

ЛЕКЦІЯ 3. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ, ВЧЕННЯ ПРО АФЕКТИВНІ ПСИХОЗИ

ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПСИХІАТРІЇ, НАРКОЛОГІЇ ТА МЕДИЧНОЇ ПСИХОЛОГІЇ

ДЕФІНІЦІЯ

Біполярний афективний рózлад (часто скорочують до *біполярний розлад*; застаріле — *маніакально-депресивний психоз*) — психічний розлад, що проявляється афективними станами: **маніакальними** (гіпоманіакальними) і депресивними, а також *змішаними типами*, при яких у хворого спостерігають ознаки депресії та манії водночас (наприклад, туга зі збудженням, неспокоєм, або ейфорія із загальмованістю, — так звана *непродуктивна манія*), або швидка зміна симптомів гіпоманії та субдепресії

МАНІЯ ЯК ДІАГНОЗ

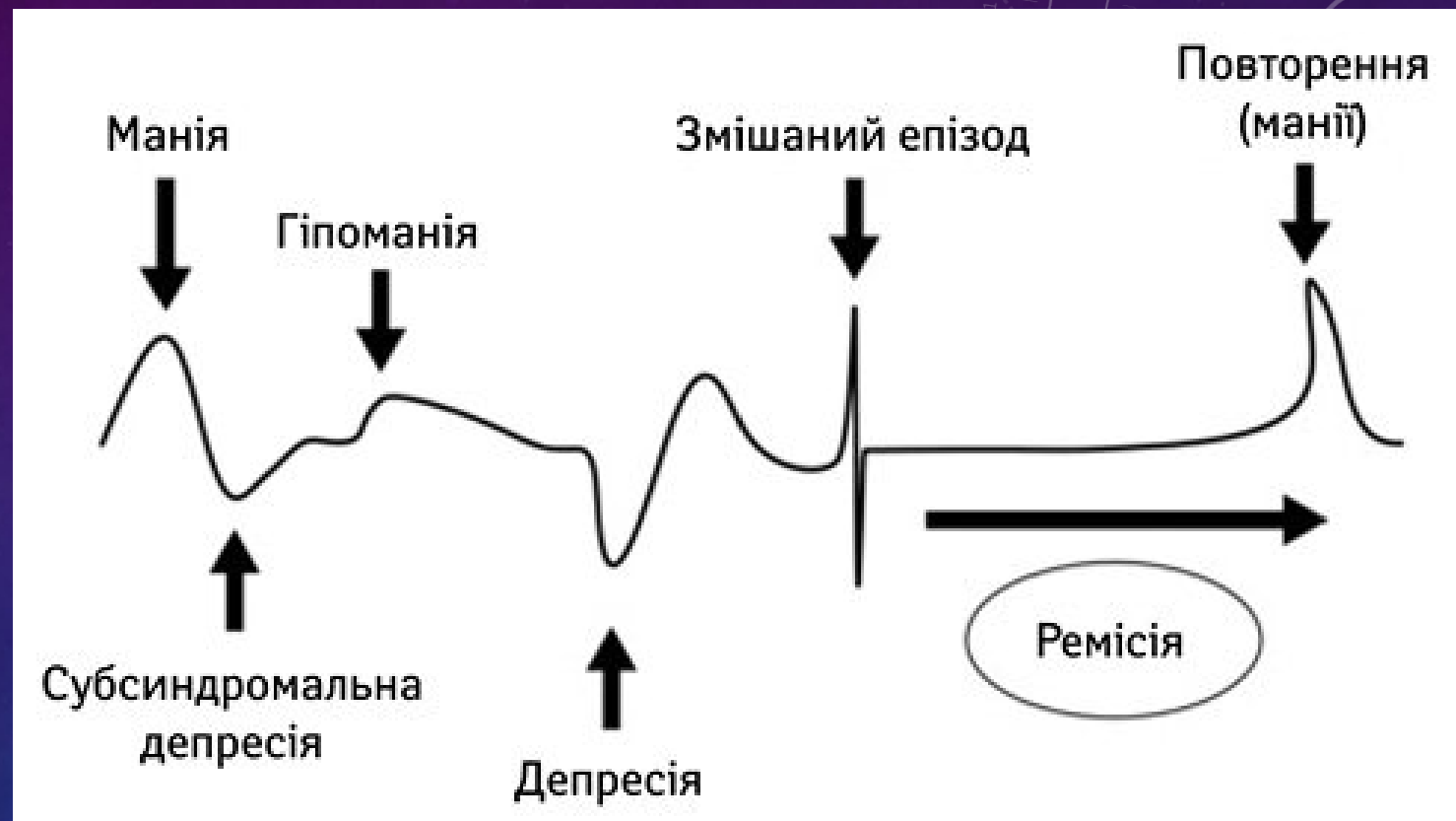
- Історично БАР охоплював манію, БАР-I, БАР-II, гіпоманію та циклотимічні розлади. Міжнародні посібники з діагностики не відображають повністю спектр афективних розладів.
- Так, у жодному з них манія не має статусу окремого розладу. У МКХ-10 маніакальний - епізод кодувався лише в межах афективних розладів. Як правило, на практиці пацієнтам із манією/маніакальним епізодом встановлюють діагноз БАР-I.
- МКХ-11 продовжує цю традицію діагностики, яка відповідає версіям DSM, що змінювали одна одну, зокрема DSM-5.
- На думку авторів, таку тактику слід розглядати як недолік як у клінічному, так і в дослідницькому аспектах. Дані епідеміологічних, клінічних і генетичних досліджень підтверджують, що уніполярна манія є окремим розладом (Merikangas et al., 2014; Baek et al., 2014; Angst and Grobler, 2015).
- Результати нещодавнього аналізу об'єднаних даних семи епідеміологічних досліджень за участю дорослих пацієнтів виявили наявність БАР-I (манія з великим депресивним епізодом) у 323 осіб, натомість у 109 осіб встановлено відносно рідкісний, але окремий діагноз — манія (Angst et al., 2018).

