

Лікування тривожних розладів у пацієнтів із коморбідним біполярним афективним розладом

Тривожні розлади (ТР) – найпоширеніший коморбідний діагноз у пацієнтів із біполярним афективним розладом (БАР). Супутній ТР може суттєво впливати на виразність біполярних симптомів, підвищити ризик суїциdalності, знижити психосоціальне функціонування та якість життя хворого. До вашої уваги представлено огляд статті С.А. Ott, опублікованої в журналі *Mental Health Clinician* (2018; 8 (6): 256–263), в якій на прикладі кількох клінічних випадків розглянуто проблеми, пов’язані з призначенням фарма- та психотерапії пацієнтам із БАР та коморбідними ТР.

Ризик розвитку ТР становить 45% за наявності БАР. Особи з БАР у 3-7 разів вірогідніше відповідають критеріям діагнозу ТР, ніж загальна популяція. Панічний, посттравматичний стресовий (PTCR), генералізований тривожний (GTR) й обсесивно-компульсивний розлад (OKR) відносяться до найчастіших супутніх станів (Lee, Dunner, 2008; Pavlova et al., 2015; Vazquez et al., 2014). ТР та OKR автори розглядають як одну групу через схожість лікування поза контекстом БАР. Поняття тривоги, симптомів тривоги можуть бути розінені як такі, що також включають обсесивні й компульсивні симптоми. Супутні прояви тривоги відіграють значну роль у терапії БАР, оскільки підвищують тяжкість симптомів, впливають на тривалість лікування та якість життя хворих (Sala et al., 2012; Schaffer et al., 2012; Reddy et al., 2017).

Фактори ризику й впливу коморбідних ТР і БАР

До факторів ризику коморбідних ТР і БАР відносяться наступні (Sala et al., 2012; Schaffer et al., 2012):

- більш ранній вік дебюту БАР (ранні симптоми тривоги у віці високого ризику);
 - розлади настрою у сімейному анамнезі;
 - жіноча стать;
 - сексуальне насильство в дитинстві;
 - сексуальне посягання у дорослому віці;
 - коморбідний розлад особистості.
- Вплив коморбідних ТР і БАР (Sala et al., 2012; Schaffer et al., 2012):
- ↑ кількості епізодів зміни настрою;
 - ↑ частоти депресії як першого епізоду;
 - ↑ частоти змішаних епізодів;
 - ↑ частоти (циклічності) фаз;
 - ↑ частоти/тажкості епізодів зміни настрою;
 - ↑ періодів нелікованого захворювання;
 - ↑ часу до ремісії;
 - ↑ суїциdalної активності;
 - ↑ ризику вживання психоактивних речовин;
 - ↑ тажкості небажаних ефектів лікування;
 - ↑ використання послуг охорони здоров’я;
 - ↑ психологічного дистресу;
 - ↓ відповіді на лікування;
 - ↓ прихильності до терапії;
 - ↓ функціонування та якості життя.

Мета лікування осіб із коморбідними ТР і БАР полягає у впливі на симптоми й поверненні до вихідного рівня функціонування. Тривога виникає зазвичай під час депресивного епізоду (Sala et al., 2012). Прояви симптомів ТР можуть не зменшуватися після завершення епізоду, що призводить до зниження функціонування та якості життя хворих. Залишкові симптоми нерідко обмежують користь від терапії порушень настрою і є предикторами рецидиву.

Рекомендації цільової робочої групи CANMAT щодо ведення пацієнтів із розладами настрою та коморбідними ТР (Schaffer et al., 2012)

Рекомендації

- Перша лінія: габапентин, кветіапін
- Друга лінія: валпроат натрію / валпроєва кислота, ламотріджин, серотонінергічні антидепресанти, оланzapін, комбінація оланzapіну/флуоксетину
- Третя лінія: літій, рисперидон, аripiprazol, прегабалін, бензодіазепін середньої або тривалої дії
- Підлітки: когнітивно-поведінкова терапія є рекомендацією першого вибору за наявності тривоги

