

# Смешанные состояния при биполярном расстройстве: современные представления и подходы к терапии



В ноябре 2017 г. Всемирная федерация обществ биологической психиатрии (WFSBP) опубликовала руководство по лечению и профилактике смешанных состояний при биполярном расстройстве (БР). Этот документ – очередная часть из серии руководств WFSBP по лечению и профилактике БР (в I, II и III частях, изданных в 2009, 2010 и 2013 г. соответственно, рассматривались вопросы острой и поддерживающей терапии мании и биполярной депрессии). Руководства подготовлены без какой-либо финансовой поддержки со стороны коммерческих организаций. Предлагаем читателям краткое резюме рекомендаций.

## Введение

Смешанные состояния при БР были описаны еще в XIX веке, но сравнительно недавно оказались в фокусе внимания специалистов как отдельная проблема – в связи с высокой распространенностью и неблагоприятным прогнозом (Grunze, Walden, 2005). Высокая частота встречаемости смешанных эпизодов (около 70% пациентов с манией одновременно испытывают симптомы депрессии) свидетельствует о том, что БР – не просто «folie a double forme» (психическое расстройство двойной формы), как его описал в 1854 г. французский психиатр J. Baillarger, с манией и депрессией на противоположных полюсах. В XIX веке параллельно развивалась концепция БР как многоуровневого дисрегуляторного синдрома, включающего широкий спектр нарушений базовых психических функций. Наличие депрессивной симптоматики при острой мании упоминалось в немецких учебниках по психиатрии как «смесь» («Mischungen» по Heinroth, 1818) или как «промежуточные формы» («Mittelformen» по Griesinger, 1845). В 1854 г. французский психиатр Falret, изучая «переходные состояния», отмечал, что проявления депрессии смешиваются с симптомами мании при переходе от маниакальной фазы к депрессивной. Впервые описания смешанных состояний были систематизированы в 1899 г. Э. Крепелином (Emil Kraepelin) и его ассистентом Weugandt. С тех пор взгляды ученых на эту проблему претерпели изменения и не раз становились предметом дискуссий.

Традиционно доказательства эффективности фармакотерапии у пациентов со смешанными аффективными состояниями экстраполировали из исследований, в которых были задействованы больные как с чистой, так и со смешанной манией. Соответственно, были сделаны выводы о сопоставимом антиманиакальном эффекте изучавшихся препаратов в этих подгруппах. Лишь в некоторых исследованиях эффективность терапии отдельно оценивалась в подгруппе пациентов со смешанными маниакальными состояниями. Проблеме смешанной депрессии, то есть депрессии с сопутствующими симптомами (гипо)мании, уделялось меньше внимания, нежели смешанной мании, поэтому данных об особенностях терапевтического ответа почти нет. Из-за дефицита информации в существующих руководствах эксперты предположили, что лечение смешанных состояний должно быть таким же (за некоторыми исключениями), как и при чистой мании. Однако клинический опыт применения различных препаратов в последние годы показывает, что лекарственное средство, которое может быть эффективно при одном подтипе мании, не обязательно должно быть средством выбора при других подтипах.

На момент выхода руководства WFSBP по лечению биполярной депрессии доказательная база по оптимальному лечению

смешанных депрессивных эпизодов была немногочисленной (Grunze et al., 2010), что не позволило сформулировать рекомендации. Однако в последние годы ситуация несколько изменилась, и в данном руководстве клиницистам представлены некоторые рекомендации по фармакотерапии смешанных депрессивных эпизодов. Кроме того, появились данные в отношении профилактической терапии у пациентов, которые перенесли смешанный эпизод БР, и они также могут быть полезны при выборе стратегии лечения.

## Диагноз

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

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

## Критерии диагноза смешанного эпизода согласно МКБ-10

**Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод смешанного характера (F31.6).** Пациент ранее имел, по крайней мере однократно, подтвержденный гипоманиакальный, маниакальный, депрессивный или смешанный аффективный эпизод; текущее состояние характеризуется сочетанием маниакальных и депрессивных симптомов или их быстрой сменой.

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

**Другие расстройства настроения (аффективные) (F38).** Любые другие расстройства настроения не могут быть классифицированы под рубриками F30–F34, поскольку они не являются достаточно тяжелыми или продолжительными.

В том числе: одиночный аффективный эпизод смешанного характера (F38.0).

