

РУКОВОДСТВО ПО ТЕРАПИИ БИПОЛЯРНОГО РАССТРОЙСТВА (обновление 2013 года). Совместная разработка Канадской сети по лечению расстройств настроения и тревоги и Международного общества биполярного расстройства¹

**Л.Н. Йасем, С.Х. Кеннеди, С.В. Пэрих, А. Шаффер, С. Бьюли, М. Алда,
К. О'Донован, Дж. МакКвин, Р.С. МакИнтире, В. Шарма, А. Ревиндрен,
Л.Т. Янг, Р. Милев, Д.Дж. Бонд, Б.Н. Фрей, Б.И. Голдштейн, Б. Лафер,
Б. Бирмахер, К. Хэ, В.А. Нолен, М. Берк**

Канада, Бразилия, США, Корея, Нидерланды, Австралия

В 2005 году канадская сеть по лечению расстройств настроения и тревожных расстройств (CANMAT) опубликовала руководство по терапии биполярного расстройства (БР) [37]; в дальнейшем были сделаны ряд обновлений: в 2007 [38] и в 2009 годах [39]. Данное обновление является третьим и выполнено, как и предшествующее, в сотрудничестве с Международным обществом биполярного расстройства.

Во введении авторы подчеркивают, что доказательная база данного руководства ограничена имеющимися в научной литературе публикациями. Например, указывается, что патентованные препараты имеют более широкую доказательную базу, но на дизайн этих исследований может оказывать влияние стремление спонсора получить одобрение регуляторных органов. С другой стороны, генерические препараты зачастую не в такой степени изучены, что необходимо учитывать при определении их места в алгоритме лечения. И, наконец, авторы подчеркивают, что недостаток доказательств для отдельного препарата не означает его неэффективность. Клиницист должен основываться на тщательном анализе соотношения пользы и риска для каждой отдельной клинической ситуации.

В обосновывающей части руководства авторы приводят ряд эпидемиологических данных. В част-

ности, указывается, что по результатам исследования 61 392 человек из 9 стран Северной и Южной Америки, Европы и Азии болезненность на протяжении жизни составляет 0,6% для биполярного расстройства I типа, 0,4% для биполярного расстройства II типа и 1,4% для подпорогового БР [22]. Однако между странами выявлены значительные колебания в показателях: от 0 до 1% для БР I; от 0 до 1,1% для БР II и от 0,1 до 2,4% для подпорогового БР.

Согласно данным мета-анализа [26], суицидальный риск на протяжении жизни составляет 36,3% для БР I и 32,4% для БР II. Уровень завершенных суицидов (n=4 360) достигает 0,014 на 100 человеко-лет [9]. Абсолютный риск суицида выше для мужчин с биполярной депрессией – БД (7,8%) по сравнению с другими психическими расстройствами; для женщин он находится на втором месте (4,8%) после шизофрении (4,9%) [25].

В крупном двухлетнем лонгитудинальном исследовании (n=2 289) выявлен высокий уровень трудовой дезадаптации пациентов с БР: 69% случаев на начальном этапе исследования и 41% – при его завершении [27]. Только 1/3 пациентов с БР работали на полную ставку [21].

В каждом третьем случае отмечался смешанный эпизод, что было связано с более низкой вероятностью выздоровления и более высоким уровнем использования антидепрессантов по сравнению с «чистой» манией в катамнестическом наблюдении [3]. Катамнез 53 больных с первым эпизодом мании выявил в течение года наблюдения развитие аффективной симптоматики в более чем половине случаев (в среднем время до момента появления расстройств составило 7,9 мес.) [36]. Средняя

¹ Расширенный реферат статьи Yatham L.N., Kennedy S.H., Parikh S.V., Schaffer A., Beaulieu S., Alda M., O'Donovan C., MacQueen G., McIntyre R.S., Sharma V., Ravindran A., Young L.T., Milev R., Bond D.J., Frey B.N., Goldstein B.I., Lafer B., Birmaher B., Ha K., Nolen W.A., Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013 // Bipolar Disorder. 2013. Vol. 15. P. 1–44.



Рис. 1. Алгоритм лечения острой мании

длительность эпизода БР I при лонгитудинальном анализе 219 больных на протяжении 25 лет составляла 13 недель [33].

