

Современные аспекты диагностики и лечения биполярного аффективного расстройства

В.В. Скворцов¹, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ (vskvortsov1@ya.ru), ORCID: 0000-0002-2164-3537;

А.М. Бабаева¹, студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, ORCID: 0009-0003-8991-5206;

Д.К. Таряникова¹, студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, ORCID: 0009-0007-2721-3742.

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1)

Резюме. В работе проведен анализ актуальной научной литературы, включающей результаты клинических исследований, мета-анализов и руководств по лечению биполярного аффективного расстройства (БАР), опубликованных в последние годы. Рассмотрены современные диагностические критерии, используемые шкалы оценки состояния, а также дифференциальная диагностика с другими психическими расстройствами. Обсуждаются современные гипотезы развития данного заболевания, в том числе генетическая, биохимическая и перинатальная. Представлен обзор современных стратегий фармакотерапии БАР, включая использование стабилизаторов настроения (лития, вальпроатов, карбамазепина), атипичных антипсихотиков и антидепрессантов. Описаны принципы индивидуального подбора медикаментозной терапии, мониторинга побочных эффектов и профилактики рецидивов. Рассмотрена роль психотерапии, в частности семейно-ориентированная терапия в комплексном лечении БАР.

Ключевые слова: биполярное аффективное расстройство, маниакальный эпизод, депрессивный эпизод, диагностика, фармакотерапия, клинические проявления, психиатрия, психотерапия, семейно-ориентированная терапия.

Modern aspects of diagnosis and treatment of bipolar affective disorder

V.V. Skvortsov¹, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases, VolgSMU, Ministry of Health of the Russian Federation (vskvortsov1@ya.ru), ORCID: 0000-0002-2164-3537;

A.M. Babayeva¹, 4th year student of the Faculty of Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Medical Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID: 0009-0003-8991-5206;

D.K. Taryanikova¹, 4th year student of the Faculty of Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Medical Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID: 0009-0007-2721-3742.

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (400066, Volgograd, pl. Fallen Fighters, zd. 1)

Resume. The paper analyzes the current scientific literature, including the results of clinical trials, meta-analyses and guidelines for the treatment of bipolar affective disorder (BAD) published in recent years. Modern diagnostic criteria, used scales for assessing the condition, as well as differential diagnosis with other mental disorders are considered. Modern hypotheses of the development of this disease, including genetic, biochemical and perinatal, are discussed. An overview of modern pharmacotherapy strategies for BAD is presented, including the use of mood stabilizers (lithium, valproates, carbamazepine), atypical antipsychotics, and antidepressants. The principles of individual selection of drug therapy, monitoring of side effects and prevention of relapses are described. The role of psychotherapy, in particular family-oriented therapy in the complex treatment of BAD is considered.

Keywords: bipolar affective disorder, manic episode, depressive episode, diagnosis, pharmacotherapy, clinical manifestations, psychiatry, psychotherapy, family-oriented therapy.

Биполярное аффективное расстройство (БАР)

является хроническим рецидивирующим заболеванием из категории психических расстройств аффективной сферы [1]. Люди, живущие с биполярным расстройством, испытывают значительные нарушения, проявляющиеся в виде синдромальных или субсиндромальных симптомов, особенно симптомов депрессии, примерно половину своей жизни. Пациенты не могут выполнять свои рабочие обязанности в 30 % или более случаях. Качество жизни снижается как у пациентов с симптомами, так и у пациентов без симптомов, по сравнению со здоровыми людьми.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Биполярное аффективное расстройство (БАР) часто проявляется в позднем подростковом и раннем взрослом возрасте, в среднем в 25 лет. Расстройство чаще встречается у женщин, чем у мужчин, в соотношении примерно 3:2 (при рекуррентной депрессии — 2:1) [1]. Статистические модели предполагают наличие трёх возрастных подгрупп в рамках БАР I, и их можно разделить на большую группу с ранним началом (в среднем $\pm$ стандартное отклонение 17,24 $\pm$ 3,20 лет) и более мелкие группы со средним началом (23,93 $\pm$ 5,12 лет)

