лечения остались практически без изменений за исключением дополнения монотерапии луразидоном и луразидоном или ламотриджином + литий либо дивалпроекс ко второй линии терапии. Основываясь на негативных данных, касающихся использования только зипразидона или зипразидона и леветирацетама в качестве дополнения, эти варианты лечения при биполярной депрессии не рекомендованы (табл. 2).

В ходе нескольких метаанализов оценивалась эффективность ААП или других средств для лечения биполярной депрессии (Szegedi et al., 2011; Cruz et al., 2010). Метаанализ, включавший пять испытаний АП при биполярной депрессии (в двух использовали кветиапин и арипипразол в монотерапии, в одном – комбинации препаратов с оланзапином), выявил значимо большее улучшение по сравнению с плацебо на 1-6-й неделе, но не на 7-й или 8-й неделе наблюдения (предварительно предполагалось, что это происходило за счет снижения дозы арипипразола) (Cruz et al., 2010). Это указывает на то, что антидепрессивное действие не является общим для всего класса АП, а также что у разных препаратов обнаруживается различный антидепрессивный эффект. Таким образом, нельзя сделать подобное обобщение о роли ААП в лечении депрессивных эпизодов. Другой метаанализ включал 19 испытаний, в которых главным образом оценивали кветиапин (пять исследований) и ламотриджин (шесть исследований), а также пароксетин, литий, оланзапин, арипипразол, фенелзин и дивалпроекс в терапии биполярной депрессии (Vieta et al., 2010). Этот метаанализ выявил наибольшее уменьшение баллов по шкале оценки депрессии Монтгомери – Асберг (MADRS) для оланзапина совместно с флуоксетином и монотерапии кветиапином по сравнению с плацебо. В этом метаанализе ламотриджин, пароксетин, арипипразол и литий значимо не отличались от плацебо в улучшении оценок депрессии. Однако полученные данные поддерживают эффективность применения этих лекарственных средств у отдельных пациентов (Geddes et al., 2009).

Шаг 1: оценка общих принципов и приема медикаментов. Рекомендации руководства 2005 г. остались неизменными.

Таблица 2. Рекомендации по фармакологическому лечению депрессивного эпизода БАР I ¹

Первая линия	Монотерапия: литий, ламотриджин, кветиапин, кветиапин XR Комбинированная терапия: литий или дивалпрокс + СИОЗС ² , оланзапин + СИОЗС ² , литий + дивалпрокс, литий или дивалпрокс + бупропион
Вторая линия	Монотерапия: дивалпрокс, луразидон ³ Комбинированная терапия: кветиапин + СИОЗС ² , дополнение лечения модафинилом, литием или дивалпроксом + ламотриджин ³ , литием или дивалпроксом + луразидон ³
Третья линия	Монотерапия: карбамазепин, оланзапин, ЭКТ ⁴ Комбинированная терапия: литий + карбамазепин, литий + прамипексол, литий или дивалпрокс + венлафаксин, литий + ингибитор моноаминоксидазы, литий или дивалпрокс или ААП + трициклический антидепрессант, литий или дивалпрокс или карбамазепин + СИОЗС ² + ламотриджин, кветиапин + ламотриджин ³
Не рекомендуется	Монотерапия: габапентин, арипипразол, зипразидон ³ Комбинированная терапия: дополнение зипразидоном ³ , леветирацетамом ³

Примечания: ¹ – Ведение биполярного депрессивного эпизода с использованием АД остается сложной проблемой; клиницист должен соблюдать баланс между желаемым действием для достижения ремиссии и нежелательными сменами фаз; подробно обсуждается в разделе «Клинические вопросы и разногласия»; ² – За исключением пароксетина; ³ – Новые или измененные рекомендации; ⁴ – При определенных обстоятельствах может использоваться в качестве 1-й или 2-й линии лечения.

Шаг 2: начать или оптимизировать терапию и проверить ее соблюдение (лечение первой линии). Монотерапия литием, ламотриджином, кветиапином и кветиапином XR, а также литий или дивалпрокс + селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС), оланзапин + СИОЗС, литий + дивалпрокс и литий или дивалпрокс + бупропион, как и прежде, рекомендуются в качестве первой линии лечения при биполярной депрессии.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что отсутствие раннего улучшения (2-9-я неделя) может быть высоконадежным предиктором возможного отсутствия терапевтического ответа и указывать на вероятную пользу от замены лечения (Kemp et al., 2010, 2011).

Недавно были представлены предварительные результаты исследования Национального института психического здоровья США, в котором изучали лечение умеренными дозами лития (Ketter, 2011). В этом прагматическом испытании 283 пациента с БАР I или II были рандомизированы для применения открытым образом «умеренной» дозы (600 мг/сут) лития в сочетании с оптимизированной терапией (Техасский алгоритм медикаментозного лечения, Suppes et al., 2005) или только оптимизированного лечения; различия между группами не выявлены. Однако, принимая во внимание открытый дизайн исследования и отсутствие подробной информации об испытании, рекомендации, касающиеся дополнения лечения литием, остались прежними.

Были опубликованы результаты четырех крупных РКИ, показавшие эффективность монотерапии кветиапином при биполярной депрессии. Ранее руководство ссылалось на тезисы этих испытаний, в настоящее время они уже опубликованы (*уровень доказательности 1*) (Calabrese et al., 2005; Thase et al., 2006; Young et al., 2010; McElroy et al., 2010).

В РКИ продолжительностью восемь недель было продемонстрировано значимо большее улучшение симптомов депрессии при монотерапии кветиапином XR у пациентов с биполярной депрессией при БАР I или II, результаты которого также были недавно опубликованы (Suppes et al., 2010).

Существуют данные с *уровнем доказательности 1*, указывающие на эффективность комбинированной терапии оланзапином и флуоксетином в лечении биполярной депрессии при БАР I (Yatham et al., 2005, 2007, 2009). Так, результаты катамнестического наблюдения показали более существенное улучшение депрессивных и маниакальных симптомов при совместном лечении оланзапином и флуоксетином в сравнении с ламотриджином у 410 пациентов с БАР I в окончательном исследовании (Grown et al., 2006, 2009). Однако сочетание применения оланзапина и флуоксетина ассоциировалось со значимо большим риском гиперхолестеринемии и повышением веса (Tohen et al., 2003). Помимо этого, комбинированный прием оланзапина и флуоксетина, а также монотерапия оланзапином были эффективнее плацебо у лиц со смешанной депрессией при БАР I (с синдромальной депрессией и субсиндромальной манией или гипоманией).

