Клінічні настанови щодо ведення пацієнтів із біполярним афективним розладом

Королівський коледж психіатрів Австралії і Нової Зеландії розробив рекомендації щодо ведення пацієнтів з афективними розладами (RANZCP, 2020), оновивши зокрема попередні настанови 2015 року. До вашої уваги представлено огляд статті G.S. Malhi et al. «The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary», опублікованої у виданні *Bipolar Disorder* (2020 Dec; 22 (8): 805–821), у якій стисло викладено стратегії лікування біполярного афективного розладу.

Представлені настанови призначені для психіатрів, психологів і лікарів первинної ланки, але також можуть бути корисними для медсестер і допоміжного персоналу у сфері охорони психічного здоров'я і зацікавити пацієнтів та адміністраторів медичних служб.

Як зазначають автори, для отримання більш вичерпної інформації необхідно ознайомитися з детальнішим і контекстуалізованим повним текстом цих настанов та іншими сучасними документами щодо ведення пацієнтів із біполярним афективним розладом (БАР). Загалом документ містить два типи рекомендацій, які відображають матеріали, які були використані для їх формулювання.

Рекомендації, основані на даних доказової медицини, сформульовані з використанням рівнів доказовості для досліджень методів лікування Національної ради охорони здоров'я та медичних досліджень Австралії (NHMRC) із відповідною градацією (наприклад, рекомендації рівнів I, II тощо) (NHMRC, 2009).

Якщо доказової бази щодо втручання бракувало або клінічний вплив і релевантність були невідомі, члени комітету використовували клінічний досвід (зокрема, власний) задля досягнення консенсусу з клінічної корисності й створення відповідних рекомендацій.

Важливо додати, що процес розроблення настанов передбачав широке обговорення інформації, перегляду чинних рекомендацій у світлі отриманих нових даних і відгуків експертів.

Епідеміологія біполярного афективного розладу

Відмітною особливістю БАР є наявність манії, яка вражає близько 1 % населення (Merikangas et al., 2007). Урахування всього спектра біполярних розладів збільшує цю цифру щонайменше на 2,5 %, тобто одна із сорока осіб у світі може мати симптоми, які відповідають біполярному афективному розладу(McIntyre et al., 2020).

Щодо клінічної точки зору, як зазначають дослідники, БАР — це рецидивне захворювання, і після епізодів депресії та манії майже в половини осіб за браком належного лікування впродовж двох років розвивається наступний епізод (Perlis et al., 2007).

Здебільшого у пацієнтів фаза депресії є поширенішою, ніж фаза манії; багато осіб переважно страждають на депресію, і лише приблизно третина епізодів, ймовірно, є змішаними (з ознаками симптомів манії та депресії) (Judd and Akiskal, 2003). Учені також зауважують, що БАР, для якого характерна манія, однаково поширений у жінок і чоловіків та клінічно може проявлятися з підліткового до похилого віку, із піком дебюту хвороби в пізньому підлітковому та ранньому дорослому віці (Mitchell et al., 2004; Vöhringer and Perlis, 2016).

Діагностування та класифікація

Біполярний афективний розлад

Діагноз БАР ґрунтується на наявності фази манії / гіпоманії. Зокрема, її симптоми є полярно протилежними симптомам депресії, за винятком кількох неспецифічних ознак, які, найімовірніше, не є узгодженими з будь-яким полюсом (McIntyre et al., 2020).

Автори акцентують на тому, що симптоми БАР (від манії до депресії) є дзеркально протилежними (наприклад, збільшення та зменшення енергії), тоді як інші є неспецифічними (наприклад, дратівливий настрій). Симптоми БАР проявляються як епізоди депресії, манії або змішаних станів і зазвичай розділені періодами еутимії.

На патогенез БАР має вплив безліч чинників; це означає, що захворювання є багатогранним, а його лікування потребує комплексного оцінювання та ретельного ведення таких пацієнтів.

Важливо додати, що деякі із цих симптомів (як-от підвищення лібідо, розгальмування) можуть проявлятися лише після статевого дозрівання, що обмежує можливості діагностування БАР у дітей молодшого віку.

Основні класифікаційні системи, Діагностичний та статистичний посібник із психічних розладів, 5-те видання (DSM-5) і Міжнародна класифікація хвороб, 11-та редакція (МКХ-11), виділяють підтипи БАР і диференціюють перебіг із манією та легші форми (APA, 2013; WHO, 2018; Nierenberg, 2019).

Проте нині спостерігається зацікавленість багатовимірними підходами щодо класифікації хвороби, зокрема на підставі отриманих даних емпіричних досліджень і клінічного досвіду було запропоновано альтернативну схему та «порогові ознаки» ймовірних біполярних синдромів (Malhi et al., 2016, 2019).

Змішані стани

Змішані стани, за яких одночасно виникають симптоми манії та депресії, останнім часом згадувалися з певними відмінностями в основних класифікаціях. Наприклад, у DSM-IV вони кодувалися як змішані епізоди (Kontis and Fountoulakis, 2019).

Автори настанов висловлюють занепокоєння щодо того, що це може загрожувати гіпердіагностуванням змішаних станів. Глибше розуміння цієї ситуації, як і багатьох аспектів БАР, стимулюватиметься застосуванням кращих біомаркерів, що доповнюватимуть діагноз (Barbuti et al., 2019; Malhi et al., 2019).

Хоча DSM-5 дійсно заохочує лікарів не ставити завчасно діагноз БАР і уважніше вивчати природу змішаних станів.

Модель ACE — активність, пізнання, емоції

Одним зі способів подолання труднощів класифікації є оновлення концепції В. Вейгандта та Е. Крепеліна, згідно з якою пізнання та діяльність однаково важливі для формування настрою (Malhi et al., 2019).

Зокрема, останні інтерпретації такого погляду відстоюються за допомогою моделі ACE (Activity, Cognition and Emotion — активність, пізнання, емоції), яка робить більший акцент на доменах симптомів, зменшує центральну роль емоцій та впевненіше допускає включення симптомів з обох «полюсів» (Malhi et al., 2018). Архітектура моделі ACE, на думку дослідників, легко пристосовується до змішаних станів, і тому, ймовірно, краще відображає реальну клінічну картину (Malhi et al., 2019).

Оцінювання та формулювання діагнозу

Класифікація та діагностування БАР за своєю суттю є доволі складними, частково через природну історію хвороби, яка зазвичай починається з депресії ще в підлітковому віці (Ghaemi et al., 1999). Саме тому кілька епізодів депресії зазвичай безпосередньо передують розвиткові манії. Проте автори наголошують, що діагноз БАР можна поставити лише після появи симптомів манії,

і тому часто виникає затримка в діагностуванні захворювання, яка в окремих випадках може сягати навіть десятиліть.

Ще одним важливим діагностичним викликом сьогодні є те, що деякі типи поведінки або ознаки, характерні для кризи підліткового віку, як-от підвищена активність, відмова від сну, схильність до ризикування та посилення сексуального потягу, можуть неправильно тлумачитися як симптоми манії.