и поздним началом ($32,20 \pm 11,96$ лет), при этом доля людей, попадающих в каждую категорию, составляет 41,7 %, 24,7 % и 33,6 % от общей выборки соответственно. Однако возраст начала заболевания, как правило, несколько различается в зависимости от происхождения анализируемых образцов. Например, недавнее исследование показало, что средний возраст начала заболевания в выборке США составил 20 лет, при этом возраст начала заболевания составил $14,5 \pm 4,9$ лет (63 %), $26,5 \pm 7,6$ лет (28,5 %) и $39,5 \pm 12,5$ лет (8,5 %) для групп с ранним, средним и поздним началом соответственно; в то время как европейская выборка показала более поздний средний возраст начала заболевания в 29 лет и более позднее начало заболевания в каждой из трех категорий: $19 \pm 2,7$ лет (24,8 %), $27,2 \pm 6,3$ года (50,7 %) и $41,8 \pm 10,7$ годы (24,5 %) как возраст начала заболевания в группах с ранним, средним и поздним началом, соответственно [2, 6]. У тех, кто начал страдать депрессией в более раннем возрасте (как правило, дольше не обращались за лечением), более выраженные симптомы депрессии и более высокий уровень сопутствующей тревожности и употребления психоактивных веществ (ПАВ). Хотя маниакальные эпизоды могут впервые возникнуть после 50 лет как часть биполярного расстройства, в таких случаях следует рассмотреть и изучить возможность органической мании. Информация о распространенности БАР в России практически отсутствует. В XXI веке в нашей стране не проводилось эпидемиологических исследований, касающихся этого заболевания [1, 2].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез БАР остаются предметом активных дискуссий. Исследования выявили несколько факторов, которые повышают риск развития биполярных расстройств: генетические, перинатальные, нейроанатомические, нейрохимические и другие биологические отклонения.

Генетические факторы. Различные исследования показали, что БАР имеют высокий риск передачи по наследству. Люди, имеющие родственников первой степени с БАР I типа, не только подвержены в 7 раз более высокому риску развития этого заболевания, но и имеют 50 % вероятность столкнуться с другими серьезными психическими расстройствами, особенно если БАР страдали их родители. На самом деле, униполярное расстройство, как правило, является наиболее распространенной формой расстройства настроения в семьях биполярных пробандов. Однако частота БАР лишь незначительно повышена в семьях однополярных пробандов. Это семейное совпадение предполагает некоторую степень общих генетических основ между этими двумя

формами расстройства настроения. Многочисленные исследования взаимосвязи БАР выявили наличие множества различных участков хромосом. БАР, особенно БАР I типа, имеет важный генетический компонент, в котором участвуют ANK3, CACNA1C и CLOCK гены [9].

Исследования близнецов. Близнецы, которые воспитываются вместе, находятся в одной и той же среде, но монозиготные близнецы (МЗ) имеют общие гены, в то время как доля близнецов-дизиготиков (ДЗ) в среднем составляет всего 50 %. В исследованиях близнецов сравниваются показатели совпадения у близнецов МЗ и ДЗ. Коэффициент совпадения относится к доле близнецов, которые также страдают от БАР, или к доле пар близнецов, в которых страдают оба близнеца. Исследования близнецов показали, что БАР I типа у однояйцевых близнецов встречается на уровне 33–90 %. Даже при полной генетической идентичности у однояйцевых близнецов, БАР не всегда развивается у обоих, что указывает на значительную роль факторов окружающей среды и отсутствие гарантии развития заболевания, даже при наличии генов предрасположенности [10, 11].

Исследования по усыновлению (удочерению). Исследования по усыновлению представляют собой альтернативный подход к разделению генетических факторов и факторов окружающей среды. Исследования по усыновлению проводились с использованием различных экспериментальных схем, но наиболее распространенной является стратегия «усыновленный как пробанд». В рамках этого подхода выявляются пробанды с расстройствами настроения, которые были усыновлены при рождении. В результате этого события природа отделяется от воспитания. Затем определяется частота психических заболеваний как у биологических, так и у приемных родителей. Многочисленные исследования по усыновлению доказывают, что общее окружение — не единственный фактор, приводящий к возникновению БАР в семьях. Дети, чьи биологические родители страдают либо БАР, либо тяжелым депрессивным расстройством, по-прежнему подвержены повышенному риску развития аффективного расстройства, даже если они воспитываются в семье с приемными родителями, которые не страдают этим расстройством [10, 11].

Осложнения беременности и родов (перинатальные факторы). В ряде исследований сообщалось о связи между акушерскими осложнениями, структурными аномалиями головного мозга и ранним началом шизофрении. Несмотря на широкое определение или кажущуюся несвязность, акушерские осложнения могут иметь общую патофизиологию, а именно гипоксию плода. Исследования показали, что у пациенток с БАР повышен риск акушерских осложнений, и это было связано с ранним началом заболевания у ребенка [12].