Авторы подчеркивают, что БР, являясь хроническим заболеванием, требует длительного мультидисциплинарного лечения. В частности, указывается на значительные преимущества присоединения к фармакотерапии психосоциальных вмешательств: групповой психообразовательной работы, когнитивно-поведенческой терапии (CBT), интерперсональной и социально «ритмирующей» терапии (interpersonal and social rhythm therapy – IPSRT). Рекомендуется также работа с семьями больных.

Несмотря на то, что при купировании острого маниакального состояния могут возникнуть проблемы, связанные с поведением пациента и нарушением его терапевтического альянса с врачом, тем не менее, рекомендуется начинать лечение с таблетированных форм препаратов, которые, как указывается, эффективны в той же степени, как и внутримышечные инъекции [8, 11]. Последние используются в случаях, когда пероральная терапия не может быть назначена.

В качестве лечения «первой линии» для купирования острого возбуждения рекомендуются таблетированные атипичные антипсихотики (АА). При отказе от перорального приема назначаются внутримышечные формы АА или комбинация внутримышечного галоперидола и бензодиазепинов. В целом, бензодиазепины рекомендуется использовать не в качестве монотерапии, а скорее для дополнения с целью седации агитированных больных. Новые данные касаются использования внутривенного введения вальпроата натрия и орального дивалпрокса¹ длительного высвобождения [10] для быстрого купирования острой мании.

¹ Комплексное соединение вальпроевой кислоты и вальпроата натрия в молярном соотношении 1:1 (ред.).

Алгоритм лечения маниакального состояния представлен на рис. 1.

Таким образом, в качестве терапевтической стратегии «первой линии» лечения острой мании рекомендуется монотерапия литием или дивалпроексом, дивалпроексом длительного высвобождения, оланзапином, рисперидоном, кветиапином, кветиапином длительного высвобождения, арипипразолом, zipрасидоном, азенапином, палипериноном длительного высвобождения; возможно адъюнктивная терапия АА (рисперидон, кветиапин, оланзапин, арипипразол), литием или дивалпроексом.

Монотерапия «второй линии»: карбамазепин, карбамазепин длительного высвобождения, галоперидол, электросудорожная терапия (ЭСТ); комбинированная терапия: литий+дивалпроекс.

«Третья линия»: монотерапия – хлорпромазин, клозапин, окскарбазепин, тамоксифен; комбинированная терапии – литий или дивалпроекс+галоперидол, литий+карбамазепин.

Не рекомендуется: монотерапия габапентином, топираматом, ламотриджином, верапамилом; комбинированная терапия рисперидон+карбамазепин, оланзапин+карбамазепин.

Имеются надежные данные (мета-анализ 4 рандомизированных контролируемых исследований – РКИ), касающиеся использования арипипразола в случаях острой мании с психотическими чертами: величина эффекта по сравнению с плацебо составляла 0,28 для позитивной субшкалы PANSS и 0,24 для субшкалы враждебности [12].

6-недельное РКИ (n=202) продемонстрировало, что добавление к дивалпроексу оланзапина оказывало терапевтическое действие в случаях смешанных состояний, когда монотерапия дивалпроексом оказывалась недостаточно эффективной [13].

Алгоритм терапии депрессии в рамках БР представлен на рис. 2.

Авторы указывают, что эффективность АА для лечения депрессии в рамках биполярного расстройства не является свойством всего класса АА и может различаться для отдельных препаратов. В частности, по данным специально выполненного мета-анализа имеются доказательства улучшения состояния больных, начиная с первой и по шестую неделю терапии, для кветиаина, арипипразола и комбинации оланзапина и СИОЗС, однако для арипипразола было отмечено редуцирование терапевтического эффекта на 7 и 8 неделях лечения [7].

Рекомендации в отношении препаратов «первой линии» для лечения депрессии в рамках биполярного расстройства I типа допускают как монотерапию, так и комбинированное лечение несколькими лекарственными средствами. В качестве монотерапии рассматриваются литий, ламотриджин, кветиапин и кветиапин длительного высвобождения. Комбинированная терапия: литий или дивалпрокс+селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), оланзапин+СИОЗС, литий+дивалпрокс, литий или дивалпрокс+бупропион.

«Вторая линия» предполагает использование дивалпрокса или луразидона, а в качестве комбинированной терапии – кветиапин+СИОЗС, литий

или дивалпрокс+ламотриджин, литий или дивалпрокс+луразидон.

«Третья линия»: карбамазепин, оланзапин, ЭСТ, комбинированное лечение – литий+карбамазепин, литий или дивалпрокс+венлафаксин, литий+ингибиторы моноаминоксидазы, литий или дивалпрокс или АА+трициклический антидепрессант, литий или дивалпрокс или карбамазепин+СИОЗС+ламотриджин, кветиапин+ламотриджин.

