

Депакін*

ВАЛЬПРОАТ НАТРІЮ/ВАЛЬПРОЄВА КИСЛОТА

Вальпроат рекомендований для лікування БАР** згідно з настановами CANMAT/ISBD 2018 року¹!



- Лікування епізодів манії у пацієнтів з біполярним розладом*¹
- Профілактика рецидивів дистимічних епізодів*¹
- Підтримуюча терапія БАР*¹



Вальпроат не слід призначати вагітним, жінками дітородного віку та дівчатам, крім випадків неефективності або непереносимості інших методів лікування*

* В Україні представлені наступні форми випуску препарату: Депакін Хроно® 300 мг, таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії, по 300 мг. РП №UA/10298/01/01. Наказ МОЗ України №1327 від 02.07.2021. Депакін Хроно® 500 мг, таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії по 500 мг. РП №UA/10118/01/01. Наказ МОЗ України №1820 від 16.08.2019.

** БАР — біполярний афективний розлад.

1. Lakshmi N Yatham. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disorders. 2018;20:97-170. DOI: 10.1111