

Всемирная Федерация Обществ Биологической Психиатрии



Руководство по Биологической Терапии Биполярных Расстройств, Часть I: Лечение Биполярной Депрессии.

Heinz Grunze, Siegfried Kasper, Guy Goodwin, Charles Bowden, David Baldwin, Rasmus Licht, Eduard Vieta, Hans-Jurgen Möller,
WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders.

Англо-русский перевод: Смирнов Павел Викторович, www.pavelsmirnoff.narod.ru

Содержание.

Общие положения.

Выражение признательности.

Введение.

Методы формирования рекомендаций.

Лечение биполярной депрессии в острой (инициальной) фазе.

Антидепрессанты.

Нормотимики.

Литий

Вальпроаты.

Карбамазепин.

Ламотригин.

Переносимость лечения.

Риск обращения фазы.

Рекомендации.

Дополнительные возможности терапии.

Заключение.

Рисунок 1.

Рисунок 2.

Рисунок 3.

Общие положения.

Это практическое руководство по биологической, в основном фармакологической, терапии биполярной депрессии было создано международной группой Всемирной Федерации Обществ Биологической Психиатрии. Этого руководство имеет своей целью представить систематический обзор накопленного научного опыта лечения биполярной депрессии. Результаты исследований извлекались при помощи поисковых систем MEDLINE и EMBASE, а также проведено обобщение материалов основных последних конференций по этому вопросу, национальных и международных руководств. Достоверность рекомендаций этого руководства ранжирована на 4 уровня (от А до Г). Настоящее руководство предназначено для использования его на практике, поэтому достоверность рекомендаций не только обеспечивается авторитетом Федерации, но и комментируется специалистами, подтверждающими их практическую действенность.

Ключевые слова: биполярное расстройство, депрессия, лечение острой фазы, доказательная медицина, фармакотерапия, антидепрессанты, нормотимики, электрошоковая терапия.

Переписка:

Д-р Хайнц Грюнзе

Отдел (факультет) психиатрии

Университет Людвига Максимилиана

80336 Мюнхен

Германия

Тел: +49 89 5160 5335

Факс: +49 89 5160 5330

E-mail: grunze@psy.med.uni-muenchen.de

Выражение признательности.

Мы выражаем нашу особую признательность нашим коллегам за их помощь в подготовке этого руководства: Дэвиду Болдвину, Расмусу Лихту и Эдуарду Виете за проведенную исследовательскую работу и соавторство, а также Жаклин Клесинг и Илке Лачмэйр за содействие и помощь в редакции.

Введение.

Биполярное аффективное расстройство часто не диагностируется (Ghaemi et al 2000b; Kasper et al 2002a), а при недостаточной терапии превращается в истощающее заболевание (Simpson and Jamison 1999). В отличие от монополярных депрессий, биполярные расстройства по всему миру диагностируются не так часто. Международные исследования показали, что вероятность развития биполярного расстройства I типа на протяжении жизни составляет около 1,6% (Weissman et al 1996), а вместе с биполярным расстройством II типа - около 5,5% (Angst 1995). В некоторых группах больных, таких как молодые пациенты с психотической депрессией, например, диагноз при первом эпизоде всегда ставится не правильно: до 50% таких больных на протяжении жизни показывают биполярный тип течения (Goldberg et al 2001) (Рисунок 1). Наряду с растущими свидетельствами связанного генетического полиморфизма, например, экспрессии генов, кодирующих транспортеры и рецепторы биогенных аминов (Kelsoe et al 1996; Waldman et al 1997), эпидемиологические закономерности подтверждают мнение о том, что биполярные расстройства имеют выраженную наследственную предрасположенность, а их развитие относительно не чувствительно к личным и социальным бедствиям. Это позволяет уверенно предположить,

что биологическая, в основном, фармакологическая терапия, должна привести к сходным результатам в разных культурах и странах.

Не смотря на это, в мире существует огромное множество руководств и тактик лечения биполярных расстройств, которые по-разному ставят акценты на различных аспектах лечения. Очевидно, что это не может быть следствием биологического, генетического разнообразия заболевания, а происходит в результате различий в подходах к лечению. В то же время, научные обоснования различий в лечебных подходах к настоящему времени еще очень ограничены. В отношении аффективных расстройств биполярного спектра лечебные рекомендации различаются еще и вследствие того, что нозологическая принадлежность их пока далеко не разрешена (Akiskal and Pinto 1999; Baldessarini 2000).

Методы.

