РУКОВОДСТВО ПО ЛЕЧЕНИЮ биполярного аффективного расстройства

Вашему вниманию представлен обзор третьего издания практического руководства по лечению биполярного аффективного расстройства «Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology», которое было опубликовано Goodwin G.M. et al. совместно с рабочей группой Британской ассоциации психофармакологии (BAP, 2016) в журнале *Journal of Psychopharmacology* (2016; 1-59). Руководящие принципы охватывают диагноз биполярного аффективного расстройства, клиническое лечение, а также стратегии использования лекарств.

Рекомендации, представленные в руководстве по лечению биполярного аффективного расстройства (БАР), очень важны для определения способа ведения пациентов с БАР, поскольку дают возможность повысить качество медицинской помощи, поддерживая определенные подходы к лечению путем систематического получения новых данных, что может помочь отдельным пациентам и врачам в принятии решений (Bjorklund et al., 2015).

Наряду с градацией отдельных рекомендаций по индивидуальному лечению, руководство содержит информацию, применение которой также может повлиять на клиническую практику. Так, в тех случаях, когда уровень доказательности очень высокий, авторы считают, что необходимо придерживаться рекомендации в обязательном порядке (табл. 1). В руководстве к таким рекомендациям не прилагается разъяснение, и они обозначаются как S («стандарт хорошей практики»).

В настоящее время, по мнению специалистов, наиболее успешным средством длительного ведения пациентов с БАР остается фармакотерапия. Лечение должно проводиться с индивидуальным подбором препарата (эффективного и безопасного), чтобы повысить приверженность к терапии. Пациенту и его окружению необходимо понимать особенности заболевания.

Степень рекомендаций и их связь с уровнем доказательности отображены в таблице 2.

Диагностика БАР

При постановке диагноза БАР необходимо правильно и своевременно определить маниакальный, гипоманиакальный и депрессивный эпизоды (S). Некоторые из них могут иметь смешанные симптомы как одного, так и противоположного полюса (*уровень доказательности I*). При этом следует руководствоваться контрольным списком ключевых симптомов мании или депрессии, приведенных в DSM-5, для повышения достоверности диагноза (S). Так, согласно DSM-5, для постановки диагноза гипомании или мании кроме наличия субъективного улучшения настроения пациент должен проявлять повышенную энергичность и активность, которые бы отмечали окружающие. Также может быть использован структурированный опросник, который пациент заполняет сам (*уровень доказательности IV*). Однако в случае неправильного применения / отказа от использования данного инструмента может повыситься вероятность того, что диагноз БАР будет упущен или его симптомы могут быть спутаны с другим заболеванием (*уровень доказательности II*).

Термин «гипомания» в соответствии со значением DSM-5 определяется как приподнятое настроение без значительных функциональных нарушений (S). БАР может сопровождаться и симптомами депрессии, особенно в подростковом возрасте (*уровень доказательности I*). Необходимо выяснить наличие в анамнезе пациента эпизодов приподнятого настроения, чрезмерного возбуждения или раздражительности, а также случаев возникновения мании или депрессии у родственников (S).

БАР часто сопровождается тревожными расстройствами. Симптомы тревоги могут сохраняться между эпизодами и влиять на стабильность настроения (*уровень доказательности I*). К тому же, тревожные расстройства увеличивают бремя заболевания и ухудшают исход (*уровень доказательности I*), поэтому эксперты рекомендуют проводить качественную оценку лечения (S).

Следует отметить, что применение стимуляторов может вызывать состояние подобное мании (*уровень доказательности II*). По мнению авторов рекомендаций,

Таблица 1. Стандартные уровни доказательности

Уровни доказательности	Исследования по лечению	Обсервационные исследования
I	Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), как минимум одно большое РКИ хорошего качества или несколько небольших однородных РКИ	Большие репрезентативные популяционные выборки
II	Небольшие неоднородные РКИ, по меньшей мере, одно контролируемое испытание без рандомизации или данные как минимум из одного эмпирического (квази-экспериментального) исследования	Небольшие, хорошо подобранные, но не обязательно репрезентативные выборки
III	Неэкспериментальные описательные исследования, корреляционные исследования или исследования случай-контроль	Нерепрезентативные опросы, описания отдельных клинических случаев
IV	Доклады рабочих экспертных групп и мнения отдельных экспертов	

Примечание. Адаптировано согласно Goodwin et al., 2016.

