

# СМЕШАННЫЕ СОСТОЯНИЯ при биполярном расстройстве: современные представления и подходы к терапии

В ноябре 2017 г. Всемирная федерация сообществ биологической психиатрии (WFSBP) опубликовала руководство по лечению и профилактике смешанных состояний при биполярном расстройстве (БР). Этот документ — очередная часть из серии руководств WFSBP по лечению и профилактике БР (в I, II и III частях, изданных в 2009, 2010 и 2013 г. соответственно, рассматривались вопросы острой и поддерживающей терапии мании и биполярной депрессии).

**С**мешанные состояния при БР были описаны еще в XIX веке, но сравнительно недавно оказались в фокусе внимания специалистов как отдельная проблема — в связи с высокой распространенностью и неблагоприятным прогнозом (Grunze, Walden, 2005). Высокая частота встречаемости смешанных эпизодов (около 70 % пациентов с манией одновременно испытывают симптомы депрессии) свидетельствует о том, что БР — не просто «folie a double forme» (психическое расстройство двойной формы), как его описал в 1854 г. французский психиатр J. Baillarger, с манией и депрессией на противоположных полюсах.

В XIX веке параллельно развивалась концепция БР как многоуровневого дисрегуляционного синдрома, включающего широкий спектр нарушений базовых психических функций. Наличие депрессивной симптоматики при острой мании упоминалось в немецких учебниках по психиатрии как «смесь» («Mischungen» по Heinroth, 1818) или как «промежуточные формы» («Mittelformen» по Griesinger, 1845). В 1854 г. французский психиатр Falret, изучая «переходные состояния», отмечал, что проявления депрессии смешиваются с симптомами мании при переключении с депрессии на манию, и наоборот: проявления мании смешиваются с симптомами депрессии при переходе от маниакальной фазы к депрессивной.

Впервые описания смешанных состояний были систематизированы в 1899 г. E. Kraepelin и его ассистентом J. Weygandt. С тех пор взгляды ученых на эту проблему претерпели изменения и не раз становились предметом дискуссий.

Традиционно доказательства эффективности фармакотерапии у пациентов со смешанными аффективными состояниями экстраполировали из исследований, в которых задействованы больные как с чистой, так и со смешанной манией. Соответственно, были сделаны выводы о сопоставимом антиманиакальном эффекте изучавшихся препаратов в этих подгруппах. Лишь в некоторых

исследованиях эффективность терапии отдельно оценивалась в подгруппе пациентов со смешанными маниакальными состояниями. Проблеме смешанной депрессии, то есть депрессии с сопутствующими симптомами (гипо) мании, уделялось меньше внимания, нежели смешанной мании, поэтому данных об особенностях терапевтического ответа почти нет. Из-за дефицита информации в существующих руководствах эксперты предположили, что лечение смешанных состояний должно быть таким же (за некоторыми исключениями), как и при чистой мании. Однако клинический опыт применения различных препаратов в последние годы показывает, что лекарственное средство, которое может быть эффективно при одном подтипе мании, не обязательно должно становиться средством выбора при других подтипах.

На момент выхода руководства WFSBP по лечению биполярной депрессии доказательная база по оптимальному лечению смешанных депрессивных эпизодов была немногочисленной, что не позволило сформулировать рекомендации (Grunze et al., 2010). Впрочем, в последние годы ситуация несколько изменилась, и в настоящем руководстве клиницистам представлены некоторые рекомендации по фармакотерапии смешанных депрессивных эпизодов. Кроме того, появились данные в отношении профилактической терапии у пациентов, которые перенесли смешанный эпизод БР, и они также могут быть полезны при выборе стратегии лечения.

## Диагноз

В руководстве WFSBP подробно описаны и проанализированы все предложенные к настоящему времени дефиниции смешанных состояний и их диагностические критерии. Не вдаваясь в подробности и сравнительный анализ разных классификационных систем, представим здесь только диагностические критерии Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), которые чаще всего применяются в Украине. Согласно

критериям МКБ-10 смешанный эпизод можно диагностировать как одиночный аффективный эпизод (F38.00) или как часть БР после предшествующего гипоманиакального, маниакального, депрессивного или смешанного эпизода (F31.6). В отличие от определений маниакального и депрессивного эпизодов, в МКБ-10 отсутствуют критерии тяжести для смешанных эпизодов, а также не учитывается наличие или отсутствие психотических симптомов. Более детальное описание симптоматики и тяжести биполярных смешанных состояний ожидается в МКБ-11 (Ostergaard et al., 2012).