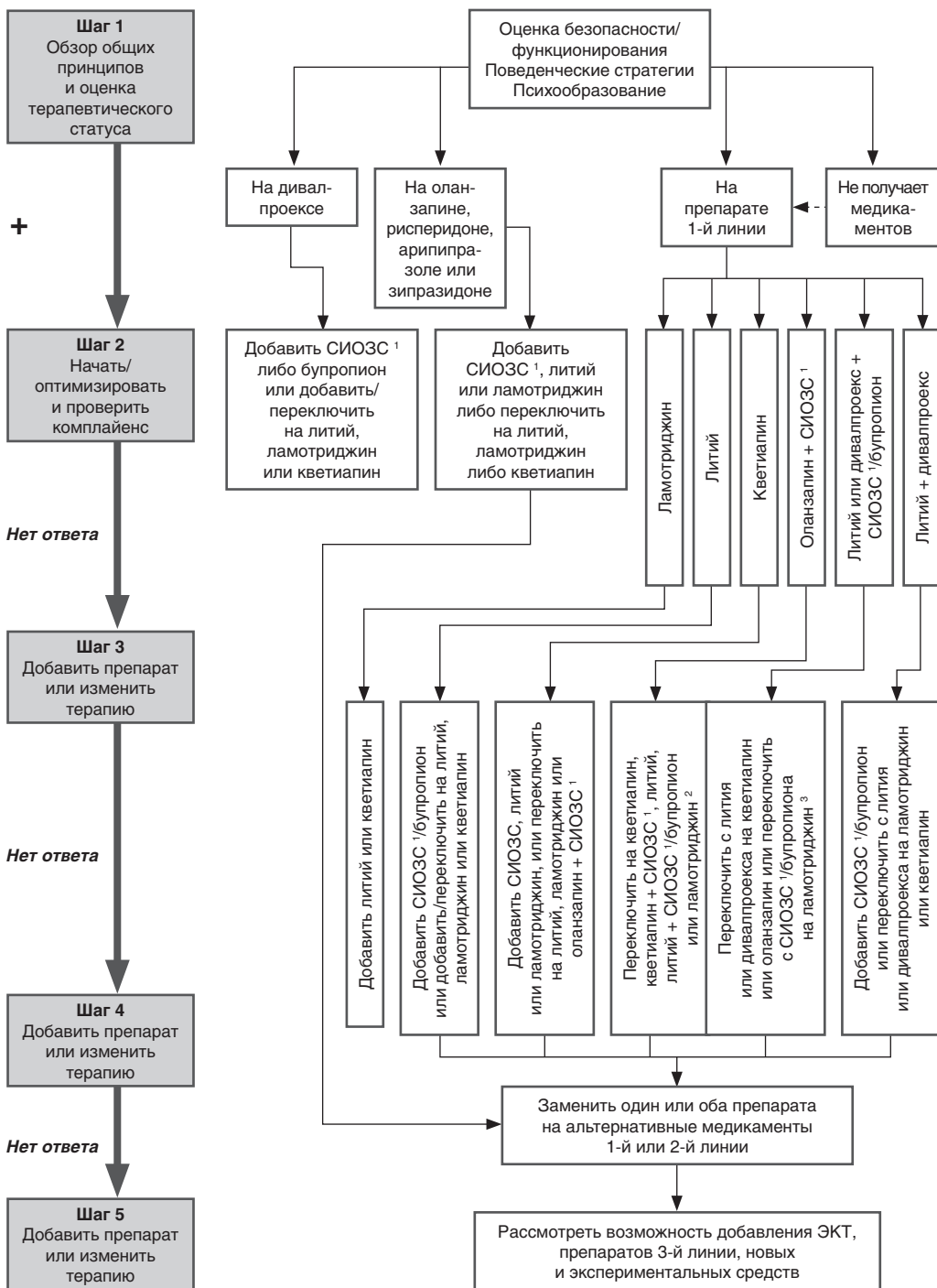


Рис. 2. Алгоритм лечения депрессивного эпизода БАР I

Примечания: Новые или экспериментальные средства: дополнение лечения прамипексолом, эйкозапентаеновой кислоты, рилузола, топирамата, N-ацетилцистеина, кетамина, армодафинила и хронотерапией; ¹ – за исключением пароксетина; ² – или замена одного СИОЗС другим; ³ – или замена СИОЗС либо бупропиона другим СИОЗС или бупропионом.

Шаг 3: дополнение или замена терапии (альтернативы первой или второй линии лечения). В четырех небольших РКИ оценивалась эффективность дивалпрокса или дивалпрокса ER в лечении биполярной депрессии при БАР I или II (*уровень доказательности 1*) (Bond et al., 2010; Smith et al., 2010). Авторы двух метаанализов отдельных групп (n = 142) испытаний пришли к заключению, что дивалпрокс был эффективнее плацебо при биполярной депрессии, но статистическая сила этого вывода недостаточная из-за небольшого размера выборки (Bond et al., 2010; Smith et al., 2010). Таким образом, в связи с ограниченными доказательствами дивалпрокс остается во второй линии лечения.

В двух РКИ продолжительностью шесть недель была продемонстрирована эффективность луразидона в качестве монотерапии или дополнительного лечения у лиц с биполярной депрессией. Уже со 2-й недели монотерапия луразидоном значительно уменьшала депрессивные симптомы у пациентов с БАР I (*уровень доказательности 2*). Подобным образом, при добавлении луразидона к литию или дивалпроксу луразидон существенно улучшал симптомы биполярной депрессии, а также функционирование и качество жизни больных БАР I при предыдущем неадекватном терапевтическом ответе на лечение только литием или дивалпроксом (*уровень доказательности 2*) (Loebel et al., 2012). Эти данные представляются обнадеживающими, поскольку если клинический опыт подтвердит эффективность луразидона, препарат будет отнесен к первой линии лечения при последующем обновлении руководства.

В РКИ, длившемся восемь недель, эффект ламотриджина было выше по сравнению с плацебо при добавлении препарата к литию у 124 лиц с биполярной депрессией при БАР I или II (van der Loos et al., 2009). Во второй фазе испытания больным без терапевтического ответа добавляли пароксетин. В результате была отмечена польза у пациентов без терапевтического ответа на прием лития + плацебо, но не лития + ламотриджин (van der Loos et al., 2010). Учитывая необходимость медленной титрации ламотриджина, данный вариант рекомендуется в качестве монотерапии либо дополнительного лечения у лиц с легкой/умеренной биполярной депрессией, в частности при частых рецидивах, поскольку такая терапия в профилактике рецидивов депрессии является эффективной.

Шаг 4: дополнение или замена терапии (альтернативы первой или второй линии лечения). Нет изменений рекомендаций руководства 2005 г. (Yatham et al., 2005).

Шаг 5: добавить новое или экспериментальное средство (препараты третьей линии и новые/экспериментальные). К настоящему времени в трех РКИ была продемонстрирована эффективность монотерапии оланзапином при биполярной депрессии (*уровень доказательности 1*) (Tohen et al., 2003, 2012). В двух РКИ продолжительностью 8 недель, результаты которых были опубликованы ранее, при монотерапии оланзапином отмечали статистически значимое, но клинически умеренное действие в крупной выборке пациентов (n = 833) с биполярной депрессией (Tohen et al., 2003). Так, препарат был рекомендован в качестве третьей линии лечения (Yatham et al., 2005).

В дальнейшем в крупном РКИ, включавшем 514 лиц с биполярной депрессией, было показано значимо большее улучшение депрессивных симптомов по сравнению с плацебо (баллы по MADRS -13,8 vs. -11,7; p = 0,018) через шесть недель лечения (Tohen et al., 2012). Однако прием оланзапина ассоциировался с более высоким уровнем метаболических изменений (Tohen et al., 2012). Небольшое открытое исследование (n = 20) представило дополнительные данные, поддерживающие эффективность монотерапии оланзапином у пациентов с биполярной депрессией при БАР I или II (Bobo et al., 2010).

Несмотря на то, что полученные данные имеют *уровень доказательности 1*, монотерапия оланзапином была лишь умеренно эффективной по сравнению с плацебо (Tohen et al., 2003, 2012). В ранее проведенном испытании высокая эффективность оланзапина объяснялась, в основном, изменениями сна, аппетита и внутреннего напряжения, то есть ключевых симптомов депрессии (Tohen et al., 2003; Cruz et al., 2010). Кроме того, результаты последних исследований отчетливо указывают на выраженные побочные эффекты, поэтому эта стратегия по-прежнему находится в третьей линии лечения (Tohen et al., 2012).

