

Клиническая фармакология нормотимиков

Попов М.Ю.

ведущий научный сотрудник отделения
клинико-экспериментальных исследований
новых психотропных средств
НИПНИ имени В.М. Бехтерева

Биполярное расстройство

- Заболеваемость в течение жизни около 1%
- Биполярное расстройство I, II типа
- Сейчас выделяют III тип – гипомании только на фоне терапии антидепрессантами
- Быстрый цикл – не менее 4 эпизодов в течение 12 месяцев

Патофизиология – нарушение функциональной активности нейронов за счет усиления тока ионов через ионные каналы

Биполярное расстройство

тоска,
психическая и
моторная
заторможенность

депрессия

мания

эйфория,
психическая
моторная
активация

однонаправленный нейрохимический метаболизм

разные стадии одного заболевания

устойчивое патологическое состояние с периодически повторяющимся набором симптомов-антагонистов

электрическая активность популяций нейронов определяет развитие психических изменений

Возможное участие медиаторов в патогенезе мании

~~↑ ВАР; ↑ АХ; ↓ ГАМК; ↑ КА~~ → ускоренный темп мышления;
двигательная активность;

~~↑ Сер; ↑ КА; ↓ АХ; ↑ Оп~~ → повышение настроения;
эйфория;

~~↑ ВАР; ↓ Сер; ↑ ДА~~ → гиперсексуальность;
агрессивность;

~~↑ ВАР; ↑ АХ~~ → улучшение памяти;

~~↓ ВАР; ↓ Сер; ↓ КА~~ → повышение аппетита;

~~↓ ВАР; ↑ ДА; ↓ АХ~~ → патологическая
психопродукция;

Нормотимики

Нормализация электрической активности нейронов

- *Препараты лития*
- *Антиконвульсанты*
 - Вальпроат
 - Карбамазепин
 - Ламотриджин
 - Топирамат
 - Габапентин
- *Блокаторы кальциевых каналов*
 - Верапамил, нифедипин (беременность)
- *Атипичные антипсихотики*

Препараты лития

Действие на уровне вторичных посредников
G-белки
Система PI (фосфатидил инозитол)

Показания

- Маниакальные состояния, профилактическое лечение биполярного расстройства
- Шизоаффективное расстройство
- Адъювантная терапия при депрессии
- Адъювантная терапия при резистентной шизофрении

Препараты лития – клиническое применение

- Эффект при мании развивается через 4-6 недель
Резистентность при мании у 20-50% больных;
- Профилактическое действие – не ранее, чем через 2 месяца
- Эффективность при депрессии меньше – полная ремиссия только у 25% пациентов
- Необходимость контроля концентрации
- Необходимость соблюдения водно-солевого режима
- Выраженные побочные эффекты, опасность передозировки, лекарственные взаимодействия, нейротоксичность

Побочные эффекты лития

- Желудочно-кишечный тракт — тошнота, рвота, диарея, анорексия
- Почки — полиурия-полидипсия
- ЦНС — тремор, когнитивные нарушения, судороги
- Эндокринная система — повышение массы тела, гипотиреоз
- Кардиотоксичность — нарушения ЭКГ (изменение зубца Т, редко - аритмии)
- Кожные реакции – акне, сыпь

Нейротоксичность (лекарственные взаимодействия – ТН, карбамазепин, фенитоин, БКК)

– Тремор, дезориентация, спутанность, атаксия, головная боль

Вальпроат – клиническое применение

- Препарат первой линии при биполярном расстройстве
- Показания
 - Биполярное расстройство (особенно «быстрый цикл», смешанные состояния – препарат выбора)
 - Шизоаффективное расстройство
 - Более эффективен, чем литий и карбамазепин при биполярной депрессии
 - Адьювантная терапия при шизофрении, депрессии
 - Агрессивное поведение, импульсивность
 - Алкогольная абстиненция
- Терапевтический эффект при мании – через 2-4 недели

Вальпроат – побочные эффекты

- ЖКТ (тошнота, рвота, потеря аппетита, диарея)
- Неврологические (седация, тремор, атаксия)
- Кожные реакции (акне, алопеция)
- Повышение массы тела
- Гепатотоксичность (повышение АЛТ, АСТ, гипергаммониемия)
- Гематологическая токсичность (тромбоцитопения, кровоточивость)
- Тяжелые идиосинкратические реакции
 - Гепатит
 - Панкреатит
 - Экссудативная эритема

Карбамазепин – клиническое применение

- Показания
 - Биполярное расстройство, циклотимия
 - Шизоаффективное расстройство
 - Адьювантная терапия при шизофрении, депрессии
 - Агрессивное поведение, импульсивность
 - Алкогольная абстиненция
 - Нейропатическая боль
- Индукция ферментов P450
 - необходимость повышения дозы
- Обладает слабым антихолинергическим действием
- При присоединению к литию в случае неэффективности последнего – если появляется эффект, литий должен быть постепенно отменен