Ці ознаки також можуть бути ускладнені особистісними чинниками, особливо за наявності афективної нестабільності, а симптоми БАР легко приховані проявами, зумовленими зловживанням психоактивними речовинами (ПАР), зокрема стимуляторами та алкоголем. На думку вчених, це дуже важливо, оскільки, крім психосоціальних негараздів, зловживання ПАР пов'язане з більш раннім віком дебюту БАР (Post et al., 2016).

Після встановлення діагнозу БАР важливо надавати всебічну оцінку захворювання та обстежувати пацієнта впродовж усього періоду хвороби.

Наприклад, важливо установити:

- чи притаманна захворюванню певна специфічна закономірність (наприклад, сезонність), зазначивши при цьому тривалість фаз депресії та манії, періодів ремісії та одужання, щоб мати змогу скласти схему їх чергування (манія, змішані стани, депресія);
- полярність (чи є в пацієнта переважно депресія, манія або змішані стани);
- чи наявна певна послідовність, за якою зазвичай трапляються епізоди.

Крім того, важливо визначити тригерні події для окремих епізодів і те, чи можна якось на них чинити вплив (наприклад, виявлення піднесеного стану, спричиненого антидепресантами, що потребуватиме негайної відміни цих препаратів під ретельним контролем психічного стану).

Необхідно також чітко визначати, наскільки такі речовини, як алкоголь та інші ПАР (як призначувані, так і заборонені) здатні викликати певні епізоди.

У разі, якщо пацієнту встановлено діагноз БАР і призначено терапію, вагоме значення має визначення прихильності до лікування, оскільки часто такі епізоди можуть бути зумовлені його перериванням або припиненням. Іноді рецидив або повторний епізод можуть свідчити про нове захворювання, що розвивається одночасно з БАР, що потребує ретельнішого обстеження. Подібне оцінювання, як зазначають автори, слід проводити регулярно для забезпечення ретельного перегляду та постійного уточнення діагнозу.

Також важливі умови, за яких виникає хвороба. Отже, необхідно ретельно оцінювати та переглядати можливий вплив ранньої травми, сімейного анамнезу, загального стану здоров'я, чинників розвитку, життєвих подій, структури особистості, актуальних психосоціальних проблем і міжособистісного контексту.

Сукупність цієї інформації може забезпечити основу для формулювання характеру захворювання; проблем, які воно спричиняє для особи; чинників, які, ймовірно, мають вплив на це. Контекст важливий також для визначення оптимального лікування.

Принципи лікування

Лікування БАР є складнішим, ніж терапія великої депресії. По-перше, для БАР, окрім епізодів депресії, характерні додаткові гострі епізоди манії та змішаних проявів. По-друге, акцент робиться не тільки на невідкладному лікуванні, а й на тривалій підтримувальній терапії та профілактиці.

Безперервність лікування та розвиток міцних терапевтичних стосунків є надзвичайно вагомим чинником. Підтримувальна терапія важлива для лікування пацієнтів із БАР через його хронічний та рецидивний характер, а також тому, що лише на цій фазі порівняно стабільного настрою, окрім підтримання здоров'я, можуть бути реалізовані профілактичні стратегії, які запобігатимуть розвиткові майбутніх епізодів.

Для забезпечення довготривалого догляду за пацієнтом та успішного лікування БАР автори вважають важливим створення мережі провайдерів, які функціонуватимуть як багатопрофільна команда. Зокрема, психіатр або лікар первинної ланки мають очолити цю групу та забезпечити

належну координацію належної медичної допомоги. Це особливо важливо в періоди загострень, за яких може знадобитися госпіталізація, а безперервності лікування слід дотримуватися в різних умовах.

Дії, вибір, альтернативи

Основні принципи та терапевтичний підхід до ведення пацієнтів із БАР, згідно з представленими настановами, поєднують три ключові елементи: дії, вибір та альтернативи, які застосовують до кожної із фаз захворювання (Malhi et al., 2020).

Саме дії, які є обов'язковими, становлять основу лікування пацієнтів з афективними розладами (рис. 1).

Така стратегія охоплює:

1. Дії — формування плану ведення пацієнта. Цей етап вважають основним і тому його мають застосовувати, коли це можливо; він включає зміни способу життя та психологічні втручання.
2. Вибір — передбачає рекомендовані фармакотерапевтичні варіанти, які слід застосувати спочатку, а потім вдаватись до складніших схем, які поєднують комбінації та альтернативні стратегії лікування.
3. Альтернативи — це додаткові підходи та фізичні процедури, як-от електросудомна терапія (ЕСТ). Варто зауважити, що функціональне відновлення пацієнта з афективними розладами може бути досягнуте в будь-який момент процесу і що мета такого ведення — досягнення цього результату якнайшвидше.

З огляду на те, що зазначені тактики є загальними для всіх чотирьох фаз хвороби, вони всі були визначені для застосування на початковій стадії захворювання, разом із ЕСТ, хоча її рідко використовують саме на початку лікування або на ранніх стадіях. Вибір та альтернативи адаптовані для кожної фази БАР. Автори також наголошують на тому, що на відміну від лікування депресії, де фармакотерапія в деяких випадках може і не знадобитися, для лікування БАР застосування медпрепаратів є зазвичай необхідним.

Дії

Різноманітні основоположні підходи, які застосовують для всіх фаз БАР, поєднують важливі кроки і стратегії, які необхідно враховувати як на самому початку, так і впродовж усього ведення пацієнта. За діагнозу БАР дії графічно зображують у вигляді шестерень і зубців, що має акцентувати на цикличності та саморегуляції розладу. Власне, дії можна об'єднати в три типи.

Передусім, ті, які втілюватиме пацієнт, як-от зміни способу життя, за яких він дотримуватиметься здорового харчування, регулярно займатиметься спортом та стежитиме за дотриманням належної гігієни сну для підтримання циркадної функції (рис. 2).

Як зазначають G.S. Malhi et al. (2020), інтервенції для лікування БАР необхідно розглядати відповідно до фази хвороби. Наприклад, у разі лікування гострої манії обмеження активності

Рисунок 1. Стратегія «Дії, вибір, альтернативи» для ведення пацієнтів з афективними розладами

Адаптовано згідно з G.S. Malhi et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar Disord*. 2020 Dec. Vol. 22, № 8. P. 805–821.

