

Клинические рекомендации по фармакопрофилактике рецидивов биполярного расстройства. Часть 2

(проект)*

НОРМОТИМИКИ

Само понятие вторичной лекарственной профилактики до конца 60-х – начала 70-х годов прошлого века было практически неизвестно в психиатрии. Ранее говорилось о так называемой «поддерживающей» или «амбулаторной» терапии, при которой происходит непрерывное подавление какой-либо продуктивной симптоматики. В настоящее время под «вторично профилактическим действием» понимают способность некоторых препаратов при длительном непрерывном приёме значительно смягчать выраженность очередной аффективной фазы или приступа шизоаффективной структуры.

В настоящее время группа препаратов тимоизолептического действия включает в себя традиционно применяющиеся карбонат лития, вальпроат натрия и карбамазепин, а также новый нормотимик ламотриджин. Имеются также ограниченные, предварительные данные профилактической эффективности новых антиконвульсантов – топирамата, габапентина и зонизамида [Frye M.A. и соавт., 2003; 2000; Leverich G.S. и соавт., 2003], а также некоторых блокаторов кальциевых каналов [Пантелеева Г.П. и соавт., 1995;]. В последние годы интенсивно изучается возможность использования атипичных антипсихотиков в качестве нормотимических средств (табл. 2).

До настоящего времени литий, родоначальник группы нормотимиков, остаётся единственным из них, способность которого предотвращать развитие фаз обоих полюсов доказана многочисленными исследованиями, включая плацебо-контролируемые [Baastrup P.C., Schou M., 1967; Corpen A. и соавт., 1971; Cundall R.L. и соавт., 1972; Fieve R.R. и соавт., 1976; Dunner D.L. и соавт., 1976; Prien R.F. и соавт., 1984; Bowden C.L. и соавт., 2000]. В нескольких систематических обзорах и мета-анализах, выполненных в разные годы и включающих в общей сложности около 30 исследований с более чем 3000 больных, была подтверждена высокая противорецидивная эффективность длительного применения солей лития при БАР [Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990; Berghofer A. и соавт., 1996; Grof P., 1998; Bowden C.L., 1998; Maj M., 2000; Burgess S. и соавт., 2001; Baldessarini R.J. и соавт., 2002; Geddes J.R. и соавт., 2004]. В частности было показано, что риск развития рецидива при приёме лития снижается в 3,2 раза, а число госпитализа-

ций уменьшается на 80 %. В 12 проспективных плацебо-контролируемых исследованиях риск развития рецидива был ещё меньше и по сравнению с группой плацебо снижался в 3,6 раза. В 16 исследованиях отдельно анализировались больные с быстроциклическим течением: эффект лития оказался выше, чем у антиконвульсантов при обычном течении БАР (редкие фазы) или не отличался статистически от антиконвульсантов при быстрых циклах (частые фазы). В то же время результаты большинства работ демонстрируют его большую эффективность в отношении профилактики маниакальных фаз по сравнению с депрессивными [Cundall R.L. и соавт., 1972; Prien R.F. и соавт., 1973, 1984; Мосолов С.Н., 1983; Костюкова Е.Г., 1989; Мосолов С.Н., 1991; Мосолов С.Н. и соавт., 1994; Bowden C.L., 1998; Bowden C.L. и соавт., 2000; Кузавкова М.В., 2001]. Недавний мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований профилактического применения солей лития при БАР показал значимый положительный эффект только в отношении предотвращения маниакальных фаз [Geddes J.R. и соавт., 2004]. Помимо своей профилактической эффективности, литий является единственным нормотимиком с доказанной способностью в значительной мере снижать суицидальный риск [Tondo L. и соавт., 2001; Angst J. и соавт., 2002; Goodwin F.K. и соавт., 2003]. Мета-анализ исследований с регистрацией суицидальных попыток показал снижение их числа в процессе терапии литием на 93 % [Baldessarini R.J. и соавт., 1999].

Несмотря на то, что карбонат лития до настоящего времени является препаратом «номер один» для лечения БАР, многолетний клинический опыт, подтверждённый натуралистическими исследованиями [Maj M., 2000], выявил ряд недостатков, существенно ограничивающих возможность его применения. Так, у 42–64 % больных литий оказывается неэффективным [Solomon D.A., 1995]. Особенно это касается больных с континуальным или быстроциклическим характером аффективных расстройств, вызванных, в частности, фармакогенным «раскачиванием» циркулярного аффекта, вследствие неоправданно массированного применения трициклических антидепрессантов, нейролептиков «биполярного» действия, резких отмен психотропных средств и т. д. Такие больные оказались крайне трудны в терапии вследствие неустойчивости состояния. Частые обострения приводят их к социальной дезадаптации, длительной потере трудоспособности, а нередко и к преждевременной инвалидизации.

Эффективность профилактической терапии литием тесно связана с уровнем его концентрации в крови. A.J. Gelenberg и соавт. (1989) показали, что эффект терапии значительно выше при использовании дозировок, обеспечивающих концентрацию лития в крови 0,8–1,0 ммоль/л, по сравнению с дозами, которым соответствовали концентрации 0,4–0,6 ммоль/л. При этом диапазон терапевтических и токсических доз лития крайне узок, и развитие токсических реакций возможно при использовании дозировок, близких к терапевтическим. Всё это определяет необходимость постоянного контроля концентрации препарата в крови, что при многолетней, часто пожизненной терапии существенно затрудняет её проведение.

Проблемой является также и риск так называемого «эффекта отдачи», т. е. развития рецидива

*Текст проекта клинических рекомендаций подготовлен С.Н. Мосоловым и Е.Г. Костюковой в соответствии с решением XIV съезда психиатров России и является последней частью общих клинических рекомендаций по терапии биполярного аффективного расстройства (рекомендации по терапии биполярной депрессии, маниакальных состояний и быстроциклического течения, а также по фармакопрофилактике были опубликованы в 3 и 4 номерах журнала за 2007 г. и № 1 и 3 – 2008). Рабочая группа будет признательна за любые конструктивные замечания и дополнения.

Таблица 2. Сравнительная эффективность при БАР различных методов терапии с оценкой уровня доказательности имеющихся данных												
Лекарственные препараты и другие методы терапии		Показания к применению										Комментарии
		Острые фазовые расстройства (аффективные эпизоды)						Быстрая цикличность		Профилактическая (противорецидивная терапия)		
		МТ	СТ	МТ	СТ	МТ	СТ	МТ	СТ	МТ	СТ	
Нормотимики (литий и антиконвульсанты)	Препараты лития	M ¹	-	D ^{2*}	-	C ²	-	O ⁴	-	M ¹ , D ^{1*}	-	Контроль в крови обязателен *суицидоопасные случаи
	Вальпроаты	M ¹	-	O ³	-	C ²	-	M ⁴ , D ⁴ , C ⁴	-	M ¹ , D ¹	-	Контроль в крови желателен
	Габалентин	m ⁴	-	D ⁴	-	?	-	M ³ , D ³	M ⁴ , D ⁴	O ⁴	-	
	Зонизамид	m ⁴	-	?	-	?	-	?	-	m ⁴ , D ⁴	-	
	Карбамазепин	M ²	-	D ²	-	C ⁴	-	M ⁴ , D ⁴ , C ⁴	-	m ³ , D ³	-	Контроль в крови желателен
	Ламотриджин	O ¹	-	D ^{2*}	-	?	-	m ² , D ^{2**} , C ⁴	-	m ² , D ^{2**}	-	*Дозозависимый эффект **При БАР-II: D ¹
	Окскарбазепин	M ⁴	-	D ⁴	-	C ⁴	-	M ⁴ , D ⁴ , C ⁴	-	M ⁴ , D ⁴	-	Контроль в крови желателен
Топирамат	M ^{4*}	M ^{3*}	D ⁴	D ⁴	?	-	m ² , D ²	-	?	-	*резистентные случаи	
Атипичные антипсихотики	Амисульприд	?	?	D ^{2*}	?	?	?	?	?	?	?	*Различные диагностические категории депрессий
	Арипипразол	M ¹	?	O ²	?	?	?	?	?	m ² , D ²	?	
	Зипрасидон	M ¹	m ²	?	D ^{4*}	?	?	?	?	m ⁴ , D ⁴	?	*Резистентные к АД или нормотимикам случаи
	Кветиапин	M ¹	M ^{1*}	D ^{2**}	D ^{3*,**}	?	?	M ³ , D ³ , C ⁴	M ⁴ , D ⁴ , C ^{4*}	M ³ , D ³	M ⁴ , D ⁴	*В т. ч. в резистентных случаях **особенно при тревожной резистентной депрессии ***Комбинация с АД лучше, чем с литием
	Клозапин	M ^{3*}	M ^{4*}	D ^{4**}	D ⁴	?	?	?	M ^{4*}	M ⁴ , D ^{4*}	M ⁴ , D ^{4*,**}	*Резистентные случаи **суицидоопасные больные
	Оланзапин	M ¹	M ¹	D ²	D ^{2*}	?	?	M ² , D ^{2*}	M ⁴ , D ⁴ , C ⁴	M ¹ , D ¹	M ¹ , D ¹	*В сочетании с флуоксетином; лучше, чем АД при тревожных и бредовых депрессиях
	Рisperидон	M ¹	M ¹	O ³	D ^{4*}	?	?	?	M ⁴ , D ⁴ , C ⁴	M ³ , D ³	M ³ , D ³	*В сочетании с АД при резистентных депрессиях
Другие методы терапии	Антидепрессанты	-	-	D ¹	D ¹	-	?	-	-	D ^{4*}	D ^{4*} , m ⁴	*При БАР-II: D ⁴
	Бензодиазепины (преимущественно клоназепам и лоразепам)	O ^{3*}	O ^{3*}	O ^{4*}	O ^{4*}	?	?	-	-	-	-	*Применяются симптоматически при некупирующихся психомоторном возбуждении или тревоге
	Блокаторы кальциевых каналов	m ^{4*}	M ^{4*}	?	?	?	?	m ⁴ , D ^{4*}	?	M ⁴ , D ^{4*}	?	*Резистентные случаи
	Традиционные нейролептики	M ¹	M ¹	D ^{4*}	?	?	?	?	?	O ³	?	*Некоторые препараты (напр., малые дозы сульпирида и флупентиксола)
	ЭСТ	M ⁴	M ^{4*}	D ^{4**}	D ^{4*}	C ⁴	C ^{4*}	M ⁴ , D ⁴ , C ⁴	M ⁴ , D ⁴ , C ^{4*}	-	-	*Только на фоне лития и с осторожностью **Применяется, в основном, в резистентных или суицидоопасных случаях; эффект выше, чем у АД
Примечания: Степень доказательности: 1 – мета-анализы, несколько двойных слепых рандомизированных клинических исследований с плацебо или активным контролем; 2 – по крайней мере, 1 двойное слепое плацебо-контролируемое или сравнительное исследование; 3 – по крайней мере, 1 слепое контролируемое исследование или несколько открытых сравнительных рандомизированных исследований; 4 – открытые исследования, описание серий клинических наблюдений, экспертные оценки. М, m – маниакальные и маниакально-бредовые состояния; Д, д – депрессивные состояния (биполярная депрессия); С, с – смешанные аффективные состояния. Эффективность при лечении или предотвращении аффективных фаз: М, Д, С – высокая; m, d, c – средняя или слабая; О – отсутствует; ? – нет данных или они крайне противоречивы; – не применяются. Другие обозначения: МТ – монотерапия; СТ – сочетанная терапия: присоединение к базовому нормотимику (литию, вальпроату или карбамазепину) указанного препарата; АД – антидепрессанты; + – имеются данные об увеличении частоты литиевых нейротоксических реакций при проведении ЭСТ (D.L. Dunner, 2002).												