Таблица 2. Степень рекомендаций и их связь с уровнем доказательности

Степень рекомендаций	Лежащая в основе методика	Обозначение
Высокая	РКИ или вдвойне повышенные обсервационные исследования	****
Средняя	Пониженные РКИ или повышенные обсервационные исследования	***
Низкая	Вдвойне пониженные РКИ или обсервационные исследования	**
Очень низкая	Втройне пониженные РКИ, пониженные обсервационные исследования или описание серии/отдельных случаев	*

Примечание. Адаптировано согласно Goodwin et al., 2016.

выраженность любого состояния, в том числе психоза, вызванного приемом медикаментов, должна уменьшаться со снижением клиренса препарата (*уровень доказательности I*): достоверным интервалом для сравнения будет 5 периодов полураспада (наиболее длинных из указанного диапазона). Чаще всего вторичная мания возникает при приёме леводопы и кортикостероидов (*уровень доказательности I*).

Нередко на маниакальные или депрессивные изменения настроения влияют злоупотребление алкоголем / наркотиками (*уровень доказательности I*). В случае, когда у пациента диагностировано БАР, то этот процесс будет продолжаться значительно дольше (S).

Признаки БАР могут быть приняты за симптомы пограничного расстройства личности, которое также может быть сопутствующим заболеванием. Достоверный диагноз возможно поставить только правильно применяя критерии оценки (S).

При дифференциальном диагнозе (S) нужно учитывать, что вторичная мания может возникать в результате множественного субкортикального или кортикального склероза правого полушария или других органических поражений головного мозга (*уровень доказательности II*). Эти состояния чаще всего выявляются в пожилом возрасте (*уровень доказательности I*).

Диагностика БАР у детей до настоящего времени является спорным вопросом. Определение этого состояния для детей препубертатного возраста (одобренное DSM-5 и описанное в NICE 2014) включает классическую эйфорию и эпизодическое течение (S). Для поставки диагноза у ребенка или подростка требуется длительный период проспективного наблюдения с учетом влияния социальных условий и окружения (S). Повысить достоверность поставленного диагноза можно с помощью инструментов оценки (*уровень доказательности II*).

В DSM-5 термин «расширенный биполярный фенотип» заменён на «деструктивное расстройство дисрегуляции настроения» (disruptive mood dysregulation disorder – DMDD). Этот диагноз не связан с БАР и более распространен в детской популяции по сравнению с последним (*уровень доказательности I*).

Когда пациент впервые приходит к врачу, такие симптомы БАР, как раздражительность и агрессия могут не быть выявлены сразу, а отмечены только при последующих посещениях (*уровень доказательности I*). В большинстве случаев достоверный диагноз можно поставить лишь после одного классического эпизода гипо- или мании (S).

Безопасность пациентов и их окружения

В руководстве отмечено, что молодым пациентам с БАР рекомендовано раннее терапевтическое вмешательство (S).

Если установлен диагноз мании, то пациента следует госпитализировать или обеспечить интенсивный уход (S). Как известно, основным симптомом этого заболевания является неадекватная оценка окружающей ситуации, в которой пациент может подвергнуть опасности себя и свое окружение (*уровень доказательности I*).

При принятии решения о вмешательстве, влекущего за собой потенциальный риск, врачу следует получить информацию не только от пациента, но и от третьих лиц (S).

Важно выяснить у пациента, находящегося в депрессии или смешанном состоянии, о наличии у него суицидальных мыслей, намерений или планов о подготовке к самоубийству (S). К факторам, повышающим риск суицида, могут относиться социальная изоляция, злоупотребление наркотическими веществами, психоз (особенно с галлюцинациями), расстройства личности, случаи самоубийства в семейном анамнезе, а также недавняя попытка суицида (*уровень доказательности I*).

В период эпизода желательно госпитализировать пациентов с БАР в стационар, поскольку они, как правило, становятся более уязвимыми для эксплуатации и насилия (*уровень доказательности IV*). Также увеличивается вероятность совершения акта насилия самим больным (*уровень доказательности I*), что необходимо учитывать при оценке риска (S).

В соответствии с рекомендациями, врачу следует задокументировать сделанные выводы и план ведения пациента (S).

Общие рекомендации

Чтобы обеспечить оптимальный комплаенс в процессе лечения, врачу нужно достичь взаимопонимания с пациентом (S). Особенно это важно по отношению к лицам молодого возраста, уровень приверженности у которых, как правило, невысокий (*уровень доказательности I*).