В небольшом открытом испытании при участии 39 пациентов с БАР I или II было выявлено, что комбинация ламотриджина и кветиапина была эффективной при резистентной биполярной депрессии (*уровень доказательности 3*) (Ahn et al., 2011).

Существуют дополнительные доказательства, поддерживающие применение карбамазепина (*уровень доказательности 2*). Так, в небольшом РКИ в смешанной группе из 44 пациентов с БАР было показано, что карбамазепин ER настолько же эффективен, как и карбамазепин с быстрым высвобождением. Помимо этого, отмечалось меньшее количество вегетативных и желудочно-кишечных побочных эффектов (El-Mallakh et al., 2010).

Как уже указывалось в предыдущих редакциях руководства, применение ЭКТ следует как можно раньше рассматривать у пациентов, страдающих психотической биполярной депрессией, с высоким риском суицида и при осложнениях, вызванных отказом от еды и питья. Клинический опыт и данные открытых испытаний свидетельствуют о схожем уровне достижения терапевтического ответа и ремиссий у лиц с депрессивными (70 и 26% соответственно) и смешанными (66 и 30% соответственно) эпизодами биполярной депрессии (Medda et al., 2010). В ретроспективном анализе 201 пациента с БАР, прошедшего ЭКТ, был сделан вывод, что у больных, одновременно принимавших антиконвульсанты, симптоматическое улучшение было схожим с таковым у пациентов, которые не использовали их. Однако для того чтобы достичь этого, требовалось значимо большее количество сеансов ЭКТ (Virupaksha et al., 2010). В двух РКИ, посвященных сравнению двух разных протоколов проведения ЭКТ, не было выявлено отличий в уровне достижения терапевтического ответа у лиц с биполярной или монополярной депрессией (Bailine et al., 2010; Sienaert et al., 2009).

Предварительные данные указывали на пользу применения таких лекарственных средств, как прамипексол (*уровень доказательности 2*), эйкозопентаеновая кислота (*уровень доказательности 2*), рилузол (*уровень доказательности 3*), топирамат (*уровень доказательности 3*) и N-ацетилцистеин (*уровень доказательности 2*) (Yatham et al., 2005, 2007, 2009).

Дополнительные результаты открытых испытаний поддерживают применение рилузола и N-ацетилцистеина в качестве поддерживающего лечения (Brennan et al., 2010; Berk et al., 2011). В небольшом открытом наблюдении сообщалось об улучшении депрессивных симптомов у пациентов, которым назначался рилузол (*уровень доказательности 3*) (Brennan et al., 2010). Данные крупного открытого исследования длительностью восемь недель (n = 149) указывали на улучшение депрессивных симптомов при дополнении лечения N-ацетилцистеином у пациентов с БАР I и II или другими депрессивными расстройствами (Berk et al., 2011).

Кроме того, доступны предварительные данные, поддерживающие использование других новых средств, которые ранее не изучались при лечении биполярной депрессии, в том числе кетамина, армодафинила и хронотерапии в качестве дополнения к лечению. В перекрестном РКИ продолжительностью две недели оценивалось дополнительное применение кетамина у лиц с резистентной биполярной депрессией. Так, сообщалось о выявленном раннем и стойком антидепрессивном действии (в течение 40 минут), которое оставалось значимым по сравнению с плацебо к 3-му дню (*уровень доказательности 2*) (Diazgranados et al., 2010). В РКИ, длившемся восемь недель, в котором участвовали 257 пациентов с биполярной депрессией при БАР I, отмечалась тенденция большего улучшения некоторых, но не всех депрессивных симптомов при дополнении лечения армодафинилом по сравнению с плацебо (*уровень доказательности 2*) (Calabrese et al., 2010). В РКИ продолжительностью семь недель, включавшем 49 пациентов, дополнительная комбинированная хронотерапия (депривация сна, экспозиция яркого света и сдвиг фаз сна) продемонстрировала более быстрый и стойкий антидепрессивный эффект, чем использование только медикаментозного лечения (литий + АД) (*уровень доказательности 3*) (Wu et al., 2009). У больных, которые получали вспомогательную хронотерапию, отмечалось значимо большее улучшение депрессивных симптомов в течение 48 часов, что сохранялось на протяжении семи недель.

Препараты, не рекомендуемые для лечения острой биполярной депрессии. В настоящее время доступны данные двух крупных отрицательных РКИ (n = 381 и n = 504 соответственно)

монотерапии зипразидоном при биполярной депрессии (БАР I) (уровень доказательности 1, отрицательное) (Pfizer Inc., 2009). Так, у пациентов основной группы и при приеме плацебо не отмечалось значимого улучшения симптомов депрессии. Несмотря на то, что зипразидон не рекомендуется для лечения биполярной депрессии, препарат не следует отменять у больных, у которых он был эффективен при мании.

В крупном РКИ оценивался эффект зипразидона (средняя доза – 90 мг), который добавлялся к терапии литием, дивалпроексом или ламотриджином у 298 лиц с биполярной депрессией при БАР I. В ходе наблюдения не было выявлено значимых различий между активным лечением и плацебо (*уровень доказательности 2*, отрицательное) (Sachs et al., 2011).

Открытые испытания указывали на пользу арипипразола в качестве дополнительного лечения биполярной депрессии (*уровень доказательности 3*), однако в небольшом РКИ не было выявлено значимого действия при сравнении с плацебо (*уровень доказательности 2*, негативное) (Mazza et al., 2008; Dunn et al., 2008; Quante et al., 2010). В РКИ 23 госпитализированным пациентам с биполярной депрессией, принимавшим литий или дивалпроекс, открытым образом к лечению добавляли циталопрам. Помимо этого, больные были рандомизированы для дополнительного приема арипипразола или плацебо. Согласно полученным данным, отмечалось улучшение депрессивных симптомов без значимых различий между группами лечения (*уровень доказательности 2*, отрицательное) (Quante et al., 2010).

В проспективном открытом испытании продолжительностью 16 недель прием арипипразола (в качестве дополнения или в монотерапии) ассоциировался со значимым снижением оценок депрессивных симптомов к 16-й неделе у 85 пациентов с биполярной депрессией, у которых отсутствовал терапевтический ответ при лечении другими медикаментами (литий, антиконвульсанты или АП) (*уровень доказательности 3*) (Mazza et al., 2008). Кроме того, у больных биполярной депрессией (БАР I), принимавших арипипразол, отмечалось значимое снижение оценок по шкале ангедонии (Mazza et al., 2009). В другом небольшом открытом испытании (n = 20), длившемся шесть недель, результаты продемонстрировали улучшение депрессивных симптомов и уровень терапевтического ответа в 44% при дополнении лечения или монотерапии арипипразолом у лиц с БАР I и II или другими депрессивными расстройствами (*уровень доказательности 3*) (Dunn et al., 2008).

В РКИ продолжительностью шесть недель у 32 пациентов с биполярной депрессией не было выявлено существенных различий в изменении оценок депрессии при сравнении дополнения лечения леветирацетамом или плацебо (*уровень доказательности 2*, отрицательное) (Saricicek et al., 2011).