Цель этого руководства - свести во едино различные взгляды на фармакотерапию биполярных расстройств уважаемых ученых, экспертов в этой области, со всех континентов. Для достижения этой цели, вплоть до февраля 2002 года, была проведена интенсивная проработка литературы с использованием поисковых систем и, наряду с изучением и других источников, например, сборников статей по докладам основных научных конференций последних лет. Кроме того, были пересмотрены некоторые национальные руководства, вышедшие в свет с 1997 года. Данные исследований были обобщены и разбиты на категории, отражающие достоверность их выводов (Shekelle et al 1999). Каждая рекомендация по фармакотерапии оценивалась в отношении ее эффективности, безопасности (по профилю побочных эффектов, а для биполярных расстройств именно, еще и по вероятности обращения фазы), практичности и доступности в различных странах. Вследствие больших различий цен на лекарственные препараты в разных странах, цена суточного лечения не принималась во внимание. Результаты хорошо спланированных и проведенных исследований лечения биполярных расстройств в сравнении с другими психическими заболеваниями не достаточны, поэтому было принято решение о менее жестких критериях в оценке достоверности рекомендаций и большем использовании результатов просто долгосрочных клинических наблюдений. После оживленной дискуссии на Всемирном Конгрессе по Биологической Психиатрии в Берлине (июль 2001) градуировка рекомендаций по достоверности была проведена аналогично руководству по лечению шизофрении (Schizophrenia Patient Outcome Research Team) (Lehman and Steinwachs 1998). Настоящее руководство комбинирует в обосновании своих рекомендаций научно доказанные тезисы с накопленным клиническим опытом, этот подход применялся и при создании руководства по лечению монополярных депрессий (Bauer et al 2002a).

Уровень А: Хорошая достоверность исследований поддерживает рекомендацию. Этот уровень достигается, если исследованные свидетельства эффективности берутся из трех, по меньшей мере, больших, позитивных, рандомизированных, контролируемых (двойных слепых) исследований. Кроме того, по меньшей мере одно из них должно быть хорошо проведенным плацебо-контролируемым исследованием.

Уровень Б: Удовлетворительная достоверность исследований поддерживает рекомендацию. Эта оценка включает свидетельства эффективности, по крайней мере, двух больших рандомизированных, двойных слепых исследований (это могут быть или два сравнительных, или одно сравнительное и одно плацебо-контролируемое исследование) и не менее одного проспективного, относительно большого (не менее 50 пациентов), открытого, естественного исследования.

Уровень В: Минимальные исследовательские данные поддерживают эту рекомендацию. Эта оценка включает одно рандомизированное двойное слепое исследование со сравнительным лечением и одно проспективное, открытое/серия случаев (с числом наблюдаемых не менее

10), показавшие эффективность методики лечения. Или не менее двух проспективных, открытых/серия случаев (с числом наблюдаемых не менее 10) исследований показавших эффективность.

Уровень Г: Рекомендация основана на мнении экспертов, членов команды WFSBP по монополярным депрессиям. Рекомендация поддерживается по крайней мере одним проспективным, открытым/серией случаев исследованием (число наблюдаемых не менее 10).

Никакого уровня достоверности: Мнение экспертов об общих принципах и методах лечения.

Первый вариант этого руководства был написан секретарем и председателем созданной проблемной комиссии, а затем разослан всем 55-ти членам комиссии, разрабатывавших руководство по лечению биполярных расстройств, для критического пересмотра, дополнения и комментариев о специфике лечения в тех или иных странах. Второй вариант руководства, учитывавший полученные замечания был распространен для окончательного утверждения. С целью избежать малейшего давления, это руководство было создано без какой-либо поддержки фармацевтических компаний. Эксперты отбирались в комиссию в соответствии с их опытом и в надежде охватить все разнообразие национальных культур.

Кроме того, авторы хорошо осознают, что биполярная патология очень изменчива. Здесь часто встречаются сочетания симптоматики различных аффективных полюсов (например, смешанная мания, смешанная депрессия), но по практическим причинам лечебные рекомендации изначально разделены на классические категории: лечение депрессии, лечение мании и профилактика. Настоящая статья посвящена лечению биполярной депрессии.

ЛЕЧЕНИЕ БИПОЛЯРНОЙ ДЕПРЕССИИ В ОСТРОЙ (ИНИЦИАЛЬНОЙ) ФАЗЕ.

Антидепрессанты.

Количество клинических исследований, подтверждающих эффективность тех или иных антидепрессантов в лечении монополярных депрессий, даже в рефрактерных случаях, очень велико (McConville et al 198; Nelson 1998a, b). Особенно это касается новых антидепрессантов, их исследования построены методологически очень строго. Каждый новый антидепрессант, зарегистрированный в последние 20 лет, заслуживает в оценке достоверности своей эффективности уровня "А". К сожалению, это касается только монополярных депрессий. Биполярное течение - "прискорбный" критерий исключения в исследованиях антидепрессантов за последние 20 лет. В более ранних исследованиях трициклических антидепрессантов (ТЦА) биполярные пациенты иногда включались в выборки, однако, отдельный статистический анализ или не проводился для биполярных пациентов, или их количество среди обследованных было настолько мало, что не позволяет доказательно высказаться о полученных результатах. Таким образом, на уровне контролируемых исследований, мы можем сослаться лишь на несколько небольших исследований, большинство из которых сравнивает новые лекарственные препараты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные и неселективные ингибиторы МАО-А или бупропион с трициклическими антидепрессантами (ТЦА) - в большинстве своем - имипрамином или плацебо. Результаты этих исследований склоняют к выводу, что необратимые, неселективные ингибиторы МАО (Baumhackl et al 1989; Himmelhoch et al 1991), СИОЗС (fluoxetine (Cohn et al 1989; Amsterdam et al 1998), пароксетин (Vieta et al 1994)) и бупропион эффективнее плацебо и/или сходны или более эффективны, чем имипрамин или дезипрамин.