Зачастую у больного, его близких и у лечащего врача представления о течении заболевания и связанных с ним рисках отличаются друг от друга (*уровень доказательности II*). Поэтому, когда доктор объясняет характер болезни, ему следует доступно и четко выражать свое профессиональное мнение (S), использовать медицинские аргументы при непонимании серьезности болезни, попытке отказаться от лечения гипомании или мании, риске рецидива и постараться донести преимущества терапевтического вмешательства (*уровень доказательности II*).

Врач должен всегда брать на себя ответственность за постановку диагноза, обследование, а также составление и объяснение пациенту плана лечения (S).

По окончании острого эпизода болезни пациента нужно информировать о возможных побочных эффектах и преимуществах назначаемых препаратов, а также подчеркнуть необходимость их длительного приема (S). Для уменьшения побочных реакций следует придерживаться определенного графика приема лекарственных средств (например, принимать седативные препараты перед сном) / снизить дозировки лекарств (*уровень доказательности III)*. Чтобы определить, будет ли откорректированная доза эффективной, потребуется время и терпение (*уровень доказательности IV*).

Пациенту с БАР необходимо избегать стрессовых ситуаций, соблюдать правильный режим сна, распорядок дня. Известно, что нарушение сна часто является триггером маниакальных эпизодов, а также косвенно связано и с депрессией: стресс-факторы, которые приводят к нарушению сна, могут способствовать рецидиву депрессивного эпизода (*уровень доказательности II*).

Следует посоветовать пациенту вести дневник, в котором он будет записывать, что делал и как себя чувствовал (*уровень доказательности III*).

В случае, если необходимо пройти курс медикаментозного лечения, то пациент должен отказаться от приема алкоголя и употребления наркотических веществ (S).

Лечащий врач должен рассказать пациенту, членам его семьи или другим лицам из его близкого окружения о первых признаках маниакального и депрессивного эпизодов, чтобы они знали, когда и как действовать (S). Взаимопонимание с членами семьи пациента может повысить приверженность к лечению (S).

Важное значение имеет оценка и лечение функциональных нарушений. Как правило, функциональное восстановление редко наступает в течение 12 недель после стабилизации настроения (*уровень доказательности I*). Пациенту следует отдыхать от работы и других обязанностей (S), отказаться от выполнения того решения, которое было принято во время депрессивного или маниакального эпизодов (S).

Пациентам с БАР часто тяжело сохранить свой профессиональный уровень (*уровень доказательности I*). Поэтому нужно помочь им правильно и адекватно оценивать в дальнейшем свою работоспособность (S).

При назначении препаратов врач должен учитывать физическое здоровье больного. По некоторым данным есть случаи преждевременной смертности среди пациентов с БАР (*уровень доказательности I*), в основном по причине сердечно-сосудистых заболеваний. Часто это связано с избыточным весом. Ежегодный мониторинг и своевременная коррекция избыточного веса и других факторов риска помогут избежать летальных исходов (S).

Нужно учитывать наличие в анамнезе злоупотребления алкоголем и другими веществами (в том числе кофеином), которые могут повлиять на течение заболевания (S). Кофеин может нарушать режим сна и усиливать симптомы тревоги у пациентов, которые чувствительны к его компонентам (*уровень доказательности III*).

Особое внимание следует уделить женщинам репродуктивного возраста. Так, существуют данные, что у пациенток с БАР (*уровень доказательности I*) в послеродовом периоде повышен риск рецидива.

При этом развитие психоза или мании более вероятно у лиц с БАР I типа, а депрессии – как при I, так и при II типе. Принимая это во внимание, женщина должна принять решение, продолжать ли терапию во время беременности и кормления грудью (или кормить ли грудью) (S).

Лечение острого эпизода мании

По последним данным, большинство пациентов с манией проходят лечение одним или несколькими препаратами в соответствующих лечебных учреждениях (*уровень доказательности I*). Данные, полученные из РКИ, свидетельствуют об эффективности широкого ряда лекарственных средств (*уровень доказательности I*). Выбор препарата должен проводиться с учетом соотношения преимуществ от его применения и риска возникновения побочных реакций.

В руководстве указывается, что ни один из методов психотерапии не является эффективной альтернативой при остром эпизоде мании.

Пациентам с БАР, которые ранее не принимали поддерживающую терапию для достижения быстрого эффекта при тяжелых эпизодах мании, целесообразно назначить пероральные формы антагонистов дофамина (****). Систематическое сравнение данных из клинических исследований свидетельствует об особенной эффективности галоперидола, оланзапина, рисперидона и кветиапина. По предположениям авторов рекомендаций, вальпроевая кислота является альтернативным препаратом с меньшим риском побочных эффектов (дискинезии), однако она не должна применяться у женщин репродуктивного возраста, поскольку очень велик риск тератогенного действия и поражения центральной нервной системы плода. Также возможно применение арипипразола, карбамазепина и препаратов лития.