Узагальнювальні коментарі

1. Є доказова база щодо застосування антипсихотичних засобів другого покоління та габапентину при первинних ТР
2. Використання прегабаліну при БАР не вивчалося і має базуватися на клінічній думці фахівця
3. Тягар побічних ефектів від цих препаратів не вивчали для пацієнтів із коморбідними ТР і БАР
4. Слід забезпечити адекватну стабілізацію настрою, перш ніж розглядати специфічні варіанти ТР
5. Варто бути обережними при прийнятті рішення щодо призначення антидепресантів; існує ризик дестабілізації симптомів зміни настрою при БАР
6. При використанні бензодіазепінів для невідкладного лікування симптомів тривоги слід враховувати ризик зловживання цими препаратами

Примітки: CANMAT – Канадська мережа із проблем лікування афективних і тривожних розладів
Адаптовано за С.А. Ott, 2018

У дослідженні ефективності венлафаксину порівняно з монотерапією літієм у разі гострої фази депресії при БАР II типу ($n=129$, тривалість – 12 тижнів) і підтримувальному лікуванні ($n=55$, тривалість – 6 місяців) оцінювали ефект коморбідних симптомів тривоги на рецидив депресії. Венлафаксин виявився дієвішим, ніж літій щодо депресивних симптомів ($p<0,0001$), але меншою мірою впливав на симптоми тривог ($p<0,027$). Залишкові прояви тривоги були сильнішими предикторами рецидиву депресії, ніж депресивні. Дослідники дійшли висновку, що згасання тривожних симптомів при депресії, що супроводжує БАР, може знищити ризик рецидиву (Lorenzo-Luaces et al., 2017).

Автори зазначають, що розпізнавання та терапія коморбідних ТР і БАР залишаються недостатньо вивченими. Більшість публікацій мають описовий характер; декілька клінічних випробувань були пов’язані з медикаментозним і психотерапевтичним лікуванням (Provencher et al., 2012). Описані в даній статті випадки висвітлюють вибір варіантів фарма- та психотерапії, ризик переходу до фази манії при застосуванні антидепресантів, специфікатор «із тривожним дистресом» і потребу в призначенні стабілізаторів настрою до початку приймання антидепресантів для пацієнтів із БАР та коморбідними ТР.

Клінічний випадок 1: OKR

В амбулаторній клініці розладів настрою оцінене медикаментозне лікування 28-річного пацієнта із 6-річним БАР в анамнезі (останній епізод депресивний) і OKR. Поточне лікування включає літій у дозі 900 mg *per os* перед сном і сертрапін по 150 mg/добу *per os*.

Останній рівень літію (два місяці тому) становив 0,8 мЕкв/л. Усі інші лабораторні параметри – в межах норми. Пацієнт заперечує суїциdalні ідеї чи будь-які симптоми гіпоманії або манії, однак продовжує відчувати сум/безнадійність і перебувати в ліжку близько 14 годин на день, часто без сну. Симптоми OKR включають нав’язливості щодо безпеки сім’ї з пов’язаними із цим ритуалами кожні дві години. Від початку приймання сертрапіну та після збільшення дози протягом останніх шести місяців симптоми не зменшилися. Ліки приймає за призначенням, зрідка із пропущенням; побічних ефектів немає.

Фактори, які необхідно враховувати при лікуванні коморбідних БАР та OKR

Симптоми OKR, що виявляються лише під час депресивних епізодів, можуть бути вторинними відносно зміни настрою. Результати аналізу клінічних випадків та їхніх серій свідчать про ефективність літію, протисудомних стабілізаторів настрою, оланzapіну, рисперидону, кветіапіну або аripiprazolu щодо цієї коморбідності (Schaffer et al., 2012; Amerio et al., 2015). Серотонінергічні антидепресанти слід застосовувати лише в поєднанні з відповідною дієвою терапією стабілізатором настрою, щоб уникнути декомпенсації БАР (Schaffer et al., 2012). У систематизованому огляді щодо лікування БАР та OKR повідомлялося про частий брак відповіді на фарма- логічне лікування, поліфармацію та ризик перемінання настрою (манія/гіпоманія) при використанні традиційної для OKR терапії, наприклад СІЗЗС (Amerio et al., 2015). Монотерапія стабілізатором настрою навряд чи є ефективною при обох розладах; рекомендоване поєднання стабілізатора настрою та антипсихотика другого покоління (АДП) або застосування двох стабілізаторів настрою (Keck et al., 2006). У серії клінічних випадків повідомлялося про трох пацієнтів із коморбідними БАР і OKR, що приймали стабілізатор настрою та аripiprazol у дозуванні 15-25 mg щодня (Uguz, 2010). Спостерігалося зменшення показників за обсесивно-компульсивною шкалою Йеля – Брауна (YBOCS) у всіх випадках. Усі троє хворих добре переносили аripiprazol, повідомлення про побічні ефекти відсутні.

