

Всемирная Федерация Обществ Биологической Психиатрии (WFSBP)

Рекомендации по лечению биполярных расстройств: незамедлительное и долговременное лечение смешанных состояний при биполярном расстройстве

*Heinz Grunze, Eduard Vieta, Guy M. Goodwin, Charles Bowden, Rasmus
W. Licht, Jean-Michel Azorin, Lakshmi Yatham, Sergey Mosolov, Hans-Jürgen Möller, Siegfried
Kasper & on behalf of the Members of the WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders
Working on this topic (2017): The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)
Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar
disorder, The World Journal of Biological Psychiatry*

Представляем Вашему вниманию обзорный перевод первых в истории психиатрии клинических рекомендаций по лечению смешанных состояний при биполярном аффективном расстройстве Всемирной Федерации Обществ Биологической Психиатрии, подготовленный совместными усилиями научного интернет-портала «Психиатрия & Нейронауки» и Клиники психиатрии и наркологии Доктор САН.

Перевод: Филиппов Д.С. (fluentstyle@gmail.com)

Редакция перевода: Касьянов Е.Д. (ohkasyan@yandex.ru)

Материал подготовлен при поддержке Клиники психиатрии и наркологии
Доктор САН: <http://doctorsan.ru/>



Вступление

Пристальное внимание специалистов смешанные состояния привлекли только в последнее время. Интерес во многом объясняется их высокой распространенностью и плохому прогнозу.

У 70 % пациентов с маниакальной симптоматикой наблюдается также и симптомы депрессии. Наблюдения за такими смешанными состояниями подтверждают мысль о том, что биполярное расстройство отнюдь не является “безумием в двух формах”, болезнью, в которой четко разделены два полярных состояния – маниакальное и депрессивное.

Пришло время составить гайдлайн, посвященный исключительно смешанным расстройствам. Существующие на данный момент рекомендации включают в себя экстраполяции из исследований, в которых изучались случаи чистой мании. На основании этих экстраполяций делались рекомендации для смешанных состояний. При этом смешанная депрессия (депрессия с гипо/маниакальными симптомами) редко принималась во внимание.

Наличие депрессивных симптомов в маниакальной фазе было отмечено еще в начале XIX в. немецкими учеными. В середине XIX в. были описаны переходные состояния, наблюдаемые при завершении депрессии и начале мании. В переходных состояниях симптомы мании и депрессии смешиваются.

Первое систематическое описание смешанных состояний сделали Крепелин и Вейнгант в 1899 г. Их описание исходит из того, что между чистой манией и чистой депрессией есть подтипы, в которых в разных сочетаниях смешиваются черты депрессии и мании.

Основная проблема при лечении смешанных состояний в том, что до сих пор нет общего определения того, что это такое. Диагностические критерии DSM-IV, МКБ-10 и DSM-V собраны в таблице 1. В данном гайдлайне, который опирается на диагностические критерии DSM-IV, имеются в виду следующие ситуации:

- незамедлительное лечение маниакального эпизода с тремя или более депрессивными симптомами, включая тревожность, раздражительность и агитацию

- незамедлительное лечение биполярного депрессивного эпизода с тремя или более гипоманиакальными или маниакальными симптомами

- продолжение лечения и профилактика повтора смешанного эпизода

– предотвращение смешанного эпизода после маниакального или депрессивного эпизода

Из-за отсутствия единого понимания смешанных состояний, данные об их распространенности очень сильно варьируются.

Отмечается, что смешанные состояния учащаются по мере протекания биполярного расстройства, в особенности у женщин. Половая пропорция, по некоторым данным, выглядит как 60:40 в пользу женщин.

Маниакальные пациенты со смешанными состояниями чаще попадают в стационар и проводят там больше времени. Также отмечено, что пациенты со смешанными состояниями чаще злоупотребляют психоактивными веществами.

Таблица 1. Диагностические критерии смешанного состояния

	DSM-IV (296.6x)	МКБ-10 (F38 (единственный эпизод) и F31.6)	Спецификатор смешанных маниакальных черт в DSM-V	Спецификатор смешанных депрессивных черт в DSM-V
Симптомы	Одновременно соответствуют критериям Маниакального эпизода и Большого депрессивного эпизода	Для эпизода характерно смешение или резкая смена (в течение нескольких часов) гипоманиакальных, маниакальных и депрессивных симптомов	Маниакальный или гипоманиакальный эпизод с как минимум тремя из шести ключевыми симптомами депрессии, наблюдавшимися в более чем половине дней эпизода	Большой депрессивный эпизод с как минимум тремя из семи ключевых маниакальных/гипоманиакальных симптомов, наблюдавшихся в более чем половине дней депрессивного эпизода
Критерий продолжительности	Почти каждый день в течение как минимум недели (критерий совпадает с критерием DSM-IV для маниакального эпизода)	Маниакальные и депрессивные симптомы должны проявляться большую часть времени в течение как минимум двух недель	Одна неделя для маниакального эпизода, четыре дня для гипоманиакального эпизода	Две недели (критерий для депрессии)

