НАСТАНОВИ щодо діагностики та лікування змішаної депресії

Змішані афективні стани є спірною ділянкою психопатології, оскільки поряд із манією і депресією вони можуть виступати як самостійна фаза маніакально-депресивного розладу, утворюючи групу окремих форм афективних синдромів.
П'яте видання діагностичного та статистичного керівництва психічних розладів (DSM-5) створено, враховуючи сучасні досягнення у галузі нейронаук, клінічні та громадські запити, а також проблеми, пов'язані із системою класифікації та критеріями. Нова класифікація має на меті допомогти виявити більше пацієнтів, які страждають на змішані стани, шляхом розширення вузьких критеріїв DSM-IV-TR.
До вашої уваги представлено огляд настанов «Guidelines for the recognition and management of mixed depression», що були опубліковані в журналі *CNS Spectrums* (2017; 22: 203–219). Цей документ розроблений робочою групою, до складу якої увійшли провідні фахівці сфери охорони психічного здоров'я, він має суттєво підвищити рівень діагностики та покращити лікувальну тактику хворих на змішану депресію.

Включення специфікатора змішаних станів до останнього видання діагностичного та статистичного керівництва психічних розладів (DSM-5) створює нову нозологічну одиницю, яка характеризується наявністю субпорогових симптомів манії/гіпоманії при депресивних епізодів як у межах великого депресивного розладу, так і біполярних розладів I та II типів (APA, 2013). Так, введення до DSM-5 специфікатора змішаних станів свідчить про те, що афективні розлади можуть бути концептуалізовані навколо спектра, який варіює від суто уніполярної депресії (через сукупність різноманітних ступенів вираженості симптомів депресії та манії) до власне манії. (APA, 2013; Benazzi, 2007; Hu et al., 2014; Sato, 2004; Vieta et al., 2017; Sole et al., 2017).

Однією з найбільших перешкод на шляху підтвердження існування змішаної депресії або змішаного депресивного стану постало питання, яким чином можна оптимізувати лікувальний процес пацієнтів із депресією за наявності в них супутніх підпорогових ознак манії/гіпоманії. Наразі маємо лише одні клінічні рекомендації, де описано чіткий алгоритм стосовно пацієнтів із біполярною депресією чи біполярною манією, які маніфестують симптомами основного депресивного епізоду зі змішаними ознаками (Florida Best Practice psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults, 2015; Cerullo, 2013; Cleare et al., 2015; Connolly, 2011; Fountoulakis et al., 2012; Goodwin, 2009; Grunze et al., 2010; McIntyre, 2012; Musetti et al., 2013; Nivoli et al., 2012; Woo et al., 2017; Yatham et al., 2012, 2013; Yatham et al., 2009; Fountoulakis et al., 2016). Поява в DSM-5 специфікатора змішаних станів дозволяє не використовувати термін «змішаний епізод».

Після опублікування DSM-5 (2013) передбачалось, що практикуючі лікарі надаватимуть допомогу пацієнтам згідно з чинними рекомендаціями, створеними для лікування змішаного депресивного розладу або біполярного розладу (БР). Незважаючи на те, що цей розлад не лише суттєво відрізняється за клінічною картиною від великого депресивного епізоду, а також не є патогномонічним для змішаного депресивного розладу або БР.

Представлені рекомендації створені на підставі останніх даних DSM-5. Діагностичні критерії, наведені в зазначеному керівництві стосовно великого депресивного епізоду зі змішаними ознаками, виключають такі «перехресні симптоми», як дратівливість, розсіяність, безсоння та психомоторна ажитація, що характеризують протилежну полярність через наявність саме цих симптомів у пацієнтів із манією чи депресією. Виключення «перехресних симптомів» збільшує специфічність вказаного діагнозу та певною мірою ставить під питання валідність, тобто обґрунтованість і придатність певних методик і результатів досліджень за конкретних умов. Оскільки більшість пацієнтів зі змішаним депресивним епізодом і змішаними функціями насправді мають такі симптоми (Takeshima, 2015; Koukopoulos, 2014; Malhi et al., 2014; Benazzi, 2006; Faedda, 2015; Goldberg et al., 2009; Olgiati 2006; Maj, 2015; Perugi et al., 2015; Sani et al., 2014;

Sani et al., 2014). Потенційна шкода від неправильної діагностики, а отже, і лікування змішаного депресивного стану як суто уніполярної депресії значно більша, ніж при терапії уніполярної депресії — як змішаного депресивного стану.