Нейротрансмиттеры (биохимические факторы). БАР, вероятно, способствуют многочисленным биохимическим путям, поэтому выявить одну конкретную патологию сложно. С этим расстройством связан ряд нейротрансмиттеров, главным образом на основе реакции пациентов на ПАВ, как показано в следующих примерах. Было отмечено, что препарат резерпин, который выводит катехоламины из нервных окончаний, вызывает депрессию. Это привело к гипотезе о катехоламинах, согласно которой увеличение содержания адреналина и норадреналина вызывают манию, а их снижение вызывает депрессию. Препараты с повышенным уровнем моноаминов потенциально могут спровоцировать манию, поскольку вовлечены в ее этиологию. Появляется все больше свидетельств того, что леводопа способствует развитию мании, а повышенный уровень глутамата приводит как к БАР, так и к глубокой депрессии. Посмертное исследование лобных долей лиц с этими расстройствами показало, что уровень глутамата был повышен [13].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

БАР характеризуется изменчивостью психопатологической картины, с чередованием фаз мании, депрессии, смешанных состояний и ремиссий. Заболевание не ограничивается расстройствами настроения; часто наблюдаются нарушения мышления, восприятия, а также сна, аппетита и других физиологических функций.

БАР включают: БАР I типа (депрессивные и маниакальные эпизоды: это расстройство может быть диагностировано на основании одного маниакального эпизода); БАР II типа (депрессивные и гипоманиакальные эпизоды); циклотимическое расстройство (гипоманиакальные и депрессивные симптомы, которые не соответствуют критериям для депрессивных эпизодов); и БАР неясного генеза (депрессивные и гипоманиакальные симптомы, которые не соответствуют диагностическим критериям ни для одного из вышеупомянутых расстройств) [14].

Маниакальный эпизод. Этот эпизод характеризуется типичной триадой симптомов: повышенное настроение, повышенная двигательная активность и быстрая речь. 90 % тех, кто переживает подобный эпизод, продолжают испытывать повторяющиеся приступы патологического настроения на протяжении всей своей жизни. Настроение при мании приподнятое, его также можно описать как эйфорию, возбуждение, шум, экспансивность и т.д. Такое состояние нестабильно, порог фрустрации у таких пациентов низкий и может быстро перейти в раздражительное настроение, сопровождающееся агрессией и склонностью к конфликтам. Психомоторные навыки маниакаль-

ного пациента ускорены, они беспокойны, им трудно оставаться на одном месте, и из-за субъективного и некритичного общего самочувствия пациенты, испытывающие реальные трудности с передвижением, игнорируют их и тем самым ставят под угрозу свое физическое здоровье. Как правило, желания таких людей обострены, особенно желания сексуального характера. Их потребность во сне снижается настолько, что даже после нескольких часов сна такой пациент утверждает, что он полностью отдохнул. Некоторые не спят по нескольку дней подряд, не снижая своей чрезмерной активности [17, 18].

Гипоманиакальный эпизод. Гипомания — это период постоянного, повышенного или раздражительного настроения. Для него характерны психомоторное беспокойство, напыщенность, логорея, гипосомния, чрезмерное увлечение приятными занятиями с болезненными последствиями. Симптомы менее выражены, чем при мании, и обычно не приводят к серьезным нарушениям на работе и в общественной жизни. Настроение, активность и энергия слегка повышены, сумасшествия нет, и необходимости в госпитализации нет [17].

Депрессивный эпизод. БАР чаще всего начинается с депрессии в 75 % случаев у женщин и в 67 % случаев у мужчин. Депрессия характеризуется плохим настроением, потерей интереса и необоснованным чувством неполноценности, грустью, огорчением, безнадежностью и отчаянием. Тревога, внутреннее беспокойство и приступы паники также распространены. Эта фаза характеризуется ангедонией, то есть снижением способности к получению удовольствия, сопровождающимся потерей интереса к вещам, в которых человек ранее находил досуг или удовольствие; это может привести к деперсонализации и дереализации. Снижен аппетит, либидо и нарушен цикл сна с преобладанием эпизодов бессонницы. Психомоторно такие пациенты медлительны, у них мало спонтанных двигательных навыков и мимики, и большую часть дня они сидят или лежат. У них нет энергии, каждое движение или действие вызывает у них проблемы, и они жалуются на усталость, которой не предшествовали никакие объективные усилия. В крайних случаях их слабая моторика может привести к ступору. Хотя медлительность встречается чаще, некоторые пациенты могут быть психомоторно возбуждены. Мышление и речь замедлены, задержка реакции увеличивается, речь монотонна и тиха. До 15–20 % пациентов, получающих неадекватное лечение, совершают самоубийства [15–18].