Когда препарат необходимо вводить парентерально без полного согласия больного, применение антагонистов / частичных агонистов дофамина и ГАМК модуляторов (бензодиазепинов) должно проводиться согласно протоколам лечения (S), при этом нужно вводить минимально эффективные дозировки (S). Не следует повышать дозировки антагонистов дофамина просто для того, чтобы получить седативный эффект (S).

Для улучшения качества сна у ажитированных гиперактивных пациентов возможно применение модуляторов ГАМК коротким курсом (***).

Желательно, чтобы выбор проводился исходя из предыдущего опыта лечения пациента, особенно если в истории болезни есть предварительные указания или рекомендации (S).

При остром эпизоде мании антидепрессанты отменяются постепенно (**).

Если начальная терапия была эффективной, следует рассмотреть поддерживающее лечение (S).

Во время лечения пациентов, у которых маниакальный эпизод возник на фоне поддерживающей терапии, необходимо убедиться в том, что была использована максимально переносимая доза препарата (S). Для антагониста / частичного агониста дофамина или вальпроата контроль симптомов может быть достигнут путем повышения дозы (*уровень доказательности IV*).

Основываясь на результатах некоторых клинических исследований, при приеме препаратов лития нужно проверять его концентрацию в плазме крови, повышая дозировку до более высокой концентрации в сыворотке крови в пределах целевого диапазона (0,6-0,8 ммоль/л). Предполагается, что концентрация в пределах 0,8-1,0 ммоль/л может быть более эффективной, однако при длительном приеме повышается риск побочных эффектов (*уровень доказательности I*).

Если пациент принимает препараты лития, то в схему лечения можно добавить антагонисты / частичные агонисты дофамина или вальпроат (****). В целом при лечении первого эпизода и рецидива используются одни и те же принципы.

В случае, когда текущий эпизод возник в результате плохой приверженности к лечению, надобно установить причину, а затем устранить ее (S). Например, если пациент прекратил прием препарата из-за побочных эффектов, следовательно, нужно уменьшить дозировку, чтобы понять являются ли они дозозависимыми, или перевести больного на альтернативный щадящий режим приема. В случае, когда пациент намеренно отказывается от приема лекарств, длительное применение препаратов лития не желательно, поскольку при их отмене высок риск возникновения эпизодов мании или депрессии (*уровень доказательности I*).

При отсутствии контроля симптомов препаратом первой линии / тяжелой мании возможно назначение дополнительных лекарственных средств, а также комбинации лития или вальпроевой кислоты с антагонистом / частичным агонистом дофамина (****). При устойчивом проявлении симптомов рекомендован прием клозапина (**).

Электросудорожная терапия (ЭСТ) может применяться в случаях, если мания имеет тяжелую форму или устойчива к лечению, а также у лиц, отдающих предпочтение ЭСТ и пациенток с тяжелым эпизодом мании, возникшим во время беременности (***).

У пациентов с БАР могут присутствовать смешанные черты в эпизодах мании или гипомании. В DSM-5 чаще применяется определение «смешанные черты», нежели «смешанный эпизод» (как в DSM-IV). Данные ретроспективных анализов клинических исследований свидетельствуют о том, что при смешанных эпизодах действенным является тот же принцип лечения, что и при мании (*уровень доказательности I*).

Если эпизод мании или гипомании возник на фоне приема различных веществ, необходимо оценить, нужна ли медицинская помощь для их отмены (S).

Отмена препаратов должна проходить в соответствии с назначением поддерживающей терапии (S). Эффективность многих препаратов была показана как для купирования мании, так и для предотвращения рецидива (*уровень доказательности I*).

Авторы рекомендаций, отмечают, что препараты, которые применяются только для лечения острой

мании, после достижения полной ремиссии необходимо отменять постепенно (в течение не менее 4 недель) (*уровень доказательности IV*). Ремиссия часто достигается в течение трех месяцев (*уровень доказательности I*), однако порой требуется более шести месяцев для стабилизации настроения. Любой препарат, который применялся дополнительно для улучшения качества сна или успокоительного эффекта, после достижения результата постепенно отменяется (S).