ОСНОВНІ ВІДМІННОСТІ ВИЗНАЧЕНЬ МАНІАКАЛЬНОГО Й ГІПОМАНІАКАЛЬНОГО СИНДРОМІВ ТА ЕПІЗОДІВ У МКХ-11 І DSM-5

- Визначення маніакального та гіпоманіакального синдромів та епізодів у двох посібниках нині майже однакові щодо критеріїв залучення до дослідження, тривалості, госпіталізації та наявності або відсутності психотичних ознак і порушень у сфері соціального та професійного функціонування.
- Для діагностування епізодів манії та гіпоманії відповідно до МКХ-11 необхідні певні визначальні характеристики, а саме:
 - 1. Ейфорія, дратівливість або експансивність, підвищена активність або період підвищеної енергійності.
 - 2. Плюс «декілька» (відповідно до МКХ-11), три або більше (за DSM-5) із семи таких симптомів:
 - підвищена балакучість чи мовленнєвий натиск;
 - «стрибки» ідей;
 - підвищена самооцінка або ідеї власної величї;
 - зменшення потреби у сні;
 - патологічно підвищена відволікуваність;
 - імпульсивна нерозсудлива поведінка;
 - підвищення проявів сексуального потягу, комунікабельності або цілеспрямованої діяльності.

- Отже, як зазначають автори, для діагностування БАР як згідно з МКХ-11, так і з DSM-5, необхідна наявність симптомів не лише піднесеного/ейфорічного, експансивного настрою або дратівливості, але й наявність ознак підвищеної активності/енергійності. Саме у цьому полягає відмінність щодо застосування МКХ-10 та переглянутої версії DSM-IV, згідно з якими необхідною була лише наявність критерію «А», а саме змін настрою (APA, 2000). Адже такі розбіжності створюють проблеми в діагностиці захворювання.
- J. Angst et al. зауважують, що наслідки цих важливих концептуальних змін, запроваджених DSM-5, проілюстровані даними проведеного проміжного дослідження, у межах якого у 810 осіб із 3 тис. 618 (22,5 %) пацієнтів із великою депресією було виявлено лише один критерій — розлад настрою (піднесений настрій або дратівливість), який свідчив про біполярний розлад.
- Натомість у разі застосування критеріїв DSM-IV цим пацієнтам був встановлений діагноз БАР, тоді як згідно з DSM-5 вони «втрачали» біполярність і їхній діагноз уже змінювався на «великий депресивний розлад» (Angst et al., 2014).

Усі пацієнти з БАР мають певну історію повторюваних епізодів патологічних станів настрою, що характеризуються маніакальними або депресивними симптомами, які періодично змінюються відносно нормального настрою (еутимії).



ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ DSM-5 ДЛЯ ДІАГНОЗІВ БАР МАНІАКАЛЬНИЙ ЕПІЗОД

- Для діагностики БАР I потрібна наявність хоча б одного епізоду манії протягом життя.
- Період ненормального та стійко підвищеного експансивного чи дратівливого настрою і підвищеної енергійності та активності протягом не менше 1 тиж;
- Наявність ≥ 3 нижченаведених симптомів (4 симптомів, якщо настрої дратівливий, а не підвищений):
 - завищена самооцінка;
 - знижена потреба у сні;
 - підвищена балакучість (мовленнєвий натиск);
 - прискорений плин думок, суб'єктивне відчуття «скачки ідей»;
 - підвищена активність;
 - постійні зміни в діяльності та планах;
 - необачна, безрозсудна, пов'язана з ризиком поведінка;
 - симптоми, досить серйозні, щоб спричинити помітне погіршення

ГІПОМАНІАКАЛЬНИЙ ЕПІЗОД

- Для діагностики БАР II потрібна наявність хоча б одного перенесеного раніше або поточного гіпоманіакального епізоду і перенесеного або поточного ВДЕ
- Період ненормального і стійко підвищеного експансивного чи дратівливого настрою і підвищеної енергійності та активності, що триває не менше 4 днів;
- ті самі симптоми, що і для маніакального епізоду;
- порушення настрою, що спостерігається іншими;
- симптоми, які не є достатньо серйозними, щоб спричинити помітне погіршення

БІПОЛЯРНА ДЕПРЕСІЯ

- Для діагностики біполярної депресії при БАР II потрібна наявність хоча б одного перенесеного раніше або поточного гіпоманіакального епізоду і перенесеного раніше або поточного БДЕ
- Наявність ≥ 5 нижченаведених симптомів протягом 2 тиж (пригнічений настрій або втрата інтересу чи задоволення присутні майже кожен день):
 - депресивний настрій;
 - втрата інтересу або задоволення;
 - зменшення/збільшення маси тіла;
 - безсоння/гіперсомнія;
 - зниження самооцінки, втрата впевненості;
 - зниження енергії, підвищена стомлюваність;
 - безпричинний осуд себе, відчуття провини;
 - погіршення здатності концентруватися чи обмірковувати;
 - суїцидальні думки;
 - значний дистрес чи знецінення

ТЕРАПІЯ БАР

Фармакологічне лікування є базовим у комплексному лікуванні пацієнтів із БАР. Мета терапії при гострих афективних епізодах — зменшення вираженості симптомів, досягнення еутимії з кінцевим досягненням повної ремісії. Мета підтримувальної терапії — запобігання рецидивам афективних епізодів. Лікарські засоби, що застосовують при лікуванні пацієнтів із БАР, включають стабілізатори настрою (солі літію, солі вальпроєвої кислоти, ламотриджин, карбамазепін) та атипові антипсихотичні препарати й антидепресанти.

Медикаментозне лікування	Гострий афективний епізод			Підтримувальне лікування
	маніакальний	депресивний	змішаний	
Стабілізатори настрою				
Солі літію	М, С		Х	М, С
Солі вальпроєвої кислоти, солі вальпроєвої кислоти ER	М, С		Х	Х
Карбамазепін, карбамазепін ER	М, С		М, С	
Ламотриджин		Х		М, С
Атипові антипсихотики				
Арипіпразол	М, А		М, А	М, А
Азенапін	М, А		М, А	Н
Луразидон		М (БАР I)		
Оланзапін	М, А	(із флуоксетино м при БАР I)	М, А	М
Кветіапін IR, XR	М, А	М (БАР I та БАР II)	М, А (лише XR)	А
Рисперидон	М, А		М, А	М, А (лише RLAI)
Зипразидон	М		М	А