Роль АД в лечении пациентов с биполярной депрессией

Роль АД в терапии лиц с биполярной депрессией остается одним из наиболее противоречивых вопросов в психиатрии. АД чаще других препаратов используются при биполярной депрессии, поскольку клиницисты, опираясь на свой клинический опыт, уверены, что они эффективны (Baldessarini et al., 2007; Schaffer et al., 2007). Однако доказательства этого факта ограничены, и растет количество испытаний, данные которых его не поддерживают. Например, комбинированное лечение оланзапином и флуоксетином оказалось более эффективным, чем плацебо или монотерапия оланзапином, но сочетание пароксетина или бупропиона со стабилизатором настроения + плацебо не было более эффективным, чем только стабилизатор настроения (Brown et al., 2006; Tohen et al., 2003; Sachs et al., 2007). В исследовании имелись недостатки методологического характера – большинство пациентов помимо основного лечения проходили психотерапию, а также не было известно о доле больных, принимавших АД перед началом исследования. В ходе другого наблюдения монотерапия пароксетином (20 мг/сут) не превосходила плацебо в улучшении симптомов биполярной депрессии (Shelton et al., 2004). Остается неизвестным, являются ли эффективными более высокие дозы пароксетина.

Несмотря на то, что результаты отдельных исследований противоречивы, метаанализ 15 РКИ выявил значительную тенденцию превосходства АД над плацебо при лечении острой биполярной депрессии ($p = 0,06$). Помимо этого, прием АД не ассоциировался со значимым риском маниакальных переходов (Sidor et al., 2011). В большинстве негативных испытаний АД при биполярной депрессии использовался пароксетин (McElroy et al., 2010; Shelton et al., 2004; Nemeroff et al., 2001). В метаанализе приема АД при монополярной депрессии указывалось на важные различия между АД в их эффективности и приемлемости (Cirigliani et al., 2009). Интересно, что пароксетин в этом метаанализе занимал низкую позицию среди большого количества АД. Риск маниакальных или гипоманиакальных переходов у большинства современных АД не вызывает опасений при их использовании со стабилизатором настроения или ААП, по крайней мере, при кратковременном лечении, поэтому безопасность не представляется серьезной проблемой при терапии острой биполярной депрессии.

Принимая во внимание описанное выше, есть уверенность, что в дальнейшем при обосновании выводов и рекомендаций, касающихся использования АД при биполярной депрессии, будут учитываться следующие моменты.

1. СИОЗС (помимо пароксетина) и бупропион могут кратковременно применяться в качестве первой линии лечения острой биполярной депрессии в сочетании со стабилизатором настроения с последующей постепенной отменой АД через 6-8 недель после достижения полной ремиссии депрессии.

2. Следует избегать использования трициклических антидепрессантов и венлафаксина, поскольку это связано с высоким риском маниакальных переходов (Leverich et al., 2006; Vieta et al., 2002).

3. АД не рекомендуется применять для лечения текущего смешанного эпизода или у пациентов с быстрой циклическостью в анамнезе.

4. Монотерапия АД при биполярной депрессии нецелесообразна.

Поддерживающее лечение БАР

Приверженность терапии

С появлением новых данных возникла возможность лучше понимать принцип соблюдения поддерживающего лечения у пациентов с БАР. В ходе нескольких анализов отмечено, что соблюдение терапии было положительно связано с высокой удовлетворенностью медикаментозным лечением, монотерапией, высшим образованием, страхом перед будущими рецидивами и негативно – с факторами заболевания (употребление психоактивных веществ, госпитализации в прошлом, психотические симптомы, снижение критики к болезни), медицинскими факторами (побочные эффекты, отсутствие ощущения ежедневной пользы, обычные трудности, связанные с приемом медикаментов) и отношением пациента (убеждение в отсутствии необходимости принимать медикаменты, отрицательное отношение к их приему, чувство изменения внешнего вида, ощущение препятствий на пути к достижению целей в жизни) (Devulapalli et al., 2010; Sajatovic et al., 2009; Gonzalez-Pinto et al., 2010; Hou et al., 2010; Lang et al., 2011; Bates et al., 2010; Gianfrancesco et al., 2009; Citrome et al., 2009). Недостаточные дозы препаратов также могут ассоциироваться с высоким уровнем прекращения их приема. Так, наиболее высокий уровень отмены лечения наблюдался при применении низких доз зипразидона по сравнению со средними и высокими (Citrome et al., 2009).

Несоблюдение приема также ассоциируется с высокой частотой эпизодов (в частности, депрессивных), большим риском госпитализации и частыми визитами в отделение неотложной помощи, а также значительными затратами, связанными с пропусками работы, утратой трудоспособности и компенсациями по больничным листам (Lang et al., 2011; Gutierrez-Rojas et al., 2010; Bagalman et al., 2010; Lage et al., 2009; Hassan et al., 2009). Согласно анализу данных, проведенному в Великобритании, у пациентов с рецидивами прямые затраты на медицинскую помощь к 6-му и 12-му месяцам катамнестического наблюдения были в 2-3 раза выше, чем у таковых без рецидивов (Hong et al., 2010).

Предикторы рецидивов

В обсервационных исследованиях предикторы ремиссии симптомов и выздоровления на протяжении 1-2 лет катамнестического наблюдения включали: белую расу, маниакальные эпизоды в прошлом, хорошее социальное функционирование (отсутствие ухудшения профессионального или социального функционирования, самостоятельное проживание или с семьей), амбулаторное лечение и отсутствие как удовлетворенности, так и неудовлетворенности жизнью (Haro et al., 2011; Dikeos et al., 2010).

У пациентов с быстрой цикличностью, принимавших литий или дивалпроекс, высокий риск дестабилизации был связан с расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ, вербальной агрессией в детстве, женским полом и поздним возрастом начала первого депрессивного эпизода (Gao et al., 2010). Среди больных с положительным терапевтическим ответом на длительное лечение литием риск рецидивов был выше у пациентов с психотическими чертами эпизодов (в основном с психотическими симптомами, неконгруэнтными аффекту), резидуальными симптомами между эпизодами и быстрой цикличностью (Pfennig et al., 2010).

Психосоциальные интервенции

Как сообщалось в предыдущих редакциях руководства, имеющиеся данные поддерживают пользу дополнения лечения психообразованием, КПТ, семейной и межличностной терапией для профилактики рецидивов и улучшения симптомов у пациентов с БАР (Yatham et al., 2005, 2007, 2009). Однако недавний метаанализ, с помощью которого оценивали эффективность психотерапии у лиц с БАР, продемонстрировал противоречивые результаты. В одном метаанализе четырех РКИ был сделан вывод о том, что исследования КПТ имели небольшой объем выборки для депрессивных симптомов по сравнению с традиционным лечением или очередью ожидания в качестве контрольной группы (Gregory, 2010). В другом анализе 12 испытаний была выявлена небольшая или умеренная сила эффекта для КПТ к окончанию периода терапии или катамнестического наблюдения (Szentagotai, David, 2010). Еще один метаанализ показал, что КПТ, вероятно, является неэффективной стратегией для профилактики рецидивов БАР (Lynch et al., 2010).