У плацебо-контрольованому дослідженні додаткова терапія кветіапіном у пацієнтів із терапевтично рефрактерним OKR ($n=40$) сприяла зменшенню показника за YBOCS на ~25% (Carey et al., 2012). Порівняльне випробування ефективності аripiprazolu ($n=6$) та кветіапіну ($n=12$) при рефрактерному OKR показало кращу відповідь на кветіапін (~55%), ніж аripiprazol (~28%) з аналогічним зниженням балів за YBOCS ($p=0,01$ для кветіапіну, статистично незначуще для аripiprazolu) (Shoja Shafti, Kaviani, 2015).

У випадку з 28-річним пацієнтом із тривалими симптомами біполярної депресії та OKR зміна медикаментозної терапії є вправданою. Літій – препарат третьої лінії за рекомендаціями CANMAT (Schaffer et al., 2012). Не слід застосовувати медикаментозну терапію СІЗЗС без дієвої терапії стабілізатором настрою; сертрапін не є ефективним ані при депресивних симптомах, ані при симптомах OKR для цього пацієнта. Аripiprazol, рисперидон і кветіапін показали користь як потенціювані за собі при терапії СІЗЗС проявів OKR, зокрема у рандомізованих контролюваних дослідженнях за участю пацієнтів із OKR без БАР (Carey et al., 2012; Shoja Shafti, Kaviani, 2015; Deckersbach et al., 2014). Для цього конкретного пацієнта варіантами є переведення на інший СІЗЗС або атиповий антипсихотик при продовженні

лікування літієм. Якщо хворий бажає приймати інший СІЗЗС, можна призначити пароксетин, ефективний при порушеннях сну. Це можна здійснити як прямим переведенням, так і шляхом крос-титрації. Коли ж пацієнт віддає перевагу атиповому антипсихотику, то слід зменшувати дозування сертрапіну протягом 1-4 тижнів під час початку терапії кветіапіном (якщо потрібна седація) або аripiprazолом (якщо седація небажана). За даними систематизованих оглядів лікування БАР та OKR, найчастіше використовували комбіноване лікування СІЗЗС зі стабілізатором настрою або АДП зі стабілізатором настрою (Schaffer et al., 2012).

Психотерапія при коморбідних БАР та OKR також є ефективною. Міжособистісна та когнітивно-поведінкова терапія (КПТ), основана на усвідомленості КПТ і релакс-терапія можуть бути засновані у поєднанні з фармакологічним лікуванням (Deckersbach et al., 2014; Provencher, Hawke, 2011; Stratford et al., 2015). Навчання психологічні самодопомозі не є ефективним. Супутні OKR може мати значний вплив на відновлення симптомів (Magalhaes et al., 2010; Kim et al., 2014; Abdel-Ahad et al., Kazour, 2015).