Смешанный эпизод. В клинической картине преобладает быстрое чередование маниакальных, гипоманиакальных и депрессивных симптомов. В анамнезе имеется информация по крайней мере об одном маниакальном / гипоманиакальном эпизоде. Хотя типичные формы БАР состоят

из маниакальных и депрессивных эпизодов, чередующихся с периодами нормального настроения или ремиссии между ними, относительно редко маниакальные и депрессивные симптомы чередуются изо дня в день или даже от часа к часу [14].

Важной особенностью БАР является высокая коморбидность: более половины пациентов страдают психотическими симптомами, а две трети — другими психическими расстройствами, в частности злоупотреблением ПАВ и тревожными расстройствами. Панические состояния при БАР могут удлинять фазы заболевания. Также отмечается высокая плюрипатология с соматическими расстройствами, такими как сердечно-сосудистые заболевания, диабет и ожирение, что в сочетании с недостатком мотивации к самопомощи ухудшает прогноз и повышает смертность.

ДИАГНОСТИКА

Из-за нескольких факторов, таких как частота возникновения депрессивных эпизодов, изменчивое поведение при обращении за помощью во время гипоманиакальных эпизодов, совпадение симптомов с другими состояниями и высокий уровень сопутствующей патологии, точная и своевременная идентификация БАР часто остается труднодостижимой.

Наиболее распространенным ошибочным диагнозом является тяжелое депрессивное расстройство. В целом, пациенты чаще обращаются за помощью при лечении симптомов депрессии и могут не вспоминать о периодах гипомании или не считать их патологическими. Клинические особенности депрессивных эпизодов БАР отличаются от классических проявлений депрессии: более раннее начало первого депрессивного эпизода (до 25 лет); часто повторяющиеся депрессивные эпизоды (≥ 5 эпизодов); наличие в семейном анамнезе БАР; психотические симптомы; психомоторное возбуждение; атипичные депрессивные симптомы, такие как гиперсомния, гиперфагия и свинцовая тяжесть в теле; послеродовая депрессия и психоз; попытки суицидальных действий в прошлом; а также маниакальные симптомы, вызванные приемом антидепрессантов. К другим распространенным ошибочным диагнозам относятся тревожные расстройства, первичные психотические расстройства, такие как шизофрения, расстройства личности и расстройства настроения, связанные с употреблением ПАВ [3, 6, 8].

Помимо недостаточной диагностики, в некоторых случаях может иметь место и ошибочная диагностика БАР, отчасти из-за того, что симптомы пересекаются с симптомами других заболеваний, таких как пограничное расстройство личности, расстройства, связанные с употреблением ПАВ,

и синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).

У многих людей с БАР есть одно или несколько сопутствующих психических расстройств, что может усложнять постановку диагноза [3, 8].

В клинических рекомендациях РФ предлагают консультацию врача-психиатра с проведением необходимых мероприятий по выявлению симптомов депрессии, мании или смешанных состояний в психическом статусе с помощью скрининга на наличие гипомании (HCL-32 или HCL-33). Клиницистам также важно в сборе анамнеза уточнять у пациента наличие суицидальных мыслей и оценивать риск их возникновения. Самоубийство является одной из ведущих причин смерти при БАР, при этом примерно 6–7 % выявленных пациентов с БАР умирают в результате самоубийства; таким образом, риск самоубийства при БАР существенно выше, чем среди населения в целом (10,7 на 100 000 в год). Поэтому в обязательном порядке необходимо обследование с использованием Колумбийской шкалы суицидального риска с целью выявления факторов риска суицида [1].

ЛЕЧЕНИЕ

Фармакологическое лечение маниакальных эпизодов (см. приложение 1)

Приблизительно 50 % пациентов отреагируют на монотерапию значительным улучшением маниакальных симптомов в течение 3–4 недель. Литий, кветиапин, дивалпрокс, азенапин, арипипразол, палиперидон, рисперидон и карипразин рекомендуются в качестве вариантов лечения первой линии. В целом, эти лекарственные средства показывают значительную эффективность.