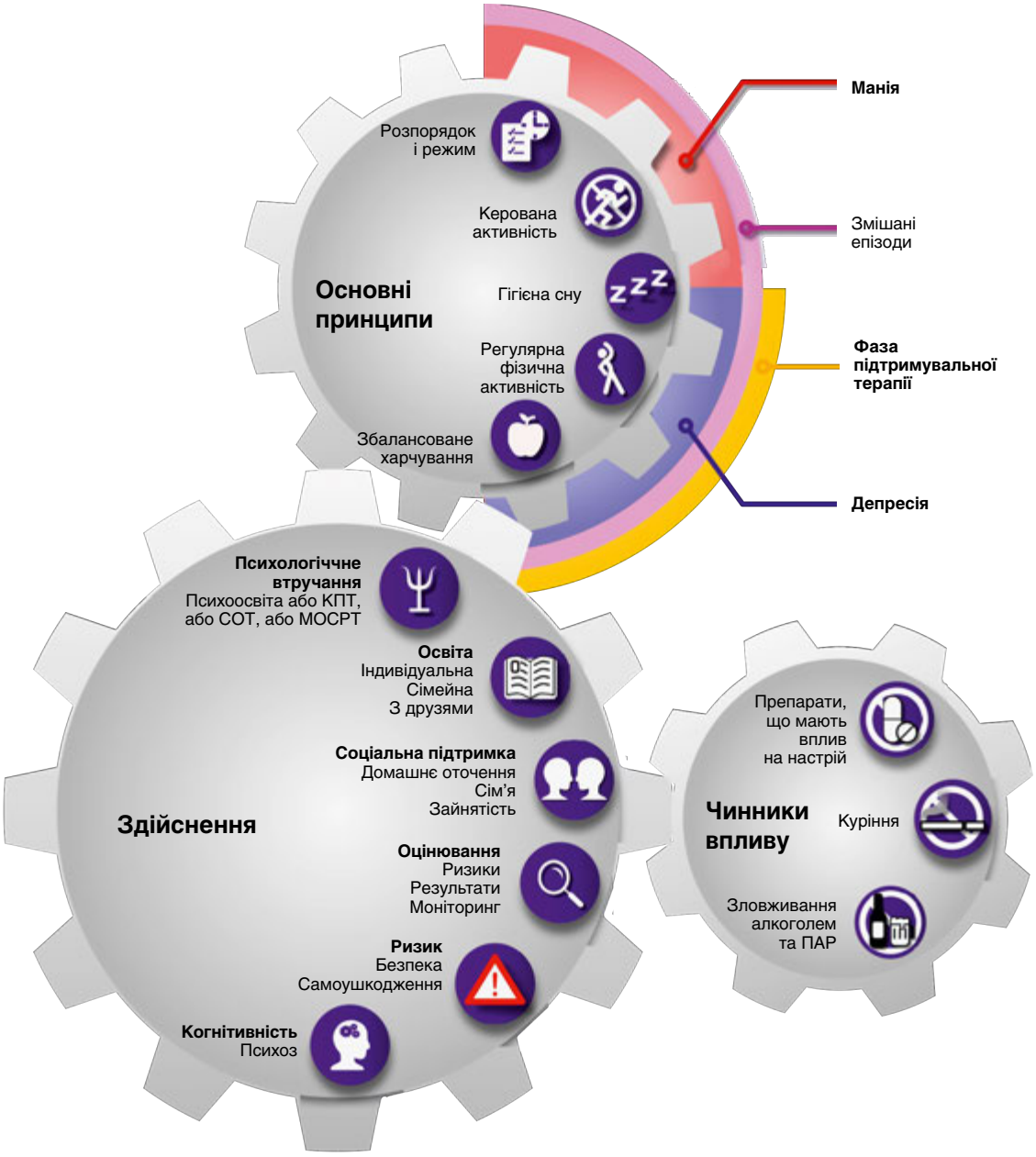

Рисунок 2. Дії для лікування пацієнта з біполярним афективним розладом

Примітки: КПТ — когнітивно-поведінкова терапія; СОТ — сімейно-орієнтована терапія; МОСРТ — міжособистісна та соціальна ритмотерапія; ПАР — психоактивні речовини.

Адаптовано згідно з G.S. Malhi et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar Disord*. 2020 Dec. Vol. 22, № 8. P. 805–821.

та запровадження розпорядку і режиму дня є важливими, як і відновлення нормального режиму сну. Останнє також є ключовим за депресії в рамках БАР, але тут потрібне заохочення до активності та фізичних вправ, а не їх обмеження.

Тоді як оцінювання ризиків є загальною як для гострої манії, так і для фази депресії, але природа ризиків при цьому різна, як і ймовірність психозу. Однак запорукою довгострокового успішного лікування є саме підтримувальна терапія, для здійснення якої необхідні психоосвіта та психологічні втручання, а також відновлення нормальних біоритмів життя.

Крім того, необхідно реалізувати заходи психологічної освіти щодо перебігу та прогнозу хвороби, а також способів лікування та ширших підходів для ведення пацієнта з БАР, його родини та друзів.

Психологічні втручання також підпадають під тактику «Дії», вони мають пропонуватися, по можливості, усім пацієнтам.

Власне, це пояснюється їхньою особливою ефективністю в разі впровадження як від самого початку захворювання, так і в поєднанні з фармакотерапією.

За такого комбінованого підходу збільшується ефективність лікування. Є також окремі психологічні втручання, які спеціально розроблені для лікування БАР. Природно, що усвідомлення пацієнтами тяжкості свого стану також буде важливим чинником, який визначатиме, які саме методи лікування є оптимальними за конкретної фази розладу. У разі прояву манії та особливо збуджених станів, спричинених депресією в рамках БАР і змішаним настроєм, часто виникає потреба у зменшенні проявів руйнівної або агресивної поведінки.

Такі симптоми в поєднанні зі недостатнім усвідомленням свого стану відповідно можуть потребувати госпіталізації до психіатричного закладу без згоди пацієнта. Як правило, це трапляється у фазі гострої манії, тож пацієнти з такими симптомами часто потребують встановлення суворих обмежень.

Автори настанов наголошують, що такі дії слід ретельно обдумувати, оскільки вони можуть бути травматичними для пацієнта та здатні підірвати терапевтичні стосунки як із ним, так і з його родиною.

Крім того, вкрай важливо оцінювати ймовірний ризик і вдаватися до заходів, які допоможуть полегшити постійний моніторинг клінічних симптомів та оцінювання результатів.

Інші дії, які необхідно реалізовувати або принаймні розглядати, — це створення чи посилення соціальної підтримки пацієнтів із БАР (наприклад, групами таких самих пацієнтів) та допомога у вирішенні міжособистісних конфліктів (Rosenbla et al., 2018).

Функціонування в рамках багатопрофільної команди дає змогу клініцистам скористатися послугами фахівців суміжних профілів, зокрема соціальних працівників. Вирішення інших питань, наприклад наявність житла чи зайнятість, однозначно є важливим, оскільки ці чинники обов'язково позначаються на психічному здоров'ї, а стресові чинники в цих сферах, імовірно, можуть мати глибокий вплив і на стабільність настрою.

У разі, коли розуміння ситуації пацієнтом і здатність приймати рішення підпадають під загрозу, може також знадобитися представник для надання допомоги щодо керування фінансами.

Зрештою, може стати необхідною стратегія усунення дезадаптивних звичок, набутих особою раніше, що, найімовірніше, потребуватиме допомоги фахівців (наприклад, для розв'язання проблем із курінням, зловживанням алкоголем та ПАР).

Психологічні втручання

Додаткове психологічне втручання є центральним етапом довготривалого ведення пацієнта з БАР, а результати явно можуть поліпшитися завдяки посиленню фармакотерапії та застосуванню доказово обґрунтованих психологічних інтервенцій (CANMAT / ISBD, 2018).

Усе ще, як зазначають дослідники, існує занепокоєння щодо якості доказової бази окремо для психологічних втручань, але є консенсус, згідно з яким найкраща практика лікування БАР передбачає саме поєднання медикаментозного та психологічного лікування, що суттєво підтримується (Goldstein and Hafeman, 2020).