Клінічний випадок 2: GTR

Пацієнт 34 років із БАР I, діагностованим близько 10 років тому після першого маніакального епізоду, обстежений в амбулаторній клініці розладів настрою. Повторних маніакальних епізодів не було, перший депресивний епізод із неповною ремісією відзначено близько шести років тому. Додатково діагностований GTR п’ять років тому. У пацієнта були два депресивні епізоди за минулій рік та дві суїциdalні спроби шляхом передозування медикаментів у минулому. Вживав 3-4 порції алкоголь (пива) щовечора. На даний час приймає препарат валпроат натрію / валпроєвої кислоти пролонгованої дії в дозі 1500 mg *per os* перед сном та дулоксетин по 90 mg *per os* щодня (дозу збільшено приблизно чотири тижні тому, раніше – 60 mg щодня). Рівень валпроєвої кислоти у крові становив 85 мкг/мл десь три місяці тому. Всі інші лабораторні параметри в нормі. Симптоми гіпоманії включають порушення сну (4 години кожну ніч проти звичайних 6-8 годин), прискорену мову та «стрибання ідей».

Ризик переходу до маніакальної фази: використання антидепресантів при БАР

Антидепресанти класу СІЗЗС рекомендовані як медикаментозна терапія першої лінії при тривожних розладах. СІЗЗС і бупропіон асоційовані з низьким ризиком переходу до манії (Pacchiarotti et al., 2013; Fornaro et al., 2018). Ймовірність виникнення гіпоманії або манії, пов’язаної з антидепресивною терапією (МПАТ), відома як причина стурбованості щодо використання цих препаратів у разі депресії при БАР.

У рекомендаціях CANMAT для лікування ТР при коморбідному БАР серотонінергічні антидепресанти запропоновані як друга лінія із застереженням, що базовою терапією має бути ефективний стабілізатор настрою (Schaffer et al., 2012). Предиктори маніакальної фази оцінювали за допомогою вибірки учасників ($n=1720$) у межах Систематизованої лікувальної программи для випробувань за участю пацієнтів із БАР (Niitsu et al., 2015).

Відповідно до цього дослідження, фактори ризику переходу до маніакальної фази включають молодий вік (17-22 роки) дебюту БАР, швидку зміну фаз в анамнезі, тяжкі маніакальні симптоми, суїциdalні спроби або вживання амфетаміну (Niitsu et al., 2015). Вища частота змін фаз можлива, якщо в анамнезі є відомості про переход до маніакальної фази при терапії СІЗЗС загалом і при використанні флу

Досвід лікування коморбідних БАР та ГТР

Поширеність ГТР із коморбідним БАР оцінюється у 12% при ризику захворіти протягом життя 15% (Preti et al., 2016). Ця коморбідність призводить до тяжкого перебігу хвороби та підвищеної суїцидальності. Якість життя евтимічних пацієнтів із БАР та коморбідними ТР загалом гірша при БАР I і II типу, але більш негативний ефект виявлений при БАР I (Albert et al., 2008). Оланzapін, ламотриджин, вальпроат натрію / вальпроєва кислота та комбінації оланzapіну/флюоксетину виявилися корисними при лікуванні супутніх неспецифічних симптомів тривоги (Vazquez et al., 2014; Maina et al., 2008). Монотерапія літієм не є дієвою, тому аугментація літію ламотриджином або оланzapіном може поліпшити ефективність. Застосування бензодіазепінів можливо розглянути за відсутності гострого депресивного епізоду (Vazquez et al., 2014; Rakofsky, Dunlop, 2011).

Ефективність кветіапіну пролонгованої дії в монотерапії, досліджуваного порівняно із плацебо та вальпроатом натрію / вальпроєвою кислотою пролонгованої дії, була суперечливою (Gao et al., 2014; Sheehan et al., 2013). У досліджені K. Gao et al. (2014) за участю пацієнтів (n=100) із загостреним депресією у межах БАР I або II із супутнім ГТР кветіапін пролонгованої дії у середньому дозуванні 276 мг/добу не показав кращого за плацебо ефекту щодо лікування симптомів тривоги. У випробуванні K. Sheehan et al. (2013) оцінювали монотерапію кветіапіном пролонгованої дії (n=49), вальпроатом натрію / вальпроєвою кислотою пролонгованої дії (n=49) та плацебо (n=51). Було виявлене швидке зниження симптомів тривоги за шкалою оцінки тривоги Гамільтона (HAM-A) при терапії кветіапіном пролонгованої дії у середньому дозуванні 186 мг/добу порівняно з вальпроатом натрію / вальпроєвою кислотою і плацебо (p<0,05).