Карбамазепин – побочные эффекты

- Неврологические (головокружение, седация, атаксия, дизартрия, диплопия)
- ЖКТ (тошнота, диспепсия)
- Кожные реакции (сыпь, акне, алопеция)
- Транзиторная лейкопения
- Транзиторное повышение АЛТ, АСТ
- Электролитные нарушения (↑ АДГ)
- Тяжелые идиосинкратические реакции
 - Гепатит
 - Цитопенические реакции (тромбоцитопения, лейкопения, анемия)
 - Высыпания (в т.ч. эксфолиативные)

Лабораторное обследование при терапии препаратами лития и антиконвульсантами

- Перед назначением препарата –
 - клинический анализ крови
 - биохимический анализ крови (функция печени, почек)
 - ЭКГ
 - тест на беременность
- В процессе лечения – мониторинг через месяц, затем – раз в 3-4 месяца
- Регулярное измерение концентрации (через 11-12 часов после приема нормотимика)
 - через 5 дней терапии (через 3 дня для вальпроата)
 - раз в неделю в течение первых 2 месяцев
 - раз в 2 недели в течение еще 2 месяцев
 - далее – раз в 3-4 месяца
- Терапевтические концентрации
 - литий 0,8-1,2 мэкв/л (0,5-0,8 мэкв/л)
 - вальпроат 50-125 мг/л
 - карбамазепин 8-12 мг/л

Атипичные антипсихотические препараты как нормотимики

- С появлением ААП – стирание границ между антипсихотиками и нормотимиками
 - ААП – биполярное р-во, депрессия
 - Литий, вальпроат – резистентная шизофрения
- ААП – эффективность при тяжелой мании, вероятно, уступает ТН
- Одобрены FDA для терапии острой мании
 - Оланзапин, арипипразол, рисперидон, кветиапин, зипрасидон
- Одобрены FDA для профилактической терапии при биполярном расстройстве
 - Оланзапин, арипипразол

Принципы рационального применения нормотимиков в клинической практике

Основные принципы рационального применения нормотимиков

- Определение задач терапии
- Выбор препарата
- Адекватность дозирования
- Контроль концентрации
- Длительность терапии
- Оценка эффективности терапии
- Стратегии при неадекватном клиническом ответе
- Принципы комбинированной терапии

Фармакотерапия биполярного расстройства

- Литий
- Вальпроат
- ААП (рисперидон, оланзапин, кветиапин)
- Комбинации двух препаратов I линии
- Комбинации с другими антиконвульсантами или ААП
- Бензодиазепины
- Традиционные нейролептики
- Антидепрессанты
- **Терапия I линии**
- **Терапия II линии**
- **Терапия III линии**
- **Адьювантная терапия**
- **Антидепрессивная комбинация**

Алгоритм выбора препарата

- Лекарственный анамнез
 - эффективность препаратов
 - побочные эффекты
 - предпочтения пациента
- Клинические характеристики
 - характер течения
 - тяжесть состояния
 - синдром
 - сопутствующие клинические факторы
- Сопутствующая патология (противопоказания)
- Лекарственные взаимодействия
- Ожидаемые побочные эффекты
- Доступность и стоимость препарата

Выбор нормотимика для лечения острой мании

- *Течение*

Учет потенциальной эффективности при дальнейшем поддерживающем лечении

- Классический МДП – литий
- Быстрый цикл – вальпроат, Т4

- *Тяжесть*

- Легкая ст. – ААП, вальпроат
- Тяжелая ст. – ТН (курс не более 2 недель)

- *Тип мании*

- Солнечная – литий, вальпроат, ААП
- Смешанное состояние – вальпроат
- Психотическая мания - ААП

Критерии выбора нормотимика

Литий

- Отягощенная наследственность
- «Солнечная» мания
- Течение близкое к классическому МДП
- Качественные ремиссии
- Отсутствие инверсий фаз
- Отсутствие «органически неполноценной почвы»

Вальпроат

- Смешанное состояние
- Склонность к инверсии аффекта
- «Быстрый» цикл
- Наличие «органически неполноценной почвы»

Карбамазепин

- Гневливая мания
- Наличие «органически неполноценной почвы»
- Преобладание депрессий над маниями ??
- Дистимия в ремиссии ??

Адекватность дозирования

- Важность применения адекватных дозировок
 - терапевтическое действие
 - профилактическое действие
- Контроль концентрации
 - терапевтическое действие
 - токсическое действие

Терапевтические концентрации

литий 0,8-1,2 мэкв/л (0,5-0,8 мэкв/л)