При визначенні належних методів лікування згаданого захворювання автори настанов рекомендують керуватись такими принципами:

1. Не всім пацієнтам із депресією (як складовою біполярного чи основного депресивного розладу) варто призначати антидепресанти.
2. Усім пацієнтам, які отримують антидепресанти для лікування великого депресивного епізоду треба проводити моніторинг щодо виникнення аномальної поведінкової активації або психомоторного збудження.
3. Призначення антидепресантів пацієнтам із великим депресивним епізодом зі змішаними ознаками може не лише не чинити вплив на регресування симптомів депресії, але й призвести до загострення підпорогових симптомів манії, які супроводжують депресію.
4. Пацієнтам із депресивним епізодом зі змішаними ознаками можна призначити також альтернативні препарати (наприклад, препарати літію, стабілізатори настрою з протисудомною активністю, атипові антипсихотики), крім основних антидепресантів, оскільки вони достовірно полегшують депресивну симптоматику при великому депресивному епізоді.
5. З метою отримання інформації про можливу наявність у пацієнта з депресією маніакальної/гіпоманіакальної симптоматики або біполярних розладів у сімейному анамнезі, необхідно обов'язково запитувати про це кожного пацієнта.

Діагностичні критерії великого депресивного епізоду згідно з DSM-5

Послуговуючись DSM-5, виокремлені такі діагностичні критерії для встановлення великого депресивного епізоду:

1. Знижений настрій *або* ангедонія/втрата інтересу *та* чотири (або більше) з таких симптомів, як: зміна маси тіла/апетиту; порушення сну; психомоторне збудження або гальмування; втома; відчуття власної жалюгідності або провини; порушення працездатності; суїцидальні помисли або думки про смерть.
2. Великий депресивний епізод може бути складовою уніполярної депресії або біполярної депресії I або II типу (APA, 2013).

Діагностичні критерії специфікатора зі змішаними ознаками відповідно до DSM-5

Мають бути наявні всі критерії великого депресивного епізоду та принаймні три з нижчезгаданих ознак переліку маніакальних/гіпоманіакальних симптомів, які спостерігались протягом теперішнього або останнього депресивного епізоду:

1) піднесений, експансивний настрій;
2) завищена самооцінка або грандіозність;
3) більш говіркий, аніж зазвичай, чи навпаки, потрібно постійно спонукати до розмови;
4) «політ» ідей або суб'єктивне відчуття швидкої зміни думок («скакання» ідей);
5) підвищення енергійності або цілеспрямованої активності;
6) високий рівень порівняно з іншими або надмірне залучення до дій із потенційно небезпечними наслідками;
7) знижена потреба у сні (слід диференціювати з безсонням).

Попри це, змішані ознаки великого депресивного епізоду можуть бути і складовою уніполярної депресії або біполярної депресії I або II типу (APA, 2013).

Діагностичні критерії змішаної депресії, які не внесені до DSM-5 (перехресні симптоми)

Існують певні протиріччя щодо питання, наскільки повно діагностичні критерії DSM-5 охоплюють симптоми змішаного депресивного стану, або в який спосіб можна їх диференціювати та ознаки супутніх захворювань чи інших станів, зокрема пограничні розлади особистості, посттравматичний стресовий розлад, зловживання психоактивними речовинами, розлад із дефіцитом уваги та гіперактивністю (Perugi et al., 2015; Goldberg, 2015). Запропоновано альтернативні діагностичні критерії, які сфокусовані на найпоширеніших симптомах, що можна спостерігати в пацієнтів зі змішаним депресивним станом, а саме: дратівливість; тривожність; відволікання; психомоторне збудження; швидка зміна/скупчення думок; початкове та помірне безсоння; нерішучість; гнів; підвищена балакучість; емоційна лабільність/сльозливість; внутрішня напруга; румінація; імпульсивність; ризикована поведінка (Benazzi, 2008; Takeshima, 2015; Koukopoulos, 2014; Malhi et al., 2014; Faedda, 2015; Perugi et al., 2015). Наведені альтернативні діагностичні критерії для змішаного депресивного стану підкреслюють важливість етапу оцінювання сімейного анамнезу кожного окремо пацієнта щодо наявності розладів біполярного спектра (Prieto et al., 2015; Axelson et al., 2015; Akiskal, 2003).

Завжди слід ураховувати сукупність відомостей про пацієнта і розвиток хвороби на наявність біполярних симптомів або будь-яких проявів манії/гіпоманії в пацієнтів із великим депресивним епізодом. При біполярних розладах обов'язково треба опитувати хворого щодо супутніх патологій (мігрень, тривожні розлади, зловживання психоактивними речовинами, ожиріння, компульсивне переїдання, розладів із дефіцитом уваги і гіперактивністю та ін.).

Незважаючи на те, що вищезгадані супутні захворювання наявні як при біполярній депресії, так і при великому депресивному розладі, отримані дані підтверджують, що пацієнти з біполярною депресією (особливо з біполярною депресією II типу, а також дитячого віку) є більш уразливими (Yatham et al., 2013; Brietzke et al., 2012; Oedegaard, 2005; Ortiz et al., 2010; Jerrell, 2010).