Доказово обґрунтованими вважають чотири терапевтичні підходи:

1) психоосвіта;
2) когнітивно-поведінкова терапія (КПТ);
3) сімейно-орієнтована терапія;
4) міжособистісна й соціальна ритмотерапія.

Вказані методи лікування мають спільний підхід (активна співпраця, спрямованість на розвиток навичок), а також значущий терапевтичний зміст (Malhi et al., 2015).

Загалом додаткові психологічні втручання для лікування пацієнтів із БАР ефективні щодо зменшення часу до досягнення ремісії через подовження інтервалу до рецидиву та поліпшення отриманих функціональних результатів.

Нині наявні доказові дані щодо запобігання рецидиву захворювання у фазі продовження лікування та щодо стабілізації симптомів у фазі депресії (Chen et al., 2019; McIntyre et al., 2013).

Психологічні втручання за допомогою інтернет-мережі для лікування БАР мають явні переваги щодо охоплення пацієнтів, вартості та рівних можливостей, але доказових даних на користь такого втручання досі бракує (Gliddon et al., 2019).

У нещодавньому метааналізі мережевих складових безпосередньо порівнювали ефективність фармакотерапії (плюс контроль) і фармакотерапії в поєднанні з одним із доказових методів лікування (Miklowitz et al., 2020).

Автори дійшли висновку, що такі втручання (орієнтовані на навички) зменшують частоту рецидивів; крім того, ці результати узгоджуються з консенсусом, згідно з яким оптимальне лікування БАР має поєднувати фармакотерапію та психотерапевтичне втручання.

Компонентний метааналіз підтвердив, що найсильнішими предикторами нижчої частоти рецидивів були:

- проведення лікування у сімейному чи груповому форматі;
- заохочення пацієнтів до моніторингу епізодів продромів.

Зокрема, тяжкість депресії найефективніше знижувалася завдяки когнітивній реструктуризації та стабілізації добових ритмів.

Попри те, що зміст психотерапевтичних втручань, які ґрунтуються на доказових даних, часто були схожі між собою, рекомендовано, щоб клініцисти «ставили на чільне місце» один із методів лікування та дотримувалися його, використовуючи підхід «дотримання та гнучкості», а не еклектично вдавались до різних тактик (Goldstein et al., 2015).

Вибравши одну конкретну терапевтичну «дорожню карту», лікар отримує доступ до певної структуризації та підходу до терапевтичного контенту, «блокпостів», допоміжних матеріалів, професійних мереж і нагляду.

Здебільшого, як зазначають автори настанов, вибір підходу буде випливати з основної психотерапевтичної підготовки, яку пройшов лікар. Оскільки багато хто з них проходять підготовку з КПТ, це робить її очевидним засобом першого вибору.

Для сімейних стратегій може краще підійти сімейно-орієнтована терапія, тоді як менше лікарів є експертами з хронобіології, тому міжособистісна й соціальна ритмотерапія може стати менш очевидним вибором.

Психоосвіту, як правило, фахівці проводять у високоструктурованому форматі групи, що потенційно потребує меншої клінічної підготовки для досягнення адекватних результатів.

Також у деяких клінічних випадках може знадобитися тактика абстрагування від основних принципів цієї терапії та гнучке їх використання (наприклад, зважаючи на когнітивні та інтелектуальні здібності пацієнта й сім'ї, а також культурного походження).

У разі лікування БАР як хронічного захворювання в умовах первинної ланки медичної допомоги ключовою проблемою також лишається інтеграція різних підходів лікування.

Залежно від контексту, ведення таких пацієнтів може передбачати надання інформації в режимі онлайн, застосування стратегії самоврядування, психологічної підтримки родини або групи осіб із БАР, а також отримання адекватної медичної допомоги.

Рисунок 3. Електросудомна терапія при біполярному афективному розладі

Адаптовано згідно з G.S. Malhi et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar Disord*. 2020 Dec. Vol. 22, № 8. P. 805–821.

Як абсолютний мінімум рекомендовано, щоб усі випадки відповідали стандартам клінічної практики та принципам спілкування між тими, хто надає таку допомогу, для забезпечення безперервності лікування впродовж усього періоду.

Нині наявні вагомі доказові дані щодо ефективності співпраці клініцистів первинної ланки медичної допомоги за цілої низки станів; також є значний потенціал для детальнішого розроблення такого підходу, зумовленого складною динамікою БАР (Kilbourne et al., 2012).

Спілкування між лікарем загальної практики, психіатром і клінічним психологом, як наголошують автори настанов, має бути регулярним, особливо коли відбуваються зміни в схемі лікування або пацієнт має супутні захворювання.

Згідно з представленими настановами, додаткове психологічне втручання нині вважають основоположним підходом у лікуванні БАР. Проте важливо додати, що воно не є заміною фармакотерапії.

Може здатися, що це суперечить тому факту, що фармакотерапію часто призначають від самого початку хвороби при лікуванні БАР (оскільки вона часто є необхідною).

Це положення має на меті розширити систему лікування пацієнтів із БАР та активно заохочувати до обгрунтованого біопсихосоціального підходу їх ведення. Залучення пацієнта до надання допомоги також має важливе значення для забезпечення дотримання належної схеми фармакотерапії.

Вибір

Є безліч фармакологічних варіантів лікування БАР на різних стадіях захворювання. Рекомендації щодо застосування окремих препаратів, як зазначають автори, ґрунтуються на отриманих доказових даних їхньої ефективності та переносимості.

Альтернативи

Попри окремі лікарські засоби, рекомендовані як препарати вибору, для лікування БАР на різних фазах хвороби можна використовувати багато додаткових фармакологічних стратегій, які детально автори описали у відповідних розділах цих рекомендацій.

Електросудомна терапія

Електросудомна терапія (ЕСТ) — альтернативна стратегія, яка може бути реалізована на кожному етапі лікування пацієнтів із БАР за всіх його гострих проявів. Її ефективність доведено за манії, депресії в рамках БАР та змішаних станів (Perugi et al., 2017; Agarkar et al., 2018; Bahji et al., 2019; Medda et al., 2015).

Як і в разі використання ЕСТ за великої депресії, варіанти застосування такого підходу залежать від розміщення електродів і діапазону імпульсів. Разом із підвищенням ефективності це забезпечує одно- та двобічне розміщення, із переходом від біфронтального до бітемпорального. Діапазон імпульсних сигналів можливо збільшувати від ультракоротких (0,3 мс) до коротких (0,5–1,0 мс) (рис. 3).

Відмінності щодо розташування електродів і діапазонів імпульсів струму забезпечують підвищення ефективності. Однак одночасно зростає ймовірність когнітивних побічних ефектів, які, хоча й зазвичай тимчасові, можуть бути досить виснажливими, а тому потребують уважного розгляду.

У контексті лікування БАР, найімовірніше, ЕСТ може використовуватися за фази депресії, у разі якої вона може забезпечувати швидшу відповідь, ніж за великої депресії, а іноді навіть бути ефективнішою за фармакотерапію (Agarkar et al., 2018; Bahji et al., 2019).