Степень тяжести	<p>Расстройство настроения настолько тяжелое, что может ухудшать работоспособность, обычную социальную активность или отношения с людьми; может приводить к госпитализации для предотвращения нанесения вреда себе или другим людям; проявляются психотические черты. Для оценки тяжести используется пятибалльная шкала (0-4).</p>	Не уточняется.	<p>Без уточнений кроме: если есть симптомы одновременно для диагностики мании и депрессии, диагноз должен быть "маниакальный эпизод со смешанными свойствами", по причине клинической тяжести и тех ухудшений, которые приносит мания.</p>	<p>Без уточнений кроме: если есть симптомы одновременно для диагностики мании и депрессии, диагноз должен быть "маниакальный эпизод со смешанными свойствами"</p>
Критерии для включения /исключения	<p>Требуется исключить симптомы, вызванные приемом психоактивных веществ, или соматическим заболеванием (например, гипертиреозидизм).</p>	<p>Эпизод не связан с употреблением психоактивных веществ (F1) или органическим психическим расстройством (F0). Для F31.6: в прошлом должен быть как минимум один подтвержденный гипоманиакальный или маниакальный эпизод (F30.-), депрессивный (F32.-) или смешанный аффективный</p>	<p>Смешанные состояния не связаны с употреблением психоактивных веществ.</p>	<p>Смешанные состояния не связаны с употреблением психоактивных веществ.</p>

		эпизод (F38.00).		
--	--	------------------	--	--

Категории доказанности (CE) и уровни рекомендации (RG)

А – Убедительные доказательства, полученные из контролируемых исследований

Категория присваивается если есть:

два или более двойных слепых, проводимых в параллельных группах, рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), показавших превосходство над плацебо (или в случае с психотерапией превосходство над “психологическим плацебо”)

и

одно или более РКИ с положительным результатом, показывающее превосходство или такую же эффективность как и препарат сравнения, с тремя группами участников и плацебо-контролем или в хорошо организованном эксперименте (тогда, когда существует стандартный препарат для сравнения).

Если есть исследования с отрицательным результатом (исследования, не показывающие превосходство над плацебо или показывающие более низкую эффективность в сравнении с препаратом сравнения), на каждое из них должно приходиться как минимум еще два исследования с положительными результатами или мета-анализ всех доступных исследований, показывающий превосходство над плацебо и более высокую эффективность в сравнении с препаратом сравнения

Исследования должны отвечать установленным методологическим стандартам.

В – Ограниченно убедительные доказательства, полученные из контролируемых исследований

Категория присваивается если есть:

одно или более РКИ, показавшее превосходство над плацебо (или в случае с психотерапией превосходство над “психологическим плацебо”)

или

рандомизированное контролируемое сравнение со стандартным лечением без плацебо-контроля с размером выборки, достаточным для эксперимента

или

a priori спланированный анализ подгруппы, включенный в исследовательский протокол, при этом на один отрицательный результат (исследования, не показывающие превосходство над плацебо или показывающие более низкую эффективность в сравнении с препаратом сравнения) должен приходиться как минимум еще один положительный результат или мета-анализ всех доступных исследований, показывающий превосходство над плацебо и более высокую эффективность в сравнении с препаратом сравнения

С – Доказательства, полученные из неконтролируемых исследований или клинических случаев, мнений экспертов, post hoc анализа РКИ

Категория присваивается, если есть:

одно или более натуралистическое открытое исследование с положительным результатом (с минимальным количеством оцениваемых пациентов – пять)

или

сравнение с референтным препаратом в выборке с размером недостаточным для сравнительного эксперимента

и

отсутствуют контролируемые исследования с отрицательным результатом

или

Клинические случаи:

один или более одного положительного результата

и

отсутствуют контролируемые исследования с отрицательным результатом

или

есть post hoc анализ РКИ (не спланированного a priori как часть исследовательского протокола)

или

есть мнения экспертов

D – Противоречивые результаты

РКИ с положительными результатами уступают или приблизительно совпадают по числительности с РКИ с отрицательными результатами.

E – Отрицательные доказательства

Большинство РКИ или поисковых исследований показывают отсутствие превосходства над плацебо (или в случае с психотерапией превосходство над “психологическим плацебо”) или более низкую эффективность в сравнении с препаратом сравнения.

F – Отсутствие доказательств

Исследования, доказывающие эффективность или неэффективность, не проводились.