Не рекомендуется: монотерапия габапентином, арипипразолом, зипрасидоном, а также присоединение к лечению зипрасидона.

Авторы также обсуждают роль антидепрессантов (АД) при лечении биполярной депрессии, подчеркивая, что они до настоящего времени являются наиболее распространенными препаратами, используемыми в подобных случаях [4, 30]. Имеющиеся в этом отношении доказательные исследования демонстрируют неоднозначные результаты. Однако последний к моменту написания данных рекомендаций мета-анализ выявил сильную тенденцию ($p=0,06$) в отношении преимуществ антидепрессантов по сравнению с плацебо без увеличения риска инверсии аффекта при купировании депрессивной симптоматики у больных с БР [32]. При этом

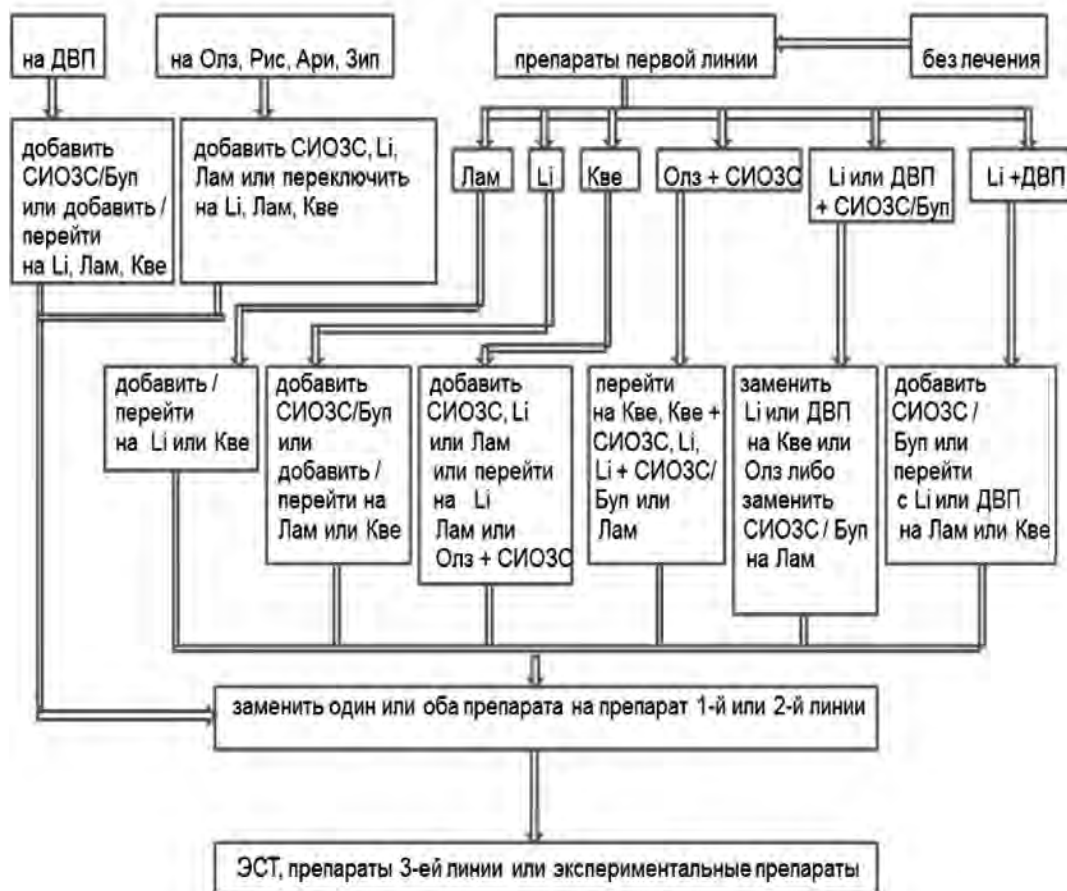


Рис. 2. Алгоритм лечения биполярной депрессии

Примечания: ДВП – дивалпрокс, Li – литий, Лам – ламотриджин, Кве – кветиапин, Олз – оланзапин, Рис – рисперидон, Ари – арипипразол, Зип – зипрасидон, Буп – бупропион, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

наиболее негативные данные касаются использования пароксетина [20, 24, 31], хотя при униполярной депрессии препарат превосходит ряд других антидепрессантов [5]. Риск инверсии аффекта снижается при комбинации современных антидепрессантов с нормотимиками или АА.