Лечение острого депрессивного эпизода

Данные, полученные из ряда метаанализов рандомизированных клинических исследований (РКИ), свидетельствуют об эффективности небольшого ряда препаратов с разным фармакологическим действием и разной степенью доказательности. В частности, нет клинически подтвержденных доказательств (и однозначного мнения) о выборе антидепрессантов (т.е. препаратов, эффективность которых доказана при монополярной депрессии) (*уровень доказательности IV*).

Большинство данных относятся к лицам с БАР I типа; однако, предполагается, что такой подход будет эффективен и у пациентов с БАР II типа (*уровень доказательности IV*).

Для пациентов, которые ранее не принимали поддерживающую терапию, препаратами выбора являются кветиапин, луразидон и оланзапин (***). Антагонисты дофамина имеют преимущество, поскольку эффективны также для лечения мании (*уровень доказательности I*).

Применение антидепрессантов у пациентов с БАР не было должным образом изучено. Наибольшую доказательную базу имеет комбинация флуоксетина и оланзапина (***). У больных с эпизодами мании в анамнезе антидепрессанты следует применять в комбинации с препаратами для лечения мании (антагонистом дофамина, литием, вальпроевой кислотой) (S).

Возможно применение ламотриджина с постепенным повышением дозы и одновременным назначением препаратов, предотвращающих рецидив мании (****).

У пациентов с повышенным риском суицида, отсутствием эффекта от терапии, психозом, тяжелой депрессией во время беременности или угрожающим жизни истощением возможно применение ЭСТ, однако только с их согласия (***).

Несмотря на ограниченную доказательность, при менее тяжелой депрессии можно назначать препараты лития, особенно в качестве подготовки к поддерживающей терапии (**).

Следует убедиться, что пациентов, у которых депрессивный эпизод возник на фоне поддерживающей терапии, принимаемый препарат защитит от рецидива мании (литий, вальпроевая кислота, антагонист / частичный агонист дофамина) путем проверки принимаемой дозировки / концентрации лития в сыворотке крови (S). Необходимо оградить пациента от воздействия стрессовых факторов, если таковые имеются (S).

В случае, когда пациент не отвечает на поддерживающую терапию, рекомендуются вышеперечисленные препараты.

Во время лечения депрессии существует риск нестабильности настроения или перехода в маниакальную фазу (*уровень доказательности I*). Это может быть вызвано как естественным течением заболевания, так и приемом антидепрессантов. Ингибиторы обратного захвата моноаминов двойного действия (венфлаксин, дулоксетин, амитриптилин и имипрамин) связаны с большим риском развития эпизода мании, нежели селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (*уровень доказательности II*).

Антидепрессанты, как правило, не вызывают развитие эпизода мании, если применяются в комбинации с противоманиакальным средством (*уровень доказательности I*).

Во время лечения пациентов с БАР II типа, если антидепрессант назначается в качестве монотерапии, любое повышение дозы должно быть постепенным, а также необходим тщательный контроль первых симптомов таких состояний как гипомания, смешанное или ажитированное состояние (*уровень доказательности IV*).

В отличие от остальных антидепрессантов, по данным исследований, ламотриджин очень мало используется за пределами специализированных центров, учитывая его эффективность при БАР I и II типов.

Если препарат, впервые назначенный при биполярной депрессии оказывается эффективным, то его следует рекомендовать для поддерживающей терапии (S).

После полной ремиссии симптомов возможна постепенная отмена антидепрессанта (*уровень доказательности IV*). Депрессивные эпизоды при БАР короче, нежели при монополярном расстройстве (*уровень доказательности I*); при отсутствии необходимости продолжать поддерживающую терапию антидепрессант можно отменить спустя 12 недель стойкой ремиссии (*).

Лечение антидепрессантом можно продлить, если при его отмене случается рецидив (*уровень доказательности IV*).

У пациентов с БАР может развиться депрессия устойчивая к лечению (*уровень доказательности I*). Это будет означать отсутствие терапевтического ответа не только на терапию антидепрессантами, но и кветиапин, оланзапин, луразидон и ламотриджин и их комбинации. К сожалению, информации о лечении таких пациентов очень мало. Вероятно, целесообразным будет применение ЭСТ (***). Можно назначить комбинации препаратов, которые рекомендованы Британской ассоциацией психофармакологии при монополярной депрессии, однако только те из них, которые имеют достаточную доказательную базу их применения при БАР. В тоже время необходимо «прикрытие» антиманиакальными

препаратами – литием, вальпроевой кислотой или антагонистами / частичными агонистами дофамина (S).

Как отмечают создатели руководства, практически отсутствуют доказательств того, что психотерапия без медикаментозного лечения может быть эффективна при биполярной депрессии.