КПТ була сприятливою для пацієнтів, які страждали на БАР із супутнім ГТР (Ellard et al., 2017). Уніфікований протокол лікування емоційних розладів використовували як основу для КПТ, розробленої для лікування основних симптомів емоційної лабільністі й дезадаптації, спроб контролювати емоційні переживання чи уникати їх в осіб із БАР та коморбідними тривожними розладами (n=29). В учасників дослідження спостерігали краще зниження тривожних (HAM-A, p=0,03) та депресивних (шкала депресії Гамільтона [HAM-D], p=0,01) симптомів (Ellard et al., 2017).

На думку авторів, випадку 34-річного пацієнта з коморбідними БАР та ГТР він, імовірно, переживає гіпоманіакальний епізод, зумовлений антидепресантами. Симптоми депресії та ГТР недостатньо контролюються комбінацією вальпроату натрію / вальпроєвою кислотою пролонгованої дії та дулоксетину. Останній слід відмінити та оцінювати згасання гіпоманії.

Для цього пацієнта скасування приймання дулоксетину може бути досягнуте шляхом зменшення дози протягом кількох тижнів із моменту початку гіпоманії. Якщо хворий страждав на манію і відповідав критеріям госпіталізації, дулоксетин слід було скасувати без поступового зменшення дози з моніторингом синдрому відміни. Треба також оцінити ефективність вальпроату натрію / вальпроєвою кислоти в минулому. Це корисно для оцінки прихильності до лікування та можливих коригувань дози. Оскільки лікування симптомів ГТР та депресії у даного пацієнта виявилось неефективним, слід розглянути додаткову терапію АДП, наприклад кветіапіном або оланzapіном. CANMAT рекомендує кветіапін як препарат першої лінії, а седація для цього хворого може бути корисною. Рекомендацію щодо комбінації оланzapіну/флюоксетину (друга лінія терапії) можна розглядати з обережністю, якщо кветіапін не буде ефективним.

Клінічний випадок 3: ПТСР та специфікатор «із тривожним дистресом»

Пацієнт 38 років із БАР I типу, останній епізод – депресивний, за ПТСР «із тривожним дистресом» обстежений в амбулаторній клініці розладів настрою для оцінки лікування та спостереження. Анамнез захворювання включає дві попередні госпіталізації з приєднанням маніакальних епізодів (остання – вісім років тому). У соціальному анамнезі – домашне насильство в дитинстві і сексуальне – у дорослу віці. Залишкові симптоми депресії не зменшилися після попереднього звернення три місяці тому. Сон «задовільний», близько шести годин на ніч при приємній доксилааміну 25 мг шочночі. Пацієнт здатний ходити на роботу, але не бере участі у багатьох заходах із родиною чи друзями та висловлює неконтрольоване занепокоєння щодо життєвих подій і перебування поза комфорточними умовами оселі протягом тривалого часу. Випиває півпляшки вина щовечора і курить (упаковка цигарок на день).

Попередні неефективні спроби лікування включають літій, сертрапін, топірамат і алпрозолам. Наразі приймає кветіапін пролонгованої дії в дозі 400 мг per os перед сном та флюоксетин у дозі 40 мг per os щодня. Препарати поповнюються приблизно кожні 45 днів, що свідчить про погану прихильність до лікування.

Специфікатор «із тривожним дистресом»

Далі наведені діагностичні критерії для специфікатора «із тривожним дистресом» (APA, 2013). Цей специфікатор додано до 5-го видання Керівництва з діагностики й статистики психічних розладів (DSM-5), оскільки симптоми тривоги та тривожні розлади часто супроводжують розлади настрою. Симптоми тривоги призводять до більшого тягаря депресивних симптомів, збільшення загальної кількості депресивних епізодів та тривалішого часу до ремісії (Schaffner et al., 2012).

Застосування специфікатора «із тривожним дистресом» нагадує про потребу в оцінюванні симптомів тривоги, а також відповідному лікуванні на додаток до інших психіатричних діагнозів.