при отмене лития. Этот риск может быть уменьшен постепенным, желательно в течение нескольких месяцев, снижением дозы препарата вплоть до полной его отмены. Всё это на протяжении последних десятилетий определяет непрерывный поиск новых средств, обладающих нормотимическим действием.

Вальпроат натрия был первым препаратом, который начал применяться в качестве альтернативы литию [Lambert P.A. и соавт., 1968]. Эффективность препарата изучена в ряде открытых и контролируемых исследований, объединяющих несколько тысяч пациентов [Lambert P.A., 1984; Calabrese J.R., Deluccini C.A. 1990 и др.]. Их результа-

ты доказывают эффективность вальпроата при БАР. В рандомизированном двойном слепом сравнительном плацебо-контролируемом исследовании [Bowden C.L. и соавт., 2000] вальпроат в сравнении с плацебо в большей степени увеличивал время до развития маниакального эпизода, чем время до развития депрессии. Он также в большей степени увеличивал время до развития любого эпизода в сравнении с литием и плацебо. В группе вальпроата число больных, выбывших из исследования, было меньшим, чем в группе лития.

Спектр нормотимического действия вальпроата аналогичен спектру лития: он в большей степени предотвращает развитие маниакальных фаз по срав-

нению с депрессивными [Мосолов С.Н., 1983, Calabrese J.R., Deluccini C.A., 1990; Мосолов С.Н., 1991; Мосолов С.Н. и соавт., 1994; Мосолов С.Н., 1996; Bowden C.L. и соавт., 2000; Кузавкова М.В., 2001].

Другим препаратом, широко применяющимся для лечения биполярного расстройства, является карбамазепин. Исследований его эффективности, предполагающих плацебо-контроль, рандомизацию и двойной слепой дизайн, не проводилось. Однако, обобщая данные многочисленных открытых исследований, можно считать, что их результаты убедительно доказывают отчётливое нормотимическое действие карбамазепина [Takezaki H., Hanaoka H., 1971; Ballenger J.C., Post R.M., 1980; Okuma T., 1984; Uhde T.W. и соавт., 1984; Вовин Р.Я. и соавт., 1984; Мосолов С.Н., 1986, 1991; Костюкова Е.Г., 1989; Кузавкова М.В., 2001 и др.]. По общей эффективности карбамазепин не уступает карбонату лития и вальпроату натрия [Мосолов С.Н., 1986; Костюкова Е.Г., 1989; Мосолов С.Н., 1991; Кузавкова М.В. и соавт., 2002], и при длительном непрерывном его применении у 70–80 % больных удаётся полностью или частично предотвратить повторные фазы. В то же время карбамазепин имеет отличающийся от вальпроата и лития спектр нормотимического действия, так как его влияние более полно проявляется в отношении редукции депрессий по сравнению с маниями.

Сравнительное изучение больных, не принимавших ранее какой-либо нормотимической терапии [Кузавкова М.В. и соавт., 2002], показало, что все три препарата обладают в равной степени достаточно мощным профилактическим действием. При этом как суммарная длительность аффективной симптоматики, так и число рецидивов в процессе профилактической терапии в среднем за год сокращается на 50–60 %. Более чем у 2/3 больных достигается заметное улучшение в течении заболевания, главным образом в виде существенного уменьшения тяжести аффективной и аффективно-бредовой симптоматики и урежения рецидивов. Полное подавление фаз достигается приблизительно в 20 % случаев при лечении литием и в 30 % случаев при использовании антиконвульсантов.

Вместе с тем профилактическое действие у вальпроата натрия и карбамазепина развивается быстрее по сравнению с действием лития. Стабильный эффект с последующим становлением ремиссии при их применении развивается уже в первые 3 месяца лечения, и при терапии литием – через 6 месяцев.

Вся профилактическая терапия приблизительно одинаково на 40–60 % сокращает как среднегодовую длительность маниакальных и депрессивных обострений, так и их частоту.

Несмотря на эффективность при БАР всех нормотимических препаратов, хорошо известно, что при частых обострениях или так называемом непрерывно-циркулярном типе течения профилактическая эффективность солей лития недостаточна. В этих случаях антиконвульсанты обладают заметным преимуществом. Они способны прерывать континуальное или альтернирующее течение циркулярных расстройств, в т. ч. феномен быстрой цикличности, даже в случаях с предшествовавшей резистентностью к солям лития. По сравнению с антиконвульсантами соли лития обладают относительно плохой способностью предотвращать инверсию фазы. Для наиболее полного проявления его действия почти всегда требуется предварительное установление хотя бы небольшого стабильного эутимного периода. Эту гипотезу подтверждает и наш опыт применения для обрыва континуального течения ЭСТ с последующей фиксацией светлого промежутка

[Мосолов С.Н., Мошевитин С.Ю., 1990] (подробнее см. «Клиника и терапия быстроциклического течения» в 1 номере журнала за 2008 год).

Препараты различаются не только по скорости, но и по характеру редукции циркулярности. Если литический вариант редукции отмечается чаще при применении солей лития, то критический (около 1/3 больных) – при применении антиконвульсантов. Особенно наглядной такая быстрая и полноценная редукция наблюдается при континуальном течении заболевания. В случае частичного эффекта для карбоната лития более характерна гармоничная редукция симптоматики с постепенным переходом на субаффективный регистр. При применении антиконвульсантов довольно часто наблюдается дисгармоничная редукция с неравномерным обратным развитием компонентов клинической картины и нарушением целостности циркулярной триады, а также появлением на первом плане рудиментарной бредовой, сенесто-ипохондрической или астенической симптоматики. У 15–20 % больных при применении карбоната лития и карбамазепина наблюдается дизритмический вариант редукции циркулярности. Причём если при терапии карбонатом лития в большинстве случаев речь идёт о временном утяжелении симптоматики (учащении рецидивов) с последующим их постепенным переходом на циклотимный уровень, то при применении карбамазепина к 3–4-й неделе лечения развивается своеобразное истощение начальной эффективности с усилением имевшей место ранее циркулярной симптоматики (чаще маниакального полюса). При увеличении дозы препарата обострение в большинстве случаев затухает. Вероятно, этот феномен связан с явлениями ферментативной аутоиндукции метаболизма карбамазепина и понижением его концентрации в крови [Костюкова Е.Г., 1989; Кузавкова М.В., 2001].

В случае частичной эффективности профилактической терапии, когда полного подавления фаз не наступает, наблюдается как уменьшение их частоты, длительности и тяжести симптоматики обострений, так и определённое видоизменение клинической картины аффективных состояний. В маниакальных эпизодах наблюдается смягчение маниакального напора, гневливости, чувства нетерпения, раздражительности, уменьшается конфликтность, расторможенность влечений, активность аффективно-бредового поведения, больные становятся более конформными, «управляемыми», поддаются убеждению в необходимости продолжения лечения. У некоторых из них на высоте состояния появляются даже элементы критики, больных раздражает собственная гиперактивность, «гонка мыслей», отсутствуют веселость, довольство своим самочувствием. В попытках преодолеть такое состояние они часто сами обращаются к врачу.

В депрессивных фазах прежде всего редуцируются витальные ощущения тоски, гнетущее чувство безысходности, бессмысленности существования, уменьшается выраженность идей самоубийства, самоуничтожения, суицидальные мысли теряют свою насыщенность и редко реализуются в тенденции, обнаруживается частичная критика к состоянию, возникают сомнения в своей греховности, менее болезненно переносятся «чувство бесчувствия». Вместе с тем, особенно при применении карбоната лития, могут усиливаться астенические, анергические и адинамические проявления депрессии. Больные жалуются на вялость, слабость, утомляемость, потерю интересов и активности, апатию. При дальнейшем применении эти проявления ослабевают и постепенно переходят на едва заметный субаффективный уровень. Если со-

Таблица 3. Некоторые сравнительные фармакокинетические параметры карбоната лития, карбамазепина, вальпроата натрия и ламотриджина

Параметры/препарат	КЛ	КРБ	ВН	ЛАМ
1. Наиболее частый интервал среднесуточных доз, г	0,6–1,2	0,4–1,0	0,6–1,4	0,2–0,4
2. Оптимальный интервал терапевтической концентрации в плазме крови	0,5–0,8 ммоль/л	6–8 мкг/мл	50–100 мкг/мл	2–10 мкг/мл
3. Зависимость между концентрацией препарата в крови и эффектом профилактической терапии	++ (чёткая, прямая)	? (сомнительная)	+ (непрямая) менее очевидна по сравнению с КЛ	?
4. Токсическая концентрация	1,5 ммоль/л	18 мкг/мл	200 мкг/мл	?
5. Аутоиндукция печёночных ферментов (возможность спонтанного снижения препарата в крови с необходимостью корректировки дозы)	-	+	-	-
6. Пик сывороточной концентрации при пероральном приёме	Через 1–3 часа	Через 4–10 часов	Через 1–4 часа	Через 2,5 часа
7. Связывание с белками крови, %	0	75	90	55
8. Период полувыведения из крови	8–41 ч (в среднем 24 ч)	30–40 ч (8–17 ч при длительном применении вследствие ферментативной аутоиндукции)	8–17 ч	24–35 ч (в среднем – 32,8 ч) – однократная доза
9. Достижение стабильной фазы концентрации в плазме крови	Через 2–6 дней (не меняется при длительном приёме)	Через 7–10 дней сначала и через 3–5 дней при изменении дозы после длительного приёма	Через 2 дня (не меняется при длительном приёме)	Через сутки (изменения при длительном приёме неизвестны)
10. Основные пути выведения из организма	80–90 % с мочой в неизменённом виде	2 % с мочой и калом в неизменённом виде, остальное метаболизируется в печени путём гидроксирования и соединения с глюкуроновой кислотой	3 % с мочой и калом в неизменённом виде, остальное метаболизируется в печени путём соединения с глюкуроновой кислотой	10 % с мочой и 2 % с калом в неизменённом виде, остальное метаболизируется в печени путём соединения с глюкуроновой кислотой

Примечание: КЛ — карбонат лития; КРБ — карбамазепин; ВН — вальпроат натрия; ЛАМ — ламотриджин.