Таблиця 1. Препарати, рекомендовані для лікування БАР – стабілізатори настрою

Препарат і дозування	Коментарі
Літій При гострій манії: 1200-2400 мг/добу (концентрація в сироватці крові 0,8-1,2 мекв/л)	Початкове титрування для переносимості – початок із 600-900 мг/добу, збільшення на 300 мг/добу кожні 5 днів. Перевірка рівня концентрації в сироватці крові через 5 днів після початку/зміни дози, можна частіше при клінічній токсичності. Моніторинг функцій нирок і щитоподібної залози. Пацієнти поза фазою манії можуть потребувати нижчих доз, ніж такі з манією. Для підтримувальної терапії деякі хворі потребують сироваткових рівнів 0,8-1,2 мекв/л, для інших достатньо нижчих, але не $\geq 0,6$ мекв/л. В осіб старшого віку слід починати з менших доз літію, застосовувати повільнішу титрацію і досягати нижчих рівнів сироваткової концентрації
Вальпроат При гострій манії: 5-60 мг/кг/добу; 1000-2500 мг/добу (рівень сироваткової концентрації 85-125 мкг/мл)	Стартова доза може переноситися, але деякі пацієнти потребують поступового титрування. Слід перевірити сироваткову концентрацію через 48 год після початку лікування для корекції дози. Побічні ефекти (особливо з боку ШКТ) частіше трапляються при концентрації >100 мкг/мл. Більш тератогенний, ніж інші стабілізатори настрою. Пацієнти поза фазою манії можуть потребувати нижчих доз, ніж такі з манією
Карбамазепін При гострій манії: 200-1600 мг/добу (сироваткова концентрація 6-12 мкг/мл)	Вихідне титрування для переносимості внаслідок автоіндукції печінки: початкова доза 200-400 мг/добу і збільшення на 200 мг/добу кожні 3 дні. Пацієнти поза фазою манії можуть потребувати нижчих доз, ніж такі з манією. Потрібно слідкувати за дискразією крові та серозним висипом. Важливий скринінг осіб азійського походження на алель HLA-B*1502 (показник ризику серозного висипу) через високу ймовірність розвитку синдрому Стівенса – Джонсона і токсичного епідермального некролізу. Пацієнтам із позитивним результатом тесту не варто призначати карбамазепін, якщо користь не перевищує ризиків. Він знижує рівень сироваткової концентрації ряду інших препаратів, що метаболізуються CYP450, внаслідок індукції ферментів CYP450 3A4, 1A2, 2C19 і 2C19
Ламотриджин При БАР: підтримувальна доза – 100-400 мг/добу	Початкове титрування для зниження ризику синдрому Стівенса – Джонсона (серозний висип): початкова доза – 25 мг/добу (12,5 мг/добу, якщо приймати з вальпроатом). Збільшення на 25 мг/добу (12,5 мг/добу, якщо приймати з вальпроатом) через 2, 4 тижні і надалі щотижня. Початкова терапевтична доза – 200 мг/добу, але можливі кінцеві – 100-400 мг/добу. Можна використовувати у деяких пацієнтів із гострою біполярною депресією (незважаючи на обмежену ефективність при гострих станах) завдяки добрій переносимості та ефективності щодо профілактики депресії

Таблиця 2. Антипсихотики другого покоління та антидепресанти для лікування БАР

Препарати та дозування	Коментарі
Антипсихотики 2-го покоління При гострій манії: • арипіразол: 15-30 мг/добу • азенапін: 10-20 мг/добу • оланзапін: 6-20 мг/добу • паліперидон 3-12 мг/добу • кветіапін: 400-800 мг/добу • рисперидон: 2-6 мг/добу • зипразидон: 80-160 мг/добу При гострій біполярній депресії: • кветіапін: 200-600 мг/добу • оланзапін/флуоксетин 3 мг/12,5 мг – 12 мг/50 мг/добу • луразидон: 40-120 мг/добу • клозапін: 50-400 мг/добу (при резистентній формі)	Для переносимості може бути необхідним початкове титрування. При депресивній фазі, ймовірно, знадобляться нижчі дози (наприклад, для кветіапіну – 300 мг/добу) Зипразидон слід приймати з їжею Азенапін використовують сублінгвально Необхідний моніторинг побічних ефектів, зокрема седатії (при застосуванні кветіапіну і клозапіну), підвищення ваги (оланзапіну і клозапіну), акатизії (арипіразолу і зипразидону); екстрапірамідних симптомів (рисперидону) Потрібен моніторинг ваги та індексу маси тіла при кожному візиті та лабораторних метаболічних показників на момент призначення терапії, через 3 місяці і щорічно після цього
Антидепресанти При гострій біполярній депресії: дозування аналогічне до такого при великому депресивному розладі (специфічних рекомендацій щодо дозування при біполярній депресії немає)	У більшості клінічних досліджень не доведено користі від додавання АД до терапії стабілізаторами настрою/антипсихотиками при біполярній депресії (крім комбінації оланзапіну/флуоксетину); можна використовувати у комбінації з антипсихотиком при гострій біполярній депресії, проте не слід призначати як монотерапію у пацієнтів із БАР I через ризик переходу в фазу манії Застосування СИЗСН і ТЦА може бути пов'язане з вищим ризиком переходу в фазу манії FDA попереджає щодо підвищеного ризику суїцидальної поведінки у дітей та молоді (до 25 років) при терапії АД Лікування може бути продовжене у пацієнтів, у яких при прийомі цих препаратів зберігається стабільний настрій