Диференційна діагностика

Прогноз для депресії із супутньою підпороговою гіпоманією значно гірший, аніж для суто уніполярної депресії або біполярної депресії без змішаних ознак (Goldberg et al., 2009; Angst et al., 2010). Лише в невеликої кількості

пацієнтів з уніполярним змішаним депресивним станом (13–20 %) згодом може розвинутись біполярний розлад I або II типу. Щоб уникнути лікування, яке може погіршити симптоми манії/гіпоманії у хворих на великий депресивний епізод зі змішаними ознаками (монотерапія антидепресантами), або призвести до резистентності, а також для уникнення зміни фаз внаслідок лікувальних інтервенцій, важливо якомога раніше диференціювати змішаний депресивний стан від уніполярної депресії (Angst et al., 2010; Dudek, 2013; Sharma, 2005; Rihmer, 2011; Amsterdam, 2009; Post et al., 2012). Уніполярна депресія з пограничним розладом особистості — це основне захворювання, у разі виникнення якого необхідно проводити ретельну диференційну діагностику змішаного депресивного стану.

Поєднання великого депресивного розладу із зловживанням психоактивними речовинами значно підвищує ймовірність хибно позитивного виявлення симптомів манії (тобто помилково) та потребує ретельного з'ясування супутніх хвороб (Goldberg, 2008).

Як правило, змішаний депресивний стан пов'язаний із: наявністю біполярних розладів у сімейному анамнезі; суїцидальністю; маніакальним станом, зумовленим прийомом антидепресантів; швидкою зміною настрою; маніфестацією в ранньому віці; тривалим перебігом захворювання; поганим прогнозом; тяжкою формою депресії; рефрактерністю до антидепресантів; належністю до жіночої статі; супутнім тривожним розладом; зловживанням психоактивними речовинами; розладами контролю імпульсів.

Для розпізнавання симптомів підпорогової манії автори настанов рекомендують використовувати такі інструменти, як:

1) шкала оцінювання біполярної депресії (BDRS), заповнює лікар (Galvao, 2013);

2) посібник з інтерв'ювання при гіпоманії (HIG), заповнює лікар (Williams, 1999; Benazzi, 2003);

3) міжнародний нейропсихіатричний опитувальник (M.I.N.I.), заповнює пацієнт (Hergueta, 2013);

4) клінічно-корисна шкала оцінювання наслідків депресії з підшкалою оцінки змішаних ознак згідно з DSM-5 (CUDOS-M), заповнює пацієнт (Zimmerman, 2014);

5) самоопитувальник для діагностики гіпоманії (HCL-32), заповнює пацієнт (Prieto et al., 2015; Altinbas et al., 2014);

6) опитувальник щодо афективних розладів (MDQ), заповнює пацієнт (Hirschfeld et al., 2000);

7) шкала Альтмана для самооцінки манії (ASRM), заповнює пацієнт (Altman, 1997).

Варто зауважити, що опис хворим наявності ознак розладів біполярного спектра (зокрема, біполярного розладу I та II типів) і «ймовірно можливий» діагностичний підхід можуть значно полегшити виявлення пацієнтів, які знаходяться в групі ризику виникнення вказаного порушення більш достовірно, ніж суто уніполярної депресії. Оскільки ознаки, що свідчать про наявність біполярного розладу, зустрічаються і при змішаному депресивному стані, необхідно виключати спочатку супутні стани, які фенотипові зі змішаними ознаками та/або вторинними причинами манії/гіпоманії, не забуваючи про деякі другорядні чинники (наприклад, зловживання психоактивними речовинами або алкоголем), що можуть частіше виникати у пацієнтів із біполярним, аніж з уніполярним розладом. Як правило, порушення настрою при біполярному розладі передує стану, викликаному інтоксикацією або абстиненцією, і триває значно довше — це характерна риса, що може значно полегшити встановлення відповідного діагнозу.

Варто зважати на можливу наявність наступних чинників: 1) прийом медикаментів (наприклад левадопа, кортикостероїди); 2) органічні порушення, що частіше трапляються у пацієнтів літнього віку; 3) вживання великої кількості кофеїну; 4) соціально небезпечні інфекційні захворювання (ВІЛ, сифіліс та ін.); 5) розсіяний склероз; 6) травматичні ушкодження головного мозку, ураження підкіркових і кіркових структур головного мозку; 7) захворювання щитоподібної залози; 8) розлади соціальної поведінки; 9) циклотимічний темперамент, постійне прагнення нового, нарцисичний і пограничні розлади особистості; 10) ажитована та тривожна депресію.