Учитывая высказанные соображения, авторы предлагают следующие рекомендации для использования антидепрессантов при биполярной депрессии: 1) СИОЗС (кроме пароксетина) и бупропион могут использоваться как препараты первой линии в комбинации с нормотимиками при условии постепенной отмены АД после 6–8 недель ремиссии депрессивной симптоматики; 2) трициклические антидепрессанты и венлафаксин [15, 35] не рекомендуются к использованию; 3) антидепрессанты не должны применяться для лечения текущего смешанного эпизода или у пациентов с анамнезом быстрых циклов; 4) не рекомендуется монотерапия антидепрессантами.

Для поддерживающей терапии БР авторы предлагают следующие рекомендации. К препаратам «первой линии» относятся: литий, ламотриджин (ограниченная эффективность в отношении предупреждения мании), дивалпрокс, оланзапин, кветиапин¹, инъекции рисперидона пролонгированного действия, арипипразол. В качестве монотерапии «второй линии» предлагается использовать карбамазепин и палиперидон длительного высвобождения. Комбинированная терапия «второй линии»: литий+дивалпрокс, литий+карбамазепин, литий или дивалпрокс+оланзапин, литий+рисперидон, литий+ламотриджин, оланзапин+флуоксетин. И, наконец, третья линия поддерживающей терапии БР предполагает назначение монотерапии азенапином или присоединение к лечению фенитоина, клозапина, омега-3-жирных кислот, габапентина или азенапина, а также проведение ЭСТ. Не рекомендуется монотерапия габапентином, топираматом или антидепрессантами, а также присоединение к лечению флупентиксола.

Преобладание в структуре биполярного расстройства II типа депрессивной симптоматики определяет недостаток исследований, касающихся лечения гипоманиакальных состояний у этой группы больных. В частности, в ряде исследований показана эффективность кветиапина [19], рисперидона [34] и дивалпрокса длительного высвобождения [18] в случаях гипомании и легкой мании у пациентов с БР II. При этом авторы указывают, что хотя на основе имеющихся данных трудно сформулировать доказательные рекомендации по терапии подобных расстройств, тактика ведения таких больных, в целом, соответствует подходам к лечению развернутых маниакальных состояний.

¹В России для «профилактики рецидивов биполярных расстройств у пациентов с предшествующей эффективной терапией кветиапином маниакальных или депрессивных эпизодов в структуре биполярного расстройства» зарегистрирован кветиапин длительного высвобождения (*ред.*).

Для лечения депрессии в рамках БР II в качестве препаратов «первой линии» предлагается кветиапин и кветиапин длительного высвобождения. «Вторая линия»: литий; ламотриджин; литий или дивалпрокс+антидепрессант; литий+дивалпрокс; АА+антидепрессант. «Третья линия»: монотерапия антидепрессантами (преимущественно для случаев с редкими гипоманиями); переход на другой антидепрессант; кветиапин+ламотриджин; присоединение ЭСТ; присоединение N-ацетилцистеина; присоединение трийодтиронина. При этом подчеркивается, что в структуре депрессивных расстройств у больных БР II нередко обнаруживается гипоманиакальная симптоматика, и антидепрессанты в этих случаях не должны назначаться. Для купирования психотической симптоматики у депрессивных пациентов с БР II рекомендуется использование АА (в частности кветиапина) как монотерапии или в комбинации с нормотимиками.

Для поддерживающей терапии БР II в качестве препаратов первой линии рекомендуется литий, ламотриджин или кветиапин. Вторая линия терапии включает дивалпрокс; литий или дивалпрокс или АА+антидепрессант; адъюнктивная терапия кветиапином; адъюнктивная терапия ламотриджином; комбинация двух препаратов из следующих – литий, дивалпрокс или АА. Третья линия лечения: карбамазепин, окскарбазепин, АА, ЭСТ, флуоксетин. Не рекомендуется габапентин.

Особое внимание в руководстве уделено «специальным категориям пациентов». В частности, подробно рассматриваются особенности применения психотропных средств в период беременности и лактации. Эта проблема является особо актуальной в связи с тем, что, согласно имеющимся популяционным данным, минимальная вероятность обращения за психиатрической помощью отмечается во время беременности, а максимальная – на 10–19 день послеродового периода, особенно при наличии в анамнезе БР; 27% женщин с БР обращаются к психиатру в течение 1 года после родов [23].