Принимая во внимание нестойкую эффективность стратегии КПТ в первом серьезном исследовании у пациентов с БАР и отрицательные результаты крупных РКИ, истинная польза КПТ остается неясной, если данный метод не является компонентом психообразования (Lam et al., 2003; Scott et al., 2006; Parikh, Scott, 2010). Однако в двух недавно проведенных РКИ были предоставлены обнадеживающие результаты. В одном исследовании сравнивалась групповая КПТ с традиционным лечением (n = 50); групповая КПТ ассоциировалась с большей медианой времени до рецидива, однако отсутствовали различия во времени до рецидива и количестве повторных проявлений заболевания (Gomes et al., 2011). В испытании продолжительностью 14 недель, посвященном сравнению КПТ (n = 27) и фармакотерапии (n = 14), отличия между группами были незначительными, с несколько большим улучшением в группе КПТ депрессивных симптомов (Costa et al., 2011). Эти небольшие исследования продемонстрировали не столько эффективность, сколько пригодность групповой КПТ, поэтому необходимо повторное их проведение.

Кроме того, недавно были опубликованы предварительные результаты РКИ (n = 204), в котором сравнивали шесть сессий группового психообразования и 20 сессий индивидуальной КПТ (Parikh et al., 2012). Оба вида лечения продемонстрировали значимую пользу для стабилизации настроения и сокращения рецидивов, однако различий между ними отмечено не было. Поскольку психообразование разработано для выполнения психиатрическими медицинскими сестрами, оно может требовать меньше финансовых затрат, чем индивидуальная КПТ. В исследовании указывалось, что приоритет следует отдать групповому психообразованию как универсальному психосоциальному вмешательству при БАР.

РКИ, в котором изучали дополнение лечения психообразовательными программами, отмечали большее время до рецидивов, меньшее количество рецидивов любого типа, меньшую

Таблица 3. Рекомендации по поддерживающей фармакотерапии БАР

Первая линия	Монотерапия: литий, ламотриджин (недостаточно данных об эффективности в профилактике мании), дивалпроекс, оланзапин ¹ , кветиапин, инъекции рисперидона длительного действия ² , арипипразол ² Дополнение терапии литием или дивалпроексом: кветиапин, инъекции рисперидона ER ² , арипипразол ² , зипразидон ²
Вторая линия	Монотерапия: карбамазепин, палиперидон ER ³ Комбинированная терапия: литий + дивалпроекс, литий + карбамазепин, литий или дивалпроекс + оланзапин, литий + рисперидон, литий + ламотриджин, оланзапин + флуоксетин
Третья линия	Монотерапия: азенапин ³ Дополнение терапии: фенитоин, клозапин, ЭКТ, топирамат, жирные кислоты омега-3, окскарбазепин, габапентин, азенапин ³
Не рекомендовано	Монотерапия: габапентин, топирамат или АД Дополнительная терапия: флупентиксол

Примечания: ¹ – Учитывая метаболические побочные эффекты, при применении следует проводить тщательный мониторинг;

² – Главным образом для профилактики мании; ³ – Новые или измененные рекомендации.

продолжительность эпизодов заболевания, а также госпитализации на протяжении 1-5 лет катамнестического наблюдения (Colom et al., 2009; Castle et al., 2010; D'Souza et al., 2010). Двухкомпонентная (пациент и сопровождающий) групповая программа психообразования длительностью 12 недель показала более низкий уровень рецидивов и большее время до рецидива по сравнению с традиционным лечением в течение 60 месяцев катамнестического наблюдения (D'Souza et al., 2010).

Поддерживающая фармакотерапия

Как уже обсуждалось в предыдущих редакциях руководства, в большинстве современных исследований эффективности поддерживающего лечения использовали расширенный дизайн. Исключение составляют только давно проведенные испытания поддерживающей терапии литием, в которых был показан его положительный эффект в нерасширенных выборках. Принимая во внимание изучение различных средств в исследованиях с расширенным дизайном, имеет смысл отметить, что лечение, которое было эффективным в острой фазе, вероятно, будет эффективным и в фазе поддерживающей терапии (Yatham et al., 2005). Полагаясь на новые доказательства, только дополнительное лечение азенапином было добавлено в качестве третьей линии лечения (табл. 3) (Yatham et al., 2005, 2007, 2009).

Варианты первой линии терапии

Литий, дивалпроекс, оланзапин и кветиапин (как при депрессии, так и при мании), а также ламотриджин (главным образом для профилактики депрессий), инъекции рисперидона длительного действия и зипразидон (в основном для профилактики мании) продолжают оставаться в первой линии лечения при поддерживающей терапии БАР (Yatham et al., 2005, 2007, 2009). Кветиапин, инъекции рисперидона длительного действия (мания), арипипразол (мания) и зипразидон (мания) также рекомендуются в качестве дополнения к лечению литием или дивалпроексом.

В систематическом обзоре фармакологических вмешательств для профилактики рецидивов БАР, включавшем 34 РКИ и квази-РКИ, был сделан вывод, что литий, оланзапин и арипипразол обладают значимым влиянием при профилактике маниакальных рецидивов, а дивалпроекс, ламотриджин и имипрамин – рецидивов депрессивных симптомов (Veunon et al., 2009). В метаанализе 20 РКИ оценивался относительный риск рецидивов у пациентов с БАР; была подтверждена эффективность лития, дивалпроекса, ламотриджина и многих ААП в профилактике рецидивов любых эпизодов при сравнении с плацебо (Vieta et al., 2011).

Литий или дивалпроекс. В исследовании BALANCE, посвященном оценке эффективности лития и антиконвульсантов при лечении БАР, 330 пациентов с БАР рандомизировали для применения открытым образом монотерапии литием или дивалпроексом или комбинированного

лечения (Geddes et al., 2010).Mono- и комбинированная терапия литием были эффективнее, чем только прием дивалпрокса в профилактике рецидивов на протяжении 2-летнего периода катамнестического наблюдения. Комбинированное лечение было незначимо более эффективным, чем монотерапия литием. Однако данное исследование имело ряд методологических недостатков, в том числе открытый дизайн, и его результаты требуют подтверждения в ходе двойных слепых испытаний, прежде чем будут сделаны окончательные выводы.

Ламотриджин. В РКИ в течение одного года фазы расширения выявлено, что медиана времени до рецидива была больше у пациентов при приеме ламотриджина по сравнению с теми, кто принимал плацебо или литий с пароксетином в качестве дополнения к лечению (10 vs. 3,5 месяца) (van der Loos et al., 2011).

В открытом рандомизированном испытании у пациентов с БАР I не было выявлено различий в эффективности лития ($n = 78$) и ламотриджина ($n = 77$) (Licht et al., 2010). Среди больных, которые наблюдались, как минимум, на протяжении пяти лет, практически отсутствовали случаи, в которых монотерапия каким-либо из препаратов была успешной.

Оланзапин. В ходе метаанализа пяти РКИ было определено, что оланзапин в качестве монотерапии или при дополнении к нему лития либо дивалпрокса был более эффективен, чем плацебо в профилактике маниакальных, но не депрессивных эпизодов (Cipriani et al., 2010). Согласно полученным данным, оланзапин может использоваться только для профилактики маниакальных эпизодов у пациентов, у которых отмечался терапевтический ответ на оланзапин при лечении острого эпизода, а предыдущие попытки терапии литием или вальпроевой кислотой были неудачными.

В двух недавно выполненных РКИ оланзапин был включен в качестве препарата активного контроля. В фазе продолжения было продемонстрировано значимо большее время до рецидива, чем при приеме инъекций рисперидона длительного действия или палиперидона ER (Vieta et al., 2012; Berwaerts et al., 2012).