Запропоновано вважати ажитовану депресію (великий депресивний епізод із психомоторним збудженням) формою змішаної депресії, оскільки вона часто виникає разом з іншими симптомами гіпоманії (Koukopoulos, 2014; Olgiati, 2006; Akiskal, 2005).

Основні анамнестичні дані та лабораторні показники

Серед основних анамнестичних критеріїв діагностики та лабораторних показників слід звернути увагу на:

- анамнез захворювання;
- наявність шкідливих звичок (тютюнопаління);
- кардіометаболічні патології;
- окружність талії та/або індекс маси тіла (ІМТ);
- показники артеріального тиску;
- показники загального аналізу крові з лейкоцитарною формулою;
- показники електролітів, сечовини та креатиніну плазми;
- токсикологічний аналіз сечі стосовно інтоксикації психоактивними речовинами;
- рівень глюкози крові (натще);
- ліпідний профіль (натще): загальний холестерин, ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), тиреоглобулін (ТГ);
- печінкові ферменти;
- аналіз на гепатити А, В, С; сифіліс у пацієнтів із групи ризику;
- показники швидкості клубочкової фільтрації;
- кількість тромбоцитів;
- тиреотропний гормон;
- електрокардіографія (ЕКГ) — за потреби та у всіх пацієнтів віком старше 40 років;
- пролактин (за потреби);
- тест на вагітність (за потреби);
- прийом пероральних контрацептивів (за потреби).

Таблиця 1. Рекомендації щодо проведення початкової фармакотерапії змішаної депресії

Лінія терапії	Назва препарату і вид терапії
Препарати першої лінії	Монотерапія: луразидон, азенапін, кветіапін, кветіапін XR, арипіпразол, зипразидон
Препарати другої лінії	• Монотерапія: ламотриджин, вальпроат, препарати літію, каріпразін, оланзапін • Препарати літію, ламотртриджин, або вальпроат + атиповий антипсихотик • Препарати літію + вальпроат • Препарати літію або вальпроат + ламотриджин • Оланзапін + флуоксетин
Препарати третьої лінії	• Монотерапія: карбамазепін • Препарати літію + карбамазепін • Препарати ітію + праміпексол • Електроконвульсивна терапія • Препарати літію або ламотриджин, або вальпроат, або атиповий антипсихотик + бупропіон • Препарати літію або ламотриджин, або вальпроат, або атиповий антипсихотик + СІЗЗС • Препарати літію або ламотриджин, або вальпроат, або атиповий антипсихотик + інгібітор МАО • Додатково модафініл, армодафініл, праміпексол • Додатково фолієва кислота, інозитом, кетамін, N-ацетилцистеїн, омега-3 жирні кислоти, рамелтеон або целекоксиб
Не рекомендовано	• Монотерапія: антидепресанти • Монотерапія: топірамат • Карбамазепін + оланзапін або рисперидон

Лікування

Початкова терапія

У таблиці 1 наведено рекомендації щодо проведення початкової фармакотерапії змішаної депресії. Пацієнтам зі змішаною депресією будь-якого типу (уніполярна, біполярна депресія I або II типу) не рекомендовано монотерапію антидепресантами, оскільки є сумніви щодо належної ефективності стандартних антидепресантів при біполярних розладах і їх потенціальної дії щодо дестабілізації настрою (Cerullo, 2013; Cleare et al., 2015; Goodwin, 2009; Grunze, 2010; Faedda, 2015; Akiskal,2005; Angst et al., 2011; Balazs, 2006; Benazzi, 2009; Benazzi, 2007; Bjorklund, 2016; Gijsman, 2004; Frye et al., 2009; Möller, 2006; Nierenberg, 2008; Pacchiarottiet al., 2013; Pae et al., 2012).

Варто обстежувати всіх пацієнтів із великим депресивним епізодом на наявність симптомів манії/гіпоманії та вивчати сімейний анамнез щодо існування афективних розладів (біполярних розладів) ще до початку терапії. Пацієнтів зі змішаною депресією слід регулярно перевіряти на появу/посилення маніакальних симптомів і суїцидальних думок. Найвищий ризик розвитку зміни фаз внаслідок лікування притаманний трициклічним антидепресантам (ТЦА) та інгібіторам зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН) (Goodwin, 2009; Yatham et al., 2013; Sani et al., 2014; Bjorklund, 2016; Gijsman, 2014; Patel et al., 2015; Rihmer, 2006; Fountoulakis et al., 2012; Sidor, 2011; Tundo, 2015). Тоді як для бупропіону та деяких селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) характерний значно нижчий ризик зміни полярності афекту. Зокрема, під час досліджень було підтверджено ефективність інгібіторів моноамінооксидази як допоміжного препарату в терапії біполярної депресії (Grunze, 2013; Heijnen, 2015)