вальпроат 50-125 мг/л

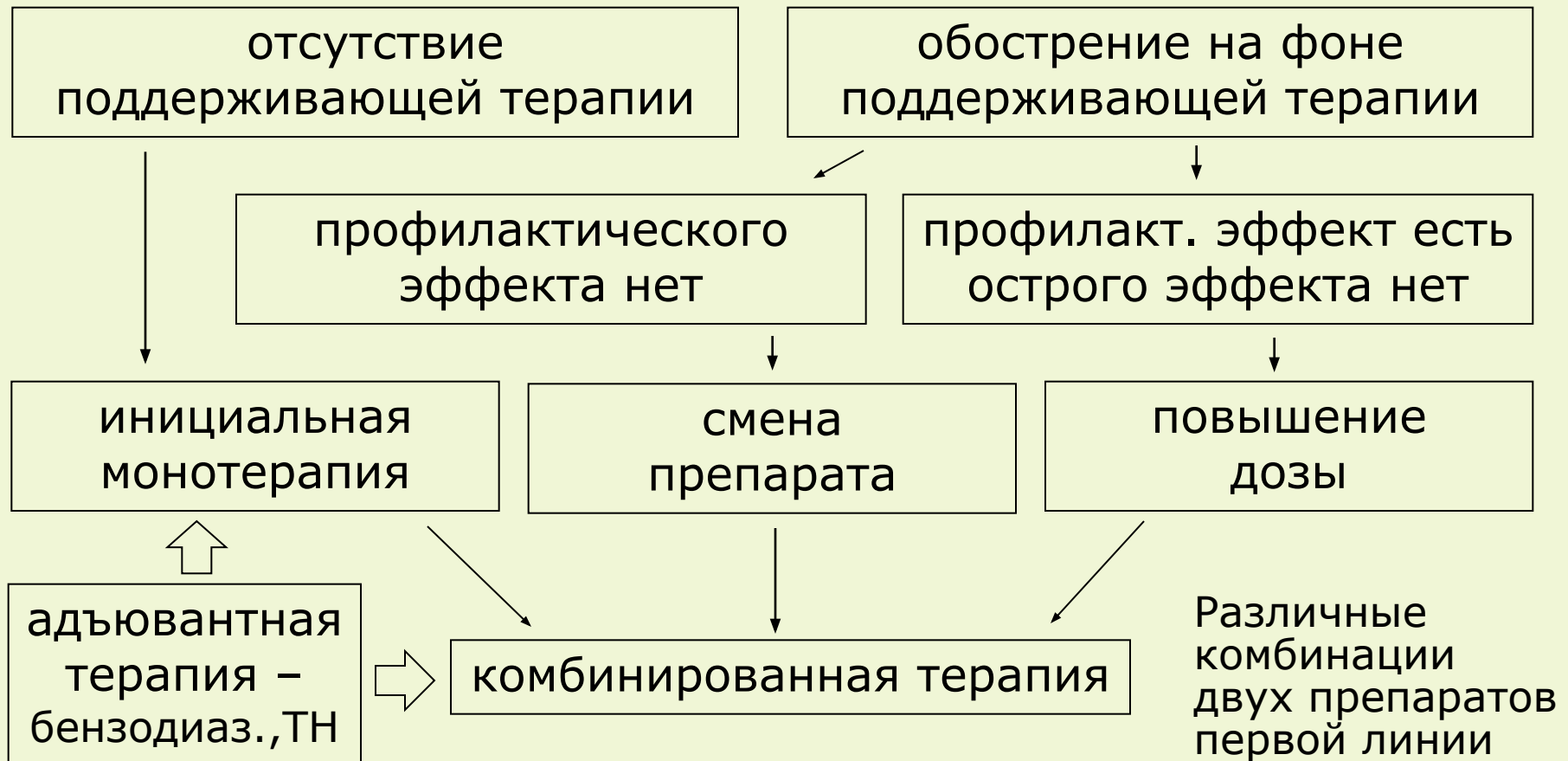
карбамазепин 8-12 мг/л

- Пересчет дозировки
 - заболевания печени, почек
 - лекарственные взаимодействия
 - возраст, пол, масса тела пациента

Эффективность терапии острой мании

- *Критерии эффективности*
 - Клинические
 - Психометрические шкалы
- *Длительность терапии*
 - При отсутствии эффекта – курс терапии обычно короче, чем при депрессии
- *Стратегии при неэффективности*
 - Получает ли пациент поддерживающую терапию нормотимиком?
 - Если да, то насколько она эффективна?
- *Критерии профилактической эффективности*
 - Продолжительность ремиссий
 - Продолжительность фаз
 - «Чистота» ремиссий, наличие резидуальных симптомов (гипомании, субдепрессии)

Стратегии при неэффективности терапии острой мании



Биполярная депрессия – тот же алгоритм применения нормотимиков
Комбинации с антидепрессантами – с осторожностью !!

Применение антидепрессантов при биполярном расстройстве

- Риск инверсии аффекта
 - без терапии – до 10%
 - ТЦА, ИМАО – до 70%
- Быстрый цикл – не менее 4 фаз за 12 месяцев
 - Резистентность
- Инициальная терапия биполярной депрессии – аналогично мании (нормотимики, их комбинации)
ламотриджин
- Применение АД только в комбинации с нормотимиками фоне их достаточной эффективности в качестве поддерживающей терапии
- Применение АД, обладающих меньшим потенциалом в отношении инверсии аффекта (СИОЗС)
- Применение АД только в депрессивной фазе, но не для профилактики

Адьювантная терапия

- Бензодиазепины
 - Инсомния, тревога, агитация
- Традиционные нейролептики
 - Инсомния, тревога, агитация
 - Осторожно с литием – риск ЗНС, нейротоксичность
- Тиреоидные гормоны (Т3/Т4)
 - Биполярная депрессия
 - «Быстрый» цикл