Лечение биполярного расстройства

Вальпроаты при острых аффективных эпизодах у пациентов с биполярным расстройством

Препараты вальпроевой кислоты удерживают лидерство среди дополнительных и альтернативных литию медикаментов для лечения биполярного расстройства. Цель данного обзора – выяснить эффективность и приемлемость вальпроатов при лечении острых эпизодов биполярного расстройства.

Сбор данных для анализа проводился в базах Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register (CCDANCTR, версия 2-2002), Cochrane Controlled Clinical Trials Register (версия 3-2002), MEDLINE (с января 1966 по 1999 г.), PsychLit (с июня 1996 по 1999 г.) и EMBASE (с января 1980 по 1999 г.). В обзор включены рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых вальпроаты сравнивались с плацебо или другими препаратами у пациентов любого пола и возраста с острыми эпизодами биполярного расстройства. Сбор данных и анализ методологического качества исследований проводили независимо друг от друга два исследователя.

Эффективность терапии определяли по критерию отсутствия ответа на лечение на момент окончания исследования (менее чем 50% редукция симптоматики по шкалам YMRS или SADS-S). Данные для анализа были отобраны из 10 исследований по сравнению вальпроатов с другими терапевтическими стратегиями при острой мании. В трех исследованиях (316 пациентов) вальпроаты сравнивали с плацебо, в трех работах (158 участников) – с литием. Еще три исследования (363 пациента) были посвящены сравнению вальпроата и оланзапина. В одном исследовании (36 пациентов) сравнивали вальпроат с галоперидолом. Два исследования с участием 59 больных включали группы вальпроата и карбамазепина. Не найдено ни одного исследования, где вальпроаты применялись бы у пациентов с депрессией или смешанными аффективными эпизодами.

Приемлемость лечения оценивалась по частоте отмены препаратов. Этот параметр анализировали по данным трех исследований по сравнению вальпроата с плацебо (321 пациент), двух работ, где вальпроат сопоставлялся с литием (144 участника) и одного исследования, в котором вальпроат сравнивали с карбамазепином (30 пациентов).

Анализ подтвердил эффективность вальпроатов по сравнению с плацебо в лечении острой мании (снижение относительного риска на 38%; ОР 0,62; 95% доверительный интервал 0,51-0,77). Не выявлены достоверные различия в эффективности вальпроатов и лития (ОР 1,05; 95% ДИ 0,74-1,50), а также вальпроатов и карбамазепина (ОР 0,66; 95% ДИ 0,38-1,16). Вальпроат оказался менее эффективным, чем оланзапин: отсутствие ответа на лечение наблюдалось на 25% чаще в группах вальпроата (ОР 1,25; 95% ДИ 1,01-1,54); динамика по шкале YMRS была в среднем на 2,8 балла меньше в группах вальпроата (95% ДИ 0,83-4,79). Достоверные различия в частоте отмены препаратов между сравниваемыми группами получены не были.

Авторы обзора сделали вывод о том, что существуют хотя и ограниченные, но убедительные доказательства эффективности препаратов вальпроевой кислоты в лечении острой мании у пациентов с биполярным расстройством. Вероятно, вальпроаты менее эффективны, чем антипсихотик оланзапин. Для уточнения результатов необходимо провести новые исследования с учетом всего спектра аффективных эпизодов при биполярном расстройстве.

Macritchie K. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD004052

Рисперидон в качестве монотерапии и в комбинации с другими средствами при острой мании

Атипичный антипсихотик рисперидон широко применяется для купирования симптомов острой мании как самостоятельно, так и в сочетании с другими медикаментами. Цель данного обзора – оценить эффективность и переносимость рисперидона в лечении мании.

В базах данных CCDANCTR-Studies, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE, MEDLINE, CINAHL и PsycINFO отбирались РКИ, посвященные сравнению рисперидона с плацебо и другими препаратами у пациентов с острыми эпизодами мании или смешанными эпизодами в рамках биполярного расстройства.