Рекомендации относительно применения психотерапии без фармакотерапии (NICE 2014) основаны на данных с недостаточным уровнем доказательности (*).

Поддерживающая терапия

Профилактика рецидива

После тяжелого эпизода мании рекомендована длительная поддерживающая терапия (***).

Однако без осознания пациентом необходимости в длительном лечении его приверженность к терапии может быть недостаточно высокой (*уровень доказательности I*). Для повышения комплаенса рекомендовано усиленное наблюдение за пациентом, психообразование, мотивационная поддержка членами семьи, особенно на ранних стадиях лечения (***).

Если пациент несколько лет принимает одни и те же препараты и чувствует себя хорошо, рекомендуется и дальше продолжать терапию, поскольку риск рецидива остается очень высок (***).

Варианты поддерживающей терапии

Метаанализ доступных РКИ по профилактике рецидива показал эффективность небольшого ряда препаратов с различным фармакологическим механизмом действия и разными уровнями доказательности по предотвращению рецидива мании: литий, оланзапин, кветиапин, рисперидон и вальпроевая кислота. Только ламотриджин, литий, кветиапин, а также луразидон предотвращали рецидив депрессии.

Как правило, в таких исследованиях принимали участие относительно небольшое количество пациентов в течение 6 месяцев и более, тем не менее была доказана высокая эффективности лития для профилактики рецидива у пациентов, которые не принимали литий при остром эпизоде (*уровень доказательности I*).

Большинство данных исследования относится к пациентам с БАР I типа, однако, клиницисты предполагают, что такой поход будет эффективен и у пациентов с БАР II типа (*уровень доказательности IV*).

В некоторых случаях (влияние сильного стресса, ранние симптомы рецидива, бессонница, избыточная тревожность) может быть полезным краткосрочное добавление в схему лечения модуляторов ГАМК, агонистов / частичных агонистов дофамина (*уровень доказательности IV*). Также возможно повышение дозировки принимаемых препаратов (*).

Поскольку еще не установлена оптимальная стратегия для поддерживающей терапии, требуются дальнейшие исследования в этом направлении с участием клиницистов и пациентов (S).

Выбор препарата для поддерживающей терапии

Показатели, полученные при сравнении количества госпитализированных пациентов в течение 4 лет, находившихся на поддерживающей терапии, указывают на следующее соотношение в эффективности: литий > вальпроевая кислота > оланзапин > ламотриджин > кветиапин > карбамазепин (*уровень доказательности I*).

Для монотерапии препаратом первой линии рекомендован литий (****). Такой выбор обеспечивает профилактику маниакальных, депрессивных и смешанных эпизодов (*уровень доказательности I*), литий лучше других препаратов предотвращает появление новых эпизодов (*уровень доказательности I*) и имеет наиболее изученный профиль безопасности при длительном использовании (*уровень доказательности I*). Его прием ассоциируется со снижением риска суицида у пациентов с БАР (*уровень доказательности I*). При лечении литием необходимо постоянно проверять его количество в сыворотке крови (S) (целевая концентрация составляет 0,6-0,8 ммоль/л). Концентрация, превышающая 0,8 ммоль/л, ассоциируется с повышенным риском развития почечной недостаточности, особенно у женщин (*уровень доказательности I*).

Согласно рекомендациям NICE 2014, измерение содержания лития в сыворотке крови должно проводиться каждые 3 месяца в течение первого года лечения у пациентов без сопутствующей патологии, а в дальнейшем – каждые полгода (S).

При условии, что литий неэффективен, недостаточно хорошо переносится или пациент плохо привержен к лечению, рекомендованы альтернативные препараты: вальпроевая кислота, антагонисты / частичные агонисты дофамина (****).

Вальпроевую кислоту часто считают эквивалентом лития в качестве «стабилизатора настроения». Ее уровень доказательности (основанный на РКИ) ниже, чем у лития, однако последние данные свидетельствуют о ее преимуществах перед другими альтернативными препаратами (*уровень доказательности I*).

Как уже упоминалось, если препарат позволяет достичь ремиссии во время последнего маниакального или депрессивного эпизода, это является свидетельством в пользу его приема в качестве поддерживающей монотерапии (*уровень доказательности IV*). Часто в острой фазе коротким курсом применяются антагонисты дофамина. В таком случае для последующего длительного приема следует рассмотреть литий в качестве оптимальной альтернативы (*уровень доказательности IV*).