Результаты исследований сами по себе не впечатляют. Практика показывает неразличимое сходство депрессивных эпизодов как при моно, так и при биполярном течении. Что хорошо в инициальной фазе лечения эпизода монополярной депрессии, хорошо и для лечения эпизода биполярной. Некоторые данные, сравнивающие действие ТЦА при моно- и биполярной

депрессии, представлены в ретроспективном анализе 2032 стационарных пациентов, проходивших лечение в 1980-92 годах в клинике психиатрии Мюнхенского университета (Moller et al 2001). При сравнении психометрических данных в динамике, длительности пребывания в стационаре никаких различий между группами моно- и биполярных пациентов не выявлено. В то время антидепрессанты, кроме как трициклические, почти не назначались. Анализ данных о дополнительном назначении нормотимиков (почти исключительно литий) тоже не дает никаких оснований говорить о различиях в результатах лечения. Мы полагаем, что рекомендация о назначении антидепрессантов при умеренных и тяжелых биполярных депрессиях достаточно обоснована (Уровень В).

В отношении новых антидепрессантов, небольшие (по объему) исследования также представляют сведения о сравнительно одинаковой их эффективности при моно- и биполярных депрессиях, например, fluoxetine (Amsterdam et al 1998) и venlafaxine (Amsterdam 1998). Одно исключение составляет исследование эффективности дополнительного назначения пациентам с высокими концентрациями лития в сыворотке крови пароксетина в сравнении с ТЦА и плацебо. При первичном анализе никакого лечебного эффекта отмечено не было (Nemeroff et al 2001). Это можно было бы расценить как неудачное исследование, однако, вторичный анализ данных привел к возможности по иному интерпретировать данные. Например, у пациентов с низкими уровнями лития в плазме крови и пароксетин, и имипрамин были значимо эффективнее, чем плацебо. При этом пароксетин лучше переносился пациентами, чем имипрамин. В заключение можно сказать, что как минимум на уровне достоверности "Б", можно оценить антидепрессанты нового поколения как более эффективные в лечении классических депрессивных симптомов у биполярных пациентов. С точки зрения безопасности и выраженности побочных действий, антидепрессанты нового поколения проявляют себя лучше. Пациенты их лучше переносят, а при передозировке, они менее токсичны (Lader 1996; Barbey and Roose 1998; Frey et al 2000) (Рисунок 2). Следует отметить, что мета-анализ Кохрановской библиотеки показал только тенденцию, а не значимые преимущества СИОЗС в сравнении с ТЦА (Barbui et al 2000). Согласие пациента на лечение - высоко значимый клинический вопрос, особенно - у биполярных пациентов. Поэтому даже тенденция в пользу лучшей переносимости, должна склонить Вас к назначению антидепрессантов нового поколения.

Свидетельств о различии в эффективности отдельных антидепрессантов не существует. Следовательно, их выбор может определяться особенностями симптоматики, например, назначение седативных препаратов при выраженных расстройствах сна или стимулирующих препаратов при заторможенности. Однако, наряду с этим, есть свидетельства того, что Venlafaxine, новый антидепрессант, одновременно с адрен- и серотонинергическими компонентами действия, чаще чем СИОЗС, вызывает обращение фазы в сторону мании (Vieta et al 2000). Этот риск обращения фазы еще должен быть тщательно изучен (см. соответствующий раздел руководства). Большинство современных антидепрессантов назначается один или два раза в день, их легко комбинировать с нормотимиками. Препараты нового поколения доступны во всех странах мира. Однако, оставаясь защищенными патентами, они намного дороже антидепрессантов прежнего поколения. Если для Вашего пациента эти различия в ценах значимы, рассмотрите возможность назначения более дешевых ТЦА с хорошей переносимостью, таких как нортриптилин, при условии, что риск обращения фазы адекватно контролируется нормотимиками.

В заключении следует отметить, что вследствие небольшого количества исследований эффективности антидепрессантов при биполярной депрессии (часто очень небольшого количества пациентов), но при наличии большого количества катamnестических наблюдений, ее достоверность можно оценить лишь на уровне "Б". Сведения об эффективности отдельных препаратов еще менее достоверны.

Нормотимики.

Состояние исследований этой области, доступная литература заставляют нас ограничиться рассмотрением только четырех препаратов: лития, вальпроата, карбамазепина и ламотригина. В общем, эта область психофармакотерапии остается недостаточно изученной. До исследования ламотригина, опубликованного в 1999 году (Calabrese et al 1999a), ни одного плацебо-контролируемого рандомизированного, сравнительного исследования эффективности курса монотерапии при биполярной депрессии не было проведено.

Литий.