ли лития обладают большим превентивным эффектом в отношении классических эндогенно-морфных аффективных синдромов с характерной остротой, выраженной витального компонента, расстройствами сна и типичными колебаниями состояния в течение суток, то антиконвульсанты лучше действуют при атипичных тревожно-депрессивных состояниях.

Особенности действия традиционно применяемых нормотимиков позволяют дифференцированно подходить к выбору препарата при проведении профилактической терапии. Так, для пациентов с преобладанием в клинической картине болезни маниакальных состояний препаратами выбора должны являться карбонат лития или вальпроат натрия. Выбор между этими препаратами строится в зависимости от клинической характеристики развивающихся аффективных фаз, т. е. при классических вариантах аффективных симптомокомплексов предпочтение, вероятно, должно отдаваться литию, при наличии черт атипичии или «органически неполноценной почвы» – вальпроату. При преобладании депрессивных фаз в течении болезни препаратом первого выбора является карбамазепин.

Ламотриджин по спектру своего действия близок к карбамазепину. Механизм действия ламотриджина при БАР полностью не ясен. Его связывают со способностью ламотриджина стабилизировать нейрональную мембрану посредством блокады натриевых и кальциевых каналов в пресинаптических нейронах. Кроме того, в экспериментах на животных показаны его нейропротективные свойства. *In vitro* установлено, что в терапевтической дозе он практически не обладает аффинитетом к дофаминергическим, адренергическим, мускариновым,

опиоидным и аденозиновым рецепторам, при этом обладает некоторой способностью к связыванию серотониновых 5HT3-рецепторов. Он также обладает способностью регулировать кортикальный 5HT1a-рецептор, модулирующий ответ на аденозилциклазу в экспериментах на животных. В норме ламотриджин не влияет на синаптическую мембрану, однако он подавляет патологические всплески потенциалов натрийзависимого действия в моделях у животных.

Первые наблюдения способности ламотриджина улучшать настроение были получены в исследованиях при эпилепсии. Они явились основанием для проведения контролируемых клинических исследований при БАР.

Профилактическая эффективность ламотриджина была изучена в двух крупных слепых плацебо- и литий-контролируемых 18-месячных исследованиях [Bowden C.L. и соавт., 2001; Bowden C.L. и соавт., 2002]. Дополнительные данные были получены в третьем плацебо-контролируемом исследовании у больных БАР с быстрой сменой фаз [Calabrese J.R. и соавт., 2000].

Мета-анализ двух исследований [Bowden C.L. и соавт., 2001; Bowden C.L. и соавт., 2002], проведённый Calabrese J. и соавт. (2003), показал, что ламотриджин существенно увеличивает время до развития очередной аффективной фазы. Значение этого показателя в группах больных, получавших ламотриджин и литий, не имело значимых различий, и статистически значимо превосходило значение этого показателя у больных группы плацебо.

Профилактическое действие ламотриджина проявляется в отношении фаз обоих полюсов, хотя в отношении депрессий оно более выражено,

чем в отношении маний. В сравнении с литием ламотриджин обладает более выраженным эффектом по предотвращению развития депрессивных фаз. Так, ламотриджин статистически значимо превосходит плацебо по показателю времени до развития очередной депрессивной фазы в отличие от лития, для которого статистическая значимость различий с группой плацебо по этому показателю не была установлена.

В отношении профилактики маниакальных фаз, напротив, литий проявляет более отчётливый эффект по сравнению с ламотриджином. Как в первом, так и во втором исследовании литий, но не ламотриджин, имел статистически значимые различия с плацебо по показателю времени до развития очередной маниакальной фазы. В то же время, по обобщённым данным этих двух исследований, ламотриджин статистически достоверно ($p < 0,05$) превосходил плацебо по параметру времени до развития очередной маниакальной фазы, однако он уступал литию по этому показателю ($p < 0,05$).

Методика подбора эффективной профилактической дозы нормотимиков имеет ряд особенностей и требует знания некоторых фармакокинетических параметров препаратов, которые в сравнительном аспекте представлены в табл. 3.

Профилактическую терапию карбонатом лития начинают с минимальных суточных доз (300–600 мг). Через неделю определяют концентрацию лития в плазме крови. Если она не достигает необходимого уровня (0,6 ммоль/л), дозу повышают на 300 мг и через неделю вновь проверяют концентрацию. Постепенно повышая таким образом дозу, подбирают количество препарата, обеспечивающее концентрацию 0,6–0,8 ммоль/л. Обычно профилактические дозы составляют 900–1200 мг карбоната лития в день, их равномерно распределяют на трехразовый приём. Если количество таблеток не кратно трём, большая доза должна приходиться на вечер. После подбора адекватной профилактической дозы концентрация лития в крови должна определяться достаточно регулярно, сначала не реже одного раза в 2 месяца, в последующем – один раз в 4–6 месяцев. При изменении дозы лития концентрацию вновь необходимо проверить через неделю.

Несколько облегчает проведение профилактической терапии применение пролонгированных (ретардированных) форм препаратов лития (контемпнол, микалит). Их суточная доза может назначаться однократно или распределяться на двухразовый приём. При этом в течение дня создаётся более равномерная и стабильная (т. е. без кратковременных «всплесков» сразу после приёма) по сравнению с карбонатом лития концентрация (небольшой пик приходится на фазу сна, за время которого всасывается около 50 % лития), что позволяет добиться эффекта при меньшей концентрации лития в крови (0,3–0,5 ммоль/л) и, соответственно, с меньшим риском возникновения побочных явлений. Кроме того, одно- или двухразовый приём значительно более удобен для больных. Все эти преимущества пролонгированных форм карбоната лития в конечном итоге способствуют достижению более высоких результатов профилактической терапии.

Карбамазепин назначается в таблетках по 200 мг после еды. Нарастивание дозы происходит постепенно по мере адаптации к препарату от 1–2 таблеток в первую неделю с последующим увеличением на 1 таблетку в неделю. Доза распределяется на 3–4 приёма в день, большая доза принимается на ночь. При использовании ретардированных лекарственных форм препарата возможен двухразовый суточный приём. Замедленный темп нарастивания

дозы карбамазепина связан с возникновением в первые дни лечения при резком повышении дозы временных побочных явлений в виде тошноты, сонливости, вялости, мышечной слабости, диплопии, дизартрии, головокружений, атаксических нарушений походки и координации движений. При медленном темпе повышения дозировок подобных явлений, как правило, не наблюдается. В случае их возникновения необходимо уменьшить дозу на 1–2 таблетки. Через 2–3 недели лечения при отсутствии побочных явлений дозу корректируют в сторону увеличения ещё на 2–3 таблетки, что связано с явлениями аутоиндукции печёночных ферментов, т. е. усилением собственного метаболизма. По этой причине содержание препарата в крови может снижаться на 20–30 %, что и требует повышения дозы. Оптимальную дозу в большинстве случаев удаётся установить через месяц лечения, обычно она варьируется от 600 до 1000 мг в сутки, реже – выше – до 1400 мг. При этом терапевтическая концентрация препарата в плазме крови составляет 6–8 мкг/мл. Поскольку разница между терапевтической и токсической концентрациями карбамазепина в отличие от лития достаточно велика, и нет прямой связи между содержанием карбамазепина в крови и его эффективностью, препарат можно применять и при отсутствии технической возможности его определения в плазме крови.

В процессе дальнейшего приёма карбамазепина при недостаточной эффективности профилактической терапии можно корректировать дозу препарата. Показанием для коррекции дозировок служит появление у больных в ремиссии аффективных колебаний субклинического уровня в виде гипоманий или субдепрессий. При этом гипоманиакальные и субдепрессивные состояния могут быть неразвёрнутыми, атипичными и проявляться лишь некоторыми признаками субдепрессий и гипоманий.

Коррекция дозировок проводится в таком же медленном темпе, как и наращивание дозы в начале терапии. Достигнутая суточная доза карбамазепина вновь увеличивается до появления первых признаков побочных эффектов препарата. Вновь подобранные таким образом оптимальные суточные дозы карбамазепина составляют у разных больных 600–1600 мг/сут, т. е. выше тех, которые устанавливались как максимально переносимые в самом начале терапии. Необходимость увеличения в процессе профилактической терапии суточных доз карбамазепина относительно первоначально установленных, вероятно, связана с наступающей с течением времени адаптацией больных к препарату и явлениями печёночной ферментативной аутоиндукции.

Вальпроат натрия назначается после еды, так как обладает раздражающими слизистую желудка свойствами, в минимальных дозах (150–300 мг) с последующим наращиванием дозы на 1 таблетку 1 раз в 2–3 дня. Медленный темп повышения дозировок необходим для предотвращения развития диспептических расстройств и тремора. Нередко в этих целях препарат дают вместе с антацидными препаратами (альмагель, фосфалюгель, маалокс и др.), которые не только не снижают, но, по некоторым данным, даже увеличивают всасывание вальпроата [Shader R.I., 1994]. Эффективная профилактическая доза обычно варьирует в пределах 600–1400 мг в сутки, реже необходимо применение более высоких доз – до 1800 мг в сутки. Терапевтическая концентрация вальпроата натрия в плазме крови составляет 50–100 мкг/мл. Поскольку токсические явления развиваются при приёме 4–5 г препарата, что соответствует содержанию в крови свыше 200 мкг/мл, вальпроат натрия мож-

но применять без контроля его в крови. Вместе с тем в отличие от карбамазепина при профилактике вальпроатом натрия имеется определённая связь между эффектом и содержанием препарата в плазме крови. Поэтому для более эффективного применения вальпроата натрия желательны проведение фармакокинетического мониторинга.

При назначении ламотриджина в качестве профилактического средства его дозу постепенно в течение 6 недель наращивают до достижения уровня профилактической (200–400 мг/сут). Профилактическая доза может изменяться в зависимости от клинического эффекта. Для пациентов, принимающих сопутствующую терапию лекарственными препаратами, ингибирующими печёночные ферменты (например, вальпроаты), начальная доза ламотриджина составляет 25 мг через день в течение первых 2 недель, затем 25 мг/сут в течение последующих 2 недель, с 5-й недели дозу увеличивают до 50 мг/сут; средняя профилактическая доза – 100 мг/сут (однократно или в 2 приёма), высшая суточная доза – 200 мг. Для пациентов, принимающих лекарственные препараты, индуцирующие печёночные ферменты (например, карбамазепин и фенобарбитал), но не получающих вальпроаты, начальная доза ламотриджина должна составлять 50 мг/сут в первые 2 недели, затем 100 мг/сут в течение последующих 2 недель, на 5-й неделе дозу увеличивают до 200 мг/сут в 2 приёма, на 6-й неделе – до 300 мг/сут; средняя доза 400 мг/сут (в 2 приёма) может быть установлена с 7-й недели терапии. Для пациентов, принимающих лекарственные препараты с неизвестным характером клинико-фармакокинетического взаимодействия с ламотриджином (например, препараты лития), и при монотерапии ламотриджином начальная доза препарата составляет 25 мг/сут в первые 2 недели, затем по 50 мг/сут в последующие 2 недели, с 5-й недели – 100 мг/сут; средняя доза – 200 мг/сут (однократно или в 2 приёма); доза может варьировать от 100 до 400 мг/сут в зависимости от эффекта. После отмены препаратов, ингибирующих печёночные ферменты, достигнутая профилактическая доза ламотриджина удваивается. После отмены препаратов, индуцирующих печёночные ферменты, доза ламотриджина постепенно снижается в течение последующих 3 недель в режиме, зависящем от первоначально установленной дозы. После отмены препаратов с неизвестным характером взаимодействия с ламотриджином должна быть сохранена его первоначально установленная профилактическая доза.