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

**Время.** И манические, и депрессивные симптомы должны проявляться большую часть времени за период как минимум 2 нед.

**Тяжесть.** Не определяется.

**Критерии включения/исключения.** Эпизод не вызван приемом психоактивных

веществ (F1) и не относится к психопатологии органического происхождения, определяемой в рубрике F0. Для F31.6: у пациента должен быть в прошлом хотя бы один идентифицированный маниакальный эпизод (F30), депрессивный эпизод (F32) или смешанный аффективный эпизод.

Различные дефиниции смешанных эпизодов применялись на практике и использовались в клинических исследованиях БР в последние десятилетия. В связи с тем что руководство WFSBP разрабатывалось как максимально унифицированное для использования в международной клинической практике, рабочая группа приняла решение не ограничиваться при рассмотрении доказательной базы узкими критериями смешанного эпизода Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам Американской психиатрической ассоциации (DSM-IV). Именно этими критериями в настоящее время руководствуется Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) для одобрения соответствующего показания к применению препаратов. В обзор доказательной базы также включались исследования с более широкими критериями смешанного эпизода как одинаково информативные.

## Методы описания доказательной базы

Данные исследований, которые легли в основу настоящих рекомендаций, были найдены в базах MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Кокрановской библиотеке. Поиск проводился 29 мая 2013 г. и еще раз

12 марта 2017 г. К рассмотрению принимались исследования, в которых участвовали пациенты со смешанной манией / смешанной депрессией или со смешанными и чистыми эпизодами. Рассматривались доказательства, полученные в долгосрочных и краткосрочных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), открытых исследованиях, на сериях случаев, а также в ретроспективных исследованиях.

При составлении рекомендаций применяли такую же градацию категорий доказательств и классов рекомендаций, как и в предыдущих частях руководства WFSBP. Доказательствам, полученным в двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, был присвоен высший уровень А (два и более РКИ) или В (хотя бы одно РКИ). Рекомендации, основанные на указанных категориях доказательств, получили высший класс I. Доказательства более низкого качества, полученные в неконтролируемых исследованиях (категория С) или в исследованиях с противоречивыми результатами (категория D), легли в основу рекомендаций класса 4 и 5 соответственно. Данные о безопасности и переносимости препаратов также учитывались и влияли на класс рекомендаций (табл.). Следует разделять понятия «отсутствие доказательств» (отсутствие исследований, в которых была бы продемонстрирована эффективность, – категория F) и «отрицательные доказательства» – например, когда большинство контролируемых исследований указывают на отсутствие преимуществ по сравнению с плацебо или препаратом сравнения (категория E).

## Доказательства и рекомендации

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

Таблица. Трактовка классов рекомендаций

| Класс рекомендации | Основывается на:  |
|--------------------|---|
| 1                  | Доказательствах категории А и высоком соотношении польза/риск   |
| 2                  | Доказательствах категории А и умеренном соотношении польза/риск |
| 3                  | Доказательствах категории В                                     |
| 4                  | Доказательствах категории С                                     |
| 5                  | Доказательствах категории D                                     |

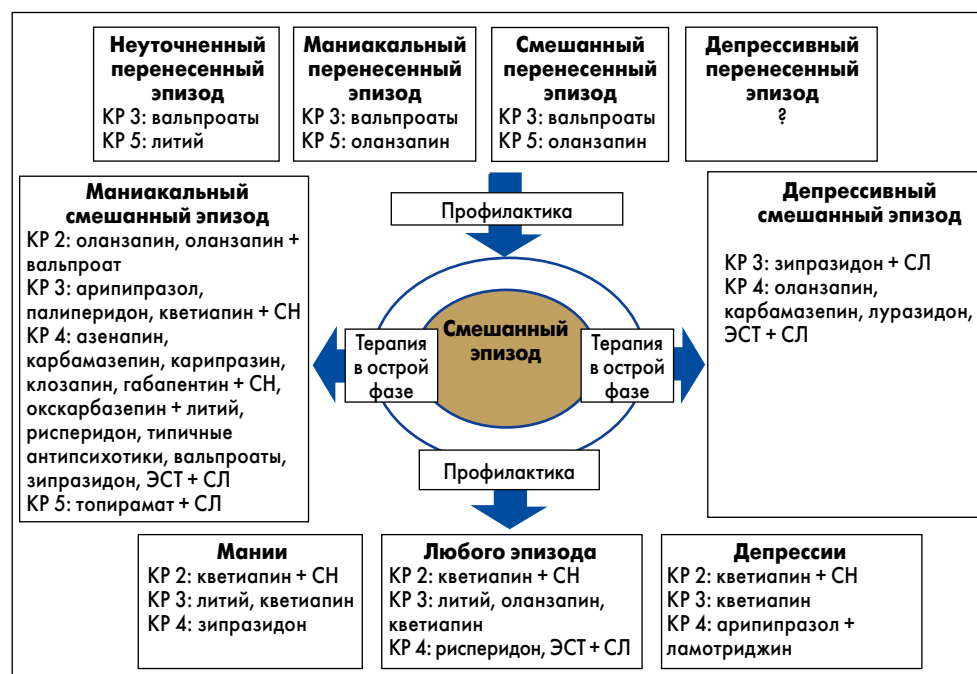


Рис. Доказательно обоснованная терапия и профилактика смешанных аффективных эпизодов