Рекомендации по купирующей терапии биполярной депрессии

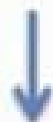
Первый выбор	Литий, ламотриджин, кветиапин (особенно при БАР-2), луразидон Литий или вальпроат + СИОЗС, оланзапин + СИОЗС, литий + вальпроат, литий или вальпроат + бупропион
Второй выбор	Кветиапин + СИОЗС, вальпроат, литий или вальпроат + ламотриджин, литий или вальпроат + луразидон
Третий выбор	Карбамазепин, оланзапин, литий + карбамазепин, литий или вальпроат + венлафаксин, литий + ИМАО, ЭСТ, литий или вальпроат или АА + ТЦА, литий или вальпроат или карбамазепин + СИОЗС + ламотриджин
Не рекомендовано	Монотерапия габапентином или арипипразолом

Купирующая терапия биполярной депрессии - 1

Депрессия легкой и умеренной степени

1. НОРМОТИМИК НАЗНАЧЕН?

НЕТ



- литий, ламотриджин, кветиапин, луразидон



ДА



- повысить дозу
- присоединить АВП
- оланзапин + флуоксетин
- добавить 2-й нормотимик

Купирующая терапия биполярной депрессии - 2

Тяжелая биполярная депрессия

1. Комбинированная терапия

- нормотимик + антидепрессант
- оланзапин + флуоксетин

или

1. Монотерапия кветиапином или луразидоном

Купирующая терапия биполярной депрессии - 3

Психотическая биполярная депрессия

1. Комбинированная терапия

- нормотимик + антидепрессант + АВП

ИЛИ

1. Комбинированная терапия

- нормотимик + оланзапин + флуоксетин

Антипсихотики в купирующей терапии БАР

Мания

- Азенапин
- Арипипразол
- Зипразидон
- Кветиапин
- Оланзапин
- Рисперидон

Биполярная депрессия

- Кветиапин
- Оланзапин (только в комбинации с флуоксетином)

Таблиця 3. Препарати для лікування БАР

Види терапії	Маніакальний епізод		Депресивний епізод
	Препарати першої лінії	Препарати другої лінії	
Активна терапія	Вальпроати, солі літію / антипсихотики другого покоління	Карбамазепін / антипсихотики першого покоління	1. Вальпроати/солі літію / антипсихотики другого покоління + СІЗЗС. 2. Ламотриджин + літій (моно- або комбінована терапія)
Підтримуюча терапія	У випадку поганої переносимості чи недостатньої ефективності солей літію засобами профілактичної терапії можуть бути:		
Профілактична терапія			
	• вальпроати (запобігання розвитку обох полюсів афективної патології); • ламотриджин (ефективний переважно у запобіганні депресивних фаз); • антисихотики другого покоління (запобігання обох полюсів афективної патології)		

Примітка. Адаптовано згідно з Клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на біполярний розлад (Наказ МОЗ України № 59 від 05.02.2007 р).

СТАБІЛІЗАТОРИ НАСТРОЮ

Літій — перший лікарський засіб, для якого доведена ефективність застосування при БАР. Незважаючи на низку обмежень (відтермінований терапевтичний ефект при гострій манії, обмежена ефективність при лікуванні біполярної депресії, найтяжчих нападів із психотичними симптомами, БАР із частими змінами фаз (5–20% хворих), дисфоричних та змішаних маніакальних станів (20–40% всіх афективних епізодів БАР), шизоафективних розладів, афективних розладів внаслідок органічного захворювання мозку, маніакальних епізодів у людей літнього віку, хворих із БАР та коморбідною залежною поведінкою, вузьке терапевтичне вікно), терапія солями літію залишається актуальною для сучасної клінічної практики (Hirschfeld R.M.A. et al., 2002; Geddes J.R. et al., 2004). Протягом останніх 10 років при застосуванні літію наголос робиться на високій ефективності у запобіганні рецидивам маніакальних епізодів, а також на тому, що це єдиний лікарський засіб, для якого доведена здатність знижувати ризик самогубств при БАР. Застосування солей літію у знижених дозах для підвищення його переносимості не довело ефективності (Nierenberg A.A. et al., 2013).