Ограниченное количество данных свидетельствует о том, что литий более эффективен при биполярной депрессии, чем при монополярной (Goodwin et al 1972; Baron et al 1975). Восемь из девяти двойных слепых исследований доказывают, что литий эффективнее плацебо при лечении биполярной депрессии (Zornberg and Pope 1993). Однако большинство из этих исследований методически выполнены не строго. Только мета-анализ этих исследований (Souza and Goodwin 1991) обобщил достаточное количество пациентов, и статистически значимо подтвердил эффективность лития. Сила антидепрессивного действия лития при монотерапии по сравнению с другими антидепрессантами, тоже остается не достаточно ясной. Опубликованы результаты пяти очень небольших двойных слепых исследований. Практически нет сравнительных исследований эффективности лития и антидепрессантов нового поколения. Более того, у лития нет собственного седативного действия, но не смотря на это, его назначение оправдано при лечении тяжелых депрессий с суицидальными импульсами. Предполагаемое антисуицидальное действие лития развивается не сразу, а через некоторое время приема препарата.. Таким образом, эффективность лития в инициальной фазе лечения депрессии следует определить уровнем достоверности "Б". Литий часто применяется для дополнения терапии при лечении резистентных депрессий. Монотерапия литием может оказаться недостаточно эффективной при лечении умеренных и тяжелых биполярных депрессий.

Вальпроаты.

Еще меньше свидетельств эффективности вальпроата в инициальной фазе лечения депрессии. Только что опубликованы результаты систематизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования лечения 19 пациентов с депрессией при биполярном расстройстве второго типа (Winsberg et al 2001). Они доказали антидепрессивное действие вальпроата. Наряду с этим в исследовании Lambert'a (1984) результат получен только у 24% из 103 депрессивных пациентов; это было открытое исследование биполярных пациентов, в основном, первого типа. Эти 24%, возможно, не отличаются от ожидаемого действия плацебо. До сего времени у нас нет свидетельств об эффективности вальпроата при монотерапии депрессии I типа. Его возможности в профилактике новых депрессивных эпизодов доказаны гораздо лучше. Большое плацебо-контролируемое исследование лечения вальпроатом в фазе поддерживающей терапии показало, что именно он, а не литий, эффективнее плацебо в профилактике депрессивных обострений (Bowden et al 2000). Однако здесь мы приводим данные вторичного анализа результатов исследования, тогда как при первичном анализе эти результаты были не столь очевидными. В заключении следует сказать, что применение вальпроата для лечения депрессии выглядит рациональным вследствие его эффективности в поддерживающей фазе лечения для профилактики обострений и для профилактики обращения фазы депрессии в маниакальную. При отсутствии результатов лечения вальпроатом в инициальной фазе лечения следует назначать дополнительно антидепрессант или нормотимик с собственными антидепрессивными свойствами. Достоверность рекомендации по лечению острой симптоматики депрессии вальпроатом едва достигает уровня "В".

Карбамазепин.

Подобно вальпроату, карбамазепин при лечении депрессии в острой фазе изучен гораздо меньше, чем при лечении мании и в фазе профилактики депрессивных обострений (Stromgren and Boller 1985; Shelton 1999; Schou 1997). Большинство исследований проводилось на смешанных группах моно- и биполярных пациентов. Ряд исследований показали его умеренную эффективность (Matkovsky and Rybakovsky 1992; Ballenger and Post 1980; Nuemann et al 1984; Maj et al 1991), включая одно плацебо-контролируемое исследование (Ballenger 1988). Но есть и другие исследования, которые не подтверждают этих выводов (Small 1990). В более поздних исследованиях уровень ответа на карбамазепин не отличался от ожидаемого ответа на плацебо. Подобно вальпроату, карбамазепин не рекомендуется в качестве монотерапии биполярной депрессии (Уровень В), хотя он может быть полезен для профилактики обращения фазы в сторону мании. Однако, в противоположность вальпроату, карбамазепин ускоряет метаболизм некоторых антидепрессантов, создавая трудности в поддержании терапевтических концентраций препарата в крови. В случаях, когда пациент уже получал карбамазепин с профилактическими целями, и был достигнут хороший результат, продолжение этого лечения будет оправданным. В случаях, когда профилактическое лечение только начинается, следует воспользоваться другими возможностями: литий, вальпроат или ламотригин.

Ламотригин.

Из нормотимиков только ламотригин был исследован в большой, представительной выборке, где показал свою эффективность в лечении острой депрессивной симптоматики. Однако, строго говоря, при оценке результатов по шкале депрессии Гамильтона, он не отличался от плацебо (Calabrese et al 1999a). Но по другим шкалам (Монтгомери-Абсберга, Общего Клинического Впечатления) он был существенно эффективнее. К сожалению, в настоящее время нет опубликованных результатов сравнительных исследований ламотригина и антидепрессантов. Наряду с многочисленными открытыми исследованиями сомнительной валидности, эти результаты позволяют нам оценить антидепрессивную эффективность ламотригина на уровне достоверности "В".

Переносимость лечения.

Как всегда, переносимость препарата и его побочные действия весьма существенны для каждого пациента. Из четырех препаратов: литий, карбамазепин, вальпроат, ламотригин, пациенты предпочитают последний, если учитывать не только его антидепрессивное действие, но и спектр побочных эффектов (J. Goldberg, данные представлены АРА в 2000). Но не следует недооценивать возможные аллергогенные свойства ламотригина и карбамазепина.

Риск обращения фазы.