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

и профилактике смешанных эпизодов БР обобщены в алгоритме, в зависимости от исходной клинической ситуации и целей терапии (рис.).

При анализе доказательной базы рабочей группа WFSBP идентифицировала лишь несколько препаратов с доказанной эффективностью в терапии смешанных биполярных состояний. При этом ни один из препаратов не покрывает полностью все фазы лечения во всех подгруппах пациентов со смешанными состояниями с одинаковой эффективностью. Дефицит доказательной базы является причиной ситуации, в которой больше вопросов, чем ответов.

**Так, оланзапин, палиперидон и арипипразол имеют наилучшие доказательства в лечении острых смешанных маниакальных состояний.** Доказательства категорий 1-3 в лечении биполярных депрессивных смешанных состояний существуют только для zipразидона в рамках комбинированной терапии; доказательства категории 4 получены для карбамазепина, луразидона, оланзапина и ЭСТ. Таким образом, доказательная база терапии депрессивных смешанных состояний слабая, особенно с учетом того, что zipразидон изучался лишь в одном небольшом исследовании у пациентов с БР 2 типа. Остается неясным, можно ли результаты, полученные при БР 2 типа, экстраполировать на БР 1 типа (и наоборот).

**Для профилактики нового эпизода после перенесенного смешанного эпизода лучшими препаратами выбора являются кветиапин, литий и оланзапин — как в режиме монотерапии, так и в комбинациях.** Менее известно о том, как лучше предотвратить смешанный эпизод после перенесенного маниакального, смешанного или депрессивного эпизода. Небольшую эффективность продемонстрировали вальпроаты, оланзапин и препараты лития. При адаптации этих результатов следует учитывать, что в Украине препараты лития не зарегистрированы.

На основании результатов исследований с участием пациентов с быстрой сменой фаз можно предположить, что при лечении смешанных состояний комбинированная терапия может быть более эффективной, нежели монотерапия (M. Takeshima, 2017). **Оланзапин (как самостоятельно, так и в комбинациях) покрывает большинство терапевтических сценариев и подгрупп пациентов при лечении смешанных аффективных состояний.**

Эффективность монотерапии острых маниакальных смешанных эпизодов оланзапином была продемонстрирована в двух плацебо-контролируемых РКИ у пациентов, отвечающих критериям DSM-IV для маниакальных или смешанных эпизодов. В ходе первого 3-недельного исследования (Tohen et al., 1999) с участием 139 пациентов (17,3% больных — со смешанным эпизодом) на фоне лечения оланзапином отмечалась достоверная редукция симптомов мании по YMRS среди участников как с чистой манией, так и со смешанным состоянием. Результаты второго РКИ (Tohen et al., 2000), продолжавшегося 4 нед (n=115; 42,6% пациентов — со смешанным эпизодом), также подтвердили преимущества оланзапина. У пациентов с депрессивными расстройствами (исходная оценка по HAM-D  $\geq 20$ ) на фоне приема оланзапина наблюдалось улучшение симптомов. **Вторичный анализ двух упомянутых РКИ и еще одного японского исследования (Katagiri et al., 2012), включившего 125 пациентов с манией и признаками смешанного депрессивного состояния согласно критериям DSM-5, показал достоверное превосходство оланзапина над плацебо по редукции как мании, так и депрессии.** У больных с признаками смешанного состояния

по DSM-5 позитивный эффект оланзапина оказался наиболее значимым (Tohen, McIntyre et al., 2014).

**Имеются убедительные доказательства результативности дополнительной терапии оланзапином при смешанных состояниях.** Так, в 6-недельное РКИ специально были включены пациенты со смешанным аффективным состоянием по критериям DSM-IV-TR, которые частично не ответили на монотерапию вальпроатом (Houston et al., 2009). После дополнительной назначения оланзапина у них наблюдалось достоверное улучшение симптомов депрессии и мании. На сегодняшний день это единственное крупное РКИ, специально проводившееся для оценки эффективности терапии смешанных состояний.