ЛІТІЮ КАРБОНАТ (LITHIUM CARBONICUM)

Літій блокує транспорт натрію в нейрони, що, у свою чергу, пригнічує залежне від деполяризації (тобто кальцій-залежне) вивільнення норадреналіну та дофаміну (не впливаючи при цьому на вивільнення серотоніну). Вважають також, що літій пригнічує зворотній захват цих катехоламінів.

У пацієнтів з біполярними або уніполярними афективними розладами літій сприяє зникненню симптомів манії та попереджує їх розвиток, а також попереджує фазу депресії або зменшує її симптоми при обох типах афективних розладів, стабілізуючи настрій хворого.

У здорових людей літій не спричинює психотропної дії.

Солі літію пригнічують дію АДГ (вазопресину) та вплив тиреотропного гормону (ТТГ) на щитовидну залозу, що може призводити до певних побічних явищ.

У нирках та щитовидній залозі солі літію пригнічують дію антидіуретичного гормону та тиреотропного гормону на аденілатциклазу.

Фармакокінетика. Літію карбонат майже повністю абсорбується зі шлунково-кишкового тракту, проте абсорбція проходить повільно і триває приблизно 8 годин. Максимальна концентрація в крові спостерігається через 2-4 години. Об'єм розподілу становить приблизно 0,7 л/кг. Літій не зв'язується з білками і майже повністю (95%) виводиться з сечею (4-5% препарату виводяться з потом). Період напіввиведення тривалий і становить близько 19 годин, хоча цей показник дуже різниться в різних людей (від 13 до 33 годин). В умовах дефіциту натрію та води реабсорбція літію у проксимальних канальцях нирок посилюється, елімінація подовжується (нормальна швидкість елімінації становить приблизно 30 мл/кг/год.), що призводить до більш високих концентрацій літію в сироватці. У людей похилого віку швидкість виведення літію з сечею зменшується, період напіввиведення подовжується. При лікуванні маніакальних розладів терапевтична концентрація літію в сироватці повинна становити 0,8-1,2 ммоль/л, а для профілактики манії ефективними є концентрації 0,5-0,8 ммоль/л.

Зважаючи на вузький терапевтичний індекс літію карбонату, добову дозу слід визначати, базуючися на вимірах концентрації літію в сироватці (останній контроль – через 12 годин після останньої дози препарату) та на самопочутті пацієнта під час терапії.

Терапевтичний ефект настає через 1-3 тижні після початку лікування.

- Загальна добова доза, як правило, становить від 0,5 до 1,25 г літію карбонату (за кілька приймань). Лікування потрібно починати з низької добової дози, а потім поступово її збільшувати. Під час початкового періоду лікування концентрацію літію в сироватці слід контролювати не рідше одного разу на тиждень. Оптимальна концентрація літію – від 0,5 до 0,8 ммоль/л. Після досягнення потрібної концентрації контрольні аналізи можна проводити рідше – раз на місяць або раз на два місяці. У період ремісії концентрацію літію в сироватці можна визначати кожні 2-3 місяці.
- При тяжких маніакальних розладах рекомендованою дозою є 1,5-2,0 г на добу, при цьому концентрація літію в сироватці має перебувати в межах 0,6-1,2 ммоль/л. Після полегшення тяжких симптомів дозу літію карбонату слід негайно зменшити.
- Загальну добову дозу літію карбонату потрібно приймати не менш ніж за три приймання. У випадку, якщо одна доза була пропущена, не слід подвоювати наступну дозу.