Практикуючим лікарям потрібно ретельно оцінювати можливість наростання змішаних симптомів під впливом монотерапії антидепресантами. Варто надати перевагу або аугментації терапії шляхом призначення атипових антипсихотиків, або стабілізаторів настрою з антиманіакальною активністю (наприклад, препарати літію, карбамазепін, дівалпроекс), або зменшення та припинення терапії антидепресантами через їх неефективність. Сьогодні на фармацевтичному ринку немає препаратів для лікування депресії зі змішаними ознаками, схвалених Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) або Європейським медичним агентством із фармацевтичних засобів (EMA). Наразі антипсихотики 1-го покоління та седативні препарати (бензодіазепіни, гіпнотики) успішно використовують для лікування змішаних депресивних станів. Атипові антипсихотики, такі як азенапін (Berk, 2015; McIntyre, 2013), луразидон (McIntyre, 2015; Suppes, 2016), оланзапін (Tohen M, 2014), кветіапін (Suppes, 2013) і зипразидон (Patkar, 2012) є психотропними медикаментозними засобами, які спеціально протестували стосовно їхньої ефективності при лікуванні депресії зі змішаними ознаками. Не всі атипові антипсихотики виявились дієвими в лікуванні біполярної депресії (Lombardo et al., 2009). Алгоритм лікування основного депресивного епізоду без змішаних ознак представлено на рисунку 1.

Екстраполювати дані досліджень, які розглядали суто біполярні розлади, на змішані депресивні стани треба з обережністю. Каріпразин та арипіпразол засвідчили певну ефективність щодо зниження вираженості як симптомів манії, так і симптомів депресії (Takeshima, 2016; Kelly, 2017). Результати дієвості вищезгаданих антипсихотичних препаратів переважно основані на *post hoc* аналізі змішаних маніакальних симптомів при біполярній депресії I типу (тобто змішаний депресивний стан із вираженими маніакальними проявами). У таблиці 2 наведено дані щодо дозування препаратів при лікуванні змішаної депресії. Жоден із препаратів групи стабілізаторів настрою (препарати літію та дівалпроекс) не схвалений до застосування при депресії будь-якого типу (уніполярна, змішана, біполярна) (Stahl, 2014), крім ламотриджину, який рекомендований як препарат для підтримуючої терапії при біполярному розладі I типу (Connolly et al., 2011; Goodwin, 2009; Musetti et al., 2013; Fountoulakis et al., 2012).

Пацієнти, які не відповідають на монотерапію та мають підпорогові симптоми або рецидив

Терапія змішаного депресивного стану може потребувати застосування комбінованої медикаментозної терапії (Yatham, 2009; Benazzi, 2009; Grunze, 2013; Magiria, 2013). На рисунку 2 наведено алгоритм лікування основного депресивного епізоду зі змішаними ознаками. Так,

при змішаному депресивному стані серед потенційно ефективних комбінацій можна виокремити такі:

1) атиповий антипсихотик + стабілізатор настрою;

2) атиповий антипсихотик + антидепресант;

3) комбінація оланзапін/флуоксетин (призначати з обережністю пацієнтам із надмірною вагою, ожирінням і метаболічними порушеннями);

4) стабілізатор настрою + антидепресант.

При змішаному депресивному стані антидепресанти слід призначити разом із препаратами, що мають ефект стабілізації настрою (атипові антипсихотики або стабілізатори настрою). Варто зауважити, що під час лікування антидепресантами в поєднанні зі стабілізаторами настрою можуть як розвинутись, так навіть і загостритись маніакальні/гіпоманіакальні симптоми, збудливість, дратівливість, дисфоричний настрій, безсоння та ін. (Goldberg et al., 2007; Ei-Mallakh, 2005).

Роль антидепресантів при довгостроковій терапії є досить неоднозначною та цілком не з'ясованою через брак відповідних контрольованих досліджень при змішаному депресивному стані. Їх застосування може бути виправдане в довгостроковому лікуванні невеликої кількості пацієнтів, наприклад, за наявності вираженої початкової відповіді на терапію або ремісії без ознак дестабілізації настрою (Goodwin, 2009; Altshuler et al., 2009). Не рекомендовано поєднувати оланзапін і рисперидон із карбамазепіном через його здатність до сильної індукцію цитохрому P450 (Nivoli et al., 2015).