При необходимости все нормотимические препараты могут сочетаться с другими психотропными средствами: нейролептиками, антидепрессантами или транквилизаторами. При этом в редких случаях могут возникать нежелательные лекарственные взаимодействия (см. далее), которых можно избежать применением более низких доз нормотимиков. При неэффективности профилактической терапии нередко прибегают к сочетанию солей лития с антиконвульсантами и прежде всего карбамазепином или вальпроатом натрия. Такое сочетание может применяться для профилактической терапии больных с предшествующей резистентностью или недостаточной эффективностью терапии солями лития.

В случаях возникновения у больных в ходе терапии карбонатом лития сопутствующих соматических заболеваний (сахарный диабет, заболевание почек с нарушением их функций, желудочно-кишечного тракта и т. д.) вопрос о необходимости изменения режима приёма или отмены препаратов карбоната лития решается совместно с терапевтом. Если необходимости в полной отмене карбоната лития не возникает, но продолжать лече-

ние в прежнем режиме невозможно или нецелесообразно, в целях сохранения или достижения эффекта профилактической терапии применяется комбинация карбоната лития и карбамазепина [Костюкова Е.Г. и соавт., 1991]. Комбинированная терапия назначается больным, во-первых, с недостаточной эффективностью предшествующей профилактической монотерапии карбонатом лития, когда, несмотря на лечение, имеют место рецидивы болезни, т. е. у больных сохраняются фазы, хотя и в редуцированном виде; во-вторых, с побочными эффектами карбоната лития (тремор, прогрессирующая прибавка массы тела, полидипсия), значительно ограничивающими применение адекватных доз этого препарата.

В зависимости от того, с какой целью назначается комбинация двух препаратов, для повышения эффективности профилактической терапии карбонатом лития или для преодоления его побочных действий и поддержания достигнутого на нём эффекта используется различная терапевтическая тактика. В первом случае, когда эффект профилактического действия карбоната лития недостаточен, присоединение карбамазепина к карбонату лития осуществляется без снижения предшествующей дозы карбоната лития. При этом дозу карбамазепина наращивают в более медленном темпе, чем при монотерапии. Применявшиеся нами сочетания суточных дозировок карбоната лития и карбамазепина были следующими: в сочетании с максимальной дозой карбоната лития, которая составляла 900 мг/сут, доза карбамазепина достигала 800 мг/сут. Максимальная доза карбамазепина – 1200 мг/сут сочеталась с дозами карбоната лития – не превышающими 750 мг/сут.

Во втором случае, когда побочные эффекты карбоната лития существенно ограничивают возможность применения адекватных терапевтических доз этого препарата, его дозу уменьшают вдвое, и для поддержания достигнутого положительного эффекта превентивной терапии дополнительно назначается карбамазепин. При этом скорость наращивания доз карбамазепина также должна быть меньше, чем это рекомендуется при монотерапии.

При проведении сочетанной терапии необходимо иметь в виду, что в ряде случаев токсические эффекты лития (тошнота, тремор, полиурия и др.) могут проявиться при терапевтических концентрациях карбоната лития в плазме крови, что, возможно, связано с увеличением его внутриклеточного содержания. Поэтому при применении такой комбинации следует соблюдать определённую осторожность и поддерживать концентрацию карбоната лития в плазме крови на более низком уровне (0,4–0,6 ммоль/л).

Сочетания вальпроата натрия и карбамазепина, по-видимому, следует избегать вследствие интеркуррентного взаимодействия препаратов на уровне печёночных ферментов. При сочетанной терапии ламотриджином с вальпроатом натрия, ингибирующим печёночные ферменты, используется более медленный, чем при монотерапии, темп наращивания дозировок ламотриджина и более низкие, терапевтические дозы. При сочетании карбамазепина, индуцирующего печёночные ферменты, терапевтическая доза ламотриджина устанавливается на уровне максимально используемой для монотерапии.

Проведение многолетней профилактической терапии вызывает необходимость более пристального периодического контроля за основными физиологическими функциями организма. Поэтому все больные до начала профилактической терапии подвергаются тщательному соматическому обследованию.

Таблица 4. Меры предосторожности и противопоказания к применению карбоната лития, карбамазепина, вальпроата натрия и ламотриджина				
	КЛ	КРБ	ВН	ЛАМ
Абсолютные противопоказания	1. Заболевания почек со снижением их функции (гломерулонефрит, пиелонефрит и др.).	1. Атрио-вентрикулярная блокада и другие нарушения сердечного ритма. 2. Аллергическая гиперчувствительность к КРБ или трициклическим антидепрессантам. 3. Сочетание с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) или применение менее чем через 2 недели после их отмены. 4. Тяжёлые заболевания печени со снижением функции.	1. Аллергическая гиперчувствительность к ВН. 2. Тяжёлые заболевания печени со снижением функции (острые и хронические гепатиты и др.). 3. Геморрагический диатез.	1. Аллергическая гиперчувствительность к ЛАМ.
Относительные противопоказания	1. Эу- и гипотиреоидный зоб, микседема. 2. Бессолевая диета. 3. Помутнение хрусталика (старческая катаракта). 4. Костные заболевания, сопровождающиеся остеопорозом. 5. Заболевания, протекающие с высокой температурой и обильным потоотделением. 6. Первые 3 месяца беременности и период лактации (50 % содержания в крови проникает в молоко).	1. Повышение внутриглазного давления (глаукома). 2. Сердечно-сосудистая недостаточность. 3. Почечная и печёночная недостаточность. 4. Пожилой возраст. 5. Заболевания крови, сопровождающиеся угнетением белого роста. 6. Аденома предстательной железы. 7. Первые 3 месяца беременности и период лактации (30–60 % содержания в крови проникает в молоко).	1. Сердечно-сосудистая недостаточность. 2. Почечная и печёночная недостаточность. 3. Заболевания крови (особенно сопровождающиеся тромбоцитопенией). 4. Первые 3 месяца беременности и период лактации (1–10 % содержания в крови проникает в молоко, поэтому в этих случаях выбор ВН предпочтителен)	1. Почечная недостаточность. 2. Печёночная недостаточность. 3. Беременность и период лактации.
Предосторожности	1. Контроль функции щитовидной железы 1 раз в 6 месяцев. 2. Анализ крови общий 1 раз в 6 месяцев. 3. Контроль за функцией почек (анализ мочи, определение концентрационной способности почек, клиренса креатинина, электролитов, азота мочевины в крови) 1 раз в 6 месяцев. 4. Обследование окулиста (выявление начальных форм помутнения хрусталика) 1 раз в год.	1. Вождение автомобиля и управление различными механизмами. 2. Контроль форменных элементов крови 1 раз в месяц (еженедельно в первый месяц лечения). 3. Контроль за функцией печени 1 раз в 6 месяцев. 4. Анализ мочи 1 раз в 6 месяцев, включая клиренс креатинина. 5.ЭКГ 1 раз в 6 месяцев 6. Анализ крови на электролиты (проверка гипонатремии) 1 раз в 6 месяцев.	1. Контроль форменных элементов крови и свёртываемости 1 раз в 6 месяцев. 2. Контроль за функцией поджелудочной железы 1 раз в 6 месяцев. 3. Обследование желудка 1 раз в год. 4. Контроль за функцией печени 1 раз в 6 месяцев (в первый месяц лечения допускается транзитное повышение трансаминаз). 5. Анализ мочи 1 раз в год (может давать ложно положительную реакцию на ацетон).	1. Вождение автомобиля и управление различными механизмами 2.Тщательный контроль возможных аллергических реакций 3. Снижение дозировок при нарушении функции печени и почек 4. Назначать с осторожностью при беременности и лактации 5. Коррекция дозы при назначении или отмене сопутствующей терапии
В анамнезе особое внимание обращать на:	1. Воспалительные заболевания почек. 2. Нарушения функции щитовидной железы.	1. Кожные аллергические реакции. 2. Гепатиты. 3. Угнетение функции кроветворного роста костного мозга. 4. Нарушения сердечного ритма.	1. Аллергические гепатиты. 2. Нарушение системы свёртывания крови.	1. Аллергические реакции
Примечание: КЛ — карбонат лития; КРБ — карбамазепин; ВН — вальпроат натрия; ЛАМ — ламотриджин.				

дованию. Вместе с тем каждый препарат имеет свои особенности воздействия на ту или иную систему организма, на функции которой следует обращать особое внимание. Основные противопоказания и меры предосторожности в сравнительном аспекте суммированы в табл. 4.

За время длительной профилактической терапии нормотимиками нередко возникает необходимость применения других лекарственных препаратов для лечения сопутствующих соматических заболеваний или обострений психического состояния. В ряде случаев это может привести к развитию нежелательных лекарственных взаимодействий. Такие комбинации нужно рассматривать как противопоказания к сочетанной терапии. Исключается, на-

пример, совместное применение ИМАО с карбамазепином. В других случаях происходит усиление или ослабление основного действия препаратов. Так, карбамазепин понижает эффективность оральных контрацептивов и затрудняет интерпретацию дексаметазонового теста, снижает концентрацию в крови теофиллина, непрямых антикоагулянтов, других антиконвульсантов (включая вальпроат и фенитоин). Препарат усиливает метаболизм имипрамина, дезипрамина, норттриптилина и бупропиона.

Антибиотики макролиды (эритромицин, олеандомицин и др.), некоторые блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), циметидин, синтетический андроген – диназол, изониазид могут повышать содержание карбамазепина в крови на

10–50 % и вызывать токсические явления. Сочетанное применение карбамазепина с солями лития и флуоксетином увеличивает риск развития нейротоксических реакций. Парадоксальные эффекты могут появляться при проведении общего наркоза (фентанил, галотан). Вальпроевая кислота существенно снижает метаболизм карбамазепина и его эпоксидного метаболита и высвобождает препарат из связанного с белками крови состояния.