Побічна дія

- Шлунково-кишкові розлади, м'язова слабкість, відчуття втоми часто спостерігаються на початку лікування, проте при його продовженні ці симптоми зникають.
- Частота і тяжкість побічних явищ залежать від чутливості хворого до літію та концентрації літію в сироватці.
- Спостерігали такі побічні ефекти терапії літієм:
- Центральна та периферична нервова система: псевдотумор мозку, м'язовий тремор (крупно розмахистий тремор та фібриляції), атаксія, атетоз, підвищені сухожилкові рефлексії, екстра пірамідні симптоми, нетримання сечі та калу, судоми, сонливість, дезорієнтованість, порушення пам'яті, кома, зорові розлади, розлади мовлення, головний біль.
- Серцево-судинна система: аритмії, гіпотензія, непритомність, брадикардія, порушення функції синусового вузла, судинна недостатність, периферичні набряки.
- Шлунково-кишковий тракт: нудота, блювання, діарея, біль у животі, анорексія, набряк слинних залоз.
- Сечостатева система: глюкозурія, зниження кліренсу креатиніну, альбумінурія, олігурія, симптоми діабету (поліурія, полідипсія).
- Шкіра: випадання волосся, вугрі, псоріаз, свербіж, висип, викривлення виразками, гіперкератоз, фолікуліт
- Вегетативна нервова система: сухість у роті, імпотенція.
- Ендокринні залози: базедова хвороба, гіпотирозидизм, гіпертирозидизм.
- Інші: зниження маси тіла, гіперглікемія, гіперкальціємія, алергічний васкуліт, анемія, лейкопенія, лейкоцитоз, набряк, розлад смаку, карієс.
- Побічні ефекти, спричинені літієм, більш виражені у пацієнтів похилого віку, ніж у молодих, незважаючи на однакову концентрацію літію в сироватці.

СОЛІ ВАЛЬПРОЄВОЇ КИСЛОТИ

Стабілізатори настрою з найбільшою доказовою базою. При лікуванні вальпроатом натрію при гострій манії терапевтична відповідь швидша, ніж при лікуванні солями літію. Солі вальпроєвої кислоти значуще перевищують за ефективністю плацебо при лікуванні маніакальних епізодів, плацебо та солі літію при терапії депресивних епізодів, епізодів зі швидкою зміною фаз, ефективніші за плацебо щодо профілактики маній (Bowden C.L. et al., 1994; BALANCE investigators and collaborators et al., 2010; Kessing L.V. et al., 2011).

ВАЛЬПРОКОМ 300 ТА 500 МГ ТАБЛЕТКИ №30

Фармакодинаміка. Протисудомний препарат пролонгованої дії. Інгібує ГАМК-трансферазу гальмує біотрансформацію ГАМК (інактивацію) стабілізує і підвищує її вміст у центральній нервовій системі. Стимулює центральні ГАМК-ергічні процеси (у т.ч. гальмівні стрес-лімітуючі) знижує збудливість та судомну готовність моторних зон головного мозку. Проявляє транквілізуючі властивості знижує почуття страху покращує психічний стан і настрій хворих. Високоєфективний при абсансах і скроневих псевдоабсансах малоефективний при психомоторних нападах.



Фармакокінетика. Біодоступність препарату – приблизно 100 %. Пролонгована форма характеризується уповільненою абсорбцією більш низькою (приблизно на 25 %) але більш стабільною концентрацією у плазмі крові між 4 і 14 годинами завдяки чому концентрація вальпроєвої кислоти протягом доби більш рівномірна. Терапевтична ефективність препарату виявляється при концентрації його у плазмі крові від 40 до 100 мг/л. При регулярному прийомі рівноважна концентрація встановлюється на 3-4-й день терапії. Понад 96 % препарату піддається інтенсивному метаболізму в печінці 90-95 % зв'язується з білками плазми крові головним чином альбуміном. Препарат проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр крізь плацентарний бар'єр у незначній кількості – у материнське молоко. Виводиться в основному із сечею у кон'югованому вигляді. Період напіввиведення становить 8-20 годин.



ДОЗУВАННЯ

Маніакальний синдром при біполярних розладах. Рекомендована початкова доза – 20 мг/кг/добу. Дозу можна корегувати залежно від індивідуальної клінічної відповіді. Максимальна доза не повинна перевищувати 3000 мг на добу. Рекомендована підтримуюча доза лікування при біполярних розладах – 1000-2000 мг на добу. Профілактичне лікування необхідно встановлювати індивідуально починати лікування з мінімально ефективною дози.

Спосіб застосування. Препарат приймати внутрішньо бажано під час прийому їжі. Добову дозу рекомендовано приймати в один або два прийоми. Одноразове застосування можливе у випадку добре контрольованої епілепсії. Таблетку ковтати цілою не подрібнюючи не розжовуючи запиваючи достатньою кількістю рідини.

ПОБІЧНІ ДІЇ

З боку травної системи: нудота блювання біль в епігастрії діарея та інші диспепсичні розлади частіше з'являються на початку лікування і як правило проходять самостійно протягом декількох днів без відміни препарату; зниження або підвищення апетиту; порушення функції печінки (транзиторне підвищення рівня печінкових трансаміназ і рівня білірубину у сироватці крові); випадки розвитку панкреатиту при якому вимагається рання відміна препарату. Наслідки іноді можуть бути летальними (див. розділ «Особливості застосування»). Психічні розлади: дезорієнтація психомоторна гіперактивність агресія роздратованість схвильованість розлади поведінки ажитація.