Крупное обсервационное исследование EMBLEM включало 1076 пациентов, у которых сравнивали монотерапию и дополнительное лечение оланзапином. В ходе наблюдения не было обнаружено существенных различий в уровне улучшения, ремиссий или выздоровления. Однако в группе монотерапии отмечался более низкий уровень рецидивов, чем в группе дополнительного лечения ($p = 0,01$) на протяжении двухлетнего периода катамнестического наблюдения (Gonzalez-Pinto et al., 2011).

Кветиапин. В трех из пяти крупных РКИ, описанных в руководстве 2009 г., была продемонстрирована эффективность кветиапина в монотерапии либо в комбинации с литием или дивалпроксом при поддерживающем лечении БАР (Yatham et al., 2009). В настоящее время результаты всех РКИ опубликованы (*уровень доказательности 1*) (Suppes et al., 2009; Vieta et al., 2008; Weisler et al., 2011). Кроме того, в виде тезисов выпущены данные испытаний EMBOLDEN I (Young et al., 2010) и II (McElroy et al., 2010).

Инъекции рисперидона длительного действия. Инъекции рисперидона длительного действия в качестве монотерапии (*уровень доказательности 2*) или дополнения (*уровень доказательности 2*) ранее рекомендовались как 1-я линия поддерживающего лечения на основании результатов РКИ, которые были опубликованы в виде тезисов (Quiroz et al., 2010; Macfadden et al., 2009; Yatham et al., 2009). В исследовании дополнительной терапии инъекциями рисперидона длительного действия продолжительностью 18 месяцев были получены данные с *уровнем доказательности 1*. Время до рецидива любого аффективного эпизода являлось значимо большим в группе препарата, чем в группе плацебо (*уровень доказательности 1*) (Berwaerts et al., 2012). Однако инъекции рисперидона длительного действия были менее эффективны в профилактике рецидивов, чем оланзапин.

Кроме того, в небольшом ($n = 29$) продолжительном открытом испытании было продемонстрировано улучшение соблюдения приема лечения, а также снижение уровня любых рецидивов и повторных госпитализаций при дополнении лечения инъекциями рисперидона

длительного действия за время катамнестического наблюдения (средняя продолжительность – 2 года) (Vieta et al., 2008).

Арипипразол. Была продемонстрирована эффективность монотерапии арипипразолом в профилактике маниакальных эпизодов при поддерживающей терапии БАР I. Препарат включили в 1-ую линию поддерживающего лечения и для профилактики маний в руководство 2009 г. (*уровень доказательности 1*) (Yatham et al., 2009).

В РКИ профилактики рецидивов продолжительностью 52 недели была показана эффективность арипипразола в качестве дополнения к литию у пациентов с маниакальными или смешанными эпизодами и при неадекватном терапевтическом ответе на лечение литием или дивалпроксом (Marcus et al., 2011). У 337 пациентов в ремиссии, рандомизированных для продолжения приема арипипразола в качестве дополнения к терапии в течение 12 недель, отмечался меньший уровень рецидивов маниакальных (5 vs. 15%; $p = 0,013$), но не депрессивных (10 vs. 13%; $p = 0,384$) эпизодов. Поскольку дополнение лечения арипипразолом продемонстрировало эффективность для профилактики любых или маниакальных эпизодов, но не депрессивных, он был добавлен к первой линии поддерживающей терапии для профилактики маниакальных эпизодов (*уровень доказательности 2*).

В другом РКИ профилактики рецидивов продолжительностью 52 недели у лиц с БАР I (маниакальные или смешанные эпизоды) наблюдалась незначимая тенденция к снижению уровня рецидивов маниакальных или смешанных эпизодов при сравнении добавления арипипразола или плацебо к лечению ламотриджином (11 vs. 23%; $p = 0,058$) (Carlson et al., 2010). Отмечалась незначимая тенденция к уменьшению уровня рецидивов любых эпизодов, но не депрессивных. Результаты исследования доступны в виде тезисов.

Зипразидон. В РКИ, ранее опубликованном в виде тезисов, а в настоящее время – полностью, была показана эффективность зипразидона в качестве дополнения при поддерживающей терапии БАР (*уровень доказательности 2*) (Bowden et al., 2010). При дополнении лечения зипразидоном (80-160 мг/сут) отмечалась эффективность в профилактике маниакальных, но не депрессивных эпизодов.

Варианты второй линии терапии

Карбамазепин. Метаанализ четырех РКИ, включавших 464 пациента, поддерживает прежние выводы о том, что дополнительная терапия карбамазепином настолько же эффективна, как и литием по уровню рецидивов. Так, было показано, что при приеме лития отмечался меньший уровень прекращения испытаний, обусловленных побочными эффектами (*уровень доказательности 2*) (Seron-Litvov et al., 2009). Принимая во внимания серьезные проблемы с переносимостью карбамазепина и трудности при комбинации этого препарата с другими психотропными медикаментами, обусловленные индукцией микросомальных энзимов печени, карбамазепин, как и прежде, рекомендуется в качестве второй линии лечения.

Комбинированная терапия оланзапином и флуоксетином. В РКИ сравнивали комбинированное лечение оланзапином и флуоксетином и монотерапию ламотриджином у пациентов с биполярной депрессией, результаты которого ранее были доступны в виде тезисов, а недавно их полностью опубликовали (Grown et al., 2009). Сочетанный прием оланзапина и флуоксетина ассоциировался с большим улучшением депрессивных и маниакальных симптомов среди больных, у которых отмечался терапевтический ответ в острой фазе. В observationalном испытании EMBLEM у 1076 лиц с биполярной манией дополнительное лечение оланзапином было более эффективным, чем монотерапия (Berwaerts et al., 2012). Напротив, в другом открытом исследовании продолжения лечения у 114 пациентов с биполярной депрессией, у которых отмечался терапевтический ответ при приеме оланзапина и флуоксетина в виде комбинации, было выявлено, что у большей части больных ответ на лечение продолжал сохраняться при сочетанном применении оланзапина и флуоксетина по сравнению с монотерапией оланзапином (Tamayo et al., 2009).

Палиперидон ER. В фазе продолжения длительностью три месяца палиперидон ER был значительно эффективнее, чем плацебо у пациентов с предыдущим терапевтическим ответом на прием палиперидона ER (*уровень доказательности 2*) (Gonzalez-Pinto et al., 2011). Однако палиперидон ER был менее эффективен в профилактике рецидивов, чем в контрольной группе активного сравнения оланзапина.

Варианты третьей линии терапии

Азенапин. По результатам совокупного анализа фазы расширения РКИ продолжительностью 40 недель, монотерапия азенапином и оланзапином была эффективной у лиц с биполярной манией (снижение оценок по шкале YMRS -24,4 и -23,9 к 12-й неделе, -28,6 и -28,2 к 52-й неделе соответственно) (*уровень доказательности 2*) (McIntyre et al., 2009, 2010). Об ухудшении мании сообщалось у 2,6% пациентов группы азенапина и 1,9% – оланзапина, тогда как переходы к депрессивным эпизодам случались у 0 и 3% соответственно (McIntyre et al., 2010). Время до появления терапевтического ответа было большим у принимавших азенапин ($p = 0,0127$). В данном испытании пациенты группы плацебо начальной фазы РКИ были рандомизированы для получения азенапина или плацебо.