Але застосування ЕСТ, як і медикаментозне лікування, може спровокувати манію. Це, як зазначають автори, дещо спантеличує, оскільки таке втручання також дієве для лікування манії, тому й може використовуватися за змішаних станів. Триваліше застосування ЕСТ при БАР може бути виправданим у разі лікування депресії в рамках БАР, проте нині бракує належних доказових даних на користь ЕСТ як засобу підтримувальної терапії або задля профілактики (Santos Pina, 2016).

Фаза манії

Вибір стратегії терапії

Щодо фармакотерапії, ймовірно, манія є найпростішою з усіх фаз біполярного афективного розладу. Ведення пацієнта з манією поєднує управління ризиками та лікування трьох основних компонентів:

1) гострих маніакальних симптомів;
2) порушень поведінки;
3) когнітивних симптомів і/або психотичних проявів.

Ці мішені мають різні часові рамки реакції на лікування. У деяких випадках для зменшення ризику може знадобитися утримання пацієнта в стаціонарі та застосування норм законодавства щодо психічного здоров'я. Деякі препарати одночасно мають незмінний вплив більш ніж на один синдромальний компонент.

Наприклад, антипсихотичні засоби часто зменшують ознаки не лише поведінкових порушень, але й маніакальних, когнітивних і психотичних симптомів. Оскільки манія є основною мішенню, слід віддавати перевагу препаратам, які найефективніше діють саме на неї, тримаючи в полі зору вплив на ажитацію та психотичні прояви (рис. 4).

Як зазначають автори настанов, по можливості варто віддавати перевагу монотерапії та лікуванню пероральними препаратами. Антипсихотичні засоби (за винятком карипразину) мають перевагу не тільки щодо протидії манії, але й щодо боротьби з психозом та ажитацією.

У разі недостатності монотерапії можливо додати літій або вальпроат, застосування яких може бути продовжено, оскільки терапія антипсихотиком поступово припиняється після зменшення ознак гострого епізоду. Крім того, якщо комбінованої терапії недостатньо, необхідно розглянути альтернативні варіанти.

Лікування манії нерідко потребує комбінованої схеми, яка в ідеалі має поєднувати засіб для стабілізації настрою (нормотимік) та антипсихотик другого покоління. Препаратами, прийнятними з погляду поєднання ефективності та переносимості, є арипіпразол, азенапін, рисперидон, кветіапін і карипразин (Pillinger et al., 2020).

Кожен із них, як зауважують дослідники, можна поєднувати з літієм і вальпроатом. За резистентності до фармакотерапії або виразної ажитації можна використати різні форми оланзапіну або галоперидол (зокрема, типові антипсихотики можуть бути асоційовані з постманіакальною депресією) (Maccariello et al., 2020).

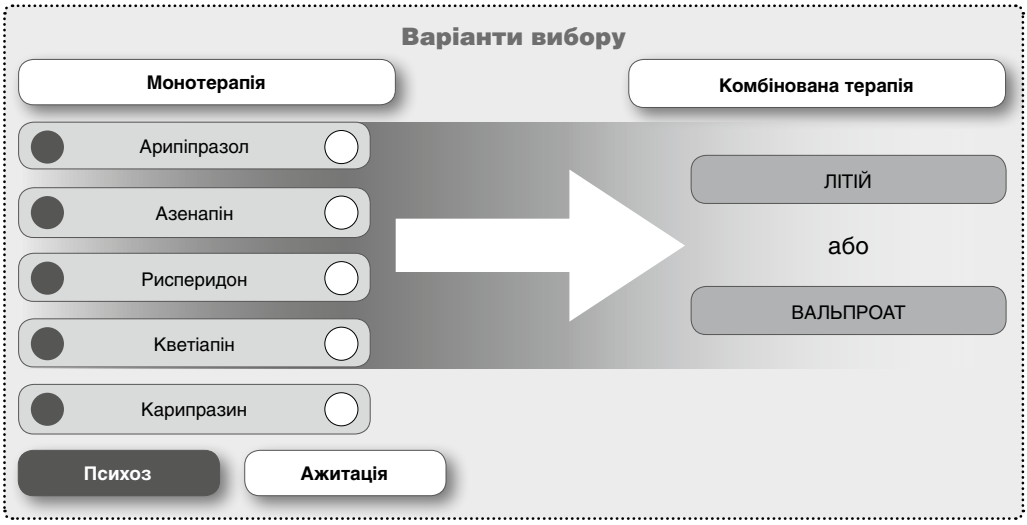

Рисунок 4. Вибір методів лікування пацієнтів із манією

Адаптовано згідно з McIntyre R.S. et al. Bipolar disorders. *The Lancet*. 2020. Vol. 396, № 10265. P. 1841–1856.

За деяких обставин зважене короткочасне застосування бензодіазепінів, як-от клоназепаму, супроводжуване ретельним спостереженням, може бути дієвим підходом для лікування пацієнтів із рефрактерною ажитацією. Особливо це стосується клінічних випадків, за яких виникає акатизія, спричинена антипсихотиком другого покоління. Інші альтернативні варіанти залучають використання внутрішньом'язових препаратів (рис. 4 і табл. 1) (Winkler et al., 2003; Wingrd et al., 2018; Chow et al., 2020).

Таблиця 1. Фармакотерапія пацієнтів з ажитацією

Спосіб застосування препарату	Монотерапія
Перорально	Азенапін*
	Рисперидон**
	Кветіапін
	Галоперидол
Внутрішньом'язово	Арипіпразол
	Оланзапін***
	Галоперидол
	Комбінації
	Галоперидол + мідазолам
	Галоперидол + прометазин

Примітки: * Сублінгвально; ** таблетки для розсмоктування; *** доступний також у формі капсул-імплантів.

Адаптовано згідно з McIntyre R.S. et al. Bipolar disorders. *The Lancet*. 2020. Vol. 396, № 10265. P. 1841–1856..

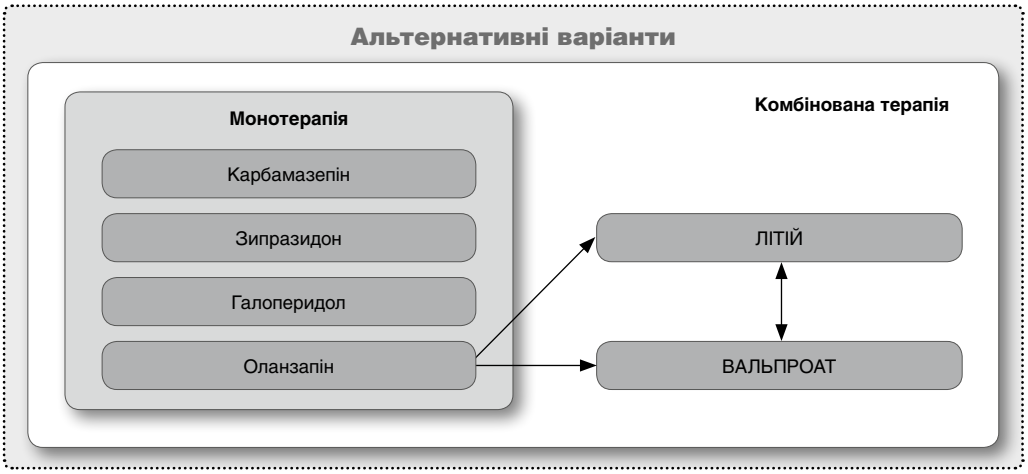

Рисунок 5. Альтернативні методи лікування пацієнтів із манією

Адаптовано згідно з McIntyre R.S. et al. Bipolar disorders. *The Lancet*. 2020. Vol. 396, № 10265. P. 1841–1856.