Многие клиницисты, особенно в Северной Америке, больше озабочены риском обращения фазы в маниакальную, чем эффективностью лечения депрессии. С одной стороны, маниакальные эпизоды могут истощать пациента, нарушать его семейную жизнь и социальные отношения. С другой стороны недостаточное излечение депрессии может значительно ограничить функциональные возможности пациента, привести его к серьезному риску суицида. Частота обращения фазы при монотерапии нормотимиками колеблется в разных исследованиях от 0 до 5%, причем наиболее эффективен в этом отношении литий (Calabrese et al 1999b). Без лечения, при естественном обратном развитии депрессии, это уровень выше, и составляет от 4% до 8% (Angst 1985; Bunney et al 1972). При монотерапии антидепрессантом (без поддержки нормотимиком) этот риск повышается значительно (Lewis

and Winokur 1982; Wehr and Goodwin 1987). Самые высокие уровни обращения фазы (до 70%) отмечались во времена, когда пользовались только ТЦА и необратимыми ингибиторами МАО. С внедрением новых антидепрессантов, особенно СИОЗС, риск обращения снизился до почти естественного (Peet 1994). Его можно хорошо контролировать нормотимиками (Boerling et al 1998), хотя даже они не могут полностью исключить этой возможности (Bottlender et al 1998; Quitkin et al 1981). Частота обращения при лечении депрессии СИОЗС в комбинации с нормотимиками такая же, как и при монотерапии стабилизаторами настроения. Однако способность СИОЗС повышать этот риск заставляет применять реже препараты с длительными периодами полувыведения (такие как fluoxetine, например) при лечении биполярных депрессий. Низкий риск обращения фазы зарегистрирован у бупропиона (Nauckal and Akiskal 1990; Sachs et al 1994), но не все исследования подтверждают это положение (Fogelson et al 1992). Кроме того, небольшой объем выборок в этих исследованиях снижает достоверность их выводов.

В случаях эффективности лечения антидепрессантами нового поколения (СИОЗС, venlafaxine или bupropione), терапию следует продолжить и в фазе поддерживающего лечения, сочетая с нормотимиком (Post et al In Press). В единственном рандомизированном, двойном слепом проспективном исследовании поддерживающей терапии антидепрессантами при биполярной депрессии было показано, что риск депрессивной вспышки существенно снижается у тех, кто принимает поддерживающую терапию, при отсутствии существенных различий в частоте развития маниакальных эпизодов (Altshuler et al In Press). Это исследование прямо противоречит прежним руководствам по фармакотерапии, рекомендовавшим завершать лечение антидепрессантами при биполярном расстройстве как можно быстрее (например, APA 1994; Sachs 1996).

Рекомендации.

Рассмотрев различные аспекты эффективности, переносимости и безопасности лечения, можно заключить, что антидепрессанты - наиболее эффективны, а нормотимики - наиболее безопасны при лечении биполярных депрессий. Возможно, различия в безопасности антидепрессантов нового поколения и последних нормотимиков (lamotrigine) не столь убедительны. Если диагностически предполагается биполярная депрессия, с риском обращения фазы в маниакальную, с суицидальным риском, лечением выбора с самого начала следует считать комбинацию антидепрессанта и нормотимика. Антидепрессанты первого выбора - СИОЗС и бупропион, в зависимости от доступности для пациента; нормотимики первого выбора - литий (у которого, возможно есть и антисуицидальное действие (Thies-Flechtner et al 1996)) и lamotrigine. Основная клиническая проблема с последним - быстрое наращивание его дозы неприемлемо вследствие частых аллергических осложнений. В мультицентровом исследовании III фазы лечения (поддерживающей) (Calabrese et al 1999a), первые признаки антидепрессивного действия ламотригина при дозах до 50 мг/сут развивались не ранее третьей недели, если дозировка препарата наращивалась в соответствии с рекомендациями производителя. Впрочем, у лития антидепрессивное действие проявлялось не раньше. Это существенно ограничивает назначение монотерапии нормотимиками при биполярной депрессии (Montgomery et al 2000). Обычные антидепрессанты (ТЦА, ингибиторы МАО) свое антидепрессивное действие проявляют, примерно, в те же сроки. Для прикрытия этого периода часто назначают транквилизаторы на первые две недели лечения (Furukawa et al 2002). Если больной уже получает лечение нормотимиками с видимым эффектом, следует продолжить его, оптимизируя концентрации нормотимика в крови, назначая дополнительно, при необходимости, антидепрессант. Оптимизация доз нормотимика предполагает не только контроль содержания его в крови, но также и клиническую оценку соотношения эффективности и переносимости. Существует

недостаточное количество исследований эффективности терапевтических тактик при неэффективности нормотимика. Некоторые эксперты доказывают необходимость назначения второго нормотимика. Эффективность такого лечения, практически, не отличается от таковой при добавлении антидепрессанта (Young et al 2000). Если Вам приходится учитывать аспекты переносимости препарата, назначайте антидепрессант с нормотимиком. Такая комбинация легче переносится, чем два нормотимика.