Призначення додаткових короткострокових курсів інших медикаментозних засобів (зокрема, бензодіазепінів) може бути необхідним у разі виникнення гострого стресу, появи ранніх симптомів рецидиву (особливо безсоння) або при наростанні тривоги. Долучення до терапевтичного плану гіпнотиків за наявності безсоння, рефрактерного до препаратів для лікування афективних розладів, може виявитись корисним або навіть вкрай затребуваним. Вищі дози препаратів при довгостроковій терапії також можуть бути ефективними та уможливлювати уникнення призначення додаткових препаратів. Обов'язково треба контролювати концентрацію літію та вальпроату в сироватці крові. Слід утриматись від уживання алкоголю та психоактивних речовин, які можуть призвести до дестабілізації настрою. Безумовно, стреси в житті пацієнта є вагомим фактором впливу на очікуваний результат лікування. Варто розглянути психосоціальні інтервенції як засіб лікування, націлений на стиль життя/щоденну активність хворого, зокрема інтерперсональну та соціальну ритм-терапію (IPSRT).

Якщо пацієнт не відповідає на оптимізацію довгострокової терапії, то скористайтесь аугментацією або змініть терапію (Connolly, 2011; Goodwin, 2009; Grunze, 2010; Yatham, 2013). Є дані на користь застосування в лікуванні біполярної депресії таких препаратів, як: L-тироксин (Bauer et al., 2016; Stamm, 2014); N-ацетилцистеїн (Fernandes, 2016; Berk, 2011); омега-3 жирні кислоти (Sarris, 2012); рамелтеон (Geoffroy, 2015); целекоксиб (Faridhosseini, 2014); модафініл (Corp, 2014; Goss, 2013); інозитол (Taylor, 2004; Mukai, 2014); кетамін (Goss, 2013; McCloud, 2015) і праміпексол (Dell'Osso, 2013).

Таблиця 2. Рекомендовані дозування препаратів при лікуванні змішаної депресії

Препарат	Дозування (згідно з дослідженнями біполярних розладів)
Монотерапія	
Арипіпразол	15–30 мг/добу
Азенапін	5–10 мг/добу
Карбамазепін	600–1200 мг/добу (сироваткова концентрація 4–15 мг/л)
Каріпразин	3–6 мг
Дівалпроекс	750 мг/кг/добу
Флуоксетин	20–80 мг/добу
Ламотриджин	50–200 мг/добу
Препарати літію	600–1200 мг/добу (сироваткова концентрація 0,5–1,2 мекв/л)
Луразидон	20–120 мг/добу
Оланзапін	5–20 мг/добу
Кветіапін	300–600 мг/добу
Вальпроат	Сироваткова концентрація 70–90 мг/л
Зипразидон	80–160 мг/добу
Комбінована та аугментована терапія	
Оланзапін + флуоксетин	6–12 мг оланзапіну та 25–50 мг флуоксетину
Ламотриджин + препарати літію	Ламотриджин: до 200 мг/добу
Модафініл/армодафініл + поточна терапія	Модафініл:100–200 мг/добу;
N-ацетилцистеїн + препарати літію або вальпроат	Армодафініл 150–250 мг/добу
СІЗЗС/ІЗЗСН/бупропіон + препарати літію або вальпроат	N-ацетилцистеїн 2 г/добу
Транілципромін або фенелзин + поточна терапія	Транілципромін: до 100 мг/добу Фенелзин: до 90 мг/добу

Електроконвульсивна терапія (ЕКТ) рекомендована пацієнтам із високим ризиком вчинення суїциду, психозом, тяжкою депресією під час вагітності або станом, що загрожує життю. Для уникнення потенційно небажаних медикаментозних взаємодій намагайтесь не допускати поліпрагмазії. Можливим ускладненням згаданого методу лікування є зниження судомного порогу (Goodwin, 2009; Faedda, 2005). Транскраніальна магнітна стимуляція (ТМС) може мати певну ефективність при лікуванні

Рисунок 1. Алгоритм лікування великого депресивного епізоду без змішаних ознак

змішаної депресії, проте її застосування рекомендоване лише після використання всіх інших лікувальних опцій (Grunze, 2013).

Підтримуюча терапія

В окремих пацієнтів застосована схема лікування гострого стану, яка спричинила стійку ремісію епізоду змішаної депресії, може бути рекомендована як довгострокова монотерапія (Goodwin, 2009; Yatham et al., 2013; Fountoulakis et al., 2012; Grunze, 2013; Muneer, 2015). Стратегія безперервної терапії пероральними медикаментозними засобами ефективніше запобігає виникненню нових епізодів, аніж інтермітуюча. Комплаєнс (готовність хворого виконувати рекомендації лікаря, його сумлінність і схильність до терапії) може бути гіршим, якщо він не усвідомлює потреби в довгостроковій терапії; таким пацієнтам слід пропонувати психологічну та соціальну підтримку, а також проводити ретельне амбулаторне спостереження.