Альтернативи

Іноді препаратів вибору й навіть їхніх комбінацій може бути недостатньо, тому постає потреба в альтернативних втручаннях (рис. 5). Можливі також варіанти як монотерапії (карбамазепін, зипразидон, галоперидол, оланзапін; останній є найменш сприятливим через його метаболічні побічні реакції), так і комбінованих стратегій.

Застосування оланзапіну інколи необхідне, він може також використовуватися в поєднанні з літієм і вальпроатом. Обидва нормотиміки можливо поєднувати між собою (літій + вальпроат), хоча затримка початку їхньої дії часто призводить до комбінування їх з антипсихотиком другого покоління або бензодіазепіном.

Для ведення пацієнтів із манією альтернативою за неуспішного лікування є електросудомна терапія (ЕСТ). Вона може бути рекомендована від початку захворювання, якщо фармакотерапію пацієнт погано переносить або таке втручання є небажаним (зокрема, під час вагітності).

Управління ризиками та урахування конкретних обставин, на додаток до фармакотерапії та психологічної підтримки, є вирішальними для ведення пацієнтів із манією, що уможливлює використання мінімальної стимуляції та ретельного моніторингу їхнього стану.

Депресія в рамках біполярного афективного розладу

Вибір стратегії терапії

Питання щодо лікування депресії в рамках БАР є, мабуть, найдискутабельнішими. Крім того, це одна з найважливіших фаз хвороби, яка пов'язана з найвищим ризиком інвалідизації та самогубства.

Для лікування цієї фази депресії найкраще підходять дві великі групи препаратів: нормотиміки (літій, ламотриджин, вальпроат — саме у такій послідовності; антипсихотики другого покоління (кветіапін, луразидон та карипразин — теж у такій послідовності). Тож для лікування депресії в рамках БАР нині доступні шість препаратів вибору.

Їх застосування є варіантами монотерапії, і по можливості слід надавати перевагу засобам стабілізації настрою, оскільки таке лікування може бути продовжене у вигляді підтримувальної терапії (зокрема, літієм).

Вказані препарати з меншою ймовірністю чинитимуть значущі довгострокові побічні дії; крім того, літій є ефективним при ризику самогубства. Попри це, як зазначають дослідники, обсяги його використання скорочуються (Rhee et al., 2020).

Рисунок 6. Вибір підходів до лікування депресії в рамках БАР

Адаптовано згідно з McIntyre R.S. et al. Bipolar disorders. *The Lancet*. 2020. Vol. 396, № 10265. P. 1841–1856.

Таблиця 2. Особливості призначення антидепресантів пацієнтам із біполярним афективним розладом

Загальні положення	Тип рекомендації
За можливості застосування антидепресантів для лікування БАР цей процес має контролювати психіатр	CBR
Клінічні ризики та користь застосування антидепресантів у лікуванні депресії в рамках БАР слід визначати індивідуально	CBR
Лікування	
При лікуванні депресії в рамках БАР слід з обережністю застосовувати додаткову терапію антидепресантами за наявності в анамнезі манії, спричиненої препаратами цієї групи, або «швидкої» циклічності; за поточного епізоду змішаного характеру або переважання таких епізодів	EBR III
Варто уникати призначення монотерапії антидепресантами пацієнтам із БАР	EBR III
«Перемикання» станів, пов'язані з лікуванням (TEAS)	
Після початку терапії антидепресантами необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів із БАР щодо симптомів манії; у разі їх появи терапію антидепресантами потрібно припинити Слід забезпечити навчання психологічної самодопомоги, щоб пацієнти могли розпізнавати ранні попереджувальні ознаки манії та/або змішаних станів	CBR
Необхідно уникати призначення антидепресантів пацієнтам із БАР, які в анамнезі мали «швидку» циклічність та/або високий рівень нестабільності настрою	CBR
Призначаючи антидепресанти, необхідно враховувати будь-які свідчення щодо «перемикання» станів, пов'язаних із лікуванням (TEAS), у минулому	CBR

Примітки: CBR — рекомендації на підставі консенсусу; EBR III — рекомендації на підставі доказових даних (*рівень доказовості III*).

Адаптовано згідно з Malhi G.S. et al. The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines for Mood Disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2021. Vol. 55, № 1. P. 7–117.

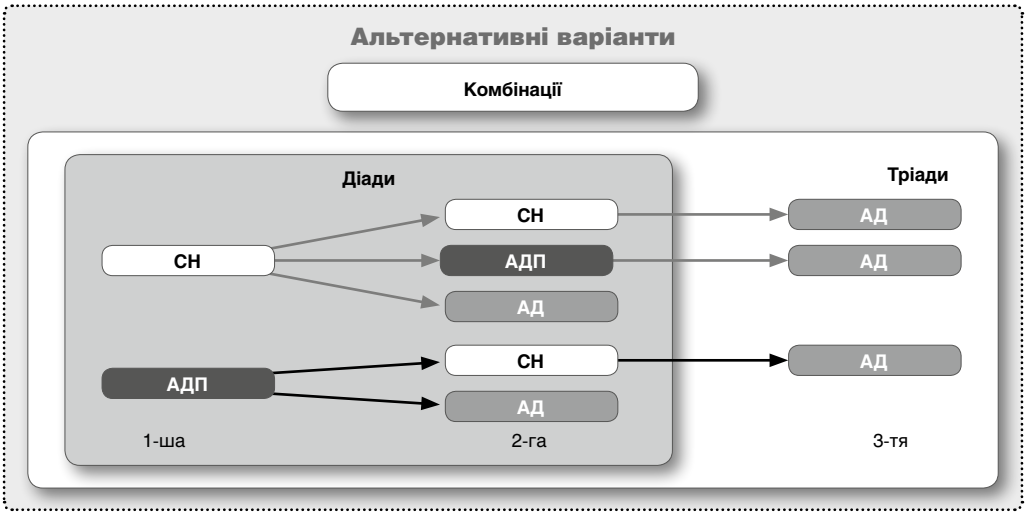

Рисунок 7. Альтернативні методи лікування депресії в рамках БАР

Примітки: СН — стабілізатори настрою; АДП — антипсихотики другого покоління; АД — антидепресанти.

Адаптовано згідно з McIntyre R.S. et al. Bipolar disorders. *The Lancet*. 2020. Vol. 396, № 10265. P. 1841–1856.

Через брак доказів, які б підтверджували доцільність призначення антидепресантів як засобів монотерапії при лікуванні депресії в рамках БАР, вони не потрапили до складу препаратів вибору (рис. 6).