При лечении психотической депрессии и депрессии с быстрыми циклами эти рекомендации несколько отличаются. При неосложненной биполярной депрессии эффективность СИОЗС и ТЦА - равны (Geddes et al 2000). В то же время, при лечении тяжелой или/и психотической депрессии, независимо от типа течения заболевания, требуются ТЦА или ингибиторы МАО, они эффективнее СИОЗС в этих ситуациях (Perry 1996). Определенный выигрыш можно получить от дополнения терапии атипичным нейрореплетиком. Помимо лечения психотической симптоматики и хорошей переносимости, в исследованиях как зипрексы (Vieta et al 2001b; Rothschild et al 1999; Tohen et al 2000), так и рисполепта (Vieta et al 2001a) заставляют предположить их собственное антидепрессивное действие.

Данные о роли антидепрессантов в лечении депрессии с быстрыми циклами противоречивы. Результаты некоторых исследований говорят не только о повышении риска обращения фазы в маниакальную, но и об увеличении числа эпизодов (Alshuler et al 1995), хотя последнее оспаривается (Coryell et al 1992). При не тяжелых депрессиях без суицидального риска следует рассмотреть возможность лечения одним или двумя нормотимиками. При тяжелых депрессиях с таким течением все же назначение антидепрессанта следует считать обоснованным. Ряд экспертов полагают, что назначенные антидепрессанты следует отменять в этих ситуациях как можно раньше, хотя осуществить это на практике не всегда легко.

Дополнительные возможности терапии.

При неудаче лечения адекватными курсами антидепрессантов с нормотимиками рекомендация выбора - дополнение терапии высокими дозами тироксина (Bauer et al 1998) (Уровень В). Кроме того, длительная терапия гормонами щитовидной железы положительно влияет и на быстрые циклы. Однако, на результатах лечения сказываются побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, поэтому такое лечение следует проводить под наблюдением терапевта или кардиолога.

Предложены и другие тактики дополнения терапии (например, pindolol, pramipexole). Правда, они основываются на отдельных описаниях клинических случаев или выведены из позитивных результатов монополярной депрессии, поэтому их достоверность не достигает даже критериев уровня "Г".

Вмешательство в биологические ритмы, с депривацией сна, протоколированием фаз сна, эффективно при депрессиях как моно- так и биполярного течения (Riemann et al 2002) (Уровень В). Зарегистрированный риск обращения фазы на этом методе лечения составляет, примерно, 10% (Colombo et al 1999). После начала лечения нормотимиками у пациентов с плохой переносимостью антидепрессантов или с рефрактерностью к ним, следует рассмотреть возможность проведения курса депривации сна.

Наиболее эффективной возможностью нефармакологического лечения депрессии остается электро-судорожная терапия (ЭСТ) (Abrams 1992; Kalin 1996), хотя данных необходимых исследований для биполярной депрессии явно маловато (Уровень Б). Нельзя уменьшать важность ЭСТ в лечении тяжелых, психотических, ступорозных депрессий. Риск обращения фазы при этом достаточно низок (около 7%, Angst 1985). Этот риск повышается, если Вы проводите ЭСТ на фоне приема лития, увеличивается продолжительность пост-ЭСТ делирия. В разных странах по-разному относятся к этому методу лечения. В одних назначают его на

ранних стадиях болезни, в других применяют только для пациентов, рефрактерных к фармакотерапии.

Транскраниальная магнитная стимуляция только начала свое изучение при монополярных депрессиях, а сведения о ее эффективности при биполярной очень ограничены (Yaroslavsky et al 1999).

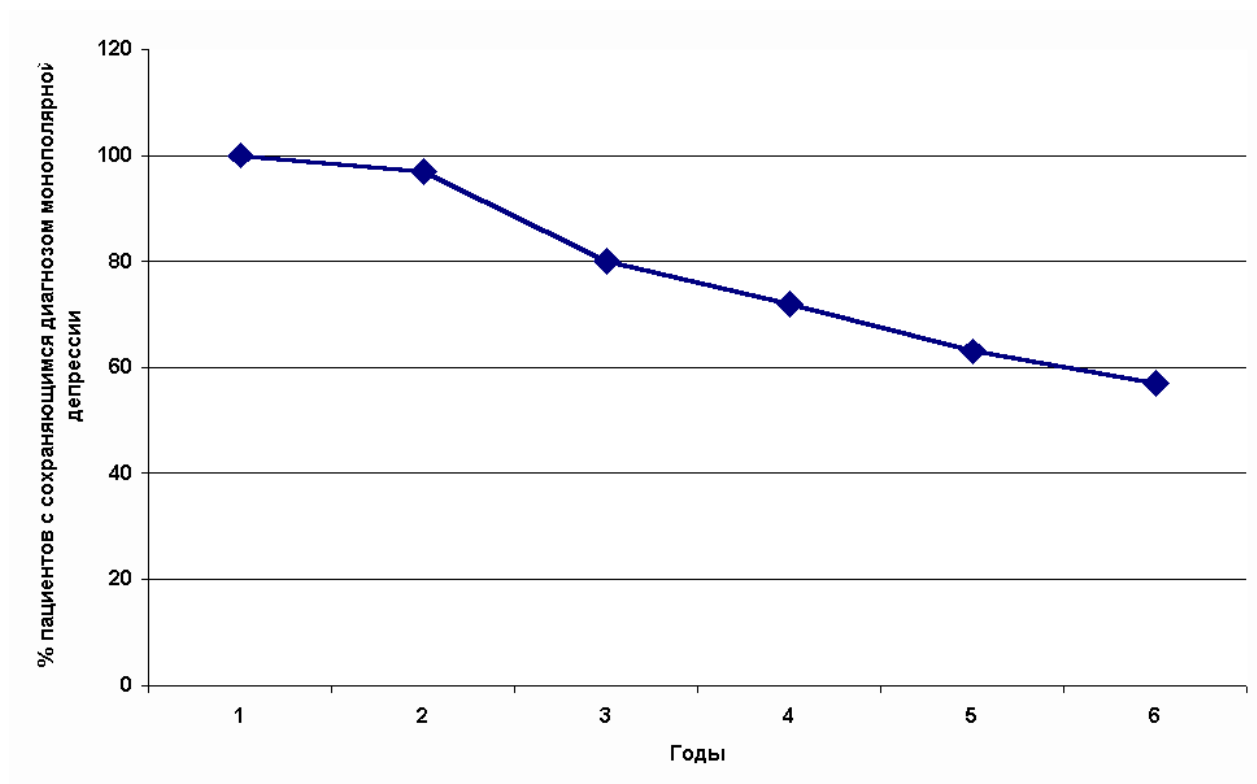
Всегда следует комбинировать фармако- и психотерапию, особенно с теми ее видами, которые поддаются стандартизации процедур, например, когнитивно-бихейвиоральной или межличностной. Наиболее эффективно применение психотерапии у больных с умеренными и легкими депрессивными эпизодами. Пациенты становятся более критичными, внимательнее соблюдают режим назначений, ведут образ жизни с меньшим количеством стрессов (Milkowitz et al 1996).