Вальпроат натрия приблизительно в 2 раза увеличивает свободную фракцию диазепама и некоторых других бензодиазепинов в крови, но не меняет метаболизм клоназепама. Флуоксетин, хлорпромазин и особенно ацетилсалициловая кислота замедляют метаболизм вальпроата и увеличивают его свободную фракцию в крови. Карбамазепин и вальпроат натрия могут снижать метаболизм и других антиконвульсантов (этосукцимид, фенитоин), но удлиняют период полувыведения фенobarбитала. Последний, однако, способен уменьшать концентрацию вальпроата в крови.

Некоторые противоэпилептические препараты (фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал, пиримидон) и парацетамол ускоряют метаболизм ламотриджина и укорачивают период его полувыведения в 2 раза. Поскольку вальпроаты конкурентно метаболизируются печёночными ферментами, они вызывают замедление метаболизма ламотриджина и увеличивают его время полувыведения до 70 ч у взрослых и до 45–55 ч у детей. При присоединении ламотриджина к терапии карбамазепином возможны головокружение, атаксия, диплопия, нечёткость зрения и тошнота, исчезающие при снижении дозы карбамазепина.

Блокаторы кальциевых каналов применяются, в основном, в кардиологии и в качестве средств нормотимического действия и изучены недостаточно. Применяемые дозы для верапамила (изоптин, финоптин) составляют 160–400 мг/сут, для дилтиазема (кардизем) – 150–300 мг/сут и нифедипина (адалат, коринфар, кордипин, кордафен, фенигидин) – 30–120 мг/сут. В профилактических целях блокаторы кальциевых каналов применяются крайне редко, в основном, при неэффективности или непереносимости других нормотимических препаратов. При длительном применении желательна контролировать содержание кальция в плазме крови. Верапамил обладает слабой антипароксизмальной активностью и у некоторых больных может приводить к усилению выраженности тревоги и депрессивной симптоматики [Shader R.I., 1994].

Среди побочных эффектов этой группы препаратов наиболее тяжёлыми являются гипотония и брадикардия, которые легко поддаются лечению у лиц, не имеющих кардиологической патологии. В то же время у лиц пожилого возраста риск развития тяжёлых кардиотоксических реакций при лечении верапамилем возрастает. S.L. Dubovsky и соавт. (1987) описывают два клинических случая назначения верапамила в комбинации с литием пожилым пациентам. У одного из них наблюдалась выраженная брадикардия с частотой сердечного ритма 36 уд/мин, у другого в ответ на синусовую брадикардию развилась атриовентрикулярная эктопия с последующим инфарктом миокарда. Часто наблюдаются также головные боли, головокружения, сухость во рту, колебания сосудистого тонуса и запоры. При превышении средних терапевтических доз и у предрасположенных больных могут развиваться достаточно серьёзные нарушения атриовентрикулярной проводимости, брадикардия, отрицательные инотропные эффекты, гипотензия, периферические отёки. Наилучшей переносимостью среди блокаторов кальциевых каналов при длительной (профилактической)

терапии, по-видимому, обладает нифедипин [Пантелеева Г.П. и соавт., 1995]. Следует избегать их сочетанного применения с солями лития вследствие опасного усиления побочных эффектов (тошнота, атаксия, мышечные подергивания и другие токсические явления). Кроме того, при совместном применении с карбамазепином содержание последнего в плазме крови увеличивается, что может приводить к развитию токсических реакций.

АНТИПСИХОТИКИ

Классические нейролептики традиционно применяются при БАР в качестве аниманиакальных средств, как правило, в комбинации с нормотимиками. Их длительное использование в противорецидивных целях существенно ограничивается такими побочными эффектами, как поздняя дискинезия и другая хроническая экстрапирамидная симптоматика, а также их депрессогенным действием. Так, V.G. Ahlfors и соавт. (1981) наблюдали 93 больных БАР с явлениями резистентности или непереносимости профилактической терапии солями лития, которые в течение года получали флуентиксол-деканат (флуанксол-депо), при этом он несколько уменьшал длительность маниакальных фаз, но существенно увеличивал длительность депрессий.

В этой связи перспективным направлением терапии БАР является изучение профилактических свойств атипичных антипсихотиков. Возможность их профилактического использования представляет интерес, учитывая, что не менее чем у половины больных БАР-I на разных этапах заболевания обнаруживается бредовая симптоматика [Lish J.D., 1994], приблизительно у трети она может сохраняться неопределённо долго [Narrow M. и соавт., 1986]. Кроме того, предполагаемое наличие у атипичных антипсихотиков нормотимических свойств в сочетании с их хорошей переносимостью открывает широкую перспективу использования этой группы препаратов при длительной профилактической терапии.

Фармакологические свойства атипичных антипсихотиков позволяют теоретически обосновать возможность их использования при БАР. Так, данные ПЭТ показывают нарушения мозговой функции в области базальных ганглиев, префронтальной коры и лобных долей в периоды клинических проявлений мании и депрессии [Soares J.C., Mann J.J., 1997]. Последние ПЭТ-исследования показали, что восстановление плотности и чувствительности серотониновых рецепторов головного мозга клинически определяют купирующий и профилактический эффекты в отношении депрессивных симптомов [Yatman L. и соавт., 1999, 2001; Meyer J.H. и соавт., 2001]. Существуют также доказательства наличия аниманиакального эффекта у препаратов, селективно блокирующих D2-дофаминовые рецепторы, в частности у пимозиды [Мосолов С.Н., 1983]. Современные ПЭТ-исследования показали, что уменьшение дофаминовой нейротрансмиссии при лечении вальпроатом связано с редукцией маниакальной симптоматики [Yatman L. и соавт., 2002]. Поскольку атипичные антипсихотики блокируют как серотониновые (5HT₂-), так и дофаминовые (D₂-) рецепторы [Meltzer H.Y., 1999], они могут проявлять как антидепрессивные, так и аниманиакальные свойства. В то же время хорошо известно, что 5HT₂-рецепторы оказывают ингибирующее действие на высвобождение дофамина, поэтому блокада 5HT₂-рецепторов атипичным антипсихотиком приводит к повышению высвобождения дофамина в различных областях головного мозга. Увеличение содержания дофамина во фронтальной коре может помочь при купировании депрессивных симптомов, в то время

как увеличение содержания дофамина в лимбической области может привести к усилению маниакальной симптоматики, если не заблокировать D2-рецепторы, как это происходит в случае применения атипичных антипсихотиков. Таким образом, антидепрессивный и антиманиакальный эффекты атипичных антипсихотиков отчасти объясняются особенностями их фармакологического действия.

В настоящий момент существуют данные о возможности использования с профилактической целью при БАР пяти зарегистрированных в России атипичных антипсихотиков – клозапина, оланзапина, кветиапина, рисперидона и zipразидона. В то же время уровень доказательности большинства этих исследований пока остается недостаточным.

Длительные плацебо-контролируемые рандомизированные исследования профилактической эффективности при БАР проведены только для оланзапина. Проведено сравнение его эффективности как с плацебо [Tohen M. и соавт., 2003, 2003а, 2003б], так и с традиционными нормотимиками (литием, вальпроатом) в рамках 12-месячного профилактического применения [Tohen M. и соавт., 2002, 2003в и др.]. При этом число рецидивов при применении оланзапина было 46,7 %, а в группе плацебо – 80,7 %. Сравнительные исследования с литием и вальпроатом показали следующие результаты по числу рецидивов через год монотерапии: оланзапин – 30 %, карбонат лития – 38,8 % и оланзапин – 42,3 %, вальпроат – 56,5 %. При этом оланзапин уменьшал число маниакальных фаз, и по этому показателю в 2 раза превосходил литий (14,3 % и 28 % соответственно). Изучена также эффективность оланзапина в сравнении с плацебо при добавлении к уже назначенному препарату нормотимического действия [Tohen M. и соавт., 2004]. Время до развития рецидива при применении оланзапина вместе с нормотимиками (карбонатом лития или вальпроатом) в среднем составило 94 дня, а при применении только нормотимиков – 41 день. При этом в случае комбинированной терапии в первую очередь также подавлялось развитие маниакальных эпизодов. Результаты всех этих исследований доказывают профилактическую эффективность оланзапина при БАР как в качестве самостоятельного средства, так и в составе комбинированной терапии с традиционными нормотимиками.

Эффективность клозапина в качестве профилактического средства изучалась в трех открытых [Banov M.D. и соавт., 1994; Zarate C.A., 1995; Ciaparelli A. и соавт., 2003] и одном рандомизированном [Suppes T. и соавт., 1999] исследованиях. Показано, что длительная терапия клозапином больных БАР и шизоаффективным расстройством, в т. ч. с резистентностью к предшествующей терапии, существенно сокращает частоту обострений, госпитализаций и повышает социальную адаптацию больных. Плацебо-контролируемых исследований длительной терапии клозапином при БАР не проводилось. Считается, что возможность его длительного применения ограничивается риском развития агранулоцитоза.

Результаты нескольких длительных исследований рисперидона при БАР позволяют предполагать возможность использования этого препарата в противорецидивных целях, особенно в качестве дополнительной терапии с нормотимиками. Вместе с тем высокодоказательных двойных слепых исследований профилактической монотерапии рисперидона при БАР не проводилось. В нашем собственном годовом сравнительном исследовании эффективности рисперидона и карбоната лития в качестве профилактических средств при БАР и шизоаффективном расстройстве получены

следующие результаты. В целом рисперидон и карбонат лития оказались сопоставимы по эффективности с некоторым преимуществом рисперидона по показателю сокращения суммарной длительности аффективной симптоматики в лечебном периоде. Однако данные различия не имели статистической значимости. Также и для показателя частоты обострений, несмотря на некоторое преимущество рисперидона, различия были статистически не значимы [Граненов Г.М. и соавт., 2002].

К настоящему моменту в литературе не обнаружено также результатов плацебо-контролируемых исследований эффективности рисперидона в качестве дополнительного к нормотимикам средства профилактической терапии. Кроме того, существенной проблемой, выходящей на первый план при лечении рисперидоном больных БАР, является частое развитие гиперпролактинемии, особенно у пациентов женского пола [Мосолов С.Н. и соавт., 2004]. Учитывая, что гиперпролактинемия при лечении рисперидоном носит дозозависимый характер, вероятно, требуются дополнительные исследования с определением безопасной дозировки препарата при длительной терапии, особенно у женщин.

Эффективность кветиапина при профилактике БАР исследовалась в двух открытых исследованиях как в комбинации с литием или вальпроатом, так и в качестве монотерапии в сравнении с литием [Altamura A.C. и соавт., 2003;]. Еще два открытых исследования демонстрируют его эффективность при быстроциклическом течении БАР [Ghaemi S.N. и соавт., 2002; Vieta E. и соавт., 2002]. По результатам этих исследований его эффективность оказалась сопоставима с эффективностью карбоната лития, при этом сокращалась частота рецидивирования как маниакальных, так и депрессивных фаз. В то же время, учитывая открытый характер исследований и небольшие выборки пациентов, для подтверждения этих данных необходимо проведение рандомизированных слепых исследований на большем контингенте больных.