Карбамазепин, оланзапин, zipразидон и галоперидол также имеют уровень доказательств эффективности 1, но они понижены до вариантов второй линии из-за рисков, связанных с безопасностью / переносимостью этих препаратов.

Комбинированная терапия с атипичными антипсихотиками кветиапином, арипипразолом, рисперидоном или азенапином и литием или дивалпроксом также рекомендуется в качестве вариантов лечения первой линии с большей эффективностью, чем монотерапия литием или дивалпроксом по отдельности, особенно у пациентов с более высокой степенью тяжести.

В целом, комбинированная терапия предпочтительнее монотерапии антидепрессантами, поскольку клинические испытания показывают, что в среднем на 20 % больше пациентов отреагируют на комбинированную терапию. Хотя также имеются доказательства уровня 1 для комбинированной терапии оланзапином по сравнению с монотерапией оланзапином. Стоит учитывать, что такой тип терапии связан с большим количеством

побочных эффектов, чем использование одного лекарственного средства.

Учитывая, что почти все антиманиакальные препараты обладают эффектом плацебо в течение 1 недели, ожидается, что некоторый терапевтический ответ от антиманиакальных препаратов будет получен в течение 1–2 недель. Если в течение 2 недель не наблюдается ответа от терапевтических доз антиманиакальных препаратов и исключены другие факторы, способствующие отсутствию ответа, следует рассмотреть стратегии переключения или добавления.

Поскольку существует несколько препаратов первой линии с существенными данными об эффективности и относительной безопасности и переносимости, использование препаратов второй и третьей линии рекомендуется только после безуспешных испытаний нескольких стратегий первой линии. Оланзапин, который находится на самом высоком месте в иерархии среди препаратов второй линии, должен быть первым выбором, прежде чем переходить к более низкому препарату по списку. Препараты третьей линии следует использовать только в том случае, если пациент не отреагировал на адекватные испытания со всеми препаратами первой и второй линии по отдельности и в комбинации [1, 3, 5, 8].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИПОМАНИЙ

Лечение БАР II-го типа изучено недостаточно по сравнению с БАР I-го типа. Относительная нехватка крупных, методологически обоснованных клинических исследований в области БАР II создает трудности при разработке рекомендаций, основанных на фактических данных. Общие принципы оценки маниакального синдрома применимы и к гипомании. К сожалению, многие стандартные препараты для лечения мании, в том числе литий и большинство атипичных нейролептиков, не изучались при гипомании. Клинический опыт показывает, что все препараты, применяемые при маниакальных расстройствах, эффективны и при гипомании [5].

Фармакологическое лечение острой биполярной депрессии (см. приложение 2)

Кветиапин, литий, ламотриджин и луразидон рекомендуются в качестве препаратов первой линии с доказанной эффективностью в качестве монотерапии. Луразидон и ламотриджин также рекомендуются в качестве дополнительных методов лечения первой линии.

Клиницистам рекомендуется назначать эти препараты в соответствующих дозах в течение длительного периода времени, прежде чем делать вывод об их неэффективности. Клинические испытания показали, что нет разницы в эффектив-

ности между дозами кветиапина 300 мг и 600 мг в день. Более низкие дозы кветиапина не изучались в клинических испытаниях при биполярной депрессии. Поэтому клиницистам рекомендуется назначать кветиапин в дозе 300 мг в день. Что касается лития, следует поддерживать его уровень в сыворотке крови в диапазоне от 0,8 до 1,2 мэкв/л, а для ламотриджина целевой показатель должен составлять минимум 200 мг в день.

При определении того, следует ли заменить препарат или добавить к текущему лечению другой препарат первой линии, необходимо понимать эффективность каждого из них в контексте всех целей лечения БАР. Часто бывает так, что препарат выбирается для достижения нескольких целей; например, литий может быть добавлен для лечения острой депрессии с целью усиления профилактики маниакальных состояний. В этом случае, если литий неэффективен для лечения острой биполярной депрессии у конкретного пациента, но при этом используется в долгосрочной перспективе для профилактики маниакальных состояний, то следующим этапом лечения острой биполярной депрессии должно стать «дополнительное» вмешательство.

У пациентов, которые недостаточно хорошо реагируют на препараты первой линии, монотерапия дивалпроэксом включается в качестве препарата второй линии.

В качестве дополнительной терапии второй линии также можно рассмотреть применение антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или бупропиона) в сочетании с литием / дивалпроэксом или атипичным нейролептиком.