Заключение.

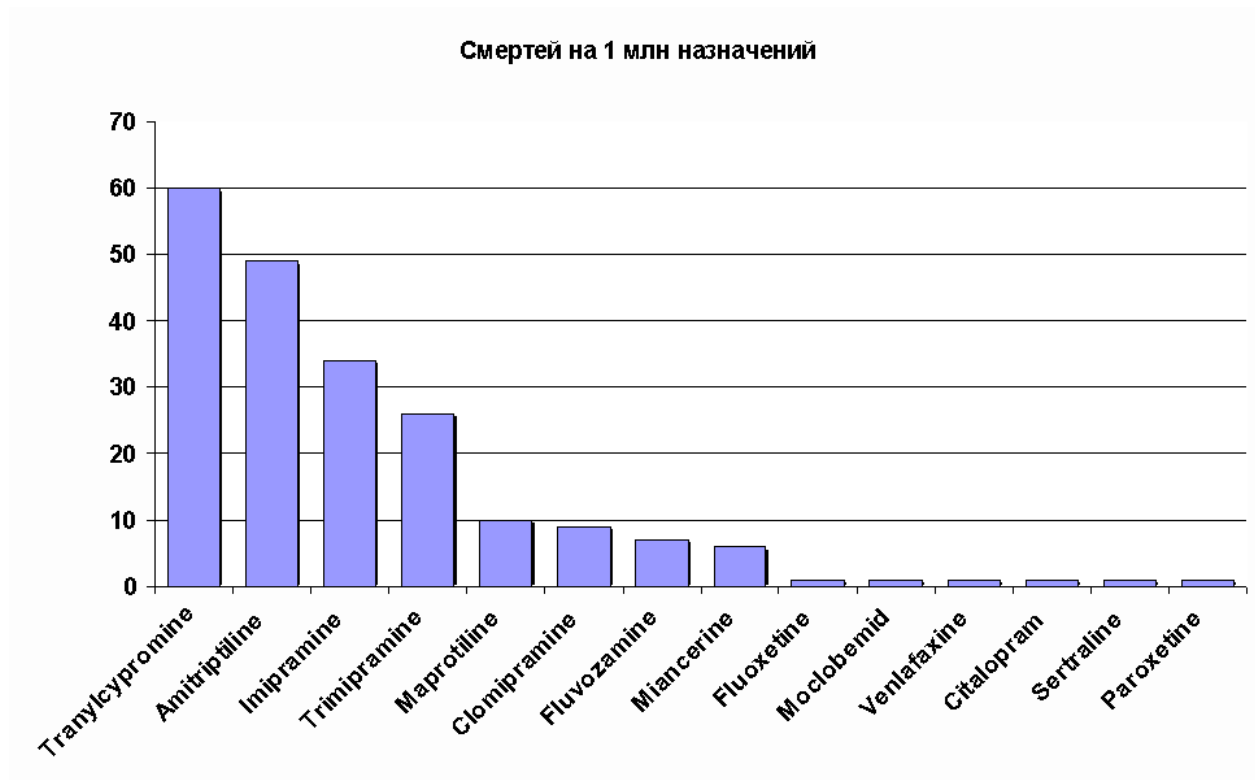
В лечении биполярной депрессии остается ряд спорных вопросов, особенно в оценке предупреждения риска обращения фазы, риска суицида (Moller and Grunze 2000).