Выборку данных из публикаций и их анализ проводили независимо друг от друга два исследователя. Для уточнения некоторых вопросов авторы обзора обращались в компанию «Янссен Силаг».

Как и в других исследованиях, посвященных лечению мании, в обнаруженных авторами работах отмечалась высокая вариабельность частоты незавершения курса терапии (от 12 до 62%), что могло повлиять на результаты оценки ее эффективности.

Для анализа было отобрано 6 исследований с участием 1343 человек, в которых рисперидон назначали в монотерапии, а также дополнительно к литию или антиконвульсантам. Дозы рисперидона и галоперидола в этих исследованиях соответствовали рекомендованным производителями препаратов для лечения мании. В исследованиях с галоперидолом допускалась коррекция симптомов лекарственного паркинсонизма.

Анализ результатов двух исследований показал, что монотерапия рисперидоном эффективнее плацебо в редукции симптомов мании по шкале YMRS (в среднем на 5,75 балла; 95% ДИ от -7,46 до -4,04; p<0,00001), а также по критериям ответа на лечение и достижения ремиссии. Выраженность эффекта при монотерапии рисперидоном и при присоединении его к другим препаратам оказалась сравнимой. Низкий исходный уровень симптомов депрессии у участников исследований исключал достоверную оценку влияния терапии на эти симптомы. Результаты 5 работ продемонстрировали, что пациенты, которые получали рисперидон в качестве монотерапии или адъювантной терапии, по сравнению с плацебо реже выбывали из исследований (ОР 0,66; 95% ДИ 0,52-0,82; p=0,0003), несмотря на то что он чаще плацебо вызывал увеличение массы тела, экстрапирамидные расстройства, седацию и гиперпролактинемию.

Анализ не выявил различий в эффективности рисперидона и галоперидола, применяемых в монотерапии или в дополнение к базисному лечению. Частота случаев незавершения курса лечения при назначении рисперидона или галоперидола также была сопоставимой. Рисперидон более выражено влиял на массу тела, но реже, чем галоперидол, вызывал экстрапирамидные расстройства при сравнимой выраженности седации.

Авторы обзора заключили, что рисперидон в монотерапии, а также в дополнение к другим препаратам эффективно купирует симптомы мании у пациентов с биполярным расстройством и не уступает по эффективности галоперидолу.

Rendell J.M. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004043

Омега-3 жирные кислоты при биполярном расстройстве

Стабилизаторы настроения составляют первую линию фармакотерапии биполярного расстройства как при острых эпизодах, так и для поддерживающего лечения. В то же время постепенно накапливаются доказательства пользы от применения пищевых добавок, содержащих омега-3 жирные кислоты, при ряде психических расстройств, в частности нарушений настроения.

В данном обзоре оценивалась эффективность омега-3 жирных кислот в качестве монотерапии или адъювантного средства у пациентов с биполярным расстройством.

Поиск исследований проводился в базах данных CCDANCTR-Studies, CCDANCTR-References, Biological Abstracts, CINAHL, The Cochrane Library, CCDAN Register, EMBASE, MEDLINE и PsycINFO. Кроме того, проводился поиск по ссылкам в статьях. Для получения дополнительной информации авторы обзора обращались непосредственно к авторам включенных в анализ исследований, а также к фармацевтическим компаниям, которые производят препараты омега-3 жирных кислот. В анализ включали все релевантные РКИ, в которых пациенты (независимо от пола и возраста) с подтвержденным диагнозом биполярного расстройства получали любые дозы омега-3 жирных кислот в монотерапии или в дополнение к стандартному лечению. В качестве первичного исхода анализировали выраженность симптомов; вторичные исходы включали побочные эффекты, выбывание из исследования и удовлетворенность лечением.

Два автора обзора независимо друг от друга изучали ссылки, полученные в результате поиска. Потенциально релевантные исследования оценивались на предмет методологического качества по полнотекстовым публикациям. Исходы были рассчитаны в форме средневзвешенной разницы (СВР) с указанием 95% ДИ.