Через високу ймовірність рецидиву та більш часте виникнення епізодів захворювання рекомендовано розпочинати довгострокову терапію належними препаратами якомога раніше. Треба пам'ятати про можливість конверсії захворювання в біполярний розлад у пацієнтів, у яких первинний епізод діагностували як уніполярний змішаний депресивний стан. Ураховуючи брак достовірних даних стосовно користі довгострокової терапії антидепресантами, звичною тактикою має бути поступове припинення лікування (Goldberg, 2017).

Моніторинг безпеки

Суїцид — основна загроза безпеці життя у згаданій когорті пацієнтів, тому слід послуговуватися індивідуалізованим підходом до таких хворих, зважаючи на їхні клінічні особливості, рівень соціальної підтримки та існуючі фактори ризику самогубства (Angst et al., 2011). Як правило, важливо підтримувати та покращувати соматичне здоров'я кожного окремого пацієнта шляхом активного скринінгу та лікування як виявленої супутньої патології, так і основної хвороби. Ще до початку терапії психотропними засобами в пацієнтів із біполярними розладами спостерігали підвищену захворюваність і смертність. Занепокоєння також викликає той факт, що багато препаратів довгострокової терапії можуть призводити до погіршення фізичного стану пацієнта. Тому, окрім основних лабораторних показників, слід активно стежити за появою побічних ефектів препаратів, які застосовуються. Оскільки використання антипсихотиків може підвищувати ризик виникнення пізньої дискінезії, необхідно проводити постійний моніторинг щодо її появи (Mammen et al., 2009, 2011).

Припинення терапії

Навіть після декількох років стійкої ремісії припинення лікування може зумовлювати ризик виникнення рецидиву (Connolly et al., 2011; Goodwin et al., 2009; Nivoli et al., 2011). Відмова від довгострокового курсу терапії має відбуватись винятково шляхом поступового зменшення дозування застосованого фармацевтичного засобу щонайменше протягом двох тижнів, хоча бажано (по можливості) подовжити цей відрізок часу. Раннє повторення симптомів манії в пацієнтів із біполярним розладом може виникнути в разі різкого припинення прийому препаратів літію. Тому при відміні лікування треба обов'язково проводити клінічний моніторинг. Якщо пацієнт чітко дотримується рекомендацій щодо відповідної терапії та має належну терапевтичну відповідь на лікування, яке триває протягом декількох років, то доцільно рекомендувати хворому продовжити його на невизначений термін (саме через високий ризик виникнення рецидиву).

Діти та підлітки

Часто в дітей клінічні симптоми афективних розладів відрізняються від таких у дорослих пацієнтів (Grunze et al., 2010; Woo et al., 2015, 2017; Yatham et al., 2013; Axelson et al., 2015; Rihmer et al., 2011, 2017; Mammen et al., 2009; Benazzi, 2007; Rihmer et al., 2006; Dilsaver et al., 2005). Афективні розлади в дітей і підлітків здебільшого мають тенденцію поєднуватись із розладом з дефіцитом уваги та гіперактивністю (РДУГ), а також із розладами поведінки (Thapar, 2012). Переважно саме змішана депресія спостерігається серед вказаної категорії пацієнтів (Angst et al., 2010; Singh, 2014). До того ж ризик суїциду, індукованого антидепресантами, сягає найвищих показників теж серед педіатричних пацієнтів через наявність змішаних ознак (Rihmer, 2011; Akiskal, 2005; Balazs, 2006; Rihmer, 2006; Dilsaver, 2005).

Автори настанов рекомендують ретельно оглядати пацієнтів дитячого та підліткового віку із симптомами великого депресивного епізоду щодо виявлення в них ознак манії/гіпоманії, суїцидальних думок та афективних

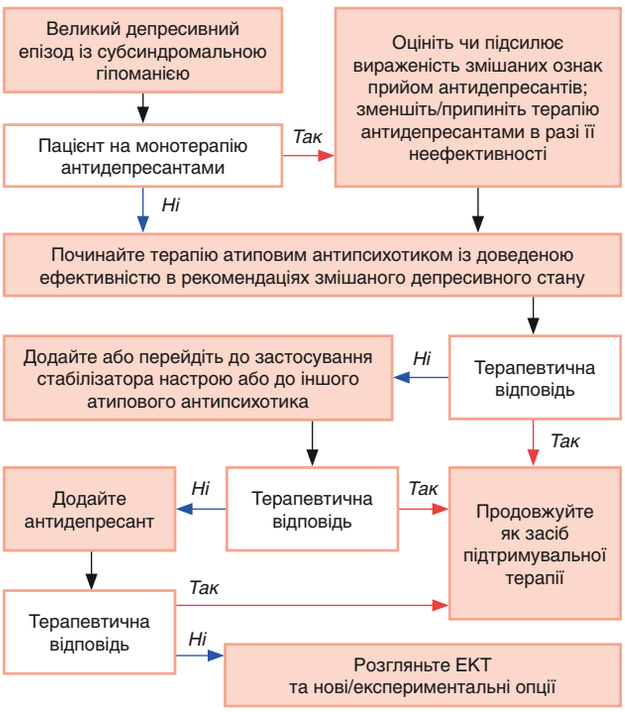

Рисунок 2. Алгоритм лікування великого депресивного епізоду зі змішаними ознаками