При рассмотрении подходов к лечению женщин с БР в период беременности и лактации авторы ссылаются на рекомендации Американского конгресса акушеров и гинекологов (the American Congress of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) [1], а также делают ссылку на информацию на сайте <http://www.Motherisk.org>. Указывается, что в случаях принятия решения о необходимости проведения терапии в первый триместр беременности должен быть тщательно оценен тератогенный риск в сравнении с потенциальными негативными последствиями нелеченного аффективного эпизода. При необходимости терапия может быть назначена во 2 и 3 триместрах беременности.

Транквилизаторы (алпразолам, хлордиазепоксид, клоназепам, диазепам, лоразепам, оксазепам) рассматриваются как препараты с имеющимися доказа-

тельствами риска использования в период беременности (категория D) и умеренной безопасностью в период кормления грудью (категория L3). Бензодиазепины для лечения бессонницы (эстазолам, флуразепам, квазепам, темазепам, триазолам) противопоказаны в период беременности, однако во время кормления грудью относятся к категории L3. В то же время, небензодиазепиновые транквилизаторы и снотворные средства рассматриваются как менее тератогенные: буспирон и золпидем относятся к категории B (нет доказательства риска применения у людей); хлоралгидрат и залеплон – к категории C (риск не может быть исключен); в период лактации данная группа препаратов отнесена к категории L3, за исключением залеплона (безопасен – L2).

Стабилизаторы настроения (литий, вальпроевая кислота, карбамазепин) рассматриваются как достаточно тератогенные агенты (категория D), за исключением ламотриджина (категория C); в период лактации – вальпроевая кислота и карбамазепин – L2, ламотриджин – L3, литий – L4 (возможность негативного влияния). В случаях использования лития, концентрация его содержания в крови должна отслеживаться особенно тщательно в связи с возможностью в период беременности колебаний данного показателя.

Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, нортриптилин, доксефин, дезипрамин) в период беременности отнесены к категории C, за исключением мапротилина (категория B). Во время кормления грудью они считаются достаточно безопасными средствами (L2), кроме мапротилина (L3) и особенно доксефина (противопоказан – L5). При применении в гестационный период СИОЗС (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, сертралин) риск «не может быть исключен» (категория C), а для пароксетина – считается доказанным (категория D). Во время кормления грудью флувоксамин, пароксетин и сертралин считаются безопасными (категория L2); флуоксетин в неонатальный период отнесен к категории L3, однако у грудных детей более старшего возраста рассматривается как безопасный препарат (L2). Циталопрам и эсциталопрам отнесены к категории L3.

Для дулоксетина, миртазапина, тразодона и венлафаксина в период беременности риск «не может быть исключен» (категория C), но для бупропиона доказательства риска отсутствуют (категория B). В период лактации тразодон отнесен к категории L2, бупропион, миртазапин и венлафаксин – L3, а для дулоксетина данные отсутствуют.

Использование традиционных антипсихотиков (хлорпромазина, флуфеназина, галоперидола, локсапина, перфеназина, пимозиды, тиоридазина, трифлу-

операзина) в период беременности отнесено к категории C. Галоперидол считается безопасным при его использовании в период кормления грудью (L2); хлорпромазин и флуфеназин – «умеренно надежны»; для локсапина, пимозиды, тиоридазина и трифлуоперазина определена «возможность негативного влияния» (L4).

Атипичные антипсихотики (арипипразол, zipридон, кветиапин, оланзапин, рисперидон) рассматриваются как препараты, для которых тератогенный риск не может быть исключен (категория C); для клозапина – он не выявлен (категория B). В период лактации безопасным считается оланзапин (L2); для аripипразола, клозапина и рисперидона определен умеренный уровень безопасности (L3); для кветиапина и zipрасидона указывается на «возможность негативного влияния» (L4).

Авторы дают краткий обзор терапии БР у детей и подростков, для более подробной информации отсылая читателя к соответствующему руководству [2, 17]. В США для терапии маниакальных и смешанных эпизодов у этой категории пациентов одобрен кветиапин. Имея в виду потенциальный риск осложнений, в качестве препаратов второй линии одобрены оланзапин и zipрасидон [14]. Мета-анализ, включающий 1 609 «педиатрических» психиатрических пациентов, продемонстрировал эффективность купирования маниакальных состояний с использованием атипичных антипсихотиков и стабилизаторов настроения по сравнению с плацебо, причем величина эффекта была выше у АА (0,65 и 0,20 соответственно) [6].