Электросудорожная терапия также является методом лечения второй линии и должна рассматриваться в первую очередь для пациентов, устойчивых к другим методам лечения, а также для тех, кому требуется быстрый ответ на лечение, например, для пациентов с тяжёлой депрессией с риском суицида, кататонией или психотической депрессией, а также для тех, кому требуется быстрое реагирование для медицинской стабилизации. Комбинация оланзапина и флуоксетина эффективна и также рекомендуется в качестве варианта второй линии. С 1 января 2025 года в России планируют ввести в практику применение электросудорожной терапии в рамках обновлённых клинических рекомендаций Минздрава по лечению специфических расстройств личности.

У пациентов, не реагирующих на несколько препаратов первой и второй линии, в качестве лечения третьей линии можно использовать монотерапию карбамазепином или оланзапином. Средства, которые могут применяться дополнительно, включают аripипразол, армодафинил, аzenапин, левотироксин, модафинил и прамипексол, нацеленные на левую или правую

дорсолатеральную префронтальную кору также могут использоваться в дополнение к медикаментозному лечению. Армодафинил и модафинил запрещены к использованию в РФ с 2012 года в связи с тем, что их влияние на мозг не изучено. Другие классы антидепрессантов, такие как ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина и ингибиторы моноаминоксидазы, могут использоваться в качестве дополнительной терапии, но в таких ситуациях врачам необходимо обеспечить адекватную профилактику маниакальных состояний, поскольку они в большей степени, чем другие антидепрессанты, вызывают маниакальные состояния и дестабилизацию настроения.

Общие принципы оценки депрессии у пациентов с БАР I применимы и к пациентам с БАР II. Кветиапин — единственный препарат первой линии для лечения депрессии при БАР II-го типа. В качестве препаратов второй линии используются литий, в идеале при уровне в сыворотке крови 0,8–1,2 мэкв/л, а также антидепрессанты сертралин и венлафаксин в основном для пациентов с чистой (несмешанной) депрессией. Ламотриджин также рекомендуется в качестве препарата второй линии, несмотря на противоречивые данные. Электросудорожная терапия также может рассматриваться как препарат второй линии и является хорошим вариантом, особенно для пациентов, резистентных к лечению, и для тех, кому требуется быстрый эффект. Варианты третьей линии включают монотерапию дивалпроексом, флуоксетином (в основном для пациентов с чистой депрессией), транилципромином или зипразидоном (исключительно для пациентов с депрессией и смешанной гипоманией) [1, 5, 8].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БАР: СЕМЕЙНО-ОРИЕНТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ (СОТ)

СОТ предполагает, что результаты лечения БАР могут быть улучшены при поддержке и сотрудничестве членов семьи или близких людей, особенно в семьях, для которых характерны сильные эмоциональные связи. СОТ фокусируется на стилях общения между пациентами и их семьями или супругами с целью улучшения отношений. При острой биполярной депрессии у взрослых интенсивная СОТ (до 30 сеансов, в среднем 14) оказалась более эффективной, чем в контрольной группе, где прошло три сеанса [7]. Учитывая, что изначально СОТ была направлена на факторы, связанные с депрессией, она может обладать специфической антидепрессивной активностью, о чём также свидетельствует снижение частоты рецидивов депрессии в исследованиях по поддержанию ремиссии. Для профилактики рецидивов было проведено четыре значимых рандомизированных клинических

испытаний разной продолжительности, в которых участвовали молодые люди и подростки. В этих исследованиях СОТ продемонстрировала эффективность в снижении частоты рецидивов новых эпизодов депрессии, но не мании. В руководстве CANMAT 2023 года СОТ рекомендуется в качестве дополнительной терапии второй линии для лечения острой биполярной депрессии [5, 8].

