

Кому лучше всего помогает литий и почему это важно?

Литий после более чем шести десятилетий использования в современной психиатрии по-прежнему остается одним из препаратов первой линии для предотвращения маниакальных и депрессивных рецидивов при биполярном расстройстве. В нескольких лонгитюдинальных исследованиях говорится о примерно одном и том же уровне ответа на лечение – 30 %, хотя на эту величину, вероятно, повлияло отсутствие комплаенса у некоторых пациентов¹. Ответ на лечение некоторых людей, чье состояние стабилизировал литий, называют превосходным, полным или совершенным². Эти пациенты не просто перестают испытывать проблемы с настроением, но возвращаются к той жизни, которую они вели до болезни.

Возникает вопрос о том, какое место эти пациенты занимают в современных диагностических классификациях. Robins и Guze предложили пять критериев для определения диагностически валидных расстройств в психиатрии, среди которых клиническое описание, лабораторные исследования (биологические маркеры), отграничение от других расстройств, сохранение диагноза при дальнейшем наблюдении и семейная история (наследственный характер заболевания)³. Пациенты с хорошим ответом на лечение литием, обладают определенными клиническими особенностями, соответствующими этим критериям и поэтому могут быть выделены в отдельную диагностическую категорию⁴.

У таких пациентов отмечается стабильный, долговременный ответ на лечение литием⁵, их заболевание носит типичный, рекуррентный эпизодический характер с относительно небольшим количеством сопутствующей патологии⁶, а их родственники часто так же хорошо отвечают на лечение литием⁷. Эпизодический паттерн заболевания, который является одним из главных коррелятов хорошего ответа на литий, тоже обладает наследственным характером⁸. Кроме того, появляются данные о биомаркерах, которые позволяют отделить таких пациентов от тех, кто плохо отвечает на лечение литием – эти данные включают самые современные исследования нейронов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток⁹. Таким образом, в сравнении с другими психиатрическими состояниями, биполярное расстройство, поддающееся лечению литием, выглядит как более узкое, гомогенное и сильнее зависящее от наследственности. В отделении этого фенотипа от других расстройств настроения есть клиническая и эвристическая ценность.

С клинической точки зрения, состояние многих пациентов, хорошо реагирующих на терапию литием, не стабилизируется при использовании других видов лечения; в тех случаях, когда они не могут продолжать лечение литием, например из-за плохой переносимости, часто бывает сложно найти эффективную замену¹⁰. Поиск клинических предикторов ответа на литий продолжается, но

уже есть несколько факторов, которые упоминаются в различных исследованиях. К ключевым моментам относятся рекуррентный эпизодический характер биполярного расстройства и наследственность, в особенности если родственники тоже хорошо реагировали на терапию литием⁷. Тем не менее, более точные клинические и биологические предикторы ответа на литий еще предстоит ввести в клиническую практику; поскольку появляется все больше вариантов для долговременного лечения биполярного расстройства, очень важно помочь врачам в выборе правильного лечения для каждого конкретного пациента.

Вместе с этим остается много открытых вопросов, заслуживающих дальнейшего изучения. В их числе проблема неопределенности срока ответа на лечение. С клинической точки зрения, одним людям становится лучше после нескольких дней, а другим требуется несколько месяцев, чтобы добиться стабилизации. Из этого иногда следует предположение о том, что состояние в первый год лечения не поможет спрогнозировать результат в долговременной перспективе. Надежные предикторы хорошего ответа на лечение помогут определиться с тем, как долго нужно пытаться продолжать терапию литием.

Выделение пациентов, хорошо отвечающих на литий, в отдельную форму биполярного расстройства повлияет на организацию медицинских услуг. Например, есть высокий риск того, что клинические программы, предполагающие только одну первичную консультацию или кратковременное наблюдение, могут пропустить таких пациентов. Более того, тенденция излишне частого назначения комбинаций лекарств может иметь плохие последствия, затушевывая клиническую картину и приводить к формированию невосприимчивости к лечению. Как результат, определенное количество пациентов, которые могли бы ответить на лечение, могут получать неоптимальное лечение, иногда даже, что парадоксально, в рамках специализированных программ.

С исследовательской точки зрения, ценно то исследование, которое посвящено лекарству, в полную силу действующему на часть пациентов, а не тем лекарствам, которые показывают частичный эффект почти у всех пациентов. Специфичность и качество ответа свидетельствуют о том, что фармакодинамический эффект лития может дать важные подсказки в том, что касается нейробиологии биполярного расстройства. В то же время, довольно сложно определить, какое из множества действий лития ответственно за профилактику возникновения эпизодов болезни. Предполагается некоторое количество механизмов, от изменений в электролитном балансе, мембранном транспорте, взаимодействии с различными элементами системы вторичных посредников, кальциевой сигнализации до хронобиологических изменений и нейропротекторных эффектов⁴.

Клинические исследования пациентов, отвечающих на терапию литием, также ставят под вопрос некоторые концепции биполярного расстройства. Например, вопреки ныне популярной модели стадий болезни, ответ на лече-

ние в этой группе не становится хуже из-за задержки с началом лечения или из-за длительности болезни⁵. Узкий фенотипический спектр пациентов (и их семей) противоречит представлению об общей коморбидности биполярного расстройства с многими другими психиатрическими расстройствами и их общей генетической основе.

В то же время, повышенный генетический риск и наследственная природа ответа на лечение делают эту группу многообещающей целью для молекулярных генетических исследований. Исследования начались с анализа связей и определения ответственных генов; затем исследования развернулись к полногеномному анализу связей. После воспроизведения результатов полногеномный анализ может привести к созданию таких прикладных клинических инструментов как оценка полигенного риска для подбора долговременного лечения.

Совсем недавно несколько исследований подтвердили специфичность ответа на литий в новой клеточной модели биполярного расстройства. У нейронов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток людей с биполярным расстройством, была повышена возбудимость в сравнении с нейронами здоровых людей. Эта повышенная возбудимость снижалась после применения лития *in vitro*, но только в клетках людей, дававших клинический ответ на литий⁹.

В последние 20 лет литий стал использоваться реже в долговременном лечении биполярного расстройства. Многие врачи считают, что это сложное в использовании лекарство. Но случаи очень хорошего ответа на литий напоминают о том, что есть группа пациентов, для которых литий не просто лучший, но, возможно, единственный вариант лечения. Во всяком случае, по одной этой причине они заслуживают особого внимания с клинической и исследовательской точки зрения.

Martin Alda

Department of Psychiatry, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

Перевод: Д. С. Филиппов (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. С.С. Потанин (Москва)

(World Psychiatry 2017;16(3):319-320)

Библиография

1. Maj M, Pirozzi R, Magliano L et al. Am J Psychiatry 1998;155:30-5.
2. Grof P. In: Birch NJ, Gallicchio VS, Becker RW (eds). Lithium: 50 years of psychopharmacology: new perspectives in biomedical and clinical research. Cheshire: Weidner Publishing Group, 1999:36-51.
3. Robins E, Guze SB. Am J Psychiatry 1970;126:983-7.
4. Alda M. Mol Psychiatry 2015;20:661-70.
5. Berghofer A, Alda M, Adli M et al. J Clin Psychiatry 2008;69:1860-8.
6. Alda M. Eur Neuropsychopharmacol 2004;14 (Suppl. 2):S94-9.
7. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P et al. J Clin Psychiatry 2002;63:942-7.
8. Duffy A, Alda M, Kutchner S et al. J Clin Psychiatry 2002;63:1171-8.

DOI:10.1002/wps.20462