Профилактический эффект zipразидона также показан пока лишь в одном открытом несравнительном исследовании [Weisler R. и соавт., 2003] и нуждается в более детальном изучении.

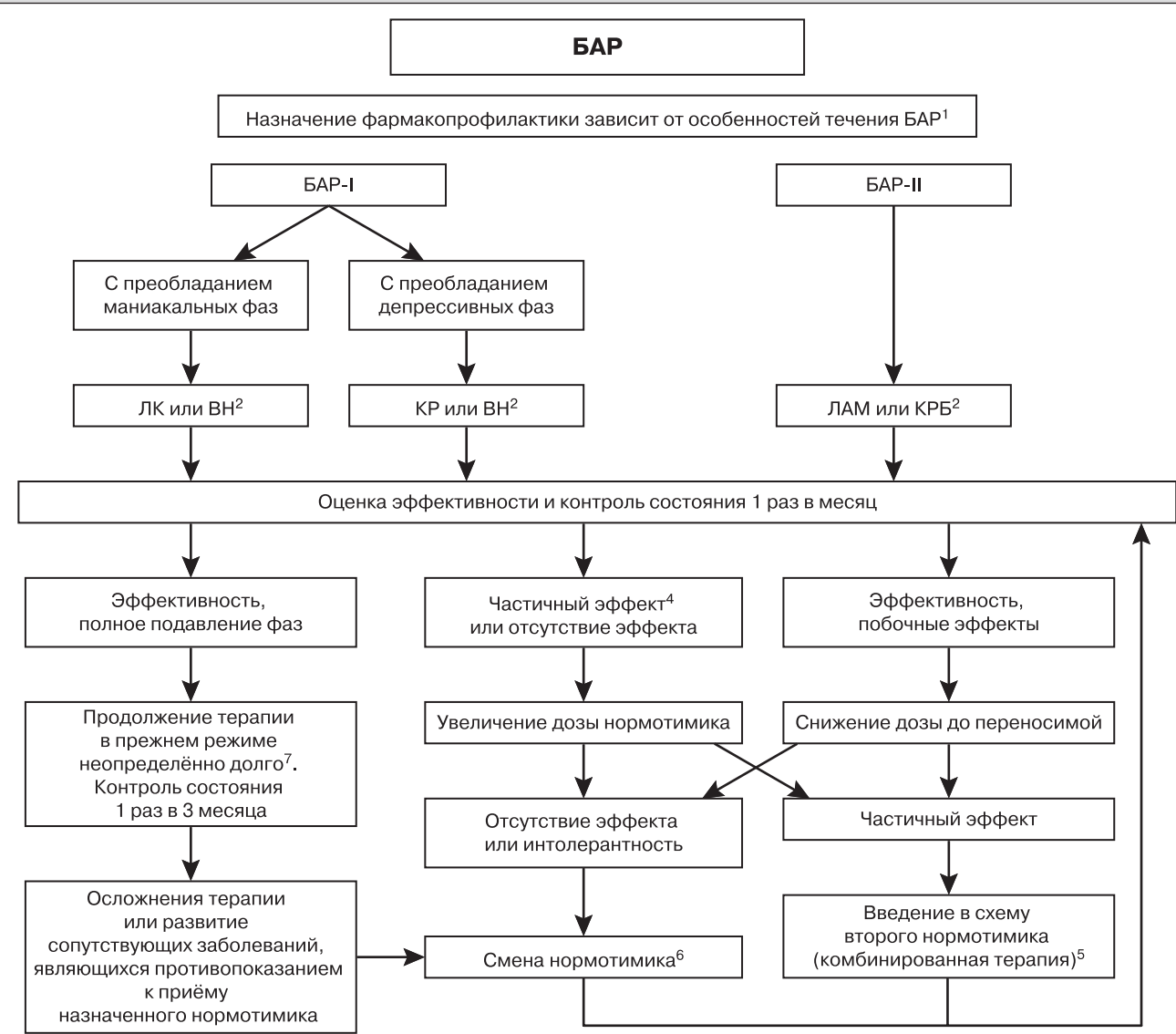
При условии сопоставимой эффективности атипичных антипсихотиков при противорецидивной терапии БАР на первый план выступают вопросы их переносимости при длительном применении. В этом отношении кветиапин обладает несомненными преимуществами перед другими препаратами этой группы.

АЛГОРИТМ

В наиболее общем и наглядном виде тактика проведения профилактической терапии представлена на рис. 1. Учитывая индивидуальное многообразие вариантов течения БАР и множество различных клинических ситуаций, возникающих в процессе многолетней профилактической терапии, учесть их в одной схеме не представляется возможным. В то же время в ней отражены основные шаги и последовательность действий такой терапии.

На первом этапе профилактической терапии проводится подбор адекватной дозы нормотимика, оценка переносимости и эффективности терапии. Минимальная длительность этого периода составляет 1 год, так как этот срок необходим для становления эффекта любого нормотимического препарата. В то же время длительность этого этапа определяется индивидуально для каждого больного в зависимости от особенностей течения заболевания, а именно от длины цикла, который включает в себя фазу или двоянную фазу и интермиссию. В слу-

Рис. 1. Алгоритм проведения профилактической (противорецидивной) фармакотерапии БАР



Примечание.

1. Показания к назначению профилактической терапии см. табл. 1
2. При наличии противопоказаний к терапии препаратами первого выбора возможно назначение любого из перечисленных нормотимиков. Исключением является ЛАМ, эффективность которого доказана только при БАР-II, и значит он не может быть препаратом первого выбора у больных с преобладанием маниакальных фаз.
3. Минимальный период оценки любой нормотимической терапии, применяемой в профилактических целях, составляет не менее одного года. В тоже время он определяется индивидуально для каждого больного в зависимости от особенностей течения заболевания, а именно от длины цикла, который включает в себя фазу или сдвоенную фазу и интермиссию. Индивидуальный период времени необходимый для оценки эффективности профилактической терапии должен быть эквивалентен троекратной длине последнего цикла. Оценка эффективности профилактической терапии всегда проводится путём сравнения частоты и тяжести аффективных фаз в равные по продолжительности периоды времени перед началом терапии нормотимиками и с момента её начала.
4. Частичный эффект — сокращение суммарной длительности периодов болезни не менее чем на 1/3 за равные по продолжительности периоды времени до начала профилактики и после её начала и/или уменьшение выраженности симптоматики сохраняющихся фаз.
5. Комбинировать между собой можно любые нормотимики, кроме КРБ и ВН, из-за их интеркуррентного взаимодействия на уровне печёночных ферментов (см. также раздел главы, посвященные лекарственным взаимодействиям нормотимиков).
6. При неэффективности нормотимиков или при высоком удельном весе психотической (бредовой) симптоматики в периоды обострений возможно использование оланзапина. Эффективность применения других атипичных антипсихотиков доказана в меньшей степени.
7. Попытка отмены терапии возможна после 5 лет устойчивой ремиссии. Она не должна инициироваться врачом, за исключением случаев планируемой беременности у женщин. При настойчивом желании пациента прекратить приём препаратов, врач должен предупредить его о высоком риске рецидива и попытаться убедить в целесообразности продолжения терапии.

Обозначения: ЛК — лития карбонат; ЛАМ — ламотриджин; КРБ — карбамазепин; ВН — вальпроат натрия.

чае развития на первом этапе терапии очередной фазы или предрецидивных расстройств проводится купирование острой симптоматики, и делается попытка увеличения дозы назначенного ранее нормотимика с последующей оценкой её профилактической эффективности. Если терапия вновь оказалась неэффективной, нормотимик заменяется. Если к концу периода оценки наблюдается частичный эффект терапии, т. е. фазообразование сохраняется с

меньшей частотой и/или тяжестью симптоматики, рекомендуется введение в схему второго нормотимика. При этом подбор дозировок второго нормотимика должен проводиться с учётом возможных лекарственных взаимодействий (см. выше). Если подобранная на первом этапе терапии доза нормотимика оказывается эффективной, но наблюдаются побочные эффекты препарата, можно рекомендовать попытку снижения дозы до макси-

мально переносимой. Если в такой ситуации эффект терапии полностью утрачивается, нормотимик заменяется, при частичном эффекте возможна комбинированная терапия.

В случае развития у пациента осложнений или сопутствующих заболеваний, препятствующих проведению терапии назначенным препаратом, необходимо сменить нормотимик и сделать новую попытку налаживания профилактической терапии.

При полном подавлении фазообразования осуществляется переход ко второму этапу профилактической терапии, целью которого является поддержание эутимного периода и контроль соматоневрологическим состоянием пациента. Следует учитывать, что даже после нескольких лет устойчивой ремиссии возможна утрата эффективности первоначально назначенной терапии или развитие поздних побочных эффектов, осложнений или сопутствующих заболеваний, являющихся противопоказанием к продолжению лечения в прежнем режиме. В этом случае коррекция терапии проводится с соблюдением подходов первого этапа. При устойчивом эффекте лечение продолжается неопределенно долго. Попытка прекращения терапии возможна не ранее 5 лет стабильной ремиссии и только по инициативе пациента – при его настойчивом желании либо в случае планируемой беременности у женщин. Нужно предупредить пациента о высоком риске обострения и постараться убедить в необходимости продолжения терапии неопределенно долго.

БАР не является абсолютным противопоказанием для беременности и рождения ребёнка. При выборе терапевтической стратегии в период беременности необходимо учитывать потенциальное тератогенное действие назначенных с профилактической целью препаратов и риск развития обострения в период беременности и родов. Как известно, исследований тератогенного действия препаратов у женщин в период беременности не проводится по этическим соображениям. В то же время многолетний опыт клинического применения карбоната лития, вальпроата натрия и карбамазепина показал увеличение риска тератогенных эффектов у женщин, получавших эти препараты в период беременности. Для ламотриджина такие данные к настоящему моменту отсутствуют, однако, поскольку он является слабым ингибитором дигидрофолатредуктазы, существует, по крайней мере, теоретический риск развития врождённых дефектов у плода при приёме препарата во время беременности.

При выборе терапевтической тактики на период беременности у женщин, страдающих БАР, с устойчивой ремиссией необходимо учитывать частоту предшествующих эпизодов, возраст, ситуацию в семье, т. е. возможность обеспечить уход за новорождённым в случае рецидива у матери. Женщинам более старшего возраста и тем, у кого прежде наблюдалось тяжёлое течение БАР, могут быть рекомендованы продолжение терапии в период беременности с регулярным ультразвуковым контролем плода или амниоцентез для выявления возможных тератогенных эффектов. В более молодом возрасте и при менее тяжёлом течении БАР, возможно, более целесообразным является полная или частичная отмена терапии на период по крайней мере первого триместра беременности. Так или иначе все вопросы решаются коллегиально с учётом мнения психиатра, гинеколога и педиатра, исходя из соображений соотношения «вред – польза» для матери и будущего ребёнка.