Уровни рекомендации (RG):

1 – Категория доказанности A и хорошее соотношение риск/выгода

2 – Категория доказанности A и среднее соотношение риск/выгода

3 – Категория доказанности B

4 – Категория доказанности C

5 – Категория доказанности D

Градация в категориях FE
(дополнительные свидетельства) и ST
(безопасность и переносимость)

Дополнительные свидетельства (FE)

++

Несколько поддерживающих дополнительных свидетельств, например, мета-анализ или исследования с положительным результатом, которые не соответствуют критериям для присвоения категории доказанности "А" или "В"

+

Некоторое количество поддерживающих дополнительных свидетельств, например, ограниченные данные из открытых исследований

0

Противоречивые данные или отсутствие данных

-

Некоторое количество опровергающих дополнительных свидетельств, например, ограниченные опровергающие данные из открытых исследований

-

Несколько опровергающих дополнительных свидетельств, например, отрицательный мета-анализ или исследования с отрицательным результатом, которые не соответствуют критериям для присвоения категории доказанности "А" или "В"

Безопасность и переносимость (ST)

++

Очень хорошие

+

Хорошие

0

Преимущества и недостатки равны или нет данных

-

Есть проблемы

-

Серьезные проблемы

Таблица 2. CE и RG для незамедлительного лечения смешанных состояний

MM: смешанное маниакальное; DM: смешанное депрессивное; MS: маниакальные симптомы; DS: депрессивные симптомы; M: мания; D: депрессия; Mx: смешанный эпизод; MIE: первый маниакальный эпизод; DIE: первый депрессивный эпизод; MxIE: первый эпизод смешанного состояния; CE: категория доказанности; FE: дополнительные свидетельства; ST: безопасность и переносимость; RG: уровень рекомендации.

	CE для острых эпизодов MM (монотерапия)	CE для острых эпизодов MM (комбинированная терапия /терапия с аугментацией)	CE для острых эпизодов DM (монотерапия)	CE для острых эпизодов DM (комбинированная терапия /терапия с аугментацией)	FE для незамедлительного лечения	ST для незамедлительного лечения	RG для незамедлительного лечения смешанных состояний
Азенапин	E для MS C для DS	F	F	F	+	+	4 для MM (монотерапия, только для DS)
Антидепрессанты	F	F	F	F	0	-	не рекомендуется
Арипипразол	B для MS B для DS	F	F	F	+	0	3 для MM (монотерапия)
Вальпроевая кислота	C для MS	F	F	F	+	+	4 для MM (монотерапия)
Габапентин	F	C для MS C для DS	F	F	+	+	4 для MM (комбинированная терапия)

Зипрасидон	С для MS С для DS	F	F	B	+	+	4 для MM (монотерапия) 3 для DM (комбинированная терапия)
Карбамазепин	С для MS С для DS	F	С для DS	F	+	-	4 для MM (монотерапия) 4 для DM (монотерапия, только для DS)
Карипразин	С для MS F для DS	F	F	F	0	+	4 для MM (монотерапия только для MS)
Кветиапин	E	С для MS B для DS	F	F	+	0	3 для MM (комбинированная терапия, для DS) 4 для MM (комбинированная терапия, для MS)
Клозапин	С для MS	С для MS	F	F	+	-	4 для MM (монотерапия, комбинированная терапия, только для MS)
Ламотриджин	F	F	F	F	+	+	не рекомендуется
Литий	F	F	F	F	0	-	не рекомендуется
Луразидон	F	F	С	F	+	+	4 для DM (монотерапия)

							апия)
Окскарба зепин	F	C для MS	F	F	0	+	4 для MM (в комбина ции с литием)
Оланзапи н	A для MS C для DS	A для MS A для DS	C	F	++	+	2 для MM (монотер апия) 2 для MM (в комбина ции с вальпроев ой кислотой) 4 для DM (монотер апия)
Палипери дон	B для MS E для DS	E	F	F	0	0	3 для MM (монотер апия)
Рисперид он	C	E	F	F	+	0	4 для MM (монотер апия)
Типичные антипсих отики	C	E	F	F	+	0	4 для MM (монотер апия)
Топирама т	F	D для MS	F	F	+	0	5 для MM (комбини рованная терапия)
ЭСТ	F	C	F	C	0	-	4 для MM (комбини рованная терапия) 4 для DM (комбини рованная терапия)

Таблица 3. CE и RG для поддерживающей терапии после эпизода смешанного состояния и для его предотвращения

MM: смешанное маниакальное; DM: смешанное депрессивное; M: мания; D: депрессия; Mx: смешанный эпизод; MIE: первый маниакальный эпизод; DIE: первый депрессивный эпизод; MxIE: первый эпизод смешанного состояния; CE: категория доказанности; FE: дополнительные свидетельства; ST: безопасность и переносимость; RG: уровень рекомендации.