При описании тактики ведения пациентов пожилого возраста с БР авторы указывают на очевидно недостаточное количество исследований в этом отношении. Имеющиеся данные указывают на эффективность кветиапина при купировании маниакальных состояний у больных старше 55 лет [28] и ламотриджина в качестве адъювантной терапии биполярной депрессии у пациентов 60 лет и старше [29].

В заключение, авторы указывают, что в данной версии рекомендаций сохраняется общая концепция подходов к терапии БР с добавлением появившихся за последнее время новых данных. Тактика ведения больных с БР подразумевает, в первую очередь, использование препаратов первой линии. В случае неэффективности, рекомендуется назначение других препаратов первой линии, и только в дальнейшем переход на лекарственные средства второй линии. Аналогичный подход предлагается и при переходе к третьей линии лечения. Не следует забывать также о присоединении психосоциальных лечебно-реабилитационных вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 111. P. 1001–1020.
2. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter on the use of psychotropic medication in children and adolescents // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2009. Vol. 48. P. 961–973.

3. Azorin J.M., Aubrun E., Bertsch J., Reed C., Gerard S., Lukaszewicz M. Mixed states vs. pure mania in the French sample of the EMBLEM study: results at baseline and 24 months – European mania in bipolar longitudinal evaluation of medication // *BMC Psychiatry*. 2009. Vol. 9. P. 33.
4. Baldessarini R.J., Leahy L., Arcona S., Gause D., Zhang W., Hennen J. Patterns of psychotropic drug prescription for U.S. patients with diagnoses of bipolar disorders // *Psychiatr. Serv.* 2007. Vol. 58. P. 85–91.
5. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet*. 2009. Vol. 373. P. 746–758.
6. Correll C.U., Sheridan E.M., DelBello M.P. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials // *Bipolar Disord.* 2010. Vol. 12. P. 116–141.
7. Cruz N., Sanchez-Moreno J., Torres F., Goikolea J.M., Valenti M., Vieta E. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a metaanalysis // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010. Vol. 13. P. 5–14.
8. Currier G.W., Chou J.C., Feifel D. et al. Acute treatment of psychotic agitation: a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam // *J. Clin. Psychiatry*. 2004. Vol. 65. P. 386–394.
9. Dennehy E.B., Marangell L.B., Allen M.H., Chessick C., Wisniewski S.R., Thase M.E. Suicide and suicide attempts in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) // *J. Affect. Disord.* 2011. Vol. 133. P. 423–427.
10. Feifel D., Galangue B., Macdonald K. et al. A naturalistic, single-blind comparison of rapid dose administration of divalproex ER versus quetiapine in patients with acute bipolar mania // *Innov. Clin. Neurosci.* 2011. Vol. 8. P. 29–35.
11. Foster S., Kessel J., Berman M., Simpson G. Efficacy of lorazepam and haloperidol for rapid tranquilization in a psychiatric emergency room setting // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1997. Vol. 12. P. 175–179.
12. Fountoulakis K.N., Gonda X., Vieta E., Schmidt F. Treatment of psychotic symptoms in bipolar disorder with aripiprazole monotherapy: a meta-analysis // *Ann. Gen. Psychiatry*. 2009. Vol. 8. P. 27.
13. Houston J.P., Tohen M., Degenhardt E.K., Jamal H.H., Liu L.L., Ketter T.A. Olanzapine-divalproex combination versus divalproex monotherapy in the treatment of bipolar mixed episodes: a double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Psychiatry*. 2009. Vol. 70. P. 1540–1547.
14. Kuehn B.M. FDA panel OKs 3 antipsychotic drugs for pediatric use, cautions against overuse // *JAMA*. 2009. Vol. 302. P. 833–834.
15. Leverich G.S., Altshuler L.L., Frye M.A. et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163. P. 232–239.
16. Lobban F., Taylor L., Chandler C. et al. Enhanced relapse prevention for bipolar disorder by community mental health teams: cluster feasibility randomised trial // *Br. J. Psychiatry*. 2010. Vol. 196. P. 59–63.
17. McClellan J., Kowatch R., Findling R.L. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2007. Vol. 46. P. 107–125.