Эффективность оланзапина при острых депрессивных смешанных эпизодах изучена в меньшей степени. Вторичные анализы Venazzi и соавт. (2009) 8-недельного двойного слепого исследования у взрослых с депрессией в рамках БР 1 типа и Tohen и соавт. (2014) с участием 1214 пациентов с биполярной депрессией продемонстрировали эффективность оланзапина при депрессивных смешанных состояниях независимо от выраженности сопутствующих симптомов мании.

Эффективность оланзапина в качестве поддерживающей терапии после острого смешанного эпизода в профилактике новых эпизодов любой полярности оценивали в РКИ с участием 361 пациента, которые перенесли маниакальный или смешанный эпизоды по критериям DSM-IV (Tohen et al., 2006). В обеих подгруппах период времени до рецидива любого аффективного эпизода был достоверно продолжительнее на фоне терапии оланзапином, чем плацебо (p<0,001). Вторичный анализ этого исследования в подгруппе пациентов, которые перенесли смешанный эпизод, подтвердил, что у больных, принимавших оланзапин, промежуток времени до наступления любого рецидива был в 3 раза длиннее (Tohen et al., 2009). **Преимущества оланзапина в качестве поддерживающей терапии после острого эпизода мании или депрессии в профилактике новых смешанных эпизодов по сравнению с литием подтвердили результаты вторичного анализа однолетнего исследования (Tohen et al., 2005).** Пациенты, принимавшие литий, проводили достоверно больше времени в смешанном состоянии, чем больные, которые получали оланзапин (Tohen et al., 2016).

Вальпроаты традиционно рассматривались в качестве эффективной терапии смешанных состояний, тогда как литий, напротив, считали менее эффективным. При отсутствии достоверных данных для лития это может быть справедливым в отношении острой терапии, но с низкой категорией доказательств (4 для вальпроатов). Клозапин и особенно ЭСТ остаются опциями для резистентных случаев смешанных эпизодов, а также для чистой мании и депрессии.

Все результаты и рекомендации следует рассматривать с осторожностью. Многие препараты не изучались систематически, значительная часть доказательств получена в ходе натуралистических исследований и вторичных анализов. Исследования часто не имели адекватной статистической мощности для оценки эффективности в подгруппах пациентов со смешанными состояниями. В таких условиях эффективность ниже плацебо не всегда означает ее отсутствие. Таким образом, дефицит доказательной базы диктует необходимость дальнейшего проведения качественных исследований, посвященных терапии смешанных эпизодов БР.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



## Еголанза

оланзапін

**ВДАЛИЙ ДЕБЮТ —  
НАДІЙНИЙ ЗАХИСТ**

**Склад та форма випуску:**

табл. п/плів, оболонкою 5 мг білестер, № 28  
табл. п/плів, оболонкою 10 мг білестер, № 28

### Показання

- Лікування шизофренії
- Підтримання досягнутого клінічного ефекту при тривалій терапії у пацієнтів, у яких спостерігалася відповідь на початкову терапію
- Лікування маниакальних епізодів помірного та важкого ступеня
- Профілактика повторних нападів у пацієнтів з біполярними розладами, у яких було отримано позитивну відповідь при лікуванні оланзапином манії

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату; відомий ризик закритокутової глаукоми. Побічні реакції. Сонливість, збільшення маси тіла, вазодилатация, підвищення рівнів пролактину, холестеролу, глюкози та тригліцеридів у крові, глюкозурія, підвищення апетиту, запаморочення, астенія, стомлюваність та інші. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. № UA/11344/01/01, № UA/11344/01/03.



## КЕТИЛЕПТ

кветіапін

**Впевнений  
погляд у майбутнє**

**Склад та форма випуску:**

табл. п/плів, оболонкою 25 мг білестер, №30  
табл. п/плів, оболонкою 100 мг білестер, №30  
табл. п/плів, оболонкою 200 мг білестер, №30

### Показання

- Лікування шизофренії
- Лікування маниакальних епізодів, пов'язаних із біполярним розладом

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; одночасний прийом інгібіторів цитохрому P450 3A4. Побічні реакції. Сонливість, запаморочення, сухість у роті, запор, помірні астенія, тахікардія, ортостатична гіпотензія та диспепсія. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. № UA/8157/01/01-03.

\* Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Виробник: Фармацевтичний завод ЕПІС, Угорщина.

Представництво «ЕПІС ФАРМАС'ЮТИКАЛС ПЛС» в Україні:  
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.  
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