розладів у сімейному анамнезі. Окрім того, бажано утримуватись від монотерапії антидепресантами згаданих осіб доти, доки не буде проведене повне обстеження, яке надасть достовірні дані для виключення наявності манії/гіпоманії або біполярних розладів у їхніх батьків чи близьких родичів. Немає переконливих даних, які підтверджували ефективність антидепресантів, крім флуоксетину, при лікуванні великих депресивних розладів у пацієнтів дитячого та підліткового віку (Cipriani, 2016). Венлафаксин, як свідчать отримані дані, може мати найвищий ризик індукції суїцидальності в дітей і підлітків (Cipriani, 2016).

Жінки дітородного віку

У післяпологовому періоді існує найбільший ризик виникнення рецидиву захворювання або його переходу в тяжку форму. Пильність і ретельний моніторинг є абсолютно необхідними складовими перинатального періоду, оскільки може постати потреба в застосуванні профілактичної терапії (Goodwin, 2009; Yatham et al., 2013; Mammen et al., 2009, 2017). Треба зауважити, що при застосуванні препаратів завжди існує небезпека розвитку тератогенезу. Найбільший такий ризик характерний для деяких протисудомних засобів (наприклад, вальпроат, карбамазепін), а найнижчий — для антипсихотичних засобів. Значна кількість психотропних препаратів (антипсихотики, СІЗЗС) можуть також викликати певну симптоматику, зокрема синдром відміни. В немовлят може виникнути потреба в активному спостереженні щодо зазначених порушень уже відразу після народження.

Однією з ключових передумов успішного завершення вагітності є оптимізація психічного здоров'я вагітної жінки, лише в такий спосіб можливо підтримувати баланс між ефективним лікуванням її психічного розладу та ймовірним ризиком для майбутньої дитини (Cohen, 2010). Припинення лікування або зміна препарату може спричинити ризик дестабілізації настрою та розвитку рецидиву. Якщо жінка приймає препарати та годує дитину грудьми, треба спостерігати за дитиною на кшталт появи побічних ефектів терапії. У разі планування вагітності, також не слід призначати такі препарати, як вальпроат і карбамзепін із доведеним ризиком для вагітних жінок.

Посилений догляд

Доказові дані слід використовувати для опису тяжкості захворювання, а також для подолання небажання пацієнта відмовлятись від досвіду, отриманого під час маніакальної/гіпоманіакальної стадії, з метою визначення ризику рецидиву та переваг залучення до відповідної терапії (Connolly et al., 2011, 2017; Goodwin, 2009; Grunze et al., 2010; Faedda et al., 2015). Під час інтервенцій треба зважати на бажання пацієнта щодо подальших лікувальних заходів, пояснювати йому як переваги, так і об'єктивно існуючий зв'язок між довгостроковою терапією та очікуваним ефектом.

Важливо навчити пацієнта і членів його родини розпізнавати ознаки та симптоми змішаного депресивного епізоду, щоб за потреби мати змогу вчасно розпочати належне лікування. Психосоціальна терапія може підвищити рівень комплаєнсу та знизити ризик розвитку рецидиву. Розширена програма психоедукації може мати виражений позитивний ефект.

Інтерперсональна та сімейна терапія так само, як і когнітивно-біхевіоральна, може бути ефективною при змішаному депресивному епізоді. Групова психоедукація може дати ліпші результати деяким пацієнтам, аніж особисті сеанси когнітивно-біхевіоральної терапії. Інтернет-опосередковані психосоціальні інтервенції, враховуючи їхню доступність, будуть теж досить корисними.

При призначенні медикаментозних препаратів обов'язково слід враховувати їх переносимість. Обов'язково треба інформувати пацієнта про можливі побічні ефекти та належно відстежувати їх появу. Всіма доступними методами (зниження дозування, врахування щоденної активності при встановленні часу прийому ліків, використання альтернативних схем терапії) треба намагатись зменшувати ймовірність виникнення та вираженість побічних явищ. Деякі хворі на змішану депресією можуть потребувати або толерувати нижчі дози стабілізаторів настрою, аніж пацієнти з пороговою манією.

Не можна також недооцінювати зв'язок пацієнта, членів його родини та лікаря, адже налагоджена та чітко вибудована комунікація між ними сприяє досягненню кращих результатів терапії.

Підготував ***Олександр Ячнік***

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.cambridge.org