### Критерии диагноза смешанного эпизода согласно МКБ-10

#### Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод смешанного характера (F31.6)

Пациент ранее имел, по крайней мере однократно, подтвержденный гипоманиакальный, маниакальный, депрессивный или смешанный аффективный эпизод; текущее состояние характеризуется сочетанием маниакальных и депрессивных симптомов или их быстрой сменой.

Исключен: одиночный аффективный эпизод смешанного характера (F38.0).

#### Другие расстройства настроения (аффективные) (F38)

Любые другие расстройства настроения не могут быть классифицированы под рубриками F30–F34, поскольку они не являются достаточно тяжелыми или продолжительными, в том числе одиночный аффективный эпизод смешанного характера (F38.0).

#### Симптомы

Текущий эпизод характеризуется сочетанием или быстрой сменой (в течение нескольких часов) симптомов гипомании, мании и депрессии.

#### Время

И симптомы мании, и симптомы депрессии должны проявляться большую часть времени за период как минимум 2 недели.

#### Критерии включения/исключения

Эпизод не вызван приемом психоактивных веществ (F1) и не относится к психопатологии органического происхождения, определяемой в рубрике F0. Для F31.6: у пациента должен быть в прошлом хотя бы один идентифицированный маниакальный эпизод (F30), депрессивный эпизод (F32) или смешанный аффективный эпизод. Различные дефиниции смешанных эпизодов применялись на практике и использовались в клинических исследованиях БР в последние десятилетия. В связи с тем, что руководство WFSBP разрабатывалось как максимально унифицированное для использования в международной клинической практике, рабочая группа приняла решение не ограничиваться при рассмотрении доказательной базы узкими критериями смешанного эпизода Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации (DSM-IV). Именно этими критериями в настоящее

Таблица. Класс рекомендаций

Класс рекомендации	Основывается на:
I	Доказательствах <i>уровня А</i> и высоком соотношении польза/риск
II	Доказательствах <i>уровня А</i> и умеренном соотношении польза/риск
III	Доказательствах <i>уровня В</i>
IV	Доказательствах <i>уровня С</i>
V	Доказательствах <i>уровня D</i>

время руководствуется Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) для одобрения соответствующего показания к применению препаратов. В обзор доказательной базы также включались исследования с более широкими критериями смешанного эпизода как одинаково информативные.