Рекомендации по терапии в последнее время показали некоторое сближение точек зрения (Schs et al 2000; Nolen and Bloemkolk 2000; Kasper et al 2000, 2002b; van Calker and Berger 2000; Grunze et al 2002; American Psychiatric Association 2002). Консенсус, похоже, возникает в отношении комбинированной терапии нормотимиками и антидепрессантами, предпочтительнее последнего поколения (не ТЦА), как рекомендации первого выбора, по крайней мере для пациентов с умеренными и легкими депрессиями. При тяжелых и/или психотических депрессиях СИОЗС менее эффективны, нужны классические ТЦА или необратимые ингибиторы МАО. Эти рекомендации обобщены в алгоритме фармакотерапии на рис. 3.

Рисунок 1.



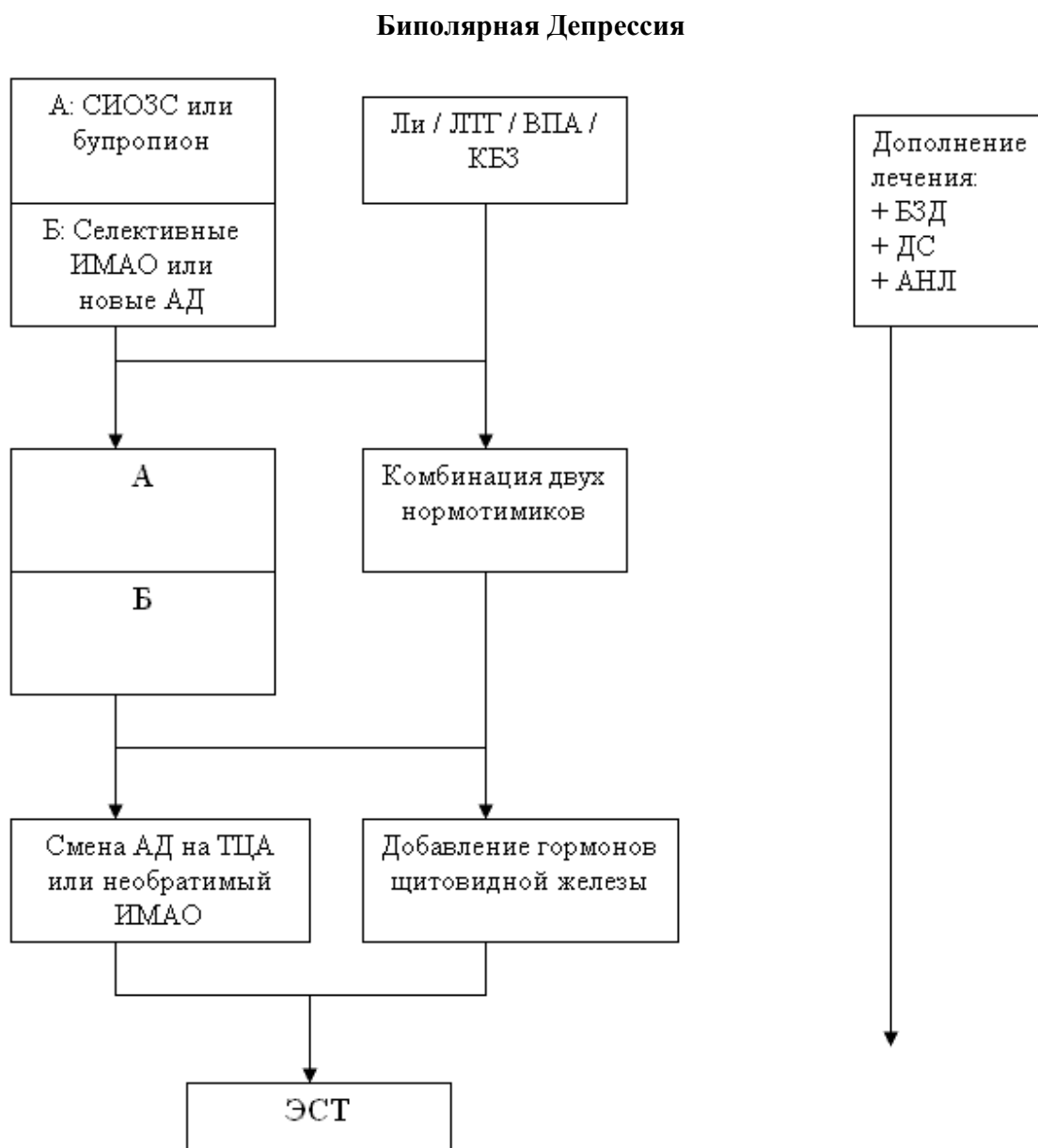
Увеличение доли больных с биполярным течением, при первичном диагнозе БДР.



Сравнительная безопасность антидепрессантов разных групп.

Рисунок 3.

Алгоритм фармакотерапии биполярной депрессии в острой (инициальной) и продленной (стабилизирующей) фазах.



СИОЗС - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ИМАО - ингибиторы моноаминоксидазы

Ли - литий

ЛТГ - ламотригин

ВПА - вальпроат

КБЗ - карбамазепин

АД - антидепрессанты

ЭСТ - электросудорожная терапия