Альтернативи

Як зазначають автори, вибір відповідної тактики лікування має ґрунтуватися зокрема на його ефективності та переносимості. Представлені рекомендації більш зосереджені на лікуванні гострої фази депресії в рамках БАР, але не слід забувати також і про підтримувальну терапію та профілактику, що теж може позначитись на виборі.

Часто трапляються випадки, коли методи вибору монотерапії виявляються недостатніми. Тому після пробних курсів лікування декількома із цих препаратів, можливо, доведеться розглянути альтернативні варіанти, одночасно переходячи з монотерапії до комбінації двох і трьох засобів.

У таких поєднаннях новою групою препаратів є традиційні антидепресанти. Нині застосування антидепресантів породжує багато суперечок, оскільки ці препарати пов'язані з певним ризиком виникнення «перемикань» (TEAS) і «швидкої» циклічності. Однак на практиці, якщо вже застосовують атиповий антипсихотик або нормотимік, такий ризик значно зменшується (табл. 2).

Комбінації препаратів для лікування депресії в рамках БАР — це поєднання нормотиміків та антипсихотиків другого покоління або засобів будь-якої із цих груп з антидепресантом. Така стратегія забезпечує різні подвійні комбінації, за винятком поєднання двох стабілізаторів настрою або двох антипсихотиків. У разі застосування препаратів усіх трьох груп можна отримати низку варіантів втручання. Докази для підтвердження ефективності кожної з них вкрай скромні, проте в більшості випадків можливо підібрати адекватне лікування (рис. 7).

Хоча іноді можуть знадобитися інші альтернативні рішення: серед варіантів монотерапії — карбамазепін та оланзапін, а допоміжного лікування — азенапін, армодафініл (або модафініл), праміпексол та левотироксин.

ЕСТ також може бути рекомендоване для застосування у поєднанні з антидепресантом, особливо в разі наявності меланхолічної депресії або депресії з психотичними симптомами. Автори наголошують, що вони не роблять відмінностей стосовно стратегій між БАР I та II типів, зокрема, ні щодо лікування загалом, ні застосування антидепресантів.

Рисунок 8. Вибір методів лікування пацієнтів зі змішаними станами

Примітки: * Арипіпразол також може бути застосований у формі депо-препарату тривалої дії

Адаптовано згідно з McIntyre R.S. et al. Bipolar disorders. *The Lancet*. 2020. Vol. 396, № 10265. P. 1841–1856.

Змішані стани

Вибір стратегії терапії

Розробники настанов зазначають, що нині бракує даних масштабних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) для того, щоб можна було сформулювати рекомендації клініцистам щодо лікування пацієнтів зі змішаними ознаками, визначеними на підставі Діагностичного і статистичного посібника з психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5). Тож рекомендації щодо цієї фази захворювання насамперед базуються на ефективності препаратів для кожного «полюса» хвороби. Враховуючи це, переважання полярності захворювання стає важливим чинником для визначення стратегії вибору.

Зокрема, для досягнення стабільності настрою та запобігання розвиткові контраполярних симптомів насамперед слід розглянути засоби, ефективність яких доведено як щодо манії, так і депресії. Це означає, що монотерапія літієм, вальпроатом і кветіапіном є варіантами вибору, особливо при лікуванні змішаних станів за БАР з урівноваженими полярностями. Однак автори додають, що жоден із цих препаратів не тестували у клінічних дослідженнях за участю пацієнтів зі змішаними ознаками, визначеними DSM-5.

На їхню думку, будь-який із цих препаратів вибору можна замінити на карипразин або зипразидон (як варіанти монотерапії для лікування змішаного стану з тією самою полярністю). Проте якщо завдяки цим засобам не вдалося досягти успіху за допомогою монотерапії, їх можна комбінувати. У більшості клінічних випадків фіксують домінування одного полюса. Натомість у разі змішаної манії до одного із засобів, що стабілізують настрій, можна додати арипіпразол або азенапін, а для лікування змішаної депресії — луразидон.

Отже, застосування препаратів вибору як у монотерапії, так і в комбінаціях, дає можливість використовувати різні варіанти лікування (рис. 8).

Альтернативи

Як свідчить практика, часто змішані стани важко піддаються лікуванню, і у разі, коли препарати вибору виявилися неефективними, можна розглянути застосування комбінацій — залежно від підтипу змішаного стану.

Наприклад, за епізоду БАР змішаного характеру потенційною альтернативою є карбамазепін (при застосуванні у пацієнтів азійського походження доцільно спочатку провести генотипування головного комплексу гістосумісності, що визначає специфічність HLA-антигенів, для ретельного оцінювання ризику потенційних довгострокових побічних реакцій). За змішаної депресії може бути дієвим оланзапін, а за змішаної манії можна поєднувати оланзапін зі стабілізатором настрою. Розглядаючи можливість застосування оланзапіну, слід бути обережним через його довгострокові побічні дії (рис. 9).

Рисунок 9. Альтернативні методи лікування пацієнтів зі змішаними станами

Адаптовано згідно з McIntyre R.S. et al. Bipolar disorders. *The Lancet*. 2020. Vol. 396, № 10265. P. 1841–1856.

Підтримувальна терапія

Вибір стратегії терапії

Чинники, які є важливими при визначенні вибору терапії, випливають з детального оцінювання перебігу захворювання та попередньої відповіді на терапію. Важливо ретельно з'ясувати домінуючу полярність настрою, анамнез захворювання та застосовані підходи до лікування. Під час підтримувальної терапії важливо знати, які саме симптоми притаманні різним епізодам і які ознаки є найімовірнішими. Це дасть змогу також зрозуміти, на що слід звернути увагу з профілактичною метою.

За інших етапів лікування потрібно віддавати перевагу монотерапії, хоча, як зазначають автори, часто це буває неможливо. Серед вибору засобів монотерапії у разі, коли треба запобігати і депресії, і манії, — літій, вальпроат, кветіапін та азенапін. Щодо вальпроату та кветіапіну накопичено вагоміші докази ефективності саме для запобіганні депресії.

У разі призначення підтримувальної терапії необхідно надавати перевагу стабілізаторам настрою, завдяки їхній кращій переносимості. При домінуванні у пацієнта ознак манії відповідним засобом вибору є арипіпразол (ін'єкційна форма тривалої дії у разі проблем із прихильністю), натомість за переважання депресії прийнятнішим може бути ламотриджин.

Хоча у багатьох клінічних випадках постає потреба у призначенні комбінованого лікування, тому літій можна поєднати з кветіапіном, кветіапін із вальпроатом, а в разі більшої ймовірності майбутніх епізодів манії — літій з арипіпразолом (рис. 10).

Альтернативи

Якщо застосування монотерапії та поєднання препаратів вибору не дають змоги досягти успіху в підтримці стабільності настрою пацієнта, можна випробувати кілька альтернативних варіантів (рис. 11).

У разі, якщо акцент рівною мірою зроблено на профілактиці манії та депресії, засобами монотерапії є карбамазепін і оланзапін. Якщо манія є основною мішенню, можна спробувати призначення паліперидону та рисперидону.