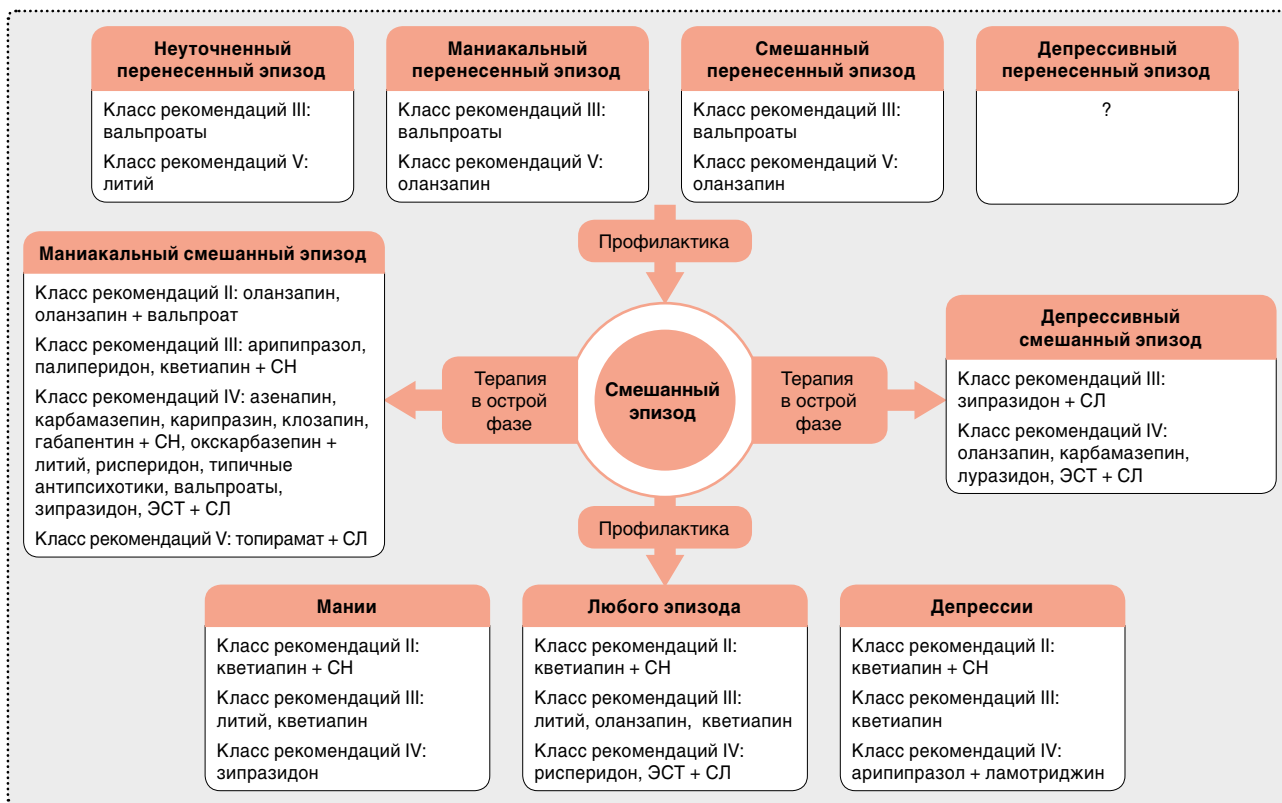
### Методы описания доказательной базы

Данные исследований, которые легли в основу настоящих рекомендаций, были найдены в базах MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Кокрановской библиотеке. Поиск проводился 29 мая 2013 г. и еще раз 12 марта 2017 г. К рассмотрению принимались исследования, в которых участвовали пациенты со смешанной манией/смешанной депрессией или со смешанными и чистыми эпизодами. Рассматривались данные, полученные в долгосрочных и краткосрочных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), открытых исследованиях, на сериях случаев, а также в ретроспективных исследованиях. При составлении рекомендаций применяли такую же градацию категорий доказательств и классов рекомендаций, как и в предыдущих частях руководства WFSBP. Доказательствам, полученным в двойных слепых рандомизированных контролируемых плацебо исследованиях, был присвоен высший *уровень А* (два и более РКИ) или *В* (хотя бы одно РКИ). Рекомендации, основанные на указанных категориях доказательств, получили высший класс I. Более низкого качества доказательства, полученные в неконтролируемых исследованиях (*уровень С*) или в исследованиях с противоречивыми результатами (*уровень D*), легли в основу рекомендаций класса IV и V соответственно. Данные о безопасности и переносимости препаратов также учитывались и влияли на класс рекомендаций (таблица).

Следует разделять понятия «отсутствие доказательств» (отсутствие исследований, в которых была бы продемонстрирована эффективность, — *уровень F*) и «отрицательные доказательства» — например, когда большинство контролируемых исследований указывают на отсутствие преимуществ по сравнению с плацебо или препаратом сравнения (*уровень E*).

### Доказательства и рекомендации

В руководстве WFSBP подробно рассматривается доказательная база по каждому из препаратов, для которых были найдены соответствующие исследования. Рекомендации по лечению и профилактике смешанных эпизодов



**Рисунок. Доказательно обоснованная терапия и профилактика смешанных аффективных эпизодов**

Примечания: КР – класс рекомендации; СН – стабилизатор настроения (литий или вальпроат); ЭСТ – электросудорожная терапия; СЛ – стандартное лечение.

БР обобщены в алгоритме, в зависимости от исходной клинической ситуации и целей терапии (рисунок). При анализе доказательной базы рабочая группа WFSBP идентифицировала лишь несколько препаратов с доказанной эффективностью в терапии смешанных биполярных состояний. При этом ни один из препаратов не покрывает полностью все фазы лечения во всех подгруппах пациентов со смешанными состояниями с одинаковой эффективностью. Дефицит доказательной базы является причиной ситуации, в которой больше вопросов, чем ответов.