Критериям отбора соответствовали 5 исследований разного методологического качества, и лишь в одной публикации данные соответствовали критериям анализа. В этом исследовании участвовали 75 больных. Показано преимущество назначения омега-3 жирных кислот по сравнению с контролем в дополнение к стандартной терапии, которое проявлялось в уменьшении симптомов депрессии (СВР -3,93; 95% ДИ от -7,00 до -0,86), а также в положительной оценке по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression) (СВР -0,75; 95% ДИ от -1,33 до -0,17). Прием омега-3 жирных кислот не сопровождался редукцией симптомов мании (СВР -2,81; 95% ДИ от -7,68 до 1,90). Ни в одном из пяти исследований не были зарегистрированы серьезные побочные эффекты от приема омега-3 жирных кислот. Частота выбывания пациентов значительно различалась между исследованиями.

Авторы пришли к выводу, что результаты одного исследования свидетельствуют в пользу эффективности омега-3 жирных кислот как адъювантного средства для уменьшения симптомов депрессии, но не мании при биполярном расстройстве. Относиться к этим данным следует с осторожностью ввиду их очевидной ограниченности. В этом направлении фармакотерапии биполярного расстройства требуется проведение хорошо спланированных РКИ.

Montgomery P. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD005169

Оланзапин в монотерапии или в схемах комбинированного лечения при острой мании

Атипичный антипсихотик оланзапин применяется для лечения мании как самостоятельно, так и в сочетании с другими препаратами. Авторы данного обзора изучали доказательную базу эффективности и переносимости оланзапина в лечении этого расстройства.

Поиск данных проводился в базах CCDANCTR, CENTRAL, EMBASE, MEDLINE, CINAHL и PsycINFO. Отбирались РКИ, в которых оланзапин сравнивали с плацебо или другими средствами при назначении пациентам с острыми или смешанными эпизодами мании.

В обзор были включены 6 исследований с участием 1422 пациентов.

Во всех терапевтических группах отмечалась высокая частота прекращения приема препаратов, что могло существенно повлиять на оценку эффективности различных схем лечения. Оланзапин достоверно лучше плацебо купировал симптомы мании в режиме монотерапии (СВР оценок по шкале YMRS -5,94; 95% ДИ от -9,09 до -2,80), а также в комбинации с литием или вальпроатом (СВР -4,01; 95% ДИ от -6,06 до -1,96). Терапия оланзапином также достоверно по сравнению с плацебо уменьшала выраженность психотических симптомов (СВР оценок по шкале позитивных симптомов PANSS -3,54; 95% ДИ от -5,28 до -1,80). Оланзапин в большей мере, чем дивальпроекс, влиял на симптомы мании (стандартизированная СВР оценок по шкале YMRS -0,29; 95% ДИ от -0,50 до -0,08). Процент пациентов, ответивших на лечение, в группах оланзапина и галоперидола статистически не различался (ОР 1,03; 95% ДИ 0,77-1,38). Незавершение пациентами курса лечения чаще наблюдалось в группах плацебо, чем в группах оланзапина (ОР 0,62; 95% ДИ 0,48-0,80). На фоне приема оланзапина по сравнению с плацебо отмечалось большее увеличение массы тела (СВР 1,91 кг; 95%

ДИ 1,29-2,53) и более выраженная сонливость (ОР 2,13; 95% ДИ 1,62- 2,79) при сопоставимой выраженности симптомов депрессии (ОР 0,95; 95% ДИ 0,65-1,40) и двигательных расстройств (СВР -0,33; 95% ДИ от -0,74 до 0,09). Также оланзапин чаще плацебо вызывал гиперпролактинемию (ОР 4,35; 95% ДИ 1,77-10,70). По сравнению с дивальпроексом оланзапин в большей степени способствовал увеличению массы тела (СВР 1,54; 95% ДИ 1,02-2,05), чаще вызывал сонливость (ОР 1,80; 95% ДИ 1,32-2,46) и двигательные расстройства (СВР 0,72; 95% ДИ 0,11-1,33), но реже вызывал тошноту (ОР 0,36; 95% ДИ 0,20-0,65). В сравнении с галоперидолом оланзапин также сильнее влиял на массу тела (ОР 3,59; 95% ДИ 1,49-8,64), но реже вызывал моторные нарушения (ОР 0,10; 95% ДИ 0,04-0,24).