Успех профилактической терапии невозможен без регулярного систематического активного наблюдения пациента. В настоящее время не существует каких-либо точных рекомендаций по частоте

проведения осмотров пациентов в период профилактики. Наиболее общими являются рекомендации проведения ежемесячных визитов в период подбора профилактической терапии. После достижения устойчивой ремиссии длительностью 2 года визиты могут проводиться с интервалом в 3 мес. Во время визита врачу необходимо выявить и оценить все детали возможных изменений психического статуса пациента за прошедший период времени и переносимость назначенных препаратов, а также наметить и обсудить с пациентом план дальнейшей терапии. В сжатые временные рамки визита такая задача трудновыполнима. Часто из-за дефицита времени пациент не успевает или забывает обсудить значимые для него вопросы и, уходя, испытывает неудовлетворенность, беспокойство и ищет возможности повторного визита или дополнительного телефонного контакта с врачом, что существенно осложняет и работу врача, и положение пациента. Для эффективного использования времени, отведённого для контакта с врачом, могут служить стандартизованные формы самоотчета пациента, которые выдаются ему на руки для заполнения дома в период между визитами и непосредственно перед визитом к врачу. Такая оценка состояния, самостоятельно регулярно регистрируемая пациентом, способствует формированию у него опыта контроля собственного состояния. Кроме того, в периоды обострений, когда, например, в депрессии пациент утрачивает веру в возможность установления у него ремиссии или, напротив, в период мании утверждает, что никогда не испытывает проблем, заполненные ранее рукой пациента карты могут служить убедительным доводом в необходимости лечения.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Для оценки эффективности назначенной терапии необходима оценка динамики фазообразования, т. е. наличия урежения, укорочения или уменьшения тяжести эпизодов. Факт купирования текущего эпизода сам по себе не может расцениваться как проявление положительного эффекта терапии, также как единичное обострение не должно быть основанием для смены нормотимика из-за его неэффективности. Индивидуальный период времени, необходимый для оценки эффективности профилактической терапии, должен быть эквивалентен троекратной длине последнего цикла. Оценка эффективности профилактической терапии всегда проводится путем сравнения частоты и тяжести аффективных фаз в равные по продолжительности периоды времени перед началом терапии нормотимиком и с момента его назначения.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ

При применении карбамазепина наиболее частыми побочными эффектами являются сонливость, вялость, нечеткость зрения (диплопия), расстройства двигательной координации, диспептические жалобы, головокружение, тремор, сухость во рту, нарушение менструального цикла. При приёме карбоната лития – явления полиурии, полидипсии, повышение аппетита и увеличение массы тела, тремор рук, снижение полового влечения, вялость, лёгкая заторможенность, металлический привкус во рту, тошнота, изжога, неустойчивый стул. При приёме вальпроата натрия – тошнота, изжога, горечь во рту, искажение вкуса, боли в животе, повышение массы тела, тремор, алоpecia, нарушения менструального цикла. При лечении ламотриджином – боли в спине, головная боль, диарея, тремор, головокружение (значительно чаще при использовании доз 400 мг/сут по сравнению с дозами

50–200 мг/сут), сыпь. Кожные высыпания встречаются реже при жёстком соблюдении режима титрации ламотриджина в период наращивания дозы.

В отличие от солей лития хроническое применение антиконвульсантов редко вызывает серьёзные побочные явления и осложнения терапии. Из них следует отметить возможность развития при применении карбамазепина лейкопении и аллергических кожных реакций, сопровождающихся мучительным зудом, а также тромбоцитопении при применении вальпроата натрия. В литературе имеются указания на возможность возникновения при приеме антиконвульсантов агранулоцитоза, гепатита, тяжёлых кожных аллергических реакций и нарушений сердечного ритма. В этих случаях терапия рекомендуется немедленно прекратить.

Для антипсихотиков характерны следующие побочные эффекты: экстрапирамидные, холинолитические, избыточная седация, удлинение интервала QT, гиперпролактинемия, в редких случаях злокачественный нейролептический синдром. Возможны также артериальная гипотензия, увеличение массы тела, сексуальные нарушения, лейкопения, агранулоцитоз, судорожный синдром.

ПРОГНОЗ

Общепризнанных, чётко верифицированных, дифференцированных предикторов эффективности профилактической терапии нормотимиками до сих пор не установлено. Возможность выделения клинических прогностических факторов эффективности солей лития, вальпроата и карбамазепина обсуждается в значительном числе исследований [Мосолов С.Н., 1994; Вертоградова О.П. и соавт., 1986; Вовин Р.Я. и соавт., 1988; Костюкова Е.Г., 1989; Leverich M., 1990; Goodwin F.K., Jamison K.R., 1990; Fienzen A., 1991; Sharma V. и соавт., 1992; Мосолов С.Н. и соавт., 1994; Greil W. и соавт., 1998; Кузавкова М.В., 2001; Кузавкова М.В. и соавт., 2002; Dunner D.L., 2002; Passmore H.J. и соавт., 2003; Post R.M., 2004 и др.], результаты которых в целом согласуются и дополняют друг друга.

Эффективность профилактической терапии при приёме карбамазепина коррелирует со следующими параметрами: раннее начало заболевания (до 25 лет), признаки «органически неполноценной почвы» – астения, аффективная лабильность, дисфория, сенсорная гиперестезия, инвертированность суточного ритма, а также частые обострения (более 3–4 в год), особенно при преобладании депрессивной симптоматики. В отличие от карбоната лития и вальпроата натрия при приёме карбамазепина выявлена корреляция между профилактической эффективностью и «атипичным» дисфорическим оттенком расстройств настроения, отсутствием витальных переживаний, гневливыми маниями. О более благоприятном прогнозе профилактической терапии карбамазепином свидетельствует также преобладание тревоги в депрессивных состояниях, отсутствие циркадианно-витального симптомокомплекса в структуре обострений, отсутствие ранних пробуждений [Мосолов С.Н. и соавт., 1994]. Кроме того, эффект препарата выше у больных, резистентных к терапии литием, и в случае прекращения фазы или обрыва континуального течения в первые 2 месяца профилактической терапии. Последние признаки совпадают для карбамазепина и вальпроата натрия.

Профилактическая эффективность вальпроата натрия коррелирует с признаками «органически неполноценной почвы» и с преобладанием маниакальной симптоматики. Кроме того, вальпроат натрия оказался более эффективным в случае резистентности к предшествующей профилактической терапии солями лития и карбамазепином.

Профилактическая эффективность препаратов лития наиболее связана с преобладанием в анамнезе маниакальных фаз. Выявлены также следующие клиничко-анамнестические параметры, коррелирующие с выраженным профилактическим эффектом солей лития: наследственная отягощённость психическими заболеваниями аффективной сферы, синтонные черты личности в преморбиде, отсутствие «органически неполноценной почвы», отсутствие частых обострений (не более двух в год), континуального или быстроциклического течения БАР, диагноз БАР с гармоничной картиной приступов, характеризующихся классическими маниакальной или депрессивной триадами, суточной ритмикой и витальностью переживаний. Некоторые авторы отмечают также, что литий менее эффективен у больных с бредовой симптоматикой в аффективных фазах, при коморбидной токсикомании, которая почти всегда связана с плохой комплаентностью больных, при альтернирующем течении и особенно при переходе из депрессии в манию, но не наоборот, при наличии в течении заболевания эпизодов смешанного характера или эндокринной дисфункции [Greil W. и соавт., 1998; Dunner D.L., 1974].

Факторы раннего фармакокинетического прогноза эффективности нормотимической терапии наиболее полно изучены для карбамазепина. К настоящему моменту большинство исследователей сходятся во мнении об отсутствии прямой связи между дозой препарата и его концентрацией в крови, а также между концентрацией и эффектом профилактической терапии [Post R.M. и соавт., 1983; Kishimoto A. и соавт., 1983; Кудрякова Т.Б., Костюкова Е.Г., 1987; Костюкова Е.Г., 1989 и др.]. Это объясняется особенностями фармакокинетики карбамазепина, а именно значительной вариабельностью индивидуальной чувствительности к препарату. R.M. Post и соавт. (1983) в исследовании антидепрессивного и антиманиакального действия карбамазепина указывали на наличие корреляции между уровнем карбамазепин-10-11-эпоксида в плазме крови и в спинно-мозговой жидкости с клиническим эффектом терапии.

В работах отечественных авторов [Костюкова Е.Г., 1989; Кудрякова Т.Б., 1990; и соавт., 1992] впервые было высказано мнение о возможной взаимосвязи эффекта профилактической терапии карбамазепином с особенностями индивидуального метаболизма пациента. Оно основывалось на установленных в исследовании корреляциях эффекта превентивной терапии с уровнем карбамазепин-10-11-эпоксида и карбамазепин-10-11-диола. При этом наиболее информативными оказались показатели соотношения концентрации карбамазепин-диола (конечного метаболита карбамазепина) к концентрации самого карбамазепина в плазме крови, по сути, определяющие скорость индивидуального метаболизма пациента.

На основании этих наблюдений авторами была выдвинута гипотеза о возможности использования особенностей индивидуального метаболизма пациента с целью раннего прогноза эффективности превентивной терапии карбамазепином. Эта гипотеза была подтверждена и получила дальнейшее развитие в работах последующих лет. Установлено, что коэффициенты соотношения концентраций карбамазепина и его метаболитов (эпоксид/диол) характеризуют разную скорость индивидуального метаболизма и, если у полных респондеров он наиболее медленный, то у нон-респондеров метаболизм наиболее быстрый [Кузавкова М.В. и соавт., 2001]. Полученные зависимости означают, что чем больше значения метаболических коэффициентов у больных, т. е. чем выше индивидуальная скорость мета-

близма, тем ниже ожидаемый эффект профилактической терапии, и таких пациентов следует отнести к группе потенциальных нон-респондеров. Таким образом, определение фармакокинетических показателей позволяет проводить ранний биологический прогноз эффективности карбамазепина уже на 4-й неделе профилактической терапии по завершении процесса аутоиндукции печёночных ферментов. При приёме окскарбазепина (кетодериват карбамазепина), который крайне незначительно влияет на ферментные системы печени и не нуждается в отдалённой коррекции дозы, фармакокинетическое исследование (с определением метаболических индексов) можно проводить на 5–7-й день приёма препарата и использовать полученные результаты для раннего прогноза профилактической эффективности. При медленном индивидуальном метаболизме карбамазепина, сопровождающемся, соответственно, продолжительным удержанием высоких концентраций препарата в крови после приёма последней дозы, эффект профилактической терапии выше. Кроме того, была обнаружена положительная корреляция между степенью выраженных побочных эффектов и концентрацией 10,11-эпокси-карбамазепина в плазме крови, что согласуется с данными литературы о токсичности 10,11-эпокси-карбамазепина и его роли в развитии побочных эффектов.