Так, оланзапин, палиперидон и арипипразол имеют наилучшие доказательства в лечении острых смешанных маниакальных состояний. Доказательства уровня C в лечении биполярных депрессивных смешанных состояний существуют только для зипразидона в рамках комбинированной терапии; доказательства уровня D получены для карбамазепина, луразидона, оланзапина и электросудорожной терапии (ЭСТ). Доказательная база терапии депрессивных смешанных состояний слабая, особенно с учетом того, что зипразидон изучался лишь в одном небольшом исследовании у пациентов с БР II типа. Остается неясным, можно ли результаты, полученные при БР II типа, экстраполировать на БР I типа (и наоборот). Менее известно о том, как лучше предотвратить смешанный эпизод после перенесенного маниакального, смешанного или депрессивного эпизода.

Небольшую эффективность продемонстрировали вальпроаты, оланзапин и препараты лития. Оланзапин (как самостоятельно, так и в комбинациях) покрывает большинство терапевтических сценариев и подгрупп пациентов при лечении смешанных аффективных состояний.

На основании результатов исследований с участием пациентов с быстрой сменой фаз можно предположить, что при лечении смешанных состояний комбинированная терапия может быть более эффективной, нежели монотерапия (Takeshima, 2017). Вальпроаты традиционно рассматривались в качестве эффективной терапии смешанных состояний, тогда как литий, напротив, считали менее эффективным. При отсутствии достоверных данных для лития это может быть справедливым в отношении острой терапии, но с низким уровнем доказательств (D – для вальпроатов). Клозапин и особенно ЭСТ остаются опциями для резистентных случаев смешанных эпизодов, а также для чистой мании и депрессии. Все результаты и рекомендации следует рассматривать с осторожностью. Многие препараты не изучались систематически, значительная часть доказательств получена в ходе натуралистических исследований и вторичных анализов. Исследования часто не имели адекватной статистической мощности для оценки эффективности в подгруппах пациентов со смешанными состояниями. В таких условиях эффективность ниже плацебо не всегда означает ее отсутствие.

Таким образом, дефицит доказательной базы диктует необходимость дальнейшего проведения качественных исследований, посвященных терапии смешанных эпизодов БР.