Кроме того, в виде тезисов сообщалось о результатах испытания фазы расширения продолжительностью 40 недель, где к лечению литием либо дивалпроексом добавляли азенапин или плацебо (Calabrese et al., 2010). Из 318 пациентов начальной фазы 71 завершил фазу расширения, улучшение оценок мании составило -17,2 vs. -19,7 балла и депрессии – -3,3 vs. -3,9 балла к 52-й неделе, однако сравнительные данные фазы расширения не обладали достаточной статистической силой.

Основываясь на полученных доказательствах пользы поддерживающего лечения, а не отсутствия рецидивов и клиническом опыте, азенапин рекомендован в качестве варианта третьей линии лечения при поддерживающей терапии.

Ведение пациентов с быстрой сменой фаз

В РКИ продолжительностью шесть месяцев пациенты с БАР (недавно перенесенный маниакальный эпизод, быстрая цикличность и расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ), у которых имел место терапевтический ответ на литий + дивалпроекс, были рандомизированы для продолжения комбинированного лечения или приема только лития (Kemp et al., 2009). Из 149 больных, зачисленных в открытую фазу стабилизации, 31 было назначено поддерживающее лечение, а у 55% отмечались рецидивы. Отсутствовали различия между группами комбинированной и монотерапии в уровне рецидивов или времени до такового. Однако, вероятно, по причине небольшого объема выборки исследователи не могли их выявить.

В испытании STEP-BD среди пациентов с терапевтическим ответом на дополнительный прием АД и продолжавших лечение, а также у больных с быстрой цикличностью в три раза чаще отмечались депрессивные эпизоды по сравнению с таковыми без быстрой цикличности (1,29 vs. 0,42 эпизода в год; $p = 0,04$) (Ghaemi et al., 2010).

Ведение пациентов со смешанными состояниями

Результаты нескольких открытых испытаний и дополнительных анализов позволили лучше понять роль АП при ведении пациентов со смешанными эпизодами или психотическими симптомами. Дополнительные последующие анализы таких больных ($n = 121$) свидетельствовали о том, что больные с терапевтическим ответом на прием оланзапина, которые были рандомизированы для дальнейшего его использования, показали значимую редукцию уровня рецидивов по сравнению с теми, кто принимал плацебо (59,2 vs. 91,1%; $p < 0,001$) (Tohen et al., 2009). В ходе открытого испытания продолжительностью 52 недели, в котором изучали гибкую дозу zipразидона (40-160 мг/сут), у 65 лиц с маниакальными или смешанными эпизодами обнаруживали сравнимое улучшение мании во всех подгруппах (Keck et al., 2009). Еще в одном открытом исследовании, которое длилось 24 недели, при дополнительном приеме рисперидона в комбинированной

терапии у 114 пациентов со смешанными или маниакальными эпизодами отмечалось значимое снижение исходных оценок маниакальных, депрессивных и общих симптомов как в подгруппе маниакальных, так и смешанных пациентов (Woo et al., 2010).

Безопасность и наблюдение при БАР

В предыдущих редакциях руководства были представлены рекомендации по начальным и последующим лабораторным обследованиям и стратегиям мониторинга у пациентов с БАР (Yatham et al., 2005, 2007, 2009). БАР и его лечение повышают риск сопутствующих соматических состояний, например сердечно-сосудистых заболеваний при избыточном весе или ожирении, сахарном диабете, метаболическом синдроме и дислипидемии. Перед началом терапии следует провести полное медицинское и лабораторное обследование, а также продолжать мониторинг массы тела и побочных эффектов медикаментов.

Международное общество по биполярным расстройствам также опубликовало согласованные общие рекомендации по лечению пациентов с БАР и отдельные рекомендации по мониторингу при терапии определенными препаратами (Ng et al., 2009).

Во всемирном исследовании UNITE, включавшем 1300 лиц с БАР, было выявлено, что у большинства пациентов не проводился мониторинг параметров безопасности, менее чем у 30% из них осуществлялся контроль массы тела и артериального давления, у 5% из них выполнен физикальный осмотр или взяты анализы крови при обращении к своим лечащим врачам (McIntyre, 2009).

Переносимость и побочные эффекты фармакотерапии при БАР

В предыдущих редакциях руководства подробно рассматривались безопасность и переносимость разных вариантов фармакологического лечения. К сожалению, стало доступно немного новых данных, которые представлены ниже (Yatham et al., 2005, 2007, 2009).

Анализ 48 РКИ при участии пациентов с БАР или шизофренией выявил, что кветиапин при сравнении с рисперидоном в меньшей степени ассоциируется с тревогой, беспокойством и экстрапирамидными симптомами, оланзапин по сравнению с рисперидоном в большей степени связан с увеличением массы тела, а zipразидон – с ее уменьшением (Edwards, Smith, 2009).

Прибавка в весе

В натуралистическом испытании STOP-EM был сделан вывод, что у 47 больных БАР, применявших поддерживающее лечение после перенесенного первого маниакального эпизода, среднее увеличение массы тела было значимо большим, чем у здоровых субъектов контрольной группы (4,76 vs. 1,50 кг; $p = 0,047$). Кроме того, у лиц с БАР через 12 месяцев на 50% был выше уровень избыточного веса или ожирения, что почти в два раза выше, чем у здоровых субъектов (Von et al., 2010).

Обзор РКИ подтвердил, что длительное лечение оланзапином (≥ 48 недель) ассоциировалось со значительным увеличением массы тела (в среднем на 5,6 кг), 64% пациентов набрали $\geq 7\%$ от своего исходного веса (Citrome et al., 2011). В течение кратковременного лечения пероральный прием оланзапина не ассоциировался с повышением веса (Bobo et al., 2011). Напротив, последующий анализ РКИ продолжительностью 6 месяцев указывал на то, что дополнение лечения zipразидоном не влияло на метаболические параметры или массу тела при сравнении с плацебо (Kemp et al., 2011). Еще один анализ двух РКИ выявил умеренный набор веса при дополнительном приеме арипипразола, а различия с терапией только литием или дивалпроксом были незначимыми (Kemp et al., 2011). При добавлении арипипразола к ламотриджину по сравнению с приемом только ламотриджина масса тела увеличивалась, а спустя один год – уменьшалась.

В нерандомизированном испытании эффективности и безопасности АП 2-го поколения у пациентов молодого возраста, в среднем, спустя 10,8 недели лечения вес повышался на 8,5 кг в группе оланзапина (n = 45), 6,1 кг – кветиапина (n = 36), 5,3 кг – рисперидона (n = 135) и 4,4 кг – арипипразола (n = 41) по сравнению с 0,2 кг в группе без терапии (n = 15) (Correll et al., 2009).

В РКИ продолжительностью 11 месяцев, посвященном фармакотерапии БАР у 50 пациентов, было выявлено, что интервенции по модификации стиля жизни (11 групповых сессий и еженедельный фитнес-тренинг) приводили к снижению индекса массы тела к окончанию лечения (5 месяцев) и периода катамнестического наблюдения (6 месяцев) по сравнению с контрольной группой, однако эффект был значимым только у женщин (Gillhoff et al., 2010).

Метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа

Согласно дополнительным данным, прием ААП у пациентов с БАР ассоциируется с сахарным диабетом и метаболическим синдромом (Chien et al., 2010). Однако новый анализ РКИ длительностью 6 месяцев показал, что уровень развития метаболического синдрома при поддерживающей терапии арипипразолом совпадал с таковым при использовании плацебо (Kemp et al., 2010).