Досвід лікування коморбідних БАР та ПТСР

Пацієнти з коморбідними БАР та ПТСР мають вищий ризик психозу після госпіталізації (13%, p<0,001), виявлення розладу особистості (42%, p=0,002) та суїцидальних спроб (75%, p<0,001) (Goldstein et al., 2008). Погоршення якості життя, прогресування

DSM-5, критерії для специфікатора «із тривожним дистресом» (Passos et al., 2016)

Принаймні два з таких симптомів наявні протягом більшості днів поточного епізоду розладу настрою

- Відчуття перебування «на межі» або нервозність
- Почуття аномального неспокою
- Стурбованість, що призводить до утруднення концентрації уваги
- Побоювання, що може статися щось погане
- Відчуття, що індивід може втратити самоконтроль

Визначення поточної тяжкості

- Легка: 2 симптоми
- Помірна: 3 симптоми
- Помірно тяжка: від 4 до 5 симптомів
- Тяжка: від 4 до 5 симптомів з руховим збудженням

Примітка: Тривожний дистрес відзначався як важлива особливість БАР і великого депресивного розладу як у первинній, так і специалізований медичний допомозі. Високий рівень тривожності був пов'язаний із вищим ризиком суїциду, більшою тривалістю хвороби та імовірністю браку відповіді на лікування.

Тому клінічно корисно точно вказувати наявність та ступінь тяжкості тривожного дистресу для планування та моніторингу реакції на лікування

Адаптовано за С.А. Отт, 2018

Еголанза[®]

ОЛАНЗАПІН



Склад та форма випуску:
табл. в/плів. оболонкою 5 мг блістер, № 28
табл. в/плів. оболонкою 10 мг блістер, № 28

Показання

- Лікування шизофренії
- Підтримка досягнутого клінічного ефекту при тривалій терапії у пацієнтів, у яких спостерігалася відповідь на початкову терапію
- Лікування маніакальних епізодів помірного та тяжкого ступеня
- Профілактика повторних нападів у пацієнтів з біполярними розладами, у яких було отримано позитивну відповідь при лікуванні оланzapіном манії

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату; відомий ризик закритокутової глаукоми.

Побічні реакції. Сонливість, збільшення маси тіла, підвищення рівня пролактину, холестерину, глукози та тригліցеридів в крові, підвищення апетиту, запаморочення, астенія, стомастина та інші. Категорія відпуску. Відпускається за рецептром лікаря. Р.Л. № 11344/01/01, № 11344/01/03.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕПС, Угорщина.

Кетилепт[®] Ретард

КВЕТИАПІН

Склад та форма випуску:

табл. пролонг. дії, в/плів.
50 мг блістер, № 60

табл. пролонг. дії, в/плів.
200 мг бліster, № 60



табл. пролонг. дії, в/плів.
300 мг бліster, № 60

табл. пролонг. дії, в/плів.
400 мг бліster, № 60

Показання

- Лікування шизофренії, включаючи профілактику рецидивів у пацієнтів із стабільним перебігом шизофренії, які отримували підтримуючу терапію кветіапіном
- Лікування біполярного розладу, зокрема:
 - для лікування помірних та тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі
 - для лікування тяжких депресивних епізодів при біполярному розладі
 - для профілактики рецидивів захворювання у пацієнтів із біполярним розладом, у пацієнтів із маніакальними чи депресивними епізодами при яких кветіапін є ефективним
- Додаткова терапія при тяжких депресивних епізодах у пацієнтів із тяжким депресивним розладом (ТДР), у яких зафіксовано субоптимальну відповідь на монотерапію антидепресантами

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини чи будь-якої компонента препарату. Протипоказані одночасне застосування інгібіторів цитохрому Р450 ЗА4. Побічні реакції. Сонливість, запаморочення, сухість у роті, запор, помірна астенія, тахікардія, ортостатична гіпотензія та дисплесія. Категорія відпуску. Відпускається за рецептром лікаря. Р.Л. №UA/8157/02/01-03-04-05. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕПС, Угорщина.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Контакти представника виробника в Україні:

04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.

Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