Исследование влияния концентрации вальпроата натрия на эффект профилактической терапии не выявило статистически значимых связей. Только больные с аффективно-бредовыми состояниями, у которых на высоте приступов развивались симптомы других, более тяжёлых психопатологических регистров, и высоким удельным весом депрессивных переживаний плохо реагировали на профилактическую терапию. У них достоверно чаще определялись высокие концентрации вальпроата натрия в крови, что, вероятно, связано с низким уровнем метаболических процессов в печени. Методом регрессионного анализа удалось получить линейную функцию с высоким коэффициентом детерминации, статистически достоверно описывающую влияние концентрации вальпроата натрия на степень редукции суммарной продолжительности аффективной симптоматики.

В общем прогнозе эффективности терапии важную роль также всегда играет физиологическая и психологическая толерантность (переносимость) лекарственного средства больным. Это становится особенно существенным при проведении длительного профилактического лечения нормотимиками. Побочные явления и неприятные субъективные ощущения оказывают прямое влияние на отношение больного к проводимой терапии и соблюдение ими режима терапии. Это, в свою очередь, прямо сказывается и на успехе всей вторичной профилактики.

Собственный опыт и анализ литературных данных по выбыванию больных из научных исследований показывают, что из-за несоблюдения регулярности приёма или дозирования терапии применение карбоната лития оказывается неэффективным в 30–40 % случаев, карбамазепина – в 40–50 % и вальпроата натрия – в 20–30 %. При этом если при применении антиконвульсантов основное число таких случаев приходится на первый месяц терапии и связано с возникновением сонливости, вялости, нечёткости зрения (диплопия), расстройств двигательной координации (карбамазепин) или диспептических жалоб, тяжести в голове, повышенной возбудимости, бессонницы (вальпроат натрия), то при приёме карбоната лития несоблюдение режима или полный отказ от терапии происходит на более отдалённых

этапах лечения. При этом женщины среди объективных причин чаще выдвигают явления полиурии, повышение аппетита и увеличение массы тела, тремор рук, а мужчины – тремор, снижение полового влечения, вялость, быструю утомляемость, ухудшение памяти, монотонность, «серость жизни», снижение профессиональных интересов, отсутствие эмоциональных всплесков, т. е. проявления феномена «автоматичности существования» [Arnold O.H., 1974]. С увеличением срока профилактической терапии на первый план выходят неприятные субъективные переживания. Специальное анкетирование по самооценке больными психологических переживаний показало, что при применении карбоната лития больные ощущают больше недифференцированных тревожных опасений и различных неприятных ощущений, чем при приёме антиконвульсантов и особенно вальпроата натрия и, в целом воспринимают профилактическую терапию литием отрицательно. Этим, по-видимому, можно объяснить и относительно нечастые случаи несоблюдения режима терапии при использовании вальпроата натрия.

ОШИБКИ ТЕРАПИИ

Фармакогенная инверсия фазы считается неблагоприятным фактором, утяжеляющим общее течение БАР, и является мощным фактором формирования быстроциклического течения. По современным представлениям, число предшествующих эпизодов может быть связано с большим риском последующих обострений [Post R.M., 1992; Post R.M. и соавт., 2002; Ehnvall A., Agren H., 2002], т. е. «фаза провоцирует фазу». В связи с этим любая терапия, увеличивающая риск инверсии фазы у больных БАР считается ошибочной. Назначение монотерапии антидепрессантами, особенно трициклическими, без нормотимика при купировании биполярной депрессии связано с высоким риском инверсии аффекта. Частота инверсий имеет дозозависимый характер и тем выше, чем выше уровень применяемых дозировок антидепрессанта.

Назначение на длительный срок мощных классических нейрорептиков у больных БАР способствует развитию затяжных состояний с нивелированием аффективного радикала или вызывает инверсию аффекта с затяжными адинамическими депрессиями. Хроническая экстрапирамидная симптоматика, вызванная длительным применением классических нейрорептиков у больных БАР, подчас является основной причиной их инвалидизации.

Терапевтической ошибкой является также и несоблюдение установленных сроков применения нормотимика (см. алгоритм). Особое внимание следует уделять соблюдению больными режима терапии, включая проведение психообразовательных мероприятий, и раннему выявлению побочных эффектов.

Литература

1. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Граненов Г.М. Влияние рисперидона и галоперидола на уровни пролактина у больных биполярным и шизоаффективным расстройством. Современные проблемы психиатрической эндокринологии. Сборник научных трудов. Москва, 2004; 75–187.
2. Пападопулос Т.Ф. Острые эндогенные заболевания. М.: Медицина, 1975; 192.
3. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder (revision) // Am J Psychiatry. 2002; 159: 4 suppl:1–50.
4. Angst J. Course of affective disorders. In Handbook of Biological Psychiatry / van Praag (ed). Marcel Dekker, New York, 1981; 225–242.
5. Angst J., Gamma A., Benazzi F., Ajdacic V., Eich D., Rössler W. Diagnostic issues in bipolar disorder // Europ. Neuropsychopharm. 2003; 13: S43–S50.
6. Baldessarini R.J., Tondo L. Harvard Medical School Guide to Assessment and Intervention in Suicide. San Francisco, Calif: Jossey-Bass; 1998; 355.
7. Bauer M.S. An evidence-based review of psychosocial interventions for

bipolar disorder // Psychopharmacol Bull. 2001; 35: 109–134.

8. Bauer M.S., McBride L. Structured group psychotherapy for manic-depressive disorder: The life goals program, 2nd ed. Springer-Verlag, New York 2002.

9. Calabrese J.R., Hirschfeld R.M., Reed M. et al. Impact of bipolar disorder on a US community sample // J Clin Psychiatry. 2003; 64: 425–432.

10. Coryell W., Endicott J., Maser J.D. et al. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders // Am J Psychiatry. 1995; 152: 385–390.

11. Expert Consensus Guideline Series. Treatment of bipolar disorder // J Clin Psychiatry. 1996; 57: Suppl 12A.

12. Frye M.A., Altshuler L.L., McElroy S.L. et al. Gender differences in prevalence, risk and clinical correlate of alcoholism comorbidity in bipolar disorder // Am. J. Psychiatry. 2003; 160: 883–889.

13. Gillin J.C., Duncan W.C., Pettigrew K.D. et al. Successful separation of depressed, normal and insomniac subjects by EEG sleep data // Arch. Gen. Psychiatr. 1979; 36: 85–90.

14. Goodwin F.K., Fireman B., Simon G.F. et al. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex // JAMA. 2003; 290: 1467–1473.

15. Hirschfeld R.M.A., Calabrese J.R., Weissman M. et al. Lifetime prevalence of bipolar I and II disorders in the United States [abstract]. Presented at the 155th American Psychiatric Association Annual Meeting, May 18–23, 2002, Philadelphia, PA, USA.

16. Hirschfeld R.M., Calabrese J.R., Weissman M.M. et al. Screening for bipolar disorder in the community // J. Clin. Psychiatry. 2003 (b); 64: 53–59.

17. Hwu H.G., Yeh E.K., Chang L.Y. Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan defined by the Chinese Diagnostic Interview Schedule // Acta Psychiatr Scand. 1989; 79: 136–147.

18. Kahlbaum K. Über cyclisches Irresein // Besl. Artz. Ztschr. 1882; 19: 217–221.

19. Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S. et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey // Arch. Gen. Psychiatry. 1994; 51: 8–19.

20. Kessler R.C., Stang P., Wittchen H.U. et al. Lifetime co-morbidities between social phobia and mood disorder in the US National Comorbidity Survey // Psychol Med. 1999; 29: 555–567.

21. Kogan J.N., Otto M.W., Bauer M.S. et al. Demographic and diagnostic characteristics of the first 1000 patients enrolled in the Systematic Treatment

Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) // Biol Psychiatry. 2004.

22. Kupfer D.J., Frank E. Trends in diagnosis and treatment of bipolar disorders // Medicographia. 2005; 27: 3: 254–260.

23. Kupfer D.J., Frank E., Grochocinski V.J. et al. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry // J. Clin. Psychiatry. 2002; Feb; 63: 2: 120–125.

24. Leverich G.S., Altshuler L.L., Frye M.A. et al. Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in Stanley Foundation Bipolar Network // J. Clin. Psychiatry. 2003; 64: 506–515.

25. Lish J.D., Dime-Meenan S., Whybrow P.C. et al. The national Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members // J. Affect Disord. 1994; 31: 4: 281–294.

26. Roy-Byrne P., Post R.M., Uhde T.W. et al. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH // Acta. Psychiatr. Scand. 1985; 317: 1–34.

27. Sachs G. Managing bipolar affective disorder. London, Science Press. 2004; 146.

28. Suppes T., Baldessarini R.J., Faedda G.L. et al. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder // Arch Gen Psychiatry. 1991; 48: 1082–1088.

29. Suppes T., Leverich G.S., Keck P.E. et al. The Stanley Foundation Bipolar treatment outcome Network II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients // J. Affect. Disorder. 2001; 67: 45–59.

30. Tondo L., Baldessarini R.J., Floris G. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders // Brit. J. Psychiatry. 2001a; 178: Suppl 41: S.184–190.

31. Tondo L., Hennen J., Baldessarini R.J. Lower suicidal risk with long-term lithium treatment in major affective illness: A meta-analysis // Acta Psychiatr. Scand. 2001; 104: 163–172.

32. Weissman M.M., Bland R.C., Canino G.J. et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder // JAMA. 1996; 276: 293–299.

33. Wittchen H.U., Essau C.A., von Zerssen D., Krieg J.C., Zaudig M. Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1992; 241: 247–258.

Краткая инструкция по применению препарата Ламиктал

Формы выпуска: таблетки 25, 50, 100 мг (блистеры).

Показания: Взрослые (старше 18 лет).

Показан для предупреждения нарушений настроения (депрессии, мании, гипомании, смешанных эпизодов) у больных с биполярным расстройством.

Противопоказания: Гиперчувствительность к ламотриджину.

Побочные эффекты: Сыпь, чаще макулопапулезного типа, обычно появляется в течение первых 8 недель после начала терапии и проходит при отмене препарата. В редких случаях сообщалось о возникновении тяжелых кожных реакций. При наличии кожных высыпаний следует отменить прием Ламиктала, если нет доказательств, что кожные высыпания не связаны с приемом препарата. Другие побочные эффекты включают диплопию, нечеткость зрения, конъюнктивит, головкружение, сонливость, бессонницу, головную боль, утомляемость, со стороны системы кровообращения (очень редко: гематологические нарушения и сдвиги в формуле крови), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и диарея), раздражительность/агрессивность, возбуждение. Соблюдение рекомендаций по режиму дозирования препарата позволяет значительно уменьшить вероятность развития побочных эффектов.

Рег. удостов.: ПН№014213/01 от 16.06.2006, ПН№014213/02 от 24.05.2006.

Пожалуйста, перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по применению!



ЛАМОТРИДЖИН
ЛамикталTM
При биполярном расстройстве

Ламиктал – настроение без колебаний