Новые данные подтверждают вероятность метаболических нарушений при лечении дивалпроексом. В когортном исследовании прием дивалпроекса был связан со значимо более высоким уровнем инсулина и триглицеридов в плазме крови, а также увеличением индекса массы тела, уменьшением содержания глюкозы натощак и липопротеидов высокой плотности (холестерол) (Chang et al., 2010).

Дислипидемия

Дислипидемия является установленным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Как обсуждалось в предыдущих редакциях руководства, ААП, а также литий и дивалпроекс могут вызывать дислипидемию (Yatham et al., 2005, 2007, 2009). Дополнительный анализ данных когортного исследования выявил, что прием дивалпроекса ассоциировался со снижением уровня липопротеидов высокой плотности и высоким уровнем адипонектина у пациентов с БАР по сравнению с контрольными субъектами без психических расстройств (Elmslie et al., 2009). Следует проводить соответствующий мониторинг профиля липидов и назначать необходимые медикаменты, рекомендуемые для лечения дислипидемии.

Эндокринные побочные эффекты

По результатам исследования с дизайном случай/контроль, отмечался высокий риск гипотиреоза у пациентов с БАР, которые применяли карбамазепин (отношение шансов [ОШ] 1,68), комбинацию лития с вальпроевой кислотой (ОШ 2,40), лития с карбамазепином (ОШ 1,52) или все три препарата (ОШ 2,34) при сравнении с больными, которые никогда не принимали данные медикаменты (Gau et al., 2010). Метаанализ 390 РКИ и обсервационных наблюдений выявил, что прием лития ассоциируется с повышенным риском клинически значимого гипотиреоза (ОШ 5,78), а также с увеличением содержания тиреостимулирующего и паратиреоидного гормонов (McKnight et al., 2011).

Суицид

В РКИ продолжительностью 2,5 года у 98 пациентов с БАР и суицидальными попытками ранее не было выявлено различий между приемом лития или дивалпроекса до совершения суицидальной попытки или суицидальных событий. К сожалению, в данном РКИ был недостаточный объем выборки, чтобы выявить различия (Oquendo et al., 2011).

Ухудшение когнитивных функций

В трех метаанализах было продемонстрировано стойкое ухудшение когнитивного функционирования у эутимических пациентов с БАР, в том числе высших функций, вербальной памяти,

усвоения, а также замедление скорости психических процессов и нарушения внимания (Edwards, Smith, 2009; Arts et al., 2008; Kurtz, Gerraty, 2009). Кроме того, у лиц с маниакальными, депрессивными или смешанными состояниями обнаруживали значительно большее ухудшение по методикам оценки вербального запоминания (Kurtz, Gerraty, 2009).

В нескольких когортных исследованиях наблюдались более выраженные когнитивные нарушения у эуимических пациентов с БАР при приеме АП по сравнению с контрольной группой здоровых субъектов или больными, которые не принимали АП (Jamrozinski et al., 2009; Torrent et al., 2011; Hill et al., 2009; Torrent et al., 2011). В двух когортных испытаниях было показано, что использование кветиапина, оланзапина или рисперидона ассоциировалось с менее выраженными когнитивными нарушениями (Torrent et al., 2011; Kozicky et al., 2012).

В РКИ продолжительностью восемь недель у эуимических пациентов с БАР было выявлено, что дополнение лечения прапипексолом значительно улучшало скорость визуальных и вербальных процессов и рабочую память по сравнению с плацебо (Burdick et al., 2011). В небольшом РКИ (n = 16), которое длилось три месяца, у лиц с минимальными симптомами БАР при дополнении лечения галантамином отмечалось улучшение кратковременной памяти, однако при приеме плацебо имело место увеличение скорости психических процессов (Ghaemi et al., 2009).

Дерматологические реакции

Дополнительные данные продемонстрировали риск серьезных высыпаний, эритемы, синдрома Стивенса – Джонсона или токсического эпидермального некролиза при приеме ламотриджина, карбамазепина и дивалпрокса (Gau et al., 2008; Woo et al., 2009). В исследовании продолжительностью 12 недель наблюдалось значимое снижение развития высыпаний при медленной титрации ламотриджина по сравнению со стандартной схемой (Joe et al., 2009).

В 2011 г. FDA выпустила предупреждение о реакциях гиперчувствительности I типа (в том числе анафилактическом шоке и ангионевротическом отеке), которая может отмечаться после приема одной небольшой дозы азенапина.

Седация

Сокупный анализ данных трех коротких наблюдений за пациентами с БАР показал, что монотерапия и дополнение лечения азенапином были связаны с более высоким уровнем сонливости, чем при приеме плацебо спустя 1-9 дней терапии, которая сохранялась на протяжении 1-4 недель (Cazorla et al., 2011).

Желудочно-кишечные проявления

В РКИ продолжительностью три месяца применение карбамазепина ER приводило к появлению значительно меньшего количества вегетативных и желудочно-кишечных симптомов по сравнению с формой с немедленным высвобождением (El-Mallakh et al., 2009).

Неврологические побочные эффекты, в том числе экстрапирамидные

Сообщалось о высоком риске злокачественного нейролептического синдрома, связанного с приемом АП (ОШ 2,36) у пациентов с БАР (Chen et al., 2009).

Согласно дополнительному анализу совокупных данных у пациентов с аффективными расстройствами, отмечалось повышение уровня акатизии при приеме арипипразола (18%) по сравнению с плацебо (5%) (Kane et al., 2010).

Риск переломов

В проспективном когортном исследовании под руководством Управления по делам ветеранов прием антиконвульсантов ассоциировался с повышением риска переломов среди пациентов в возрасте ≥ 50 лет с БАР в два раза (Mezuk et al., 2010). Кроме того, диагноз БАР

связан с риском переломов, который на 20% выше при использовании только антиконвульсантов. Антипсихотические и противосудорожные препараты могут в одинаковой мере снижать минеральную плотность костной ткани. Скрининг минеральной плотности костной ткани может быть показан больным из групп высокого риска (Williams et al., 2008, 2011).

Выводы

Рекомендации по лечению острой мании в основном оставлены без изменений. Литий, вальпроевая кислота и несколько ААП продолжают оставаться препаратами первой линии терапии острой мании. К вариантам первой линии лечения были добавлены азеналин, палиперидон ER и дивалпрокс ER в монотерапии, а также дополнительный прием азеналина. При биполярной депрессии первой линией лечения являются литий, ламотриджин и кветиапин в монотерапии, а также комбинации оланзапина с СИОЗС, лития с СИОЗС или бупропионом. К вариантам второй линии терапии было добавлено сочетание луразидона с литием или дивалпроксом. К препаратам, которые не рекомендуются при биполярной депрессии, добавили только zipразидон самостоятельно либо в качестве дополнения к лечению. В качестве первой линии поддерживающей терапии предлагаются литий, ламотриджин, вальпроевая кислота, оланзапин, кветиапин, арипипразол, инъекции рисперидона длительного действия и zipразидон в качестве дополнения. К третьей линии лечения был добавлен азеналин самостоятельно или как дополнительный препарат.

При неудачной попытке лечения первой линии клиницистам рекомендуется использовать альтернативы первой линии терапии, прежде чем перейти к вариантам второй линии. Это же целесообразно попробовать при неудаче второй линии лечения. Обдуманное использование психосоциальных вмешательств, альтернативных биологических методов терапии, например ЭКТ, и разнообразных экспериментальных средств предоставляет дополнительные многообещающие перспективы лечения БАР.

*Подготовил **Станислав Костюченко***

Оригинальный текст документа читайте на сайте www.canmat.org