18. McElroy S.L., Martens B.E., Creech R.S. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of divalproex extended release loading monotherapy in ambulatory bipolar spectrum disorder patients with moderate-to-severe hypomania or mild mania // *J. Clin. Psychiatry*. 2010. Vol. 71. P. 557–565.
19. McElroy S.L., Martens B.E., Winstanley E.L., Creech R., Malhotra S., Keck P.E. Jr. Placebo-controlled study of quetiapine monotherapy in ambulatory bipolar spectrum disorder with moderate-to-severe hypomania or mild mania // *J. Affect. Disord.* 2010. Vol. 124. P. 157–163.
20. McElroy S.L., Weisler R.H., Chang W. et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II) // *J. Clin. Psychiatry*. 2010. Vol. 71. P. 163–174.
21. McIntyre R.S. Understanding needs, interactions, treatment, and expectations among individuals affected by bipolar disorder or schizophrenia: the UNITE global survey // *J. Clin. Psychiatry*. 2009. Vol. 70. Suppl. 3. P. 5–11.
22. Merikangas K.R., Jin R., He J.P. et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2011. Vol. 68. P. 241–251.
23. Munk-Olsen T., Laursen T.M., Mendelson T., Pedersen C.B., Mors O., Mortensen P.B. Risks and predictors of readmission for a mental disorder during the postpartum period // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2009. Vol. 66. P. 189–195.
24. Nemeroff C.B., Evans D.L., Gyulai L. et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression // *Am. J. Psychiatry*. 2001. Vol. 158. P. 906–912.
25. Nordentoft M., Mortensen P.B., Pedersen C.B. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2011. Vol. 68. P. 1058–1064.
26. Novick D.M., Swartz H.A., Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and metaanalysis of the evidence // *Bipolar Disord.* 2010. Vol. 12. P. 1–9.
27. Reed C., Goetz I., Vieta E., Bassi M., Haro J.M. Work impairment in bipolar disorder patients – results from a two-year observational study (EMBLEM) // *Eur. Psychiatry*. 2010. Vol. 25. P. 338–344.
28. Sajatovic M., Calabrese J.R., Mullen J. Quetiapine for the treatment of bipolar mania in older adults // *Bipolar Disord.* 2008. Vol. 10. P. 662–671.
29. Sajatovic M., Gildengers A., Al Jurdi R.K. et al. Multisite, open-label, prospective trial of lamotrigine for geriatric bipolar depression: a preliminary report // *Bipolar Disord.* 2011. Vol. 13. P. 294–302.
30. Schaffer A., Cairney J., Veldhuizen S., Cheung A., Levitt A. Comparison of antidepressant use between subjects with bipolar disorder and major depressive disorder with or without comorbid anxiety // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 68. P. 1785–1792.
31. Shelton R.C., Stahl S.M. Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression // *J. Clin. Psychiatry*. 2004. Vol. 65. P. 1715–1719.
32. Sidor M.M., Macqueen G.M. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Psychiatry*. 2011. Vol. 72. P. 156–167.
33. Solomon D.A., Leon A.C., Coryell W.H. et al. Longitudinal course of bipolar I disorder: duration of mood episodes // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2010. Vol. 67. P. 339–347.
34. Vieta E., Gasto C., Colom F. et al. Role of risperidone in bipolar II: an open 6-month study // *J. Affect. Disord.* 2001. Vol. 67. P. 213–219.
35. Vieta E., Martinez-Aran A., Goikolea J.M. et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers // *J. Clin. Psychiatry*. 2002. Vol. 63. P. 508–512.
36. Yatham L.N., Kauer-Sant’Anna M., Bond D.J., Lam R.W., Torres I. Course and outcome after the first manic episode in patients with bipolar disorder: prospective 12-month data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania project // *Can. J. Psychiatry*. 2009. Vol. 54. P. 105–112.
37. Yatham L.N., Kennedy S.H., O’Donovan C. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies // *Bipolar Disord.* 2005. Vol. 7, Suppl. 3. P. 5–69.
38. Yatham L.N., Kennedy S.H., O’Donovan C. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007 // *Bipolar Disord.* 2006. Vol. 8. P. 721–739.
39. Yatham L.N., Kennedy S.H., Schaffer A. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009 // *Bipolar Disord.* 2009. Vol. 11. P. 225–255.