Литература

1. Биполярное аффективное расстройство: Клинические рекомендации. Российское общество психиатров, — 2021.
2. Arnold I, Dehning J, Grunze A, Hausmann A. Old Age Bipolar Disorder-Epidemiology, Aetiology and Treatment. Medicina (Kaunas). 2021 Jun 8;57(6):587. doi: 10.3390/medicina57060587. PMID: 34201098; PMCID: PMC8226928.
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5-TR) / American Psychiatric Association, ed. 5th ed., rev. Washington, American Psychiatric Association Publ., 2022.
4. Joslyn C, Hawes DJ, Hunt C, Mitchell PB. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. Bipolar Disord. 2016; 18: 389-403.
5. Kamyar Keramatian, Nellai K Chithra, Lakshmi N Yatham Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults. PMID: 38711351 PMCID: PMC11351064
6. Keramatian K, Pinto JV, Schaffer A, et al. : Clinical and demographic factors associated with delayed diagnosis of bipolar disorder: data from Health Outcomes and Patient Evaluations in Bipolar Disorder (HOPE-BD) study. J Affect Disord 2022. ; 296 : 506 — 513
7. Miklowitz DJ, Chung B. Family-focused therapy for bipolar disorder: reflections on 30 years of research. Fam Process. 2016; 55: 483-99.
8. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S, Alda M, MacQueen G, Milev RV, Ravindran A, O'Donovan C, McIntosh D, Lam RW, Vazquez G, Kapczynski F, McIntyre RS, Kozicky J, Kanba S, Lafer B, Suppes T, Calabrese JR, Vieta E, Malhi G, Post RM, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018 Mar;20(2):97-170. doi: 10.1111/bdi.12609. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29536616; PMCID: PMC5947163.
9. Axelson D, Goldstein B, Goldstein T, Monk K, Yu H, Hickey MB, et al. Diagnostic Precursors to Bipolar Disorder in Offspring of Parents With Bipolar Disorder: A Longitudinal Study. Am J Psychiatry. 2015;172(7):638-646. doi:10.1176/appi.ajp.2014.14010035.
10. Frey BN, Andreazza AC, Houenou J, Jamain S, Goldstein BI, Frye MA, et al. Biomarkers in bipolar disorder: a positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force. Aust N Z J Psychiatry. 2013;47(4):32132. doi:10.1177/0004867413478217.
11. The Columbia Bipolar Genetic Study. Bipolar disorder and genetics. Available at <http://bipolar.hs.columbia.edu/disgenet.htm>. Accessed: March 13, 2013.
12. Mohamed, M.A., Elhelbawy, A., Khalid, M. et al. Effects of bipolar disorder on maternal and fetal health during pregnancy: a systematic review. BMC Pregnancy Childbirth 23, 617 (2023).
13. Zila Martinez-Lozada, Children's Hospital of Philadelphia, United States Axel Hutt, Inria Nancy — Grand-Est Research Centre, France. Glutamate: The Master Neurotransmitter and Its Implications in Chronic Stress and Mood Disorders: systematic review 2023. 15:722323. doi: 10.3389/fnhum.2021.722323
14. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. Lancet. 2013; 381: 1663-1671.
15. Dome P, Rihmer Z, Gonda X. Suicide Risk in Bipolar Disorder: A Brief Review. Medicina (Kaunas). 2019; 55: 403.
16. Parial S. Bipolar disorder in women. Indian J Psychiatry. 2015; 57(Suppl 2): S252-263.
17. Kaplan & Sadock's. Synopsis of Psychiatry. Copyright. 2022. Wolters Kluwer.
18. Folnegović Šmalc V, Štrkalj Ivezić S, Bagarić A, Mimica N. Classification and diagnosis of bipolar affective disorder. MEDIX. 2008; 77: 13–18.

Приложение 1

Таблица 1

Иерархический рейтинг терапии первой и второй линии, рекомендуемой для лечения острой мании, по данным CANMAT, 2018 год.

Уровень доказательности по фазам лечения						Рекомендации по выбору лечения				
Поддержание						Острая фаза		Поддержание		
	Острая мания	Профилактика любого приступа плохого настроения	Профилактика мании	Профилактика депрессии	Острая депрессия	Безопасность	Проблемы с переносимостью	Безопасность	Проблемы с переносимостью	Риск депрессивного перехода
Лечение 1 линии: монотерапия										
Литий	A	A	A	A	B	+	+	++	++	-
Кветиапин	A	A	A	A	A	+	++	++	++	-
Дивалпрокс	A	A	C	B	B	-	+	+++ ^c	+	
Азенапин	A	B	B	B	Н.д.	-	+	-	+	-
Арипипразол	A	B	B	Н.д. ^a	Д.н.	-	+	-	+	-
Палиперидон (>6 мг)	A	B	B	Н.д. ^a	Н.д.	-	+	+	++	-
Рisperидон	A	D	D	Н.д.	Н.д.	-	+	+	++	
Карипразин	A	Н.д.	Н.д.	Н.д.	A	-	+	-	-	
Лечение 1 линии: комбинированная терапия										
Кветиапин + Литий / Вальпроат натрия	A	A	A	A	D ^c	+	++	+++ ^e	++	-
Арипипразол + Литий / Вальпроат натрия	B	B	B	Н.д. ^b	D	+	+	++ ^b	++	-
Рisperидон + Литий / Вальпроат натрия	A	D	D	Н.д.	D	+	++	+++ ^e	++	-
Азенапин + Литий / Вальпроат натрия	B	D	D	Н.д.	D	+	+	++ ^b	+	-
Лечение 2 линии: комбинированная терапия										
Оланзапин	A	A	A	A	A ^d	+	++	+++	++	-
Карбамазепин	A	B	B	B	C	++	+	++ ^b	++	-
Оланзапин + Литий / Вальпроат натрия	A	D	D	D	Н.д.	+	++	+++ ^e	++	-
Литий + Вальпроат натрия	C	C	C	Н.д.	Н.д.	+	++	++	++	-
Зипрасидон	A	D	D	Н.д.	Д.н.	++	++	++	+	-
Галаперидол	A	Н.д.	D	Д.н.	Н.д.	+	++	+++	++	++
ЭСТ	C	D	D	D	D	+	++	+	++	-