Считается, что карбамазепин менее эффективен, нежели литий для поддерживающего лечения, однако может использоваться в монотерапии при отсутствии эффекта от последнего, особенно у пациентов, у которых нет классической картины эпизодической эйфорической мании (*уровень доказательности II*). Есть данные о его высокой эффективности в предотвращении рецидива мании (*уровень доказательности I*). При назначении карбамазепина следует учитывать его фармакокинетическое взаимодействие с другими препаратами. Альтернативой может служить окскарбазепин, фармакокинетический профиль которого более благоприятен (*уровень доказательности I*).

При плохой приверженности к пероральной терапии или когда пациент отдает предпочтение инъекционным формам, следует рекомендовать препараты длительного действия (**). Существуют пролонгированные формы различных антагонистов / частичных агонистов дофамина, в том числе флуфеназина деканоата, галоперидола деканоата, оланзапина памоата, рисперидон-микросферы, палиперидона пальмитата и арипипразола моногидрата. При этом клиническая эффективность была подтверждена РКИ только для рисперидона (*уровень доказательности II*).

Ламотриджин и кветиапин могут применяться в качестве монотерапии при БАР II типа (***). У пациентов с БАР I типа ламотриджин, как правило, используется в комбинации с противоманиакальным препаратом (*уровень доказательности IV*).

Комбинированная терапия

Если пациент не отвечает на монотерапию, у него выраженная подпороговая депрессивная симптоматика или возникают частые рецидивы, целесообразным считается применение комбинированной терапии. Когда же в течении заболевания преобладают эпизоды мании, желательно комбинировать два противоманиакальных препарата (*уровень доказательности IV*). При доминировании симптомов депрессии в комбинацию могут входить литий, ламотриджин, кветиапин, луразидон или оланзапин (*уровень доказательности IV*).

Роль антидепрессантов в поддерживающей терапии не установлена контролируемыми испытаниями. Тем не менее, есть данные, свидетельствующие о том, что эти лекарственные препараты с успехом применялись для лечения небольшого количества пациентов (**).

Если клозапин оказался эффективным при устойчивой мании, его можно рекомендовать для поддерживающей терапии (**).

В качестве дополнительного лечения при симптомах подпороговой депрессии возможно применение психотерапии (**).

Быстрая смена фаз

Иногда из-за быстрой смены эпизодов применение поддерживающей терапии становится затруднительным. Чтобы этого избежать, следует выявить и скорректировать состояния, которые могут быть тому причиной (гипотиреоидизм или злоупотребление химическими веществами) (**).

На сегодня нет отдельных рекомендаций для пациентов, страдающих быстрой сменой эпизодов, и многим из них, вероятно, понадобится комбинация препаратов. В этом случае каждый из стабилизаторов настроения надо принимать не менее 6 месяцев, чтобы изучить их влияние на скорость смены фаз. Неэффективные препараты следует отменять, чтобы избежать полипрагмазии (S).

Отмена поддерживающей терапии

При отмене поддерживающей терапии возможен риск рецидива даже после нескольких лет стойкой ремиссии (*уровень доказательности II*). Соответственно, отмена препарата должна сопровождаться информированием пациента о возможном риске рецидива (S). Отменять терапию следует постепенно, в течение не менее 4 недель, а по возможности и больше (S). При отмене лития вероятен риск раннего рецидива мании (*уровень доказательности I*).

По окончании фармакотерапии наблюдение за пациентом должно продолжаться и дальше: необходим уход, мониторинг состояния больного, а также план по своевременному выявлению первых признаков рецидива мании или депрессии (S).

Психотерапия

Психотерапия может уменьшить симптомы подпороговой депрессии и риск рецидива (*уровень доказательности II)*. Психообразование является важным компонентом клинической практики, поскольку способствует взаимопониманию между врачом и пациентом (S).

С целью предотвращения рецидивов ученые изучали эффективность целого ряда методик, таких как семейная терапия, когнитивно-поведенческая терапия, межличностная и социальная ритм-терапия (IPSRT). По их мнению, они во многом схожи между собой, а также и с психообразованием. Таким образом, эксперты пришли к выводу, что психотерапия более эффективна у пациентов на ранних стадиях заболевания (*уровень доказательности I*).

При возникновении функциональных нарушений у пациентов с БАР возможно применение различных методик для восстановления когнитивной и функциональной сфер (*уровень доказательности II*).

Лечение алкогольной зависимости

Фармакологическое лечение пациентов, которые злоупотребляют различными веществами, должно проводиться в соответствии с рекомендациями Британской ассоциации психофармакологии. У лиц, употребляющих большое количество алкоголя, незначительное его сокращение может привести к существенному улучшению здоровья (*уровень доказательности I*).