**РУКОВОДСТВО ПО ТЕРАПИИ БИПОЛЯРНОГО РАССТРОЙСТВА (обновление 2013 года).
Совместная разработка Канадской сети по лечению расстройств настроения и тревоги и
Международного общества биполярного расстройства**

**Л.Н. Йасем, С.Х. Кеннеди, С.В. Пэрих, А. Шаффер, С. Бьюли, М. Алда, К. О’Донован, Дж. Макквин,
Р.С. Макинтире, В. Шарма, А. Ревиндрен, Л.Т. Янг, Р. Милев, Д.Дж. Бонд, Б.Н. Фрей, Б.И. Голдштейн,
Б. Лафер, Б. Бирмахер, К. Хэ, В.А. Нолен, М. Берк**

Канадская сеть по лечению расстройств настроения и тревоги опубликовала руководство по терапии биполярного расстройства в 2005 году с обновлениями в 2007 и 2009 гг. В этом третьем обновлении, разработанном в сотрудничестве с Международным обществом биполярного расстройства, приводятся новые доказательные данные, и оно предназначено для использования совместно с предыдущими публикациями.

Рекомендации для лечения острой мании остались в основном без изменений. В этих случаях первой линией лечения остаются литий, вальпроаты и некоторые атипичные антипсихотики. К монотерапии первой линии добавлены азеналин, палиперидон длительного высвобождения, дивалпрокс длительного высвобождения, а также азеналин как препарат дополняющий предшествующее лечение.

Для лечения биполярной депрессии, в первую очередь, предлагается монотерапия литием, ламотриджином и кветиапином, а также комбинация оланзапина и СИОЗС, лития или дивалпрокса и СИОЗС/бупропиона. Монотерапия луразидоном и комбинация луразидона или ламотриджина с литием или дивалпроксом добавлена в качестве терапии второй линии. Не рекомендуется применение ziprasidona ни в качестве монотерапии, ни как дополнение к существующему лечению.

Для поддерживающей терапии биполярной депрессии в качестве препаратов первой линии по-прежнему предлагаются литий, ламотриджин, вальпроаты, оланзапин, кветиапин, арипипразол, инъекции рисперидона длительного действия и дополнение лечения ziprasidоном. Азенапин как единственный препарат и в комбинации с другими добавлен как выбор третьей линии.

Ключевые слова: биполярная, депрессия, мания, лечение, руководство.

CANADIAN NETWORK FOR MOOD AND ANXIETY TREATMENTS (CANMAT) AND INTERNATIONAL SOCIETY FOR BIPOLAR DISORDERS (ISBD) COLLABORATIVE UPDATE OF CANMAT GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER: UPDATE 2013

L.N. Yatham, S.H. Kennedy, S.V. Parikh, A. Schaffer, S. Beaulieu, M. Alda, C. O'Donovan, G. MacQueen, R.S. McIntyre, V. Sharma, A. Ravindran, L.T. Young, R. Milev, D.J. Bond, B.N. Frey, B.I. Goldstein, B. Lafer, B. Birmaher, K. Ha, W.A. Nolen, M. Berk

The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments published guidelines for the management of bipolar disorder in 2005, with updates in 2007 and 2009. This third update, in conjunction with the International Society for Bipolar Disorders, reviews new evidence and is designed to be used in conjunction with the previous publications.

The recommendations for the management of acute mania remain largely unchanged. Lithium, valproate, and several atypical antipsychotic agents continue to be first-line treatments for acute mania. Monotherapy with asenapine, paliperidone extended release (ER), and divalproex ER, as well as adjunctive asenapine, have been added as first-line options.

For the management of bipolar depression, lithium, lamotrigine, and quetiapine monotherapy, as well as olanzapine plus selective serotonin

reuptake inhibitor (SSRI), and lithium or divalproex plus SSRI/bupropion remain first-line options. Lurasidone monotherapy and the combination of lurasidone or lamotrigine plus lithium or divalproex have been added as a second-line options. Ziprasidone alone or as adjunctive therapy, and adjunctive levetiracetam have been added as not-recommended options for the treatment of bipolar depression.

Lithium, lamotrigine, valproate, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, risperidone long-acting injection, and adjunctive ziprasidone continue to be first-line options for maintenance treatment of bipolar disorder. Asenapine alone or as adjunctive therapy have been added as third-line options.

Key words: bipolar, depression, guidelines, mania, treatment.

Автор для переписки:

Lakshmi N. Yatham, MBBS, FRCPC, MRC Psych (UK) – Department of Psychiatry University of British Columbia, 2255 Wesbrook Mall, Vancouver, BC V6T 2A1, Canada; Fax: 604-822-7922; e-mail: yatham@interchange.ubc.ca