Значения: A — доказательства 1 уровня, B — доказательства 2 уровня, C — доказательства 3 уровня, D — доказательства 4 уровня, Д.н. — доказана неэффективность, Н.д. — нет доказательств; ^a — ограниченное влияние на выбор метода лечения, + — незначительное влияние на выбор лечения, ++ — умеренное влияние на выбор лечения, +++ — значительное влияние на выбор лечения; ^b — хотя монотерапия в иерархии перечислена выше комбинированной терапии, комбинированная терапия может быть указана в качестве предпочтительного выбора у пациентов с частичным ответом на монотерапию в анамнезе, а также у пациентов с психотической манией или в ситуациях, когда желателен быстрый ответ; ^c — не отличался от плацебо у пациентов с индексной манией; исследования по индексной депрессии не проводилось; ^d — никаких контролируемых исследований; однако клинический опыт показывает, что это полезная стратегия; ^e — не отличался от плацебо по основным симптомам депрессии; ^f — вальпроат и карбамазепин следует применять с осторожностью женщинам в репродуктивном возрасте.

Приложение 2

Таблица 2

Иерархический рейтинг методов лечения первой и второй линии, рекомендуемых для лечения острой биполярной депрессии I типа, по данным CANMAT, 2018 год

Уровень доказательности по фазам лечения					Рекомендации по выбору лечения					
Поддержание					Острая фаза			Поддержание		
	Острая депрессия	Профилактика любого приступа плохого настроения	Профилактика депрессии	Профилактика мании	Острая мания	Безопасность	Проблемы с переносимостью	Безопасность	Проблемы с переносимостью	Риск маниакального/Гипоманиакального перехода
Лечение 1 линии										
Кветиапин	A	A	A	A	A	+	++	++	++	-
Луразидон + Литий / Вальпроат натрия	A	C ^a	C ^b	D ^c	Н.д.	+	++	++ ^d	++	-
Лития карбонат	B	A	A	A	A	+	+	++	++	-
Ламотриджин	B	A	A	B	Д.н.	++	-	-	-	-
Лурасидон	B	D	D	D	Н.д.	-	+	-	+	-
Лечение 2 линии										
Вальпроат натрия	B	A	B	C	A	-	+	++ ^d	+	-
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина / Бупропион	A	Н.д.	D	Н.д.	Н.д.	-	+	-	+	+
Электросудорожная терапия	D	D	D	D	C	+	++	+	++	-
Карипразин	A	Н.д.	Н.д.	Н.д.	A	-	+	-	-	-
Оланзапин-флуоксетин	B	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	+	++	+++	+	+

Значения: А — доказательства 1 уровня, В — доказательства 2 уровня, С — доказательства 3 уровня, D — доказательства 4 уровня, Д.н. — доказана неэффективность, Н.д. — нет доказательств; “-” — ограниченное влияние на выбор метода лечения, + — незначительное влияние на выбор лечения, ++ — умеренное влияние на выбор лечения, +++ — значительное влияние на выбор лечения; ^a — тенденция к превосходству по основному показателю эффективности, отсюда и более низкий рейтинг; ^b — эффективен у тех, кто страдает от первого приступа депрессии; ^c — отрицательные результаты исследования, вероятно, связаны с методологическими проблемами; ^d — вальпроат и карбамазепин следует применять с осторожностью женщинам в репродуктивном возрасте.