Налтрексон или налмефен могут быть частью терапевтической программы по уменьшению употребления алкоголя (**). При отсутствии терапевтического эффекта от налтрексона рекомендован акампросат (*). Если налтрексон и акампрозат неэффективны, или если пациент хочет полностью прекратить прием алкоголя, следует применить дисульфирам. Пациент должен быть осведомлен о побочных эффектах приема дисульфирама и следить за изменениями своего настроения (*).

Лечение сопутствующего пограничного расстройства личности

У пациентов с коморбидной патологией оба расстройства требуют лечения. В этом случае не стоит выбирать между фармакотерапией (необходимой пациентам с БАР) и психотерапией, которая предпочтительна при пограничных расстройствах личности (S).

Лечение тревожных расстройств и другой коморбидной патологии

Лечение следует назначать согласно руководству Британской ассоциации психофармакологии по лечению тревожных расстройств, при этом следует обращать внимание на возможное наличие гиперактивности и злоупотребление различными веществами (*). Необходимо уточнить, действительно ли показаны для данного пациента антидепрессанты (S).

Лечение отдельных категорий пациентов

Лечение детей и подростков

При мании препаратом первой линии является арипипразол, поскольку он разрешен к применению у подростков (с 13 лет) при БАР I типа (***). В других случаях нужно руководствоваться рекомендациями для взрослых. Есть небольшая доказательная база по применению у подростков рисперидона и кветиапина (**).

Назначая препарат детям и подросткам следует руководствоваться Британским национальным формуляром для коррекции доз (S) и учитывать возможность развития ряда побочных реакций, в частности прибавки в массе тела (S).

При биполярной депрессии рекомендуются те же подходы к фармако- и психотерапии, что и у взрослых (*).

Важно помнить, что применение антидепрессантов у детей и подростков чаще вызывает переход в маниакальную фазу, нежели у взрослых (*уровень доказательности II*).

Молодым пациентам необходима поддерживающая терапия, поскольку рецидив или нестабильность настроения неблаготворно повлияют на их когнитивное и эмоциональное развитие (S).

Лечение лиц пожилого возраста

В случае, когда у лиц пожилого возраста обычные дозы вызывают выраженные побочные реакции, то им рекомендованы более низкие дозы психотропных веществ всех классов на каждом этапе лечения (*).

Лечение женщин репродуктивного возраста и беременных

При применении вальпроевой кислоты и карбамазепина существует риск тератогенного действия (*уровень доказательности I*). Оценка соотношения риск / выгода для вальпроата свидетельствует не в пользу его применения у женщин детородного возраста (*уровень доказательности I*).

По данным исследования, опасения того, что литий вызывает пороки сердца, были преувеличены (*уровень доказательности II*).

Поскольку существует высокая вероятность незапланированной беременности, во время лечения рекомендуется более ответственно подойти к ее планированию, если это возможно (S).

Что касается беременных, незначительный тератогенный риск связан с приемом антагонистов / частичных агонистов дофамина, антидепрессантов и лития. Любой препарат, риск от приема которого не выяснен, должен оцениваться как потенциально опасный, который может вызвать врожденные пороки и самопроизвольный аборт, пока не доказана его безопасность (S).

Так как отмена поддерживающей терапии может привести к рецидиву болезни у беременной, необходимо взвесить потенциальный риск для плода от приема препарата и влияние психического здоровья матери на развитие ребенка (S).

Многие психотропные средства, применяющиеся при БАР, могут вызвать нежелательные симптомы в неонатальном периоде (*уровень доказательности II, III*). Следует тщательно наблюдать за возможными проявлениями побочных реакций у новорожденных (S).

В послеродовом периоде риск рецидива мании или депрессии очень высок (*уровень доказательности I*). За такими пациентками требуется внимательное наблюдение и профилактика (S).

У детей, находящихся на грудном вскармливании, выявлялись побочные реакции на принимаемый матерью препарат, однако данных о распространенности таких случаев нет (*уровень доказательности III*).

Женщины, принимающие после рождения ребенка психотропные препараты, должны выбирать между грудным и искусственным вскармливанием после того, как будут ознакомлены с относительными рисками и преимуществами (S). Если мать принимает препарат и кормит грудью, следует наблюдать за новорожденным на предмет выявления нежелательных реакций (S).

Подготовила ***Лариса Калашник***

Оригинальный текст документа читайте на сайте www.bap.org.uk