З боку центральної нервової системи: сонливість головний біль атаксія ністагм дрібноамплітудний постуральний тремор парестезія погіршення пам'яті описані дуже рідкісні випадки порушення когнітивної функції із поступовим виникненням і прогресуючим розвитком що можуть прогресувати до повної деменції і які є оборотними зникаючи після припинення лікування за період часу тривалістю від кількох тижнів до кількох місяців екстрапірамідні розлади ізольований оборотний паркінсонізм сплутаність свідомості судоми ізольовані ступорні стани летаргія яка іноді призводить до транзиторної коми (енцефалопатії) ізольованої або у поєднанні з парадоксальним посиленням судом які закінчуються після відміни або зменшення дози препарату. Такі випадки частіше виникають при терапії декількома лікарськими засобами (зокрема із фенобарбіталом або топіраматом) або після різкого підвищення дози вальпроату.

З боку органів слуху і рівноваги: зниження слуху втрата слуху як оборотна так і необоротна. З боку системи кровотворення: тромбоцитопенія як правило безсимптомна при якій у разі можливості показане зменшення дози препарату з урахуванням рівня тромбоцитів та ступенем контролю захворювання що зазвичай сприяє зникненню тромбоцитопенії; в окремих випадках частіше при застосуванні у високих дозах – зниження рівня фібриногену або подовження часу кровотечі. Вальпроат інгібує другу фазу агрегації тромбоцитів. Можливі анемія макроцитоз лейкопенія панцитопенія аплазія червоного кісткового мозку або істинна еритроцитарна аплазія; агранулоцитоз.

КАРБАМАЗЕПІН (CARBAMAZEPINE)

Карбамазепін стабілізує мембрани надто збуджених нервових волокон, інгібує виникнення повторних нейрональних розрядів і знижує синаптичне проведення збуджувальних імпульсів. Цілком можливо, що головним механізмом дії препарату може бути запобігання повторному утворенню натрійзалежних потенціалів дії у деполяризованих нейронах шляхом блокади натрієвих каналів, яка залежить від тривалості застосування та вольтажу.

Тоді як зниження вивільнення глутамату і стабілізація мембран нейронів може пояснити протисудомну дію препарату, антиманіакальний ефект карбамазепіну може бути зумовлений пригніченням метаболізму допаміну і норадреналіну.

ЛАМОТРИДЖИН

Фармакодинаміка

Ламотриджин – це протисудомний препарат, механізм дії якого пов'язаний з блокуванням потенціалозалежних натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної інактивації та з пригніченням надлишкового вивільнення глутамату (амінокислоти, яка відіграє значну роль у розвитку епілептичного нападу).

ПОБІЧНА ДІЯ

Шкіра та підшкірні тканини

Дуже часто: шкірні висипання;

рідко: синдром Стівенса – Джонсона;

дуже рідко: токсичний епідермальний некроліз.

Кров і лімфатична система

Дуже рідко: гематологічні відхилення (що включають нейтропенію, лейкопенію, анемію, тромбоцитопенію, панцитопенію, апластичну анемію та агранулоцитоз), лімфаденопатія.

Імунна система

Дуже рідко: синдром гіперчутливості, включаючи такі симптоми, як гарячка, лімфаденопатія, набряк обличчя, зміни крові та порушення функції печінки, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові та поліорганна недостатність.

Нервова система

Під час монотерапії за даними клінічних досліджень

Дуже часто: головний біль;

часто: сонливість, безсоння, запаморочення, тремор;

нечасто: атаксія;

рідко: ністагм.

ПІДТРИМУЮЧА ТЕРАПІЯ

Серед препаратів вибору перевагу надають стабілізаторам настрою (вальпроати, ламотриджин, солі літію) та антипсихотикам другого покоління. У випадку поганої переносимості чи недостатньої ефективності солей літію засобами профілактичної терапії можуть бути:

- вальпроати (запобігання розвитку обох полюсів афективної патології);
- ламотриджин (ефективний переважно у запобіганні депресивних фаз);
- антипсихотики другого покоління (запобігання обох полюсів афективної патології).