Авторы обзора пришли к заключению, что оланзапин эффективен при лечении мании и по своему действию может превосходить дивальпроекс, хотя приводит к большему увеличению массы тела. Клиницистам следует учитывать как относительную эффективность, так и различия в структуре специфических побочных реакций доступных средств для купирования симптомов мании.

Rendell J.M. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD004040

Оланзапин в долгосрочном лечении биполярного расстройства

Большинство пациентов с биполярным расстройством нуждаются в длительной поддерживающей терапии для профилактики обострений. Антипсихотики широко применяются для купирования острых маниакальных эпизодов, но мало изучены как средства долгосрочной профилактики рецидивов мании или депрессии.

Авторы данного обзора решили проанализировать доказательную базу по эффективности оланзапина в монотерапии и в комбинации с другими препаратами в профилактике маниакальных, депрессивных или смешанных эпизодов у пациентов с биполярным расстройством. Поиск РКИ, в которых оланзапин сравнивался с плацебо или другими препаратами, проводили в базах CCDANCTR, CENTRAL, MEDLINE (с 1966 по декабрь 2007 г.), EMBASE (с 1980 по 2006 г.), CINAHL (с 1982 по 2006 г.) и PsycINFO (с 1872 по 2006 г.). Также изучались списки литературы в найденных публикациях. Для выяснения некоторых вопросов авторы обращались к исследователям и в фармацевтические компании, производящие препараты оланзапина.

В анализ включили данные 5 исследований с участием 1165 пациентов. Результаты двух исследований (460 пациентов) показали, что в группах оланзапина и плацебо (как в монотерапии, так и в комбинации с литием или вальпроатами) частота повторных острых аффективных эпизодов не различалась статистически достоверно (ОР 0,68; 95% ДИ 0,43-1,07; p=0,09), хотя в одном из этих исследований монотерапия оланзапином достоверно предупреждала обострения по сравнению с плацебо (ОР 0,58; 95% ДИ 0,49-0,69; p<0,00001). По сравнению со стабилизаторами настроения (литием и вальпроатами) оланзапин не вызывал статистически значимого снижения частоты новых аффективных эпизодов, хотя в одном исследовании (n=361) эффективнее, чем литий, предупреждал эпизоды мании (ОР 0,59; 95% ДИ 0,39-0,89; p=0,01). На фоне приема оланзапина как в монотерапии, так и в комбинации со стабилизаторами настроения отмечалась статистически достоверная прибавка в массе тела. На фоне длительной терапии оланзапином реже, чем при использовании лития, обострялись симптомы мании, но чаще наблюдалось повышение массы тела и появлялись симптомы депрессии.

В заключение авторы отметили, что существуют ограниченные доказательства эффективности оланзапина в профилактике повторных аффективных эпизодов у пациентов, которые хорошо отвечали на назначение оланзапина при острых маниакальных или смешанных эпизодах и не отвечали на лечение литием или вальпроатами. Невзирая на эти положительные результаты, средством первого выбора для поддерживающей терапии при биполярном расстройстве остается литий.

Cipriani A. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD004367

Галоперидол в монотерапии или в комбинации при острой мании

Основными задачами лечения острого маниакального эпизода являются: контроль опасного поведения больных, предотвращение суицида, адекватная седация и сокращение периода острого расстройства настроения. Галоперидол на протяжении многих лет применяется для лечения психозов, однако этот препарат оказывает дезадаптирующие побочные эффекты.