Хоча в деяких випадках цього буде недостатньо, і може знадобитися комбіноване лікування. Важливо також визначити ключові, основоположні препарати, на основі яких формуватимуться комбіновані підходи. Такими препаратами, на думку авторів, є літій, вальпроат і ламотриджин. Для запобігання як манії, так і депресії літій можна поєднати з вальпроатом або будь-який із цих засобів — з оланзапіном.

За переважання манії літій або вальпроат можна поєднувати з рисперидоном або зипразидоном. Якщо депресія є основною мішенню профілактики, то ламотриджин можливо поєднувати з луразидоном, літієм або вальпроатом, або з кветіапіном, оланзапіном чи арипіпразолом (який усе частіше застосовують для ефективного лікування манії).

Автори також наголошують на тому, що оланзапін слід призначати з обережністю, зважаючи на його тривалі метаболічні побічні реакції.

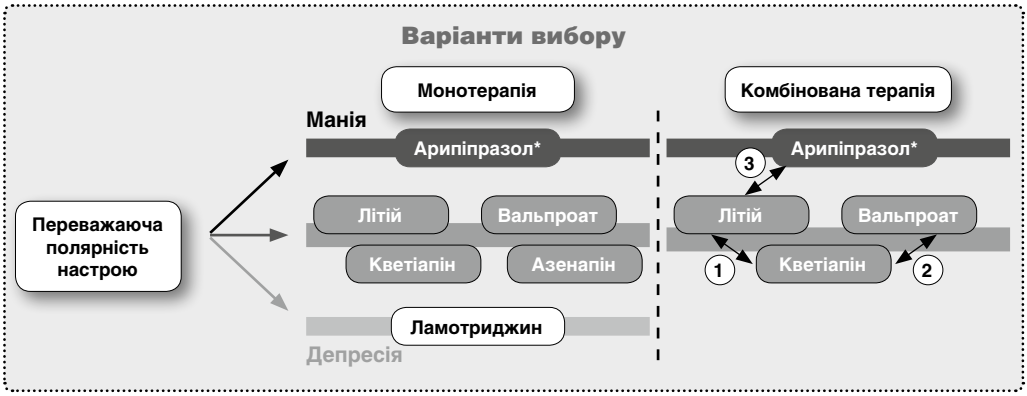

Рисунок 10. Вибір підтримувального лікування БАР

Примітки: * Арипіпразол також може бути застосований у формі депо-препарату тривалої дії.

Адаптовано згідно з McIntyre R.S. et al. Bipolar disorders. *The Lancet*. 2020. Vol. 396, № 10265. P. 1841–1856.

Біполярний афективний розлад у педіатричних пацієнтів

Діагноз БАР можливо встановити у підлітковому віці за наявності класичних ознак, але його також застосовують у дітей молодшого віку з виразною гіперактивністю, імпульсивністю, афективною дизрегуляцією та вибуховим характером.

Щодо останнього варіанта не доведено, чи є він підтипом БАР. Тож послуговування терміном «біполярний» у цьому контексті (навіть у словосполученнях «біполярний спектр» або «широкий діапазон ознак біполярності») призводить до помилкових припущень про етіологію, асоціації, лікування та прогноз (Carlson, 2018).

У DSM-5 додано нову діагностичну категорію розладу регуляції емоцій із вираженою дратівливістю і нападами злості (DMDD) для стимулювання додаткових досліджень подібних ознак без передчасного встановлення діагнозу БАР в осіб молодого віку.

Отже, у таких випадках важливо, щоб пацієнта спостерігав фахівець із досвідом роботи в дитячій і підлітковій психіатрії.

Взаємовплив біполярного афективного розладу та межового розладу особистості

БАР і межовий розлад особистості мають як схожі клінічні елементи (наприклад, афективну дизрегуляцію), так і значні відмінності, що зумовлює різні підходи до оптимального лікування (Bassett et al., 2017).

На відміну від швидкої мінливості настрою, притаманної пацієнтам із межовим розладом особистості, для БАР характерні періоди депресії, манії або змішаних станів, тривалість яких сягає від днів до місяців. Зазвичай переважає пригнічений настрій, але епізоди підвищеного настрою є значущими ознаками клінічної картини розладу. У пацієнтів можуть виникати значні проблеми з міжособистісними стосунками, але вони не є помітним аспектом біполярних синдромів і мають тенденцію до вирішення в періоди між афективними епізодами (Bayes et al., 2019).

При межовому розладі особистості може спостерігатися тенденція до постійного прояву міжособистісних проблем, а також історія серйозних травматичних несприятливих подій або браку уваги в дитинстві. Зокрема, у разі БАР несприятливе жорстоке поводження в дитячому віці (травма та /або занедбаність) виникає у значної частини пацієнтів, але здебільшого не є ключовою ознакою.

Межовому розладу особистості, як зазначають дослідники, притаманна історія серйозних труднощів із міжособистісними взаєминами, тяжкою афективною дизрегуляцією із частими епізодами люті, підвищеною чутливістю до міжособистісних взаємодій, виразним страхом бути покинутими,

симптомами депресії, проте бракує саме порогових епізодів манії (*threshold manic episodes*) та інтенсивного негативного самооцінювання (Chapman, 2019).

Ключовою відмітною ознакою є наявність стійких епізодів відповідного настрою при БАР, на відміну від коливань і швидких змін настрою в разі межового розладу особистості. Пацієнти з останньою патологією зазвичай мають хронічні суїцидальні думки та амбівалентне ставлення до життя, тоді як особи з БАР таку поведінку демонструють лише за фаз депресії або змішаних епізодів збудження. Окрім того, коморбідність межового розладу особистості та БАР, як зазначають дослідники, погіршує реакцію на лікування останнього (Bach, 2018).

Такі пацієнти потребують значної психіатричної допомоги з комбінуванням фармакотерапії та вдосконаленої психотерапії, необхідних для досягнення оптимальних результатів. Застосування ламотриджину, на думку експертів, може бути особливо корисним.

Висновки

Підсумовуючи викладене, автори акцентують увагу на тому, що БАР — це серйозне психічне захворювання, яке вражає осіб різного віку. На практиці його часто важко діагностувати, тому що спочатку розлад зазвичай має ознаки депресії, а ранні симптоми манії легко пропустити. Оцінювання стану пацієнта з БАР потребує ретельного огляду та досвідченості фахівців.

Клінічну тактику ведення пацієнта з БАР найкраще розглядати відповідно до гострих фаз захворювання (манія, депресія, змішані стани) та періодів стабільності між ними, упродовж яких необхідно здійснювати підтримувальну терапію та впроваджувати профілактичні заходи.

Успішне лікування цього розладу зазвичай передбачає складну схему фармакотерапії, зокрема як невідкладну, так і довгострокову, а психологічне втручання допомагає поліпшити отримані результати.

Здебільшого при БАР використання мультидисциплінарного та багатогранного підходу до терапії (зміна способу життя, психологічні втручання, фармакотерапія та фізичні процедури) сприяє ефективному лікуванню пацієнта, відновленню його функціонування та досягненню поставлених цілей.

Підготувала ***Наталія Купко***

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.ranzcp.org