	CE для предотвращения повторного эпизода (монотерапия)	CE для предотвращения повторного эпизода (комбинированная терапия / терапия с аугментацией)	CE для предотвращения смешанного эпизода после маниакального или депрессивного эпизода (монотерапия)	CE для предотвращения смешанного эпизода после маниакального или депрессивного эпизода (комбинированная терапия / терапия с аугментацией)	FE для долгосрочного лечения	ST для долгосрочного лечения	RG для поддерживающей терапии после эпизода смешанного состояния и для его предотвращения
Азенапин	F	F	F	F	+	+	не рекомендуется
Антидепрессанты	F	F	F	F	0	0	не рекомендуется
Арипипразол	F	E для всех вариантов (+ литий / вальпровая кислота) F для MM (+ ламотриджин)	E (MIE) F (DIE)	F	0	+	4 для предотвращения D после MxIE (комбинированная терапия)

		С для DM (+ ламотрид жин)					
Валпроев ая кислота	E	F	B	F	+	-	3 для предотвр ащения смешанн ого эпизода после эпизода неопреде ленного типа (монотер апия) или после маниакал ьного или смешанн ого эпизода
Габапент ин	F	F	F	F	+	+	не рекоменд уется
Зипрасид он	C	F	F	F	0	+	4 для предотвр ащения мании после MxIE (монотер апия)
Карбама зепин	F	F	E	F	+	-	не рекоменд уется
Карипраз ин	F	F	F	F	0	+	не рекоменд уется

Кветиапин	В (для маниакального, депрессивного, любого типа)	А (для маниакального, депрессивного, любого типа)	Е	F	0	-	2 для предотвращения нового эпизода после МхIE (комбинированная терапия) 3 для предотвращения нового эпизода после МхIE (монотерапия)
Клозапин	F	F	F	F	0	-	не рекомендуется
Ламотриджин	F	F	Е	F	0	++	не рекомендуется
Литий	В для всех типов В для маниакального	F	D	F	+	-	3 для предотвращения нового маниакального эпизода и эпизода любого типа после МхIE (монотерапия) 5 для предотвращения смешанного эпизода после первого эпизода

							любого типа
Луразидон	F	F	F	F	0	+	не рекомендуется
Оксакарбазепин	F	F	F	F	0	0	не рекомендуется
Оланзапин	B	F	D	F	+	-	3 для предотвращения нового эпизода после МхIE (монотерапия)
Палиперидон	F	F	F	F	0	0	не рекомендуется
Рisperидон	F	C	F	F	0	-	4 для предотвращения нового эпизода после МхIE (комбинированная терапия)
Типичные антипсихотики	F	F	F	F	0	-	не рекомендуется
Топирамат	F	F	F	F	0	0	не рекомендуется
ЭСТ	F	C	F	F	0	-	4 для предотвращения нового

							эпизода после МхIE (комбини рованная терапия)
--	--	--	--	--	--	--	--

Выводы

Несколько препаратов эффективны при лечении пациентов со смешанными состояниями. Но ни один из этих препаратов не работает одинаково хорошо на всех этапах лечения и во всех подгруппах пациентов. В вопросе лечения смешанных состояний по-прежнему остается больше вопросов, чем ответов.

Для незамедлительного лечения смешанного маниакального состояния лучше всего доказана эффективность оланзапина, палиперидона и арипипразола. Для биполярного депрессивного смешанного состояния доказана эффективность только зипрасидона в составе комбинированной терапии (уровни рекомендации 1-3). Рекомендательные категории четвертого уровня имеют карбамазепин, лурасидон, оланзапин и ЭСТ.

Таким образом, в отношении биполярного депрессивного смешанного состояния, препаратов с убедительной доказанностью нет. К тому же зипрасидон исследовался только применительно к биполярному расстройству II типа.

Для предотвращения нового эпизода смешанного состояния лучше всего подходят кветиапин, литий и оланзапин (как монотерапия и в составе комбинаций).

Мало что известно о том, как предотвращать смешанный эпизод после первичного маниакального, смешанного или депрессивного эпизода. Но, по крайней мере, какую-то эффективность показывают вальпроевая кислота, оланзапин и литий.

В итоге, получается, что оланзапин (как монотерапия и в комбинации) – это тот препарат, который подходит для большинства ситуаций и подгрупп пациентов. Также можно сделать предположение, что комбинированная терапия эффективнее монотерапии при лечении смешанных состояний.

Считается, что вальпроевая кислота при смешанных состояниях эффективнее лития. При отсутствии надежных данных о литии, можно допустить, хотя и с низкой рекомендательной категорией, что это справедливо для незамедлительного лечения. Как и в случае с манией и депрессией, клозапин и ЭСТ – варианты, которые следует рассмотреть, когда все другие виды лечения не подействовали.