*Подготовил Дмитрий Молчанов*

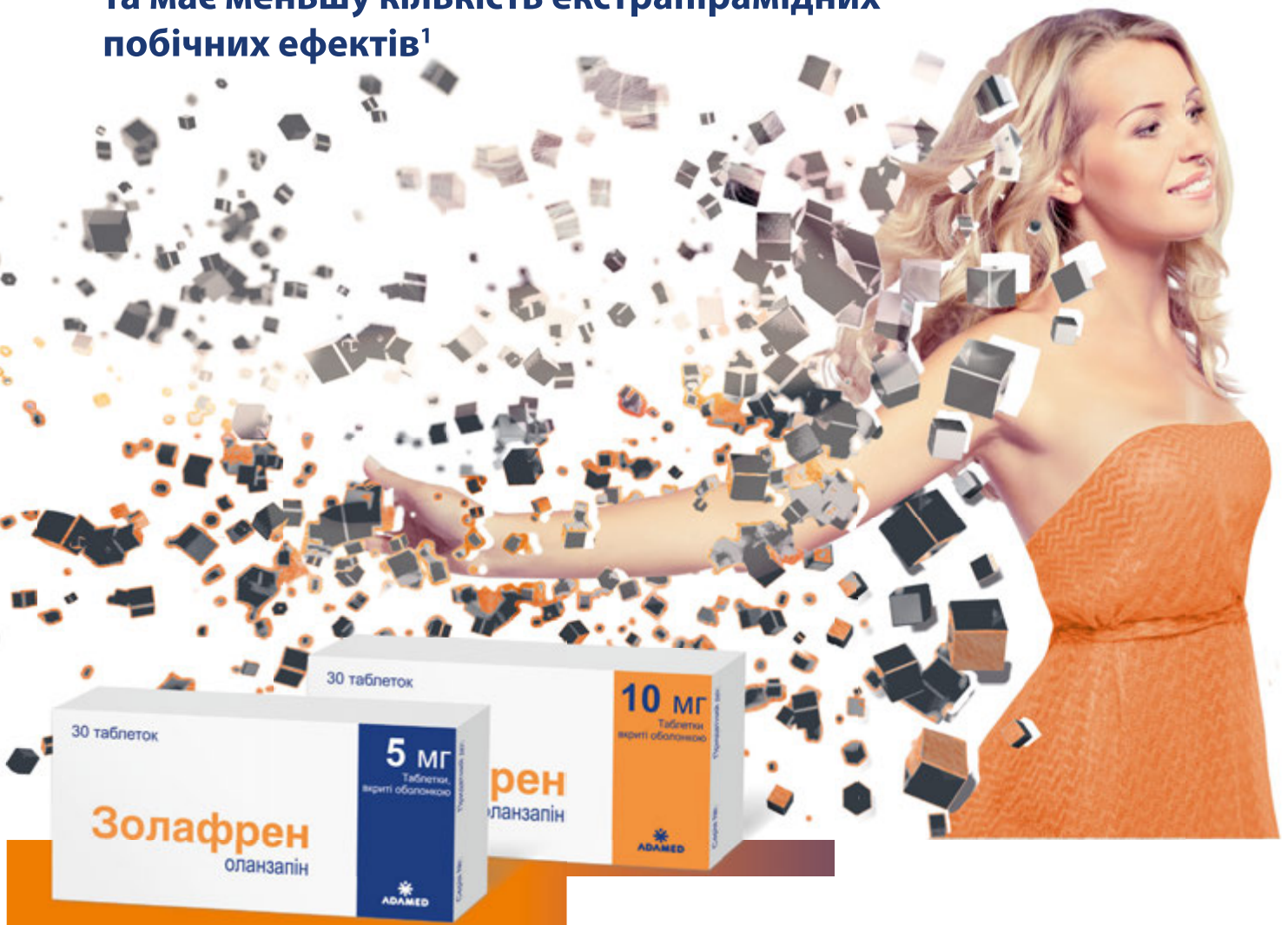
*Оригинальный текст документа читайте на сайте [www.wfsbp.org](http://www.wfsbp.org)*

# Золафрен

оланзапін

ПОВЕРТАЮЧИ  
РЕАЛЬНІСТЬ...

- Препарат першої лінії для лікування маніакальних епізодів<sup>2</sup>
- Швидка стабілізація та контроль над ремісією шизофренії<sup>3</sup>
- Більш ефективний щодо негативних симптомів та має меншу кількість екстрапірамідних побічних ефектів<sup>1</sup>



\*За даними Фармстандарта за січень 2019.

1. Schizophrenia Research and Treatment Volume 2014 (2014), Article ID 307202, 5 pages.  
2. Bipolar disorder: assessment and management (CG185), NICE 2014. All rights reserved. Last updated February 2016.  
3. Інструкція для медичного застосування препарату Золафрен.  
**Золафрен**, таблетки № 30, 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг оланзапіну. **Показання:** лікування шизофренії, підтримання досягнутого клінічного ефекту під час тривалої терапії, лікування маніакальних епізодів помірного та важкого ступеня, профілактика повторних нападів у пацієнтів з біполярними розладами, у яких було отримано позитивну відповідь при лікуванні оланзапіном манії. **Протипоказання:**

підвищена чутливість до діючої речовини або до допоміжних компонентів препарату; відомий ризик закритокутової глаукоми. **Побічні реакції** (спостерігалися у  $\geq 1\%$  пацієнтів): сонливість, збільшення маси тіла, еозинофілія, підвищення рівнів пролактину, холестеролу (холестерину), глюкози та тригліцеридів у крові та інші. **Реєстраційне посвідчення** № UA 2604/01/01, № UA 2604/01/02/. Коротка інформація для медичного застосування препарату Золафрен. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.**

ТОВ «АДАМЕД», Польща. Паб'яницький фармацевтичний завод Польфа А.Т., Польща.  
Представництво «Адамед Фарма С.А.» в Україні: 01133, м. Київ, бул. Лесі Українки, 23, оф 2. Тел.: +38 044 374 67 55

  
ADAMED