Цель данного обзора – оценить эффективность галоперидола в лечении мании по сравнению с плацебо или другими препаратами как в режиме монотерапии, так и в дополнение к другим стратегиям. Поиск данных проводился в базах CCDANCTR, CENTRAL, MEDLINE (с 1966 по 2003 г.), EMBASE (с 1980 по 2003 г.), CINAHL (с 1982 по 2003 г.) и PsycINFO (с 1872 по 2003 г.). Также принимались во внимание списки литературы в публикациях результатов РКИ. Для выяснения некоторых вопросов авторы обращались непосредственно к исследователям и в фармацевтические компании. Критерии поиска – РКИ, в которых галоперидол сравнивался с плацебо или другими активными стратегиями лечения при острых маниакальных или смешанных эпизодах у пациентов с биполярным или шизоаффективным расстройством.

В обзор включили 15 исследований с участием 2022 пациентов. По сравнению с плацебо галоперидол эффективно купировал симптомы мании как в монотерапии (СВР -5,85; 95% ДИ от -7,69 до -4,00), так и в сочетании с литием или вальпроатами (СВР -5,20; 95% ДИ от -9,26 до -1,14). Галоперидол статистически достоверно уступал по эффективности арипипразолу (ОР 1,45; 95% ДИ 1,22-1,73). В то же время анализ не выявил статистически достоверных различий эффективности между галоперидолом и другими препаратами для лечения мании – рисперидоном, оланзапином, карбамазепином и вальпроатами. По сравнению с плацебо в группах лечения галоперидолом достоверно меньше пациентов прекратили прием препарата (ОР 0,74; 95% ДИ 0,57-0,96). На фоне применения галоперидола реже, чем в группах оланзапина, наблюдался прирост массы тела (ОР 0,28; 95% ДИ 0,12-0,67), но чаще были отмечены тремор и другие двигательные расстройства (ОР 3,01; 95% ДИ 1,55-5,84).

Авторы сделали вывод о том, что существуют определенные доказательства в пользу эффективности галоперидола при острой мании. Из-за недостаточного количества исследований не удалось установить различий в эффективности галоперидола и оланзапина или рисперидона. По некоторым данным, галоперидол менее эффективен, чем арипипразол. При выборе терапии клиницистам следует учитывать профили побочных влияний препаратов, которые могут существенно различаться.

Cipriani A. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD004362

Вмешательства, помогающие больным распознавать ранние признаки обострения биполярного расстройства

Частота рецидивов при биполярном расстройстве остается высокой, несмотря на эффективность лечения стабилизаторами настроения. Большой популярностью у больных пользуются психотерапевтические методики, помогающие вовремя распознавать ранние симптомы и признаки надвигающегося маниакального или депрессивного эпизода. Основная цель таких вмешательств – раннее реагирование на обострение заболевания и обращение пациента за помощью в тот момент, когда можно остановить развитие эпизода без госпитализации. В данном обзоре проанализированы доказательства эффективности подобной стратегии в продлении периода ремиссии до развития очередного маниакального или депрессивного эпизода (первичный исход), предотвращении госпитализаций, улучшении качества жизни больных, а также влиянии на выраженность симптомов мании и депрессии. В базах данных CCDANCTR-Studies и CCDANCTR-References, списках литературы найденных публикаций, журнале «Биполярное расстройство» (Bipolar Disorders), а также Национальном научно-исследовательском реестре Великобритании (UK National Research Register) был проведен поиск РКИ с участием взрослых пациентов, у которых применялись психотерапевтические стратегии самораспознавания рецидивов. Отбор и оценку релевантности данных проводили два автора независимо друг от друга.

Обнаружено 11 публикаций результатов РКИ, в 6 из них были представлены данные о первичном исходе. Все 6 исследований высокого методологического качества. В группах, где пациенты в дополнение к базисной психофармакотерапии обучались раннему самораспознаванию симптомов мании и депрессии, период времени до развития повторных эпизодов биполярного расстройства любого типа статистически достоверно превышал аналогичный показатель у больных, которые получали только медикаментозное лечение (ОР 0,57; 95% ДИ 0,39-0,82). При дополнительном анализе исходов в группах психотерапевтического вмешательства наблюдалась тенденция к продлению периода ремиссии до развития маниакального/гипоманиакального эпизода, депрессивных эпизодов, уменьшению количества госпитализированных больных и улучшению их общего самочувствия. Выраженность симптомов депрессии и гипомании не различалась между группами интервенции и контроля.

Авторы обзора пришли к выводу, что вмешательства, направленные на распознавание больными ранних признаков эпизода биполярного расстройства, могут продлевать периоды ремиссии, предотвращать госпитализацию и улучшать качество жизни пациентов. В то же время обращает внимание отсутствие данных о первичных исходах в 5 из 11 обнаруженных исследований. Это снижает значимость результатов анализа. Тем не менее психиатрическим службам следует внимательнее отнестись к возможности рутинного проведения подобных вмешательств у взрослых пациентов ввиду того, что они снижают уровень госпитализации, а значит, экономически оправданы.

Morriss R. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD004854

Топирамат при острых аффективных эпизодах биполярного расстройства

Биполярное расстройство – распространенное рецидивирующее заболевание с высокой частотой хронизации. Резистентность к терапии часто развивается, несмотря на применение хорошо обоснованных препаратов, таких как литий и вальпроаты. В подобных случаях требуется назначение альтернативных средств. В ряде ретроспективных и открытых исследований получены данные об эффективности при биполярном расстройстве антиконвульсанта топирамата. В данном систематическом обзоре проанализирована доказательная база применения топирамата для купирования острых аффективных эпизодов у пациентов с биполярным расстройством. Поиск данных проводился в базах CCDANCTR (по сентябрь 2003 г.), Кокрановском регистре контролируемых клинических исследований (по сентябрь 2003 г.), EMBASE (с 1980 по декабрь 2003 г.), MEDLINE (с 1966 по декабрь 2003 г.), LILACS, PsycLIT и Psyndex.

Также просматривались списки литературы в релевантных публикациях и основные руководства по лечению аффективных расстройств, специализированные журналы и материалы конференций, посвященных данной тематике. Для получения дополнительной информации об опубликованных и неопубликованных исследованиях обращались к авторам статей, экспертам в области биполярного расстройства, а также в фармацевтические компании. Критерий поиска – РКИ по сравнению топирамата с плацебо или другими препаратами в лечении любого острого эпизода у пациентов любого пола и возраста с биполярным расстройством. Отбор публикаций и оценку методологического качества исследований проводили независимо друг от друга два автора.

Критериям отбора соответствовало только одно РКИ, в котором топирамат сравнивался с бупропионом продленного высвобождения в качестве адъювантной терапии депрессивного эпизода биполярного расстройства. Исследование имело ряд ограничений в методологии и описании результатов. Топирамат продемонстрировал сравнимую с бупропионом эффективность. В обеих группах отмечена высокая частота выбывания пациентов, хотя такой показатель, как частота отмены препарата по любым причинам не отличался в группе топирамата относительно группы бупропиона (ОР 1,60; 95% ДИ 0,65-3,96). Также на фоне приема топирамата не отличалась частота прекращения лечения вследствие развития побочных эффектов: ОР 1,50 по отношению к группе бупропиона; 95% ДИ 0,51-4,43. Хотя динамика массы тела пациентов специально не анализировалась, на фоне лечения топираматом была отмечена тенденция к снижению веса.

Авторы обзора сделали заключение о том, что доказательных данных недостаточно для формулирования конкретных рекомендаций по использованию топирамата в какой-либо из фаз биполярного расстройства.

Vasudev K. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD003384.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***