

Лікування пацієнтів із біполярним афективним розладом

Наразі діагностування біполярного афективного розладу залишається складним процесом через особливості його патології: зміну полярності афекту, хронічний рецидивний перебіг, притаманну таким пацієнтам суїцидальну поведінку та власне погіршення соціального функціонування. До вашої уваги представлено огляд настанов Канадської мережі з проблем лікування афективних і тривожних розладів і Міжнародного товариства з вивчення біполярних розладів (CANMAT/ISBD, 2018), який включає оновлені доказові дані щодо діагностики й лікування біполярного афективного розладу; ієрархічну класифікацію препаратів, застосовуваних у гострій фазі та під час підтримувальної терапії; рекомендації щодо полегшення симптомів, профілактики рецидивів і контролю коморбідних захворювань.

Після опублікування попередніх рекомендацій CANMAT щодо лікування біполярного афективного розладу (БАР) було проведено чимало досліджень та отримано безліч фактичних даних, які нині стали основою для оновлених керівництв (Kusumakar et al., 1997). Удосконалення структуризації доказової бази щодо ефективності, безпеки та переносимості терапевтичних заходів, доступних для цього складного захворювання мало на меті надати чіткі, легкі у використанні рекомендації для клініцистів, які б допомогли поліпшити результати лікування. До керівництва увійшли оновлені стратегії втручання, які пов'язані з діагностикою і терапією, відповідно до змін, внесених у DSM-5 Керівництва з діагностики та статистики психічних розладів Американської психіатричної асоціації (APA, 2013). Одним із важливих чинників під час розробки остаточних рекомендацій стосовно стратегії при БАР є клінічна ефективність інтервенцій. Профіль безпеки та переносимість препаратів розглядали, зважаючи на експертну думку як до основного, так і підтримувального лікування. Медикаментозні засоби оцінювали з огляду на ризик спричинення манії чи депресії у пацієнта. У таблицях 1 і 2 представлено відповідні рівні доказовості та лінії терапії.

Основні принципи ведення пацієнтів із біполярним афективним розладом

БАР — поширена та інвалідизуюча психічна патологія, що характеризується тяжкістю симптомів і високим рівнем суїцидального ризику. На підставі даних дослідження за ініціативи Всесвітньої федерації психічного здоров'я (WFHM), загальна поширеність БАР першого типу (БАР I), БАР другого типу (БАР II) та субклінічних форм БАР серед пацієнтів становить 2,4 % (McDonald et al., 2015). Частіше БАР маніфестує в пізньому підлітковому та молодому віці; загальний середній вік дебюту захворювання — 25 років, але він може бути різним. Особи з раннім дебютом захворювання схильні до відкладання початку терапії, мають більш виражену симптоматику депресії і вищий рівень супутньої тривоги та вживання психоактивних речовин (ПАР) (Joslyn et al., 2016). Епізоди манії як ознака БАР можуть виникати вперше навіть після 50-річного віку; у такому разі слід розглядати і досліджувати можливість манії органічного генезу (Sami et al., 2015). Якість життя пацієнтів із БАР як із синдромальною, так із субсиндромальною формами суттєво погіршується (Gutierrez-Rojas et al., 2008; Bonnin et al., 2012; Maina et al., 2007). Найголовнішими є негативний

Таблиця 1. Рівні доказовості рекомендацій

Рівень	Доказова база
1	Метааналіз із вузьким діапазоном ДІ або повторні подвійні сліпі РКД, що включають порівняння з плацебо або активною контрольною групою (n ≥ 30 у кожній активній групі лікування)
2	Метааналіз із широким діапазоном ДІ або одне подвійне сліпе РКД, що включає порівняння з плацебо або активною контрольною групою (n ≥ 30 у кожній активній групі лікування)
3	Принаймні одне сліпе подвійне РКД, що включає порівняння з плацебо або активною контрольною групою (n = 10–29 у кожній активній групі лікування) або дані системи охорони здоров'я
4	Неконтрольоване дослідження, вибіркові повідомлення або експертна думка

Примітки: РКД — рандомізоване контрольоване дослідження; ДІ — довірчий інтервал.

Таблиця 2. Лінії терапії

Лінія терапії	Рівень доказовості рекомендацій
Перша	Доказові дані <i>рівнів 1–2</i> , а також клінічні дані щодо безпеки/переносимості; немає ризику, потенційно пов'язаного з переходом на інше лікування
Друга	Доказові дані <i>рівня 3</i> або вищого, а також клінічні дані щодо безпеки/переносимості; ризик, потенційно пов'язаний із переходом на інше лікування, низький
Третя	Доказові дані <i>рівня 4</i> або вищого, а також клінічні дані щодо безпеки/переносимості
Не рекомендовано	Доказові дані <i>рівня 1</i> або <i>2</i> щодо браку ефективності, а також експертна думка

вплив на фізичний стан, сон, настрій, подальший розвиток, дозвілля, фінансове положення і працездатність, здобуття освіти тощо (Michalak et al., 2010). Порушення психосоціального функціонування і якості життя вираженіші в осіб із симптомами депресії, більшою кількістю попередніх епізодів, довшою тривалістю хвороби, гіршими когнітивними функціонуванням (Van Rheenen, Rossell, 2014; Oldis et al., 2016).

Діагностика біполярного афективного розладу

БАР охоплює спектр діагностичних підтипів, класифікованих переважно за ступенем розладів настрою під час гострих епізодів (DSM-5, 2013). Для класичної форми БАР I характерна циклічна зміна маніакальних і тяжких депресивних епізодів, що супроводжуються завищеною самооцінкою, зменшенням потреби у сні, психомоторним збудженням, пришвидшенням мовлення, схильністю до ризикованої поведінки тощо. Це може зумовлювати значні функціональні порушення та психотичні прояви і/або необхідність госпіталізації пацієнта.

Для циклотимії характерні множинні епізоди манії, що супроводжуються депресивним настроєм, або субклінічні прояви манії чи гіпоманії з/без депресії, які не відповідають діагностичним критеріям великого депресивного розладу. Так, при БАР II епізоди тяжкої депресії чергуються з гіпоманією, але є недостатньо тривалими та серйозними, щоб призвести до функціонального порушення чи психозу або до госпіталізації.

Перебіг БАР неоднорідний, проте ризик рецидиву підвищується зі зростанням кількості попередніх епізодів, які також чинять вплив на збільшення тривалості й симптоматичної тяжкості наступних епізодів. Це пов'язано з ризиком розвитку деменції у довгостроковій перспективі (Kessing, Andersen, 2017). Зокрема, прогресуючий перебіг хвороби у пацієнтів із множинними епізодами стали визначати як клінічну прогресію, а біологічні аспекти в її основі отримали назву нейропрогресування.

Відповідно до цієї концепції розроблено класифікацію за клінічними стадіями:

- особи з підвищеним ризиком розвитку хвороби згідно із сімейним анамнезом і певними субсиндромальними симптомами, що уможливають прогнозування розвитку клінічно вираженого БАР;
- пацієнти з меншою кількістю епізодів та оптимальним функціонуванням у періоди між ними;
- пацієнти з рецидивними епізодами, зниженням функціонування і когнітивними порушеннями (Berk et al., 2017; Kapczinski et al., 2014).

Через початок захворювання проявами, які притаманні епізоду депресії, нестабільний перебіг симптомів і наявність супутніх патологій своєчасно діагностувати БАР буває вкрай важко. Ця затримка має суттєві наслідки, зокрема неадекватну ініціацію лікування й гірший прогноз щодо рецидиву епізодів і функціональних наслідків (Knezevic, Nedic, 2013; Altamura et al., 2015). На практиці найпоширенішим помилковим діагнозом є великий депресивний розлад, оскільки пацієнти частіше звертаються за допомогою саме через симптоми депресії та можуть не згадувати про періоди гіпоманії/манії або не інтерпретувати їх як патологічні (Mitchell et al., 2008; Schaffer et al., 2010).

Шизофренія та інші психотичні розлади посідають друге місце за частотою (у 30 %) серед неправильних початкових діагнозів (Gonzalez-Pinto et al., 1998). Через схожі симптоми манії/гіпоманії БАР може маскуватися під межовий розлад особистості; порушення, пов'язані зі зловживанням ПАР; розлад із дефіцитом уваги та гіперактивністю (РДУГ), що суттєво ускладнює діагностику (Zimmerman et al., 2008). Наявність однієї або декількох коморбідних психічних патологій, особливо порушення контролю імпульсів, тривожні розлади і розлади особистості, негативно позначаються на достовірності встановлення діагнозу БАР (Merikangas et al., 2007). Клініцистам слід контролювати суїцидальні ідеї, що можуть супроводжувати вказану патологію, оскільки самогубство є однією із провідних причин смерті серед таких пацієнтів.

Терапія хронічного біполярного афективного розладу

Через хронічний, рецидивний і ремітуючий перебіг БАР постає потреба у впровадженні довгострокового мультидисциплінарного підходу до лікування. Після базових терапевтичних заходів, зокрема діагностики та оцінювання супутніх патологій, інформування, психоосвіта пацієнтів і фармакотерапія є початковими й основоположними кроками лікування. Усі пацієнти мають отримувати належний доступ до лікаря первинної ланки, щоб розв'язати проблеми, пов'язані з психічним і фізичним здоров'ям. Додаткові психосоціальні методи терапії слід застосовувати відповідно до потреб пацієнта (IHE, 2014). Потужний терапевтичний альянс має ключове значення у поліпшенні прихильності до лікування та його результатів (Sylvia et al., 2013; Strauss, Johnson, 2006).

Ведення пацієнтів із манією

Відповідно до змін у DSM-5, наявність манії передбачає чіткий період аномально та стійко підвищеного, експансивного або дратівливого настрою й аномально і стійко підвищеної активності чи енергії протягом дня, майже щодня, принаймні впродовж одного тижня. Для встановлення діагнозу манаїкального епізоду слід виявити щонайменше три (або чотири, якщо настрої лише дратівливі) із таких симптомів: завищена самооцінка або ідеї величі; зменшена потреба у сні; підвищена говірливість; відволікання уваги; психомоторне збудження; надмірне залучення до заходів із високою ймовірністю болючих наслідків. Зниження настрою може призводити до вираженого порушення функціонування, що потребує госпіталізації, або супроводжується психотичними ознаками. DSM-5 дає змогу діагностувати БАР I у пацієнтів із великим депресивним розладом, у яких манія виникає при медикаментозній або електроконвульсивній терапії, та зберігається на синдромальному рівні за межами фізіологічного ефекту.

Лікування ажитації

Часто ажитація супроводжує манію і, відповідно до DSM-5, визначається як надмірна рухова активність, пов'язана з відчуттям внутрішньої напруженості. За легкого перебігу хвороби може

виникати безцільне ходіння, стурбованість, а за тяжкого — загрозна, агресивна поведінка. Такі ознаки потребують термінових заходів для зменшення дистресу, пом'якшення потенційно небезпечної поведінки, встановлення причинного чинника маніакальних епізодів і відповідної терапії (Dundar et al., 2016). Методи, які ефективні для лікування манії, є дієвими і для зменшення ажитації. Автори зазначають, що передусім варто розглянути засоби для терапії манії зі швидкою ефективністю. Якщо ажитація зберігається, попри втручання, може знадобитися додаткова швидкодіюча фармакотерапія. Для зменшення ажитації у пацієнтів із гострою манією здебільшого застосовують пероральні препарати. Можуть бути доцільними препарати у навантажувальних дозуваннях, такі як: вальпроат натрію/вальпроєва кислота; пероральні форми атипичних антипсихотиків (ААП); класичні антипсихотики, зокрема галоперидол чи локсапін, та/або бензодіазепіни, наприклад лоразепам. У разі, якщо пероральні медикаментозні засоби неефективні, ажитація є тяжкою, пацієнт відмовляється від приймання ліків або призначення безпечної, надійної пероральної терапії неможливе, слід розглянути внутрішньом'язове (в/м) застосування препаратів (Garriga et al., 2016). Для полегшення ажитації в цій популяції пацієнтів препаратом першої лінії терапії є арипіпразол в/м, лоразепам в/м (*рівень доказовості 2*), інгалацій локсапіну (*рівень доказовості 1*) та оланзапін в/м (*рівень доказовості 2*) (De Filippis et al., 2013; Kishi et al., 2015). Азенапін сублінгвально (*рівень доказовості 3*), галоперидол в/м (*рівень доказовості 3*), галоперидол в/м + мідазолам в/м, галоперидол в/м + прометазин в/м, рисперидон у таблетованій формі для розсмоктування і зипразидон в/м (*рівень доказовості 3*) рекомендовані як засоби лікування другої лінії терапії (Mantovani et al., 2013; Lim et al., 2010). Галоперидол перорально, локсапін в/м (*рівень доказовості 4, клінічний висновок*), кветіапін перорально і рисперидон перорально (*рівень доказовості 4*) належать до засобів лікування третьої лінії терапії (Curriger et al., 2004; Villari et al., 2008).

Фармакотерапія маніакальних епізодів

Сьогодні є ціла низка препаратів, ефективність яких вивчали у пацієнтів із манією, зокрема це літій, вальпроат натрію/вальпроєва кислота, інші антиконвульсанти, типові антипсихотики, атипичні антипсихотичні препарати (ААП) тощо. Терапевтичні стратегії оцінювали відповідно до критеріїв підтвердження їхньої ефективності, профілю безпеки та переносимості. Клініцисту треба прийняти рішення, яку саме стратегію застосовувати: моно- або комбіновану терапію. Це рішення має ґрунтуватися на таких чинниках, як швидкість реагування на втручання (комбіноване лікування діє швидше); відповідь пацієнта на монотерапію під час минулих епізодів; тяжкість манії; наявність проблем із переносимістю при супутньому застосуванні препаратів і готовність до комбінованої терапії. Як зазначають автори настанов, призначати відповідну терапію слід з урахуванням ієрархії належних доказових даних (згідно з лініями терапії). Наприкінці 1–2-го тижня втручання необхідно оцінити ефективність і переносимість призначених медикаментозних засобів і відповідно відкоригувати лікування.

Крок 1-й: загальні принципи та оцінювання терапевтичного статусу пацієнтів

На думку авторів, обстеження пацієнта, який перебуває у маніакальному стані, має включати негайне оцінювання ризику агресивної поведінки, насильства та загрози для інших, наявності суїцидальних думок, ступеня розуміння необхідності та здатності дотримуватися належного лікування, впливу супутніх захворювань (зокрема розладу, пов'язаного зі зловживанням ПАР), а також сприйняття інформації щодо психосоціальної підтримки. Результати загального оцінювання допоможуть встановити оптимальні умови лікування (амбулаторно чи стаціонарно). Інтервенції слід розпочати з фармакотерапії маніакального епізоду, а саме визначити чинники, що могли мати вплив на наявні симптоми, наприклад зловживання ПАР, приймання медикаментозних засобів чи інших видів лікування, наявність ендокринних розладів. Пацієнт із манією, який отримував антидепресанти, має припинити приймання ліків. Якщо у нього раніше встановлювали діагноз БАР, слід негайно розпочати терапевтичні заходи, що рекомендовані для лікування манії. У разі, якщо симптоми манії виникли вперше, необхідно підтвердити діагноз БАР шляхом спостереження за пацієнтом протягом певного періоду часу після припинення застосування антидепресантів, щоб отримати додаткову інформацію про те, чи зберігаються симптоми і чи потребує така особа препаратів для лікування

манії. Слід переконати пацієнта припинити вживання будь-яких стимуляторів, зокрема кофеїну й алкоголю. До того ж в осіб із манією, які раніше зловживали ПАР, необхідно контролювати ознаки абстинентного синдрому. Якщо симптоми манії зникнуть, варто перейти до поведінкових та освітніх стратегій, щоб забезпечити постійне дотримання режиму приймання ліків, зменшити залишкові симптоми, виявити ранні ознаки рецидиву та підтримати функціональне відновлення.

Крок 2-й: початок або оптимізація терапії першої лінії та перевірка прихильності до лікування.

Як наголошують автори настанов, інтервенції у всіх пацієнтів (зокрема тих, хто до цього не лікувався або не отримував препаратів першої лінії вибору) варто розпочинати з однієї з доступних стратегій монотерапії першої лінії або комбінованого лікування. Адже близько 50 % пацієнтів демонструють адекватну відповідь на монотерапію зі значним зниженням проявів симптоматики манії протягом 3–4 тижнів (Ketter et al., 2008).

Літій, кветіапін, вальпроат натрію/вальпроєва кислота, азенапін, арипіпразол (*рівень доказовості 1*), паліперидон (*рівень доказовості 1* для дозувань > 6 мг), рисперидон і карипразин (*рівень доказовості 1*) рекомендовано як варіанти лікування першої лінії. Для карбамазепіну, оланзапіну, зипразидону і галоперидолу також наявні доказові дані щодо ефективності рівня 1, але вони входять до групи препаратів другої лінії терапії через ризики безпеки/переносимості.

Комбінована терапія із застосуванням таких ААП, як: кветіапін (*рівень доказовості 1*), арипіпразол (*рівень доказовості 2*), рисперидон (*рівень доказовості 1*) або азенапін (*рівень доказовості 2*) і літію або вальпроату натрію/вальпроєвої кислоти — рекомендована як метод лікування першої лінії з кращою ефективністю, ніж монотерапія літієм або вальпроатом натрію/вальпроєвою кислотою (Ogawa et al., 2014). За даними клінічних досліджень, у середньому на 20 % більше пацієнтів адекватно відповідають саме на комбіноване лікування порівняно з монотерапією (Lin et al., 2006; Geoffroy et al., 2012). Є дані, що підтверджують перевагу поєднання літію та кветіапіну над монотерапією останнім засобом (Vourin et al., 2014).

Попри наявні доказові дані (*рівень доказовості 1*) на користь комбінованої терапії із застосуванням оланзапіну порівняно з монотерапією цим препаратом, через проблеми з переносимістю/безпекою таку стратегію вважають варіантом лікування другої лінії. Рішення щодо терапії одним або комбінуванням доступних препаратів першої лінії слід приймати з урахуванням належних доказових даних ефективності попереднього втручання. Слід брати до уваги чинники безпеки й переносимості та клінічні ознаки, які уможливають передбачати кращу відповідь на певний препарат. Крім того, варто пам'ятати, що комбіноване лікування може бути пов'язане з більшою кількістю несприятливих явищ, аніж монотерапія. Тому необхідно обговорити з пацієнтом і/або доглядальником усі можливі варіанти та дослухатись до їхньої думки під час вибору належної стратегії лікування. Якщо не вдається контролювати симптоми за допомогою препаратів першої лінії, необхідно з'ясувати причину відсутності очікуваної відповіді та за змоги оптимізувати дозування медикаментозного засобу або розглянути перехід на інші препарати чи застосування додаткової терапії.

Крок 3-й: використання додаткової терапії або перехід на альтернативні препарати першої лінії.

Якщо при використанні оптимальних дозувань спостерігається неадекватна відповідь на моно- або комбіновану терапію препаратами першої лінії (літій, вальпроат натрію/вальпроєва кислота та/або ААП) чи непереносимість, слід перевести пацієнта на альтернативний засіб першої лінії або додати його до схеми лікування. Попри доказову базу 1-го рівня щодо ефективності монотерапії паліперидоном і зипразидоном, автори не рекомендують таке комбіноване лікування через брак належних даних стосовно додаткової ефективності. За наявності препаратів першої лінії зі значною доказовою базою їхньої дієвості, відносної безпеки та переносимості, засоби другої та третьої лінії треба використовувати лише в разі невдалих спроб застосування декількох тактик першої лінії.

Крок 4-й: застосування додаткової терапії або перехід на препарати другої лінії.

Як зазначають дослідники, у пацієнтів із неадекватною відповіддю на препарати першої лінії терапії варто розглянути можливість застосування засобів другої лінії терапії, наприклад оланзапіну, карбамазепіну, зипразидону і галоперидолу окремо чи поєднання оланзапін + літій або вальпроат натрію/вальпроєва кислота (*рівень доказовості 1*) (Yildiz et al., 2015).

Для кожної із цих тактик наявна потужна доказова база даних щодо їхньої ефективності, безпеки та переносимості, що дає змогу включити їх до другої лінії терапії. Попри широке використання у клінічній практиці комбінованого лікування літієм і вальпроатом натрію/вальпроєвою кислотою, така стратегія належить до терапії другої лінії, оскільки відомості її ефективності обмежені неконтрольованими дослідженнями (*рівень доказовості 3*) (Reischies et al., 2002). Електроконвульсивна терапія теж належить до другої лінії вибору (*рівень доказовості 3*) (Sikdar et al., 1994). У разі неефективності препаратів першої лінії відповідно до ієрархічної класифікації слід розглянути застосування медикаментозних засобів другої лінії.

Крок 5-й: застосування додаткової терапії або перехід на препарати третьої лінії.

При гострій манії тактика лікування препаратами третьої лінії включає застосування хлорпромазину, окремо клоназепаму (*рівень доказовості 2*), моно- або додаткової терапії клозапіном (*рівень доказовості 4*) і тамоксифену (*рівень доказовості 2*) (Barbini et al., 1997; Suppes et al., 1999). Комбіноване лікування карбамазепіном або окскарбазепіном (*рівень доказовості 3*), галоперидолом чи тамоксифеном (*рівень доказовості 2*) + літії або вальпроат натрію/вальпроєва кислота також є варіантом третьої лінії (Juruena et al., 2009; Sachs et al., 2002; Talaí et al., 2016).

Можна також розглянути застосування повторюваної транскраніальної магнітної стимуляції у правій префронтальній корі з інтенсивністю магнітного поля 110 % моторного порогу — мінімальної інтенсивності, необхідної для досягнення моторного потенціалу в м'язі-мішені (*рівень доказовості 3*) у поєднанні з фармакотерапією (Praharaj et al., 2009). Препарати третьої лінії слід застосовувати, якщо пацієнт не відповідає на лікування першої та другої ліній терапії окремо і в поєднанні. Доказові дані для медикаментозних засобів третьої лінії є обмеженими, тому вони не увійшли до ієрархічної системи, представленої в цих настановах.

Нерекомендовані препарати

Алопуринол (*рівень доказовості 1, негативний*), еслікарбазепін/лікарбазепін, габапентин (*рівень доказовості 2, негативний*), ламотриджин, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, топірамаг (*рівень доказовості 1, негативний*), валноктамід або зонізамід (*рівень доказовості 2, негативний*) не продемонстрували належної ефективності при лікуванні манії (Grunze et al., 2015; Sarris et al., 2012; Weiser et al., 2017).

Препарати, які мають недостатню доказову базу та потребують подальшого вивчення

У дослідженнях паліперидону та зипразидону (*рівень доказовості 2, негативний*) як ад'ювантних засобів при лікуванні літієм або вальпроатом натрію/вальпроєвою кислотою не отримано належних даних їхньої ефективності (Ogawa et al., 2014). Інші ААП, які були дієвими при монотерапії, засвідчили додаткову користь і в разі поєднання з літієм або вальпроатом натрію/вальпроєвою кислотою. Необхідні подальші дослідження для надання відповідних рекомендацій із використанням цих комбінованих стратегій при манії. Дані досліджень оланзапіну (*рівень доказовості 2, негативний*) або поєднання рisperидону (*рівень доказовості 3, негативний*) і карбамазепіну мали негативний характер, що, ймовірно, пояснює фермент-стимулювальний ефект карбамазепіну (Tohen et al., 2008; Yatham et al., 2003).

Це можна виправити з допомогою коригування дозувань, адже такі взаємодії є непередбачуваними, а ефективні дози не встановлено. Нутрицевтики, такі як амінокислоти з розгалуженим ланцюгом (*рівень доказовості 3*), фолієва кислота (*рівень доказовості 2*), L-триптофан (*рівень доказовості 3*), а також інші експериментальні засоби, серед яких медроксипрогестерон (*рівень доказовості 3*), мексантин, мексилетин, леветирацетам (*рівень доказовості 4*) і фенітоїн (*рівень доказовості 3*), ефективні при супутньому застосуванні з іншими препаратами для лікування манії, як і окуляри з лінзами, що блокують синє світло (*рівень доказовості 3*) (Kulkarni et al., 2006, 2014; Keck et al., 2009). Є доказові дані, що верапаміл може бути дієвим як додатковий засіб або окремо у жінок із манією (*рівень доказовості 4*) (Janicak et al., 1998; Mallinger et al., 2008). Проте необхідні масштабніші контрольовані дослідження для надання переконливіших рекомендацій.

Клінічні особливості, які допомагають під час вибору стратегії лікування

Клінічні особливості, зокрема специфікатори тяжкості DSM-5, можуть стати в нагоді під час вибору належної стратегії лікування між першою та другою лініями. Загалом літій є дівішим порівняно з вальпроатом натрію/вальпроєвою кислотою для осіб, у яких спостерігають класичну манію з ознаками ейфорії та ідеями величі (піднесений настрої за відсутності симптомів депресії), кілька епізодів хвороби в анамнезі, супутню манію, депресію, евтимію, та/або у тих, хто має в сімейному анамнезі БАР, особливо за адекватної відповіді на літій (Bowden, 1998, 2001). Вальпроат натрію/вальпроєва кислота однаково діє як при класичній, так і дисфоричній манії; у пацієнтів із множинними попередніми епізодами, дратівливим або дисфоричним настроєм та/або супутнім зловживанням ПАР чи з травмою голови в анамнезі (Swann et al., 2002; McIntyre and Yoon, 2012). Через тератогенний потенціал вказаний препарат слід призначати з обережністю жінкам дітородного віку. Пацієнти з травмою голови в анамнезі, коморбідною тривогою і зловживанням ПАР, ознаками шизоафективного розладу з неконгруентними маячними ідеями або негативним анамнезом БАР у родичів першого ступеня, можуть демонструвати відповідь на карбамазепін (Yatham et al., 2005).

Нерідко симптоми тривоги супроводжують маніакальний епізод і є предикторами негативних наслідків, зокрема більшої вираженості симптомів манії, тривалішого часу до ремісії та вищої частоти побічних ефектів фармакотерапії (Gonzalez-Pinto et al., 2012; Feske et al., 2000). Ретроспективні дані свідчать про те, що вальпроат натрію/вальпроєва кислота, кветіапін та оланзапін мають специфічний анксиолітичний ефект, до того ж може бути дієвим карбамазепін (Rakofsky and Dunlop, 2011).

Симптоми депресії супроводжують маніакальні стани у 10–30 % пацієнтів, при цьому спостерігається тяжчий та інвалідизуючий перебіг хвороби та вищий рівень суїцидальних дій (Vieta and Morralla, 2010; Reinares et al., 2015). Є доказові дані, що підтверджують переваги ААП та вальпроату натрію/вальпроєвої кислоти в осіб, які часто потребують комбінованої терапії (Fountoulakis et al., 2012). Азенапін, арипіпразол, оланзапін і зипразидон були однаково ефективними при лікуванні пацієнтів із класичною та змішаною манією (Muralidharan et al., 2013; Cuomo et al., 2017).

Принаймні половина маніакальних епізодів характеризується наявністю психотичних проявів (Coryell et al., 2001). Наразі бракує належних доказових даних переваги однієї монотерапії першої лінії над іншою при психотичних симптомах. Але доведено ефективність комбінованої терапії першого вибору літєм або вальпроатом натрію/вальпроєвою кислотою + ААП порівняно з іншим супутнім застосуванням препаратів першої лінії (Smulevich et al., 2013; Hirschfeld et al., 2004). Відповідно до клінічного досвіду одночасне застосування літїю або вальпроату натрію/вальпроєвої кислоти з ААП є дівішим у пацієнтів із манією з неконгруентними психотичними симптомами. Особам із можливим діагнозом шизоафективного розладу з ознаками манії доцільніше призначати ААП або його поєднання зі стабілізатором настрою.

Підтримувальна терапія біполярного афективного розладу

Майже всім пацієнтам із БАР рекомендовано підтримувальну терапію для запобігання розвитку подальших епізодів, зменшення залишкових симптомів, відновлення функціонування та поліпшення якості життя. Комплексне лікування, як зазначають дослідники, слід розпочати вже після першого епізоду. Ефективне застосування підтримувальних методик на ранніх стадіях захворювання зменшує когнітивні порушення, зберігає пластичність мозку і, відповідно, може сприяти поліпшенню прогнозу та мінімізації прогресування хвороби (Kozicky et al., 2014, 2016; Berk et al., 2014). Узгодженість лікарів і пацієнтів щодо питань встановлення діагнозу та вибору відповідних терапевтичних стратегій забезпечує високу прихильність до лікування (Berk et al., 2010).

Медикаментозне лікування

Крок 1-й: загальні принципи та оцінювання терапевтичного статусу пацієнтів

Препарати, що застосовують для лікування гострих маніакальних або депресивних епізодів, мають профілактичну дію. Хоча через потенційний ризик розвитку манії/гіпоманії та дестабілізації настрою тривале приймання антидепресантів не рекомендоване (Altshuler et al., 2003). Багато ААП

є дієвими для запобігання рецидиву епізодів манії та депресії, але в разі профілактичного використання вони демонструють ефективність лише щодо маніакальних, але не депресивних епізодів.

У пацієнтів, які не отримують фармакотерапію або неадекватно відповідають на неї, необхідно зібрати ретельний анамнез (зокрема, сімейний), а саме: клінічний перебіг захворювання, наявність/ брак відповіді на раніше призначувані препарати. Слід врахувати супутні психічні стани (включно з розладом, пов'язаним зі зловживанням ПАР), полярність фаз та останніх епізодів. Необхідний постійний клінічний моніторинг, зокрема рівня препарату в крові, що важливо для забезпечення прихильності до лікування, виявлення ранніх ознак рецидиву та адекватного контролю побічних ефектів.

Крок 2-й: початок або оптимізація терапії першої лінії та перевірка прихильності до лікування.

Вибір препарату для підтримувальної терапії варто обговорити як із пацієнтом, так і особами, які доглядають за ним, зважаючи на поточне і попереднє застосування медикаментозних засобів і відповідь на них, а також їх безпеку і переносимість, клінічні особливості, що можуть мати вплив на подальший перебіг хвороби. Якщо пацієнт адекватно відповідає на втручання першої лінії гострих маніакальних/депресивних епізодів, автори рекомендують продовжувати приймати такий засіб у межах підтримувальної терапії, навіть якщо він нижчий у застосованій ієрархічній системі.

При комбінованому лікуванні ААП із літієм/вальпроатом натрію/вальпроєвою кислотою гострої манії застосування ААП упродовж перших шести місяців після адекватної відповіді на препарат пов'язане зі зниженням ризику рецидиву маніакального/депресивного епізоду (*рівень доказовості 2*), але користь після шести місяців не визначено (Yatham et al., 2016). Слід оцінити ймовірні ризики та переваги тривалої відповіді на терапію для доцільності використання комбінованих втручань з ААП.

Зібрано належну доказову базу щодо монотерапії літієм, кветіапіном, вальпроатом натрію/вальпроєвою кислотою і ламотриджином як підтримувальної стратегії першої лінії при БАР (*рівень доказовості 1*) (Severus et al., 2014; Miura et al., 2014; Cigrani et al., 2013). Наприклад, азенапін (*рівень доказовості 2*) рекомендовано як засіб лікування першої лінії для запобігання маніакальним і депресивним епізодам (Szegedi et al., 2018). Можливо розглянути арипіпразол перорально або раз на місяць як засіб монотерапії першої лінії з огляду на його ефективність для профілактики маніакальних/депресивних епізодів, профіль безпеки/переносимості (*рівень доказовості 2*), хоча дані щодо його дієвості в запобіганні депресії дещо обмежені (Keck et al., 2006, 2007; Calabrese et al., 2017).

Додаткова комбінована терапія першої лінії поєднує кветіапін із літієм/вальпроатом натрію/вальпроєвою кислотою (*рівень доказовості 1*) для профілактики маніакального або депресивного епізоду (Suppes et al., 2009; Vieta et al., 2008). Арипіпразол + літій/вальпроат натрію/вальпроєва кислота (*рівень доказовості 2*) можливо розглянути як варіант першої лінії (Marcus et al., 2011).

Крок 3-й: використання додаткової терапії або перехід на альтернативні препарати першої лінії.

Якщо у пацієнта спостерігається неадекватна відповідь або непереносимість втручань одним або комбінованим лікуванням препаратів першої лінії в оптимальних дозуваннях, наступним кроком є перехід до альтернативних засобів першої лінії або застосування ад'ювантної терапії. Призначення медикаментозних засобів другої лінії рекомендовано лише за невдалих спроб використання декількох стратегій першої лінії.

Крок 4-й: використання додаткової терапії або перехід на препарати другої лінії.

Оланзапін ефективний для профілактики маніакального або депресивного епізоду (*рівень доказовості 1*), проте його вважають варіантом другої лінії через метаболічний синдром, пов'язаний із застосуванням (Tohen et al., 2006; Vieta et al., 2012). Двотижнева монотерапія ін'єкційним рисперидоном пролонгованої дії (*рівень доказовості 1*) або використання препарату як засобу додаткової терапії (*рівень доказовості 2*) підтвердили його ефективність щодо запобігання маніакальному, але не депресивному епізоду (Quiroz et al., 2010; Macfadden et al., 2009). Паліперидон був кращим за плацебо для профілактики маніакального епізоду (*рівень доказовості 2*), але менш дієвим, ніж оланзапін (Berwaerts et al., 2012).

Крок 5-й: використання додаткової терапії або перехід на препарати третьої лінії.

Виявлено ефективність ад'ювантного використання арипіпразолу при лікуванні ламотриджином (*рівень доказовості 2*) порівняно з монотерапією останнім для запобігання розвитку манії (Carlson et al.,

2012). Таке комбіноване лікування може забезпечити додатковий ефект для профілактики рецидивів манії у пацієнтів, які приймають ламотриджин. Клозапін і габапентин слід розглядати як додаткові засоби (*рівень доказовості 4*) для осіб із недостатньою відповіддю на терапію першої або другої лінії (Vieta et al., 2006). Одночасне застосування оланзапіну та флуоксетину допомагає підтримувати стабільний настрій упродовж шести місяців у пацієнтів із біполярною депресією (*рівень доказовості 2*) (Brown et al., 2009).

Препарати, які не мають достатньої доказової бази та потребують подальшого вивчення

Нині наявні доказові дані щодо ефективності карипразину при гострих маніакальних і депресивних епізодах, але не для підтримувального лікування (*рівень доказовості 4*) (Sachs et al., 2015). Є дані щодо недостатньої користі флупентиксолу для профілактики БАР, але для отримання конкретних висновків потрібні масштабніші дослідження (*рівень доказовості 3, негативний*) (Ahlfors et al., 1981). Ад'ювантна терапія окскарбазепіном теж потребує додаткового вивчення (*рівень доказовості 4*) (Vasudev et al., 2008; Mazza et al., 2007; Vieta et al., 2008). Бракує наразі контрольованих даних щодо впливу топірамату як засобу підтримувальної тактики (*рівень доказовості 4, негативний*), а також доказових даних його ефективності при гострій манії (Tohen et al., 2006). Хоча цей препарат може бути дієвим і при багатьох станах, коморбідних БАР.

Нерекомендовані препарати

У пацієнтів, які отримували перфеназин і стабілізатор настрою після епізоду БАР як засіб підтримувальної терапії, частіше виникали симптоми депресії або побічні ефекти, порівняно з тими, хто застосовував лише стабілізатор настрою (*рівень доказовості 2, негативний*) (Zarate et al., 2004). Трициклічні антидепресанти не рекомендовано для моно- або допоміжної терапії через підвищений ризик розвитку манії (*рівень доказовості 2, негативний*) (Kane et al., 1982; Prien et al., 1984).

Клінічні особливості, які допомагають під час вибору лікування

Небагатьом пацієнтам вдається контролювати БАР при монотерапії; більшість із них потребує коротко- або довгострокового комбінованого лікування для втамування гострих або субсиндромальних симптомів і зниження частоти рецидивів. Деякі дані підтверджують, що тривале лікування є менш дієвим, якщо пацієнт довго не отримував терапії, і це є аргументом на користь якомога раніше призначати відповіднє лікування (Solomon et al., 1995; MacQueen et al., 2000). Літій як терапевтична стратегія першої лінії дієвий для запобігання маніакальним та депресивним епізодам і має антисуїцидальний ефект (Ahrens, Muller-Oerlinghausen, 2001; Cipriani et al., 2013). Пацієнтам з адекватною відповіддю на препарат зазвичай притаманний епізодичний ремітуючий перебіг патології, сімейний анамнез обтяжений БАР, низький рівень коморбідних станів (особливо тривоги і розладу, пов'язаного зі зловживанням ПАР), типова клінічна картина (Rohayem et al., 2008).

Особи, які приймають ламотриджин, здебільшого мають симптоми депресії та коморбідну тривогу (Passmore et al., 2003; Ketter, Calabrese, 2002). Монотерапія цим медикаментозним засобом має обмежену користь для профілактики манії. Відомо, що кветіапін ефективний для запобігання маніакальним, депресивним і змішаним епізодам (Vieta et al., 2012). Азенапін демонструє позитивну дію для профілактики як манії, так і депресії, хоча щодо останньої — дещо менш виражену. У рандомізованому відкритому дослідженні пацієнти, які приймали карбамазепін, порівняно з тими, хто використовував літій, частіше мали атиповий перебіг захворювання, БАР II або шизоафективний розлад (Kleindienst et al., 2000).

Рефрактерність до терапії може бути пов'язана з недотриманням режиму приймання пероральних медикаментозних засобів, неможливістю оптимізувати лікування, супутніми захворюваннями, які ускладнюють терапевтичну відповідь, або резистентністю до препаратів. Зокрема, підтверджено ефективність монотерапії ін'єкційним рисперидоном пролонгованої дії або допоміжного його використання раз на два тижні та застосування лише ін'єкційного арипіпразолу раз на місяць (*рівень доказовості 2*) для профілактики рецидивів маніакальних/депресивних епізодів у пацієнтів із БАР (Quiroz et al., 2010; Macfadden et al., 2009). Ад'ювантна терапія клозапіном дієва

для полегшення симптомів і дає змогу зменшити загальне застосування медикаментозних засобів у резистентних пацієнтів. Так, даних клінічних досліджень щодо можливих варіантів лікування пацієнтів із рефрактерною БАР наразі недостатньо.

Психотерапія пацієнтів із біполярним афективним розладом

Хоча фармакотерапія має важливе значення та є основою для успішного лікування БАР, додаткові психосоціальні заходи можуть бути дієвими при гострих депресивних епізодах, а також у межах підтримувального лікування — для профілактики рецидивів і відновлення якості життя пацієнта та родини. Бракує нині доказових даних і, відповідно, рекомендацій щодо психосоціальних втручань при гострій манії. Отримано позитивні результати стосовно психоосвітніх заходів, когнітивно-поведінкової (КПТ), сімейно-орієнтованої, інтерперсональної терапії, а також інтерперсональної та соціальної ритм-терапії при БАР, які вийшли до представленого керівництва як рекомендовані допоміжні варіанти лікування. Загалом надання профілактичної допомоги пацієнтам і членам їхніх родин доцільне для запобігання рецидиву, особливо на початку захворювання, із вибором будь-яких психосоціальних терапевтичних методів відповідно до індивідуальних особливостей і проблем пацієнта (Reinares et al., 2014; Murray et al., 2017).

Психоосвітнє втручання має на меті поінформувати про природу патології та ключові стратегії її лікування (Smith et al., 2010). Сучасні психоосвітні моделі допомагають виявляти та контролювати продроми депресії й манії при БАР і стреси, зменшувати наслідки стигматизації та заперечення хвороби, а також надають рекомендації для підвищення прихильності до інтервенцій і розвитку здорового способу життя. Попри наявні доказові дані щодо ефективності КПТ при великому депресивному розладі та психозі, результати її застосування при БАР дещо неоднозначні. КПТ, інтерперсональна терапія та поведінкова активація при великому депресивному розладі продемонстрували порівнянну ефективність (Cuijpers, 2016). Так, КПТ рекомендована як ад'ювантний засіб другої лінії при біполярній депресії у гострій фазі, як підтримувальна терапія у пацієнтів із меншою кількістю епізодів і менш тяжкою формою хвороби (*рівень доказовості 2*) (Miklowitz et al., 2007).

Інтерперсональна та соціальна ритм-терапія акцентує на скорботі, міжособистісній зміні ролей і ролєвих суперечках, зокрема регулюванні соціальних відносин і ритмів сну, і є орієнтованою на популяцію пацієнтів із БАР (McMahon et al., 2016; Haynes et al., 2016). Цей метод рекомендовано як засіб додаткового лікування третьої лінії в разі гострої стадії депресії, а також при підтримувальній терапії, що базується на обмежених даних — сила ефекту і невеликий розмір вибірки (*рівень доказовості 2*). Бракує також відповідної доказової бази рекомендацій щодо ефективності КПТ та інтерперсональної та соціальної ритм-терапії при манії.

Досить дієвою є сімейно-орієнтована терапія, яка може суттєво поліпшити результати лікування БАР за допомогою підтримки та співпраці з родиною; особливо це стосується сімей, для яких характерне інтенсивне вираження емоцій (Miklowitz and Goldstein, 1997). Метод передбачає зосередження на формі спілкування пацієнтів із членами їхніх родин для поліпшення відносин. Стратегія взаємодії з близькими, колективні групи або індивідуальна підтримка (за принципом «сам-на-сам») можуть допомогти знизити самостигматизацію та ізоляцію пацієнтів із БАР, а також поліпшити їх участь у лікуванні (Proudfoot et al., 2012). Близькі цих пацієнтів теж мають бути достатньо підготовлені та поінформовані, щоб мати змогу підтримувати призначену терапію. Як ад'ювантна терапія цей метод увійшов до третьої лінії (*рівень доказовості 2*). У багатьох осіб із БАР спостерігаються функціональні порушення та когнітивний дефіцит навіть між епізодами, що може потребувати відповідної функціональної реабілітації (Torrent et al., 2013).

Моніторинг і безпека

Клінічна оцінка й лабораторні дослідження

У всіх осіб із БАР, які отримують фармакотерапію, слід контролювати можливі побічні ефекти, зокрема екстрапірамідні симптоми, зміну ваги. Так, у пацієнтів із БАР, які перебувають на підтримувальній терапії літнім, необхідно контролювати функції щитоподібної залози та нирок, рівень

кальцію у плазмі крові через 6 місяців після початку, щонайменше раз на рік або відповідно до клінічних показань (McKnight et al., 2012). Менструальний цикл (для моніторингу синдрому полікістозних яєчників), гематологічний профіль і функцію печінки необхідно оцінювати що 3–6 місяців упродовж першого року підтримувального лікування вальпроатом натрію/вальпроєвою кислотою, а згодом щорічно.

В осіб, які приймають ламотриджин або карбамазепін, слід регулярно контролювати ризики шкірних висипань, розвитку синдрому Стівенса–Джонсона і токсичного епідермального некролізу. При застосуванні карбамазепіну, зважаючи на ймовірність розвитку гіпонатріємії, слід моніторити щорічно (щонайменше) сироватковий рівень натрію. Щомісяця протягом перших трьох і далі щоквартально особи, які приймають ААП, мають контролювати вагу. На початку лікування необхідно визначити рівень артеріального тиску, глюкози натщесерце і ліпідний профіль через три і шість місяців відповідно, а потім щорічно. Пацієнти, які отримують літій, вальпроат натрію/вальпроєву кислоту або карбамазепін, потребують регулярного моніторингу концентрації препаратів у плазмі крові.

Переносимість і небажані явища, зумовлені застосуванням препаратів

Із пацієнтом треба обговорити можливі побічні ефекти застосування медикаментозних засобів, що важливо в разі недостатньої прихильності до терапії. У 60 % осіб збільшення маси тіла — один із найпоширеніших чинників, що негативно позначається на рівні прихильності (Baldessarini et al., 2008). Найчастіше збільшення маси тіла фіксували під час застосування оланзапіну, клозапіну, рисперидону, кветіапіну, габапентину, вальпроату натрію/вальпроєвої кислоти і літію, рідше — при лікуванні карбамазепіном, ламотриджином і зипразидоном (Nemeroff, 2003). Азенапін та арипіпразол при тривалому застосуванні теж можуть зумовити підвищення ваги (Fang et al., 2017). Як свідчить практика, літій і вальпроат натрію/вальпроєва кислота у 35–45 % асоціюються з нудотою, блюванням і діареєю (Bowden et al., 2000).

При лікуванні літєм у 20–40 % пацієнтів можливий розвиток нефротоксичності, зокрема нефрогенного нецукрового діабету, нефропатії та гострого тубулярного некрозу (Tandon et al., 2015).

Карбамазепін може стати чинником ризику лейкопенії, але ці дані потребують уточнення (Stubner et al., 2004; Swann, 2001). Цей побічний ефект є оборотним при зниженні або припиненні застосування засобу. Занепокоєння викликає швидкий розвиток пригнічення функції кісткового мозку внаслідок гіперчутливості до препарату, особливо у пацієнтів похилого віку (Blackburn et al., 1998; Tranel et al., 2001). Клозапін може бути пов'язаний із найвищим потенційним ризиком зміни кількості лейкоцитів (Stubner et al., 2004).

У 60 % літніх пацієнтів за підтримувальної терапії літєм фіксували відхилення на електрокардіограмі. Рисперидон, оланзапін, зипразидон, азенапін пов'язані з аритміями, подовженням інтервалу QTc та іншими серцево-судинними подіями. Клозапін може підвищувати ризик виникнення дилатаційної кардіоміопатії, міокардиту і перикардиту. З огляду впливу на серцево-судинну систему безпечні в застосуванні луразидон та арипіпразол, хоча останній асоційований із більшою ймовірністю розвитку гіпотензії (Orsolini et al., 2016).

Підтримувальна терапія літєм пов'язана з імовірним виникненням гіпотиреозу, що може зумовити розвиток афективних епізодів, швидко циклічність, тяжчу депресію (Kupka et al., 2003). Літій може призводити до погіршення пам'яті та викликати тривогу (Dias et al., 2012). Паліперидон частіше за інші препарати спричиняє гіперпролактинемію (Montejo et al., 2017). Приймання антиконвульсантів, за винятком ламотриджину, може бути асоційоване із суб'єктивними когнітивними розладами (Dias et al., 2012).

Антипсихотики можуть призводити до седації, найбільше — кветіапін, клозапін та оланзапін порівняно із зипразидоном, рисперидоном і арипіпразолом (Orsolini et al., 2016). Ламотриджин і літій із меншою ймовірністю викликають седацію, ніж вальпроат натрію/вальпроєва кислота (Ketter et al., 1999; Macritchie et al., 2001). При терапії літєм або вальпроатом натрію/вальпроєвою кислотою у 10 % пацієнтів фіксували тремор. Традиційні антипсихотики (галоперидол)

нерідко асоціюються з екстрапірамідними симптомами: псевдопаркінсонізмом, акатизією, гострою дистонією і пізньою дискінезією. Хоча для ААП такий ризик низький або відсутній (Chue and Kovacs, 2003). Рисперидон, арипіпразол, карипразин, зипразидон і луразидон частіше зумовлюють екстрапірамідні симптоми, особливо у високих дозуваннях (Orsolini et al., 2016). У пацієнтів похилого віку порушення функції ковтання і дисфагія теж можуть бути пов'язані з прийманням ААП, переважно у високих дозуваннях (Rudolph et al., 2008; Lee, Takeshita, 2015). У 10 % пацієнтів, які отримують ламотриджин, спостерігали незначний висип (Guberman et al., 1999). Карбамазепін може бути пов'язаний із підвищеним ризиком висипання і розвитку синдрому Стівенса–Джонсона (Rzany et al., 1999). Літій може призводити до виникнення акне, псоріазу, екземи, випадіння волосся, дистрофії нігтів, ураження слизових оболонок (Yeung and Chan, 2004).

Ведення пацієнтів із депресією при біполярному афективному розладі

Депресія при біполярному афективному розладі (БАР) характеризується наявністю пригніченого настрою впродовж щонайменше двох тижнів та/або ангедонією і принаймні чотирма іншими симптомами, які включають розлади сну, порушення апетиту, зміну маси тіла, підвищену енергійність, психомоторну активність, суїцидальні наміри тощо.

Симптоми субсиндромальної депресії, що нерідко зберігаються навіть попри лікування, є основним джерелом функціональних порушень у таких пацієнтів (Yatham et al., 2004; Marangell et al., 2009; Gitlin, Miklowitz, 2017). Відповідно до п'ятого видання Керівництва з діагностики та статистики психічних розладів Американської психіатричної асоціації (DSM-5, 2013), для депресивних епізодів характерні: дистрес, змішані стани, швидка циклічність, меланхолія; психотичні симптоми, які конгруентні/неконгруентні настрою; депресивні розлади в перипологовий період; сезонні стани.

Проблеми діагностики та лікування

У пацієнтів із депресією, що розвивається на тлі БАР, часто помилково діагностують великий депресивний розлад (ВДР), оскільки наявність манії або гіпоманії (легких чи помірних епізодів, які не потребують госпіталізації) буває важко встановити ретроспективно. Часто це трапляється за відсутності комплексної діагностичної оцінки або додаткових даних про пацієнта. Серед чинників, що підвищують імовірність діагностики БАР із депресією, ранній вік початку захворювання (до 25 років), короткі рецидивні депресивні епізоди, сімейний анамнез обтяжений БАР, депресія з психотичними симптомами, інверсовані вегетативні симптоми (гіперсомнія та гіперфагія), психомоторне збудження, післяпологова депресія/психоз, дратівливість, симптоми манії або швидка циклічність, пов'язані з прийомом антидепресантів (Mitchell et al., 2008; Schaffer et al., 2010).

Лікування пацієнтів із БАР, які мають суїцидальні ідеї, та контроль пов'язаних із ними ризиків під час депресивних епізодів мають вагоме значення, оскільки в цю фазу спостерігається > 70 % спроб самогубства та летальних наслідків (Baldessarini et al., 2003; Tondo et al., 2016). Депресія зі змішаними ознаками є особливо небезпечним станом (Holma et al., 2014). Тож слід своєчасно аналізувати чинники ризику і призначати відповідне лікування з урахуванням співвідношення потенційної користі та ризику токсичності й летальності. Як зазначено в одному з досліджень, смертельних випадків було менше в разі застосування літію, ніж при терапії карбамазепіном, а опіоїди та бензодіазепіни найчастіше асоціювалися з летальністю, що важливо з огляду на недостатню ефективність цих препаратів при БАР (Schaffer et al., 2012). Учені вважають, що вплив гострих і субсиндромальних симптомів депресії у пацієнтів із БАР на функціональні розлади частково опосередкований когнітивними порушеннями, які призводять до зниження психосоціального функціонування (Demant et al., 2016; Rock et al., 2014). Необхідно уникати призначення лікування, що може погіршити когнітивні проблеми (Kozicky et al., 2012).

Фармакотерапія депресії при біполярному афективному розладі

Ефективність застосування літію, антиконвульсантів, атипичних антипсихотичних препаратів (ААП) та антидепресантів для лікування депресії при БАР оцінювали з використанням критеріїв доказовості для підтвердження ефективності, безпеки та переносимості.

Крок 1: загальні принципи та оцінювання терапевтичного статусу пацієнтів

Обстеження пацієнта, що перебуває у стані депресії, має включати оцінювання характеру, тяжкості депресії та пов'язаних із нею симптомів, ризику суїциду/самоушкодження, ймовірності функціональних порушень, здатності дотримуватися плану лікування, наявності психосоціальної підтримки. Це потрібно для встановлення прийняттого режиму лікування (амбулаторного чи стаціонарного). Перед початком медикаментозного лікування депресивного епізоду слід виключити наявність симптомів, пов'язаних з уживанням алкоголю/психоактивних речовин (ПАР), фармакотерапією та іншими методами лікування. Слід переконати пацієнта, що треба відмовитися від застосування стимуляторів і обмежити вживання нікотину, кофеїну, алкоголю. Приймаючи рішення щодо оптимальної тактики терапії, оцініть перебіг хвороби на поточний момент і в минулому, зокрема попередню відповідь на лікування та переносимість конкретних препаратів і дозувань.

Разом із фармакотерапією слід розглянути також психоосвітні втручання та інші психосоціальні стратегії для контролю дотримання пацієнтом режиму лікування, зменшення залишкових симптомів і суїцидальної поведінки, надання допомоги у виявленні ранніх ознак рецидиву та підтримання функціонального відновлення.

Крок 2: початок або оптимізація терапії першої лінії та перевірка прихильності

У пацієнтів слід ініціювати фармакотерапію одним або кількома доступними препаратами першої лінії. Зокрема, вибір лікувальної тактики при гострому депресивному епізоді необхідно обговорити з пацієнтами та особами, які їх доглядають (залежно від ситуації), зважаючи на поточну та попередню терапію, відповідь на лікування, безпеку та переносимість, особисті вподобання, а також клінічні особливості, які можуть позначатись на прогнозі.

Кветіапін (*рівень доказовості 1*), літій, ламотриджин і луразидон (*рівень доказовості 2*) рекомендовані як стратегії першої лінії для застосування у монотерапії (Maneeton et al., 2012; Selle et al., 2014; Datto et al., 2016). Луразидон (*рівень доказовості 1*) і ламотриджин (*рівень доказовості 2*) слід використовувати як додаткові засоби першої лінії (Geddes et al., 2016; van der Loos et al., 2009). Препарати для лікування першої лінії необхідно призначати за вказанням у рекомендаціях ієрархічним принципом. На зміну порядку може вплинути характер попередньої відповіді на терапію, клінічні особливості тощо. Якщо пацієнт, який страждає на гострий депресивний епізод, не приймає жодного препарату (і не вживав жодних ліків під час поточного епізоду), йому слід призначити монотерапію кветіапіном (якщо у нього в анамнезі не було випадків відсутності відповіді на цей препарат або його непереносимості). У разі, якщо ж пацієнт приймав літій і його стан погіршився або ж не було відповіді на монотерапію цим засобом, краще застосувати луразидон, ламотриджин або кветіапін. Можливо розглянути перехід на монотерапію кветіапіном або луразидоном з урахуванням того, що луразидон та ламотриджин продемонстрували ефективність як додаткові засоби за відсутності адекватної відповіді на літій. Тим, хто не реагував на монотерапію літієм, можливо додатково призначити ламотриджин.

Клініцистам рекомендовано робити висновки щодо браку ефекту лише після достатньо тривалого періоду застосування медикаментозних засобів в адекватному дозуванні. Результати клінічних випробувань засвідчили, що немає різниці стосовно ефективності між щоденними дозами кветіапіну 300 і 600 мг. Ефективність нижчих дозувань препарату при біполярній депресії не вивчали, тож доцільно розглядати 300 мг/добу як цільову дозу. Щодо літію, то слід підтримувати його рівень у сироватці крові між 0,8 і 1,2 мекв/л; для ламотриджину цільова доза має становити щонайменше 200 мг/добу.

Крок 3: застосування додаткової терапії або перехід на альтернативні препарати першої лінії

Установлено, що наявність раннього поліпшення (через два тижні) при застосуванні кількох різних препаратів для лікування біполярної депресії є предиктором загальної терапевтичної

відповіді; якщо ж раннього поліпшення немає, це може свідчити про відсутність відповіді в майбутньому (Unholzer and Naen, 2015). Проте ламотриджин слід приймати, зважаючи на необхідність повільного титрування дози. За відсутності відповіді на терапію дозування препарату варто оптимізувати з подальшим коригуванням стратегії втручання.

Щодо заміни препарату першої лінії або додавання іншого медикаментозного засобу першої лінії до поточного лікування пацієнтів слід брати до уваги ефективність кожного з них у контексті всіх цілей досягнення контролю БАР. Тобто літій може бути доданий для лікування депресії у гострій фазі для профілактики манії. Якщо літій неефективний щодо епізодів депресії, але добре запобігає проявам манії, то додатковий підхід має бути спрямований на терапію саме гострих проявів депресії при БАР. У разі, якщо профілактику манії повністю забезпечує ААП, можна замінити літій новим препаратом за допомогою стратегії переведення. Якщо в пацієнта, який уже приймає антидепресант в адекватному дозуванні, спостерігаються ознаки депресії, необхідно розглянути припинення приймання препарату або перевести його на інший у межах того ж класу, за винятком випадків наявності очевидних переваг щодо зниження тяжкості або частоти епізодів депресії (Grande et al., 2014).

Крок 4: застосування додаткової терапії або переведення на препарати другої лінії

У пацієнтів із неадекватною відповіддю на препарати першої лінії варіантом другої лінії є монотерапія вальпроатом натрію/вальпроєвою кислотою (*рівень доказовості 2*) (Bond et al., 2010). Застосування антидепресантів (селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну [СИЗЗС] чи бупропіону) з літієм/вальпроатом натрію/вальпроєвою кислотою або ААП можна розглядати як ад'ювантне лікування другої лінії. Так, у попередніх рекомендаціях CANMAT СИЗЗС та бупропіон були включені до стратегії першої лінії. Проте, за даними робочої групи ISBD, в ідеалі слід уникати використання антидепресантів або призначати їх з обережністю у пацієнтів із манією/гіпоманією в анамнезі, змішаними симптомами або нещодавньою швидкою циклічністю, пов'язаними з прийомом цих препаратів (Pacchiarotti et al., 2013). Монотерапія антидепресантом не рекомендована для лікування депресії при БАР.

Електроконвульсивна терапія (ЕКТ) (*рівень доказовості 3*) також є альтернативним варіантом другої лінії. Цей метод варто розглянути у пацієнтів, що резистентні до терапії, а також тих, хто потребує швидкої відповіді на інтервенції, наприклад за наявності тяжкої депресії з ризиком суїциду, кататонії або депресії з психотичними симптомами та/або необхідності швидкої стабілізації клінічного стану пацієнта. Додаткові варіанти другої лінії включають карипразин та комбінацію оланзапін + флуоксетин (*рівень доказовості 2*) (Tohen et al., 2003; Brown et al., 2006).

Крок 5: застосування додаткової терапії або перехід на препарати третьої лінії

У пацієнтів із неадекватною відповіддю на препарати першої та другої ліній варіанти вибору третьої включають монотерапію карбамазепіном (*рівень доказовості 2*) або оланзапіном (*рівень доказовості 1*) (Selle et al., 2014). Серед медикаментів для додаткового застосування: арипіпразол, армодафін, азеналін (*рівень доказовості 4*), левотироксин (*рівень доказовості 3*), модафініл (*рівень доказовості 2*) і праміпексол (*рівень доказовості 3*) (Dunn et al., 2008; McElroy et al., 2007; Frye et al., 2007; Berk et al., 2015; Bauer et al., 2016; Stamm et al., 2014; Goldberg et al., 2004; Zarate et al., 2004). Окрім фармакотерапії, можна розглянути застосування повторюваної транскраніальної магнітної стимуляції (*рівень доказовості 3*) (McGirr et al., 2016).

Інші класи антидепресантів, такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну та інгібітори моноаміноксидази, доцільно спробувати як допоміжну стратегію, але слід забезпечити адекватну профілактику манії, оскільки такі препарати можуть спричинити розвиток маніакальних епізодів і дестабілізацію настрою (*рівень доказовості 1–2*) (Post et al., 2006; Himmelhoch et al., 1982; Himmelhoch et al., 1991). Як ад'ювантне лікування також можна використовувати ейкозапентаєнову кислоту (*рівень доказовості 2*), N-ацетилцистеїн і світлотерапію (*рівень доказовості 3*) (Rosenblat et al., 2016; Tseng et al., 2016; Sit et al., 2017). На додаток до останньої корисною може бути тотальна депривація сну (*рівень доказовості 2*), проте клінічний досвід застосування цієї методики незначний. Через коротку тривалість дії та брак даних щодо

довгострокової безпеки кетамін внутрішньовенно (*рівень доказовості 3*) включений до лікування третьої лінії (Romeo et al., 2015).

Нерекомендовані препарати

Антидепресанти не рекомендовано як монотерапію у пацієнтів із депресією при БАР, оскільки не підтверджено ефективність і ймовірність різкої зміни настрою під час їх приймання (*рівень доказовості 2, негативний* — такі рівні застосовують щодо нерекомендованих препаратів) (Viktorin et al., 2014; McElroy et al., 2010).

Вплив монотерапії арипіпразолом був порівнянним із плацебо, тому препарат не варто застосовувати при біполярній депресії (*рівень доказовості 1, негативний*) (Thase et al., 2008). Моно- або допоміжна терапія зипразидоном (*рівень доказовості 1, негативний*), комбінування ламотриджину та фолієвої кислоти і міфепристон як ад'ювантний засіб (*рівень доказовості 2, негативний*) також не рекомендовані через брак доказових даних ефективності (Sachs et al., 2011; Watson et al., 2012).

Препарати, щодо яких накопичено недостатню доказову базу та які потребують подальшого вивчення

Наразі бракує даних, щоб рекомендувати до застосування аспірин, цеlexоксид додатково, габапентин у монотерапії, леветирацетам, ліздексамфетамін додатково (*рівень доказовості 3, негативний*); мемантин, піоглітазон додатково (*рівень доказовості 3*); рилузол (*рівень доказовості 4, негативний*) і рисперидон додатково (*рівень доказовості 3*) (Saroukhani et al., 2013; Nery et al., 2008; Frye et al., 2000; Saricicek et al., 2011; McElroy et al., 2015; Anand et al., 2012; Kemp et al., 2014; Zeinodini et al., 2015; Zarate et al., 2005; Shelton et al., 2004). Допоміжна терапія прегненолоном була ефективнішою, ніж приймання плацебо на 6-му тижні лікування, вплив на симптоми депресії від 8-го до 12-го тижня істотно не відрізнявся (*рівень доказовості 2*) (Brown et al., 2014).

Клінічні особливості, які допомагають при виборі належного лікування

Кветіапін і луразидон рекомендовані як засоби терапії першої лінії, їх можливо призначати за потреби швидкої відповіді у пацієнтів із підвищеним ризиком суїцидів або клінічними ускладненнями, як-от зневоднення (Loebel et al., 2015; Chiesa et al., 2012). Як варіанти другої лінії карипразин і оланзапін + флуоксетин пропонують розглядати в разі потреби швидкої відповіді на лікування та при ретельному контролі потенційних побічних ефектів. Через ризик виникнення шкірних висипань, синдрому Стівенса–Джонсона і токсичного епідермального некролізу застосування ламотриджину потребує повільнішого титрування, він не є ідеальним для пацієнтів, які вимагають швидкої відповіді на лікування. Він добре переноситься, його ефективність підтверджена у пацієнтів із депресивними когніціями і психомоторним гальмуванням (Mitchell et al., 2013).

Кветіапін і комбінація оланзапін + флуоксетин є кращими засобами за плацебо щодо полегшення симптомів тривоги на тлі біполярної депресії (Lydiard et al., 2009; Tohen et al., 2007). Застосування луразидону засвідчило ефективність в осіб із ВДР зі змішаними симптомами та тривогою (Tsai et al., 2017). Анксиолітична дія вальпроату натрію/вальпроевої кислоти, рисперидону та ламотриджину обмежена (Davis et al., 2005). ААП є дієвими щодо змішаних епізодів при біполярній депресії у поєднанні з оланзапіном/флуоксетином, азенапінном і луразидоном (Fornaro et al., 2016). Луразидон ефективний для лікування проявів депресії та гіпоманії проявів при ВДР зі змішаними станами (Suppes et al., 2016).

Робоча група CANMAT/ISBD рекомендує уникати призначення антидепресантів пацієнтам із симптомами змішаного типу. Є окремі доказові дані ефективності траніципроміну в пацієнтів з енергичною біполярною депресією, але лише в комбінуванні з літєм, вальпроатом натрію/вальпроевою кислотою або ААП з урахуванням ризику розвитку манії та взаємодії з іншими ліками (Thase et al., 1992). Зокрема, ЕКТ та антипсихотики ефективні у 20 % пацієнтів у стаціонарних умовах, які страждають на психоз на тлі гострого депресивного епізоду при БАР (Black et al., 1989).

Ведення пацієнтів із біполярним афективним розладом II типу

БАР II діагностують за наявності одного або декількох епізодів гіпоманії, одного або декількох епізодів депресії, а також за відсутності маніакальної фази. Критерії DSM-5 для гіпоманії подібні до критеріїв для манії; при цьому симптоми, нехарактерні для індивідуума, спостерігаються іншими і тривають до чотирьох днів поспіль. На відміну від манії, вони не є значущими, щоб зумовити виражені порушення стану або призвести до госпіталізації, і не супроводжуються психозом. Також DSM-5 містить додатковий специфікатор змішаних симптомів гіпоманії. Діагноз БАР II загалом стабільний із плином часу, хоча ризик переходу в БАР I на ранній стадії захворювання є високим. Це свідчить про те, що БАР II може бути чинником ризику або продромом БАР I у деяких пацієнтів (Vieta et al., 2008). Хоча прояви гіпоманії (за визначенням) менш тяжкі, ніж ознаки манії; інвалідність, пов'язана з БАР II, порівнянна з такою при БАР I, а економічний тягар при БАР II учетверо більший (Judd et al., 2005; Dilsaver, 2011; Altshuler et al., 2017).

Частота спроб самогубства і завершених суїцидів схожа за обох типів захворювання; приблизно третина пацієнтів із БАР II намагаються вчинити самогубство, а один із двадцяти п'яти здійснює суїцидальні дії (Schaffer et al., 2015; Sani et al., 2011).

Лікування БАР II недостатньо вивчене порівняно з БАР I. Клінічний досвід і результати багатьох досліджень підтверджують, що відповідь на стабілізатори настрою та антипсихотики за обох типів подібні, проте є дані, які дають підстави сумніватися в цьому (Calabrese et al., 1999; Kleindienst et al., 2000). Наразі обмежена доказова база потребує подальших якісних досліджень БАР II на всіх стадіях захворювання.

Лікування гіпоманії у пацієнтів із біполярним афективним розладом II типу

Загальні принципи оцінювання стану пацієнтів із гіпоманією є такими самими, як із манією. У деяких пацієнтів гіпоманія може не призвести до значних функціональних порушень, проте тривала, відносно тяжка, змішана форма або гіпоманія з дратівливістю може суттєво погіршувати стан пацієнта (Vieta et al., 2008).

Терапевтичний підхід, на думку авторів, має включати припинення застосування препаратів, що можуть погіршити стан або подовжити симптоми, наприклад антидепресантів і стимуляторів, та початок оптимального медикаментозного лікування. Ефективність багатьох стандартних препаратів, які успішно застосовували при манії, зокрема літію та більшості ААП, при гіпоманії не вивчали. Дані дослідження вальпроату натрію/вальпроєвої кислоти, N-ацетилцистеїну, кветіапіну та рисперидону (*рівень доказовості 4*) за гострої гіпоманії засвідчили ефективність препаратів, але спостерігали суттєві недоліки, наприклад невеликі розміри вибірки, змішані популяції пацієнтів із БАР I і II та БАР неуточненого типу із супутніми гіпоманією/манією тощо (McElroy et al., 2010; Magalhaes et al., 2013; Suppes et al., 2013).

Ці методологічні обмеження на тлі відсутності доказових даних клінічних досліджень щодо багатьох медикаментозних засобів суттєво ускладнюють надання належних рекомендацій. Як свідчить клінічна практика, препарати для терапії манії ефективні і при гіпоманії.

Якщо прояви гіпоманії є частими або достатньо тяжкими, що потребують лікування, автори рекомендацій радять розглянути можливість застосування стабілізаторів настрою, зокрема літію або вальпроату натрію/вальпроєвої кислоти і/або ААП. N-ацетилцистеїн також може бути корисним, проте його застосування потребує додаткових досліджень.

Терапія депресії у пацієнтів із біполярним афективним розладом II типу

Загальні принципи оцінювання депресії та призначення лікування у пацієнтів із БАР II збігаються з такими для БАР I.

Лікування першої лінії. Кветіапін — єдиний рекомендований препарат першої лінії для лікування депресії при БАР II (*рівень доказовості 1*). Так, за даними об'єднаного аналізу п'яти досліджень, дія кветіапіну перевершувала плацебо, хоча він був однаково ефективний щодо симптомів депресії

в гострій фазі при БАР I і II (Young et al., 2013). Як зазначають дослідники, кветіапін ефективніший за плацебо у трьох із п'яти випробувань в осіб із БАР II та у всіх п'яти — при БАР I (Thase et al., 2006; Suppes et al., 2010).

Імовірно, це пов'язано з меншою вибіркою пацієнтів із БАР II, що зумовлювало нижчу статистичну потужність. Дані відкритих досліджень підтверджують ефективність кветіапіну як засобу додаткової терапії (*рівень доказовості 4*) (Jeong et al., 2013; Ahn et al., 2011).

Лікування другої лінії. Така терапія включає літій, в ідеалі з досягненням рівня 0,8–1,2 мекв/л у сироватці крові (*рівень доказовості 2*). Антидепресанти сертралін і венлафаксин (*рівень доказовості 2*) застосовують переважно у пацієнтів із класичною (незмішаною) депресією (Amsterdam et al., 1998, 2000). Ламотриджин (*рівень доказовості 2*) також рекомендований як препарат другої лінії, попри суперечливі доказові дані. Для рефрактерних пацієнтів і тих, хто потребує швидкої відповіді на лікування, ЕКТ (*рівень доказовості 3*) можна вважати прийнятним варіантом втручання (Schoeyen et al., 2015).

Лікування третьої лінії. Стратегії третьої лінії включають монотерапію вальпроатом натрію/вальпроєвою кислотою (*рівень доказовості 4*); флуоксетином — переважно для пацієнтів із класичною формою депресії; траніципроміном або зипразидоном — винятково для осіб із депресією та гіпоманією, за змішаної фази (*рівень доказовості 3*) (Bond et al., 2010; Muzina et al., 2011; Wang et al., 2010; Patkar et al., 2012).

На думку дослідників, можливо розглянути додаткове використання агомелатину, бупропіону, ейкозапентаєнової кислоти, N-ацетилцистеїну (*рівень доказовості 4*), праміпексолу (*рівень доказовості 3*) або гормонів щитоподібної залози (*рівень доказовості 4*) (Fogano et al., 2013; Magalhaes et al., 2011). Кетамін внутрішньовенно (*рівень доказовості 3*) може бути доцільним у пацієнтів, рефрактерних до препаратів першої та другої лінії втручання, а також тих, хто потребує швидкої відповіді на лікування (Diazgranados et al., 2010; Zarate et al., 2012).

Препарати, щодо яких накопичено недостатню доказову базу та які потребують подальшого вивчення. При депресії у пацієнтів із БАР II для надання відповідних рекомендацій достатньо не вивчено низку терапевтичних методів, як-от краніальна електротерапія, поєднання декстрометорфану й хінідину, світлотерапія, ліздексамфетамін (додатково), оланзапін, піоглітазон, прегнеолон (додатково), целекоксиб, леветирацетам, S-аденозилметіонін, ацетил-L-карнітин + α -ліпоєва кислота, модафініл (додатково), повторювана транскраніальна магнітна стимуляція і мемантин (McClure et al., 2015; Kelly et al., 2014; Dauphinais et al., 2012; McElroy et al., 2015; Kirino, 2014; Kemp et al., 2014; Brown et al., 2014; Nery et al., 2008; Daryani et al., 2014; Brennan et al., 2013; Frye et al., 2007; McGirr et al., 2016; Lee et al., 2014).

Нерекомендовані препарати. Так, на підставі негативних даних контрольованих плацебо досліджень пароксетин не рекомендовано для лікування пацієнтів із БАР II (*рівень доказовості 2, негативний*) (Sachs et al., 2007).

Підтримувальна терапія у пацієнтів із біполярним афективним розладом II типу

Для запобігання рецидиву, зменшення субсиндромальних симптомів і поліпшення якості життя вкрай важливим є підтримувальне лікування. Монотерапія кветіапіном (*рівень доказовості 1*), літійом і ламотриджином (*рівень доказовості 2*) є стратегією першої лінії (Calabrese et al., 2000; Amsterdam et al., 2016; Young et al., 2014).

Застосування лише венлафаксину (*рівень доказовості 2*) або флуоксетину (*рівень доказовості 3*) — варіанти лікування другої лінії. Вальпроат натрію/вальпроєва кислота (*рівень доказовості 4*), карбамазепін, есциталопрам, інші антидепресанти (*рівень доказовості 3*) і рисперидон (переважно для профілактики гіпоманії) (*рівень доказовості 4*), на думку дослідників, можливо розглядати як засоби лікування третьої лінії (Bowden et al., 2012; Parker et al., 2006).

Нині бракує належних даних для формування рекомендацій щодо застосування оланзапіну (Pan et al., 2014).

Особливі популяції пацієнтів

Терапія жінок із біполярним афективним розладом на різних стадіях репродуктивного циклу

У разі планування вагітності слід прийняти спільне зважене рішення щодо продовження, припинення чи зміни лікувальної тактики та відповідно дозування застосовуваних препаратів. Зокрема, для підвищення ймовірності зачаття використання антипсихотиків і рисперидону необхідно припинити, оскільки вони часто підвищують рівень пролактину в сироватці крові (Joffe, 2007).

Для жінок, які не бажають приймати фармакотерапію впродовж вагітності (зважаючи на тератогенні ефекти та обмежені наукові дані), за умови клінічно стабільного стану впродовж 4–6 місяців і низького ризику рецидиву можна розглянути лікування психотропними засобами із поступовим зниженням їх дозування до моменту зачаття. Так, за потреби застосування медикаментозних заходів слід призначити монотерапію в мінімальній ефективній дозі, якщо це можливо (Iqbal et al., 2001; Yonkers et al., 2004).

У таблиці 3 наведено медикаментозні засоби, які зазвичай використовують для лікування вагітних жінок із БАР, та відповідні категорії ризику (FDA, 2015).

Є доказові дані щодо ефективності бензодіазепінів, антипсихотиків і літію для лікування післяпологової манії та кветіапіну — для післяпологової депресії (*рівень доказовості 4*) (Bergink et al., 2015; Sharma et al., 2015). Зокрема, рекомендовано починати або оптимізувати підтримувальне лікування якнайшвидше після пологів, водночас перевагу віддавати засобам, які раніше були дієвими. Необхідно обговорити з пацієнткою потенційні ризики та користь приймання медикаментозних засобів під час грудного вигодовування. Сьогодні наявні нові дані на користь того, що у жінок, які годують грудьми, слід віддавати перевагу кветіапіну й оланзапіну (Pacchiarotti et al., 2016). Вплив ліків на немовля, як зазначають учені, можливо зменшити при прийомі препарату після грудного вигодовування (Ward et al., 2001).

Антидепресанти необхідно використовувати з обережністю, особливо у жінок із сімейним анамнезом, обтяженим БАР (Sharma et al., 2016).

Лікування біполярного афективного розладу в дітей і підлітків

Попри певні відмінності щодо проявів симптомів, фактичний діагноз БАР у дітей і підлітків має базуватися на ознаках, характерних для дорослих (Axelson et al., 2011). Відповідно, загальні принципи терапії також є співставними. Згаданій популяції пацієнтів із БАР притаманні низькі показники ефективності лікування, високий рівень суїцидального ризику та коморбідних патологій (Kozloff et al., 2010; Khazanov et al., 2015). Тобто необхідний регулярний моніторинг для виявлення розладу з дефіцитом уваги та гіперактивністю (РДУГ), що є частим супутнім станом, а також кардіоваскулярних чинників ризику.

Отже, таким пацієнтам слід рекомендувати модифікацію способу життя, зокрема нормалізацію режиму харчування, уникання вживання ПАР і паління, підвищення фізичної активності, а також психологічні або фармакологічні втручання (Goldstein et al., 2015).

Слід також пам'ятати, що діти та підлітки чутливіші за дорослих до метаболічних побічних ефектів препаратів, особливо ААП як терапії першої лінії (Correll et al., 2010). Як варіанти першої лінії при лікуванні манії автори рекомендують літій, рисперидон (*рівень доказовості 1*), арипіпразол, азенапін і кветіапін (*рівень доказовості 2*). Рисперидон може бути ефективнішим за літій для пацієнтів без ожиріння та молодих осіб із РДУГ (Findling et al., 2015; Pathak et al., 2013).

Оланзапін і зипразидон (*рівень доказовості 2*) та додаткова терапія кветіапінном (*рівень доказовості 3*) увійшли до стратегії другої лінії (Tohen et al., 2007; Findling et al., 2013). Вальпроат натрію/вальпроєву кислоту (*рівень доказовості 4*) можливо розглянути як тактику третьої лінії терапії пацієнтів із неадекватною відповіддю та непереносимістю препаратів першої чи другої лінії (Kowatch et al., 2007). Окскарбазепін не є ефективнішим за плацебо, тому його не рекомендовано для застосування у молодих пацієнтів із БАР (*рівень доказовості 2, негативний*) (Wagner et al., 2006).

Таблиця 3. Класифікація тератогенності препаратів, використовуваних для лікування жінок із БАР відповідно до даних Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA, 2015)

Препарат	Ступінь ризику при вагітності	Ступінь ризику при лактації
Літій	D	L4
Антиконвульсанти		
Карбамазепін	Dm	L2
Вальпроат натрію/вальпроєва кислота	Dm	L4
Ламотриджин	Cm	L2
Атипіві антипсихотики		
Арипіпразол	Cm	L3
Клозапін	Bm	L3
Оланзапін	Cm	L2
Кветіапін	Cm	L2
Рисперидон	Cm	L2
Зипразидон	Cm	L2
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну		
Циталопрам	Cm	L2
Есциталопрам	Cm	L2
Флуоксетин	Cm	L2
Флувоксамін	Cm	L2
Пароксетин	Dm	L2
Сертралін	Cm	L2
Інші антидепресанти		
Бупропіон	Bm	L3

Примітка. Категорії ризику при вагітності: А — відсутність ризику за даними контрольованих досліджень; В — даних щодо ризику для людини немає; С — ризик не можна виключити (даних щодо ризику для людини бракує, результати випробувань на тваринах позитивні або ж даних немає); D — наявні позитивні докази (вигода може переважати ризик); індекс m означає, що дані взяті з інструкції для медичного застосування препарату виробника. Категорії ризику при лактації: L1 — найбільш безпечний; L2 — безпечний; L3 — помірно безпечний; L4 — можливо небезпечний; L5 — протипоказаний.

Адаптовано згідно з L.N. Yatham et al. 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 Disorders*. 2018. Vol. 20. P. 97–170.

У пацієнтів із БАР, які страждають на депресію, луразидон може бути варіантом лікування першої лінії (DelBello et al., 2017). Літій і ламотриджин (*рівень доказовості 4*) входять до групи препаратів другої лінії (Patel et al., 2006; Chang et al., 2006). Комбінування оланзапін + флуоксетин (*рівень доказовості 1*) вважають терапевтичним підходом третьої лінії (Detke et al., 2015).

Щодо застосування кветіапіну в педіатричній практиці, ці результати є негативними (*рівень доказовості 2*), проте на підставі даних, отриманих у дослідженнях і повсякденній практиці для дорослих, він рекомендований як лікування третьої лінії. При БАР I та II антидепресанти слід застосовувати

вкрай обережно; можливо розглянути їх поєднання зі стабілізаторами настрою (*рівень доказовості 4*). Використання окскарбазепіну для цієї групи пацієнтів теж не рекомендоване, оскільки його ефект зіставний із дією плацебо (*рівень доказовості 2, негативний*) (Wagner et al., 2006).

У межах підтримувальної терапії першої лінії перевагу бажано віддавати арипіпразолу, літію та вальпроату натрію/вальпроєвій кислоти (*рівень доказовості 2*) (Findling et al., 2012, 2013). Як зазначають автори, наразі бракує рекомендацій щодо лікування другої лінії. Азенапін, кветіапін, рисперидон, зипразидон (*рівень доказовості 4*) включено до стратегії третьої лінії (Duffy et al., 2009).

При коморбідному РДУГ доцільно розглянути застосування стимуляторів у молодих пацієнтів, які приймають препарати для лікування манії в оптимальних дозуваннях. Додаткова терапія змішаними солями амфетаміну та метилфенідатом (*рівень доказовості 3*) може бути ефективною для поліпшення симптомів уваги (Scheffer et al., 2005; Findling et al., 2007).

Літію може бути дієвим для зменшення залежності від ПАР (*рівень доказовості 3*), варто також розглянути застосування сімейно-орієнтованої терапії (Geller et al., 1998). Імовірно, N-ацетилцистеїн є дієвим засобом у підлітків із БАР при депресії та розладах, зумовлених зловживанням ПАР (*рівень доказовості 4*); проте дослідження, присвячені перевірці цієї гіпотези, ще не завершені (Gray et al., 2012; Prado et al., 2015).

Лікування біполярного афективного розладу в пацієнтів похилого віку

В осіб похилого віку симптоми манії або гіпоманії, як свідчить практика, є менш вираженими, хоча симптоми депресії, когнітивні порушення, тривога й зловживання ПАР спостерігаються частіше (Lala and Sajatovic, 2012). Через наявні гіперактивність, агресію, безсоння, імпульсивність і самозневагу такий пацієнт може становити ризик для оточуючих (Young et al., 2007; Oostervink et al., 2009). Для визначення ступеня когнітивної дисфункції слід використовувати стандартизовані інструменти, серед яких Монреальська шкала оцінювання когнітивних порушень (MoCA). У цій популяції пацієнтів поширені коморбідні соматичні стани, наприклад метаболічний синдром, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, артрит і порушення ендокринних функцій (Tsai et al., 2009). Поглиблене оцінювання стану таких пацієнтів має включати фізичне та неврологічне обстеження, зокрема лабораторне тестування, нейровізуалізацію тощо.

Фармакотерапія, яку застосовують у дорослих пацієнтів із БАР, є ефективною і в осіб похилого віку. У разі призначення медикаментозного лікування таким пацієнтам, як зазначають автори, слід обов'язково враховувати можливі порушення фармакокінетики та фармакодинаміки на тлі вікових змін, переносимість, взаємодію і побічні ефекти лікарських засобів, потребу в регулярному моніторингу стану. Застосування літію, як правило, було пов'язане з нижчою частотою розвитку когнітивних розладів і меншим ризиком деменції (Kessing et al., 2017; Morris, Berk, 2016). Серед небажаних явищ препарату спостерігали неврологічні порушення та захворювання нирок (Marras et al., 2016; Rej et al., 2015). Вальпроат натрію/вальпроєва кислота зумовлювала розлади моторних метаболічних функцій (збільшення маси тіла, цукровий діабет) (Dols et al., 2013). Карбамазепін індукує ферменти системи цитохрому P450, він може впливати на зниження рівня вальпроату натрію/вальпроєвої кислоти та інших препаратів у плазмі крові. Зменшення дозування антипсихотиків, які сьогодні широко використовують у терапії осіб похилого віку із БАР, може бути дієвим способом для зниження ризику моторних, метаболічних, когнітивних порушень, а також седативного ефекту (Graff-Guerrero et al., 2015).

У пацієнтів похилого віку з гострою манією при БАР як варіанти першої лінії рекомендовано монотерапію літієм або вальпроатом натрію/вальпроєвою кислотою (*рівень доказовості 2*) (Young et al., 2017). Кветіапін (*рівень доказовості 2*) можливо розглядати як препарат другої лінії (Varugh et al., 2013). Азенапін, арипіпразол, рисперидон або карбамазепін (*рівень доказовості 4*) застосовують як стратегію третьої лінії втручання (Sajatovic et al., 2015; Sajatovic et al., 2008). Для лікування резистентних епізодів, як зазначають автори, варто розглянути клозапін та ЕКТ (*рівень доказовості 4*) (Shulman et al., 1997). Результати ретроспективного аналізу підтверджують ефективність монотерапії кветіапіном і луразидоном (*рівень доказовості 2*) при біполярній депресії, тому вони

рекомендовані як варіанти першої лінії (Sajatovic et al., 2007, 2016). Через ризик розвитку побічних реакцій ААП і позитивну дію літію та ламотриджину в дорослій популяції пацієнтів із депресією при БАР доцільно насамперед призначити ці медикаменти, хоча доказові дані їхньої користі для осіб літнього віку дещо обмежені (*рівень доказовості 4*) (Robillard, Conn, 2002).

Вальпроат натрію/вальпроєва кислота, арипіразол і карбамазепін (*рівень доказовості 4*) належать до препаратів третьої лінії терапії (Sajatovic et al., 2008). ЕКТ (*рівень доказовості 4*) може бути ефективним засобом при лікуванні резистентних випадків, схильності до суїцидів тощо (Sajatovic et al., 2015).

Як свідчить практика, антидепресанти використовують у понад 40 % пацієнтів (Rej et al., 2017). Антидепресанти, асоційовані з меншим ризиком розвитку манії (наприклад, СІЗЗС і бупропіон), які призначають у поєднанні зі стабілізаторами настрою, можуть бути дієвими за відсутності адекватної відповіді на інші препарати (Pacchiarotti et al., 2013). При виборі лікарських засобів для підтримувальної терапії слід враховувати ефективність препаратів у гострій фазі, зокрема такими є літій, ламотриджин (*рівень доказовості 2*), вальпроат натрію/вальпроєва кислота (*рівень доказовості 3*) (Geddes et al., 2010).

Ведення пацієнтів, які страждають на біполярний афективний розлад із коморбідними психічними захворюваннями

Найпоширенішими коморбідними станами у пацієнтів із БАР вважають розлади, пов'язані зі зловживанням ПАР, тривожний розлад, розлад особистості та розлад контролю над імпульсами (РДУГ, опозиційний розлад, розлад поведінки), що підвищують ймовірність розвитку терапевтичної резистентності та ризик вчинення суїциду (Schaffer et al., 2015; McIntyre et al., 2004). Безпечно та ефективно лікування найчастіше потребує застосування ієрархічного підходу залежно від індивідуальних потреб кожного такого пацієнта.

Розлади, викликані зловживанням психоактивними речовинами. У клінічній практиці поширеність розладів, спричинених зловживанням ПАР, становить близько 45 % (Hunt et al., 2016). Цей стан може негативно впливати на перебіг БАР, що призводить до зниження частоти ремісії, збільшення кількості госпіталізацій, підвищення ризику суїцидів і пов'язаної з ними смерті (Cassidy et al., 2001; Schaffer et al., 2015). Через незначну кількість даних, складність дизайну досліджень і невідповідність вихідних змінних рівні доказовості для лікування цього коморбідного стану вкрай низькі, що перешкоджає прямому порівнянню отриманих результатів. Проте, згідно із загальними терапевтичними засадами, варто за можливості уникати застосування медикаментів, що можуть дестабілізувати стан пацієнтів із БАР, і вибирати ті методи лікування, які ефективні за обох захворювань.

Розлади, спричинені зловживанням алкоголю. Комбінація вальпроату натрію/вальпроєвої кислоти та літію — єдиний варіант лікування (*рівень доказовості 2*) для розладу, спричиненого зловживанням алкоголю як супутнього стану при БАР (Kemp et al., 2009; Salloum et al., 2005). Літій у монотерапії (*рівень доказовості 3*) слід застосовувати з обережністю через імовірність електролітного дисбалансу під час його приймання (Geller et al., 1998). Ламотриджин, а також вальпроат натрію/вальпроєва кислота у моно-/додатковій терапії мають *рівень доказовості 3* (Rubio et al., 2006; Hertzman, 2000). Перед призначенням антиконвульсантів, як зазначають автори, слід перевірити функцію печінки й рівень активності ліпази. Ефективними як при БАР, так і при коморбідному зловживанні алкоголем можуть бути дисульфірам, налтрексон (*рівень доказовості 3*) і габапентин (*рівень доказовості 4*) (Pettrakis et al., 2006, 2007; Brown et al., 2006, 2009).

Розлади, які пов'язані з уживанням стимуляторів та опіоїдів. Ад'ювантна терапія цитиколіном (*рівень доказовості 2*), літій і вальпроат натрію/вальпроєва кислота, окремо чи в поєднанні (*рівень доказовості 4*), та бупропіон продемонстрували позитивний результат у пацієнтів із БАР і коморбідним розладом, спричиненим уживанням кокаїну (Brown et al., 2007, 2015; Salloum et al., 2007). Кветіапін у моно- чи додатковій терапії (*рівень доказовості 3*) виявився ефективним при розладі, викликаному прийманням кокаїну, амфетаміну та метамфетаміну (Brown et al., 2002, 2003;

Nejtek et al., 2008). Рисперидон самостійно та як додатковий засіб лікування (*рівень доказовості 3*) можливо розглянути в разі порушень, пов'язаних з уживанням кокаїну та метамфетаміну (Albanese and Suh, 2006). Цитиколін полегшував симптоми депресії у пацієнтів із розладом, зумовленим метамфетаміном (Brown et al., 2012). Порівняно з іншими препаратами, для метадону наявні доказові дані ефективності при розладах, коморбідних БАР і пов'язаних з уживанням опіоїдів (*рівень доказовості 3*), проте таких досліджень усе ще бракує, щоб зробити належні висновки (Maremmani et al., 2000, 2013).

Тривожні розлади. Нерідко, як свідчить клінічна практика, пацієнти з БАР страждають на коморбідні симптоми тривоги та тривожні стани: генералізований тривожний розлад, панічний розлад, посттравматичний стресовий розлад тощо. За клінічними даними, 24–56 % осіб із БАР мають один або декілька тривожних розладів, причому вони поширеніші серед пацієнтів жіночої статі (Schaffer et al., 2012). Тривожні розлади пов'язані з більшою кількістю епізодів манії/депресії, високим ризиком суїцидальних вчинків, порушеннями сну, психосоціального функціонування та зниженням якості життя (Hawke et al., 2013). Ці пацієнти часто застосовують антидепресанти, які можуть призвести до дестабілізації настрою, тому їх слід приймати з обережністю (Schaffer et al., 2007). Бензодіазепіни знижують прояви тривоги, проте їх слід призначати у найменшому можливому дозуванні протягом найкоротшого періоду часу, зважаючи на ймовірність високого ризику самогубств, зловживання та залежності від препаратів. Для лікування тривоги КПТ залишається методом першої лінії.

Генералізований тривожний розлад і панічний розлад. Ефективність кветіапіну перевершувала дію плацебо і вальпроат натрію/вальпроєву кислоти щодо зменшення симптомів тривоги у пацієнтів із БАР і коморбідним генералізованим тривожним та/або панічним розладом (*рівень доказовості 2*) (Sheehan et al., 2013). Монотерапія кветіапіном, як зазначають автори, значно поліпшувала стан осіб із депресією при БАР (Hirschfeld et al., 2006). При додаванні ламотриджину або оланзапіну до лікування літєм в еутимічних пацієнтів із БАР (*рівень доказовості 3*) спостерігали подібні анксиолітичні ефекти (Maina et al., 2008). Комбінована терапія оланзапін + флуоксетин (*рівень доказовості 3*) і меншою мірою монотерапія оланзапіном були дієвими для зниження тривоги у пацієнтів із біполярною депресією. Габапентин як додатковий засіб лікування зменшував симптоми тривоги у пацієнтів із БАР (*рівень доказовості 4*) (Vieta et al., 2000).

Обсесивно-компульсивний розлад. У 10–20 % пацієнтів із БАР зустрічається обсесивно-компульсивний розлад. Стабілізатори настрою окремо або в поєднанні з ААП можуть адекватно усувати коморбідні симптоми обсесивно-компульсивного розладу; у багатьох випадках використання антидепресантів не обов'язкове (Amerio et al., 2014, 2016). Згідно з клінічними даними, слід віддавати перевагу СИЗЗС, але через імовірний ризик розвитку епізодів манії необхідно оптимізувати профілактичну терапію перед початком застосування антидепресантів.

Аналіз публікацій з описами клінічних випадків підтверджує потенційну користь літїю, антиконвульсантів, оланзапіну, рисперидону, кветіапіну й арипіпразолу (*рівень доказовості 4*) для лікування обсесивно-компульсивного розладу при БАР (Raja et al., 2004; Bisol and Lara, 2009; Marazziti et al., 2005; Petrikis et al., 2004; Jacobsen, 1995; Pfanner et al., 2000; Gao et al., 2006; Uguz, 2010).

Відомі випадки ефективного використання арипіпразолу в пацієнтів із симптомами, які важко піддаються лікуванню (Lai et al., 2017; Patra, 2016). Також описані переваги ЕКТ, а в невеликому дослідженні — додаткового використання топірамату (*рівень доказовості 3*) (Bulbul et al., 2013; Sahraian et al., 2014).

Розлади особистості. За даними метааналізу, 42 % пацієнтів із БАР мають супутні розлади особистості, що може бути як діагностичною ознакою, так і предиктором слабкої відповіді на лікувальні заходи. Відповідно до рекомендацій CANMAT (2012), вальпроат натрію/вальпроєва кислота (*рівень доказовості 3*) і ламотриджин (*рівень доказовості 4*), а також діалектична поведінкова терапія (ДПТ) можуть забезпечити зменшення симптомів при межовому розладі особистості (Preston et al., 2004). Як зазначають автори, психоосвітні втручання (*рівень доказовості 3*) також можуть бути дієвими при розладі особистості будь-якого типу (Colom et al., 2004).

Розлад із дефіцитом уваги та гіперактивністю. Щонайменше 10–20 % дорослих пацієнтів із БАР мають коморбідний РДУГ і до 20 % осіб із РДУГ — супутній БАР (Brus et al., 2014). Пацієнти з коморбідним РДУГ часто рефрактерні до лікування, мають більше маніакальних/депресивних епізодів і функціональних порушень, у них підвищений суїцидальний ризик (Bond et al., 2012). Так, за рекомендаціями CANMAT (2012), слід призначати лікування симптомів БАР стабілізаторами настрою та/або ААП, перш ніж розглядати терапію РДУГ. Змішані солі амфетаміну, метилфенідат (*рівень доказовості 3*), атомоксетин, бупропіон або ліздексамфетамін (*рівень доказовості 4*) є ефективними як додаткова стратегія лікування до стабілізаторів настрою для поліпшення симптомів РДУГ (Scheffer et al., 2005; Findling et al., 2007; Chang et al., 2009; Wilens et al., 2003; McIntyre et al., 2013).

Ведення пацієнтів, які страждають на біполярний афективний розлад із коморбідними соматичними захворюваннями

Метаболічний синдром — досить поширений коморбідний стан, який наявний у 20–65 % пацієнтів із БАР (de Almeida et al., 2012). Він значно підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, цукрового діабету та призводить до передчасної смерті, а також погіршує клінічні наслідки БАР (Taylor et al., 2005; Krishnan, 2005). Стратегії лікування метаболічного синдрому мають бути спрямовані як на психічні, так і соматичні ознаки з урахуванням чинників ризику та включати немедикаментозні втручання й модифікацію способу життя. Рекомендовано замінювати психотропні препарати з високим ризиком розвитку метаболічних порушень на ліки, що мають сприятливіший профіль безпеки, особливо якщо терапевтична користь перших є мінімальною, а проблеми з обміном речовин зберігаються. Попри відсутність конкретних даних щодо лікування дисліпідемії або гіпертензії у пацієнтів із БАР, варто зазначити, що для багатьох препаратів, які використовують для контролю цих коморбідних розладів, накопичено епідеміологічні або навіть клінічні доказові дані про те, що вони можуть поліпшувати настрій. Це статини, аспірин, блокатори рецепторів ангіотензину (Kohler-Forsberg et al., 2017; Brownstein et al., 2018; Vian et al., 2017). Також наявні результати двох досліджень, які продемонстрували зниження ризику інсульту й раку в пацієнтів із БАР при лікуванні літієм (Lan et al., 2015; Kessing et al., 2015).

Клозапін та оланзапін, як наголошують автори, пов'язані з найвищим ризиком розвитку метаболічного синдрому, гіперглікемії, цукрового діабету 2-го типу і дисліпідемії, за ними йдуть кветіапін (особливо у вищих дозуваннях) і рисперидон, мінімальний вплив мають арипіпразол, зипразидон, азенапін і луразидон (Nemeroff, 2008; Fang et al., 2017; Orsolini et al., 2016).

Висновки

Діагностика та лікування БАР потребують комплексного підходу, що ґрунтується на належних доказових базах даних відповідних досліджень і багаторічному клінічному досвіді. Робочі групи CANMAT та ISBD регулярно оновлюють керівні принципи, висвітлюючи нові факти й тенденції щодо лікування біполярного афективного розладу.

Науковці сподіваються, що представлені рекомендації будуть корисними як психіатрам, так і лікарям первинної ланки для полегшення прийняття рішень і визначення критеріїв діагностики, а також ведення і лікування пацієнтів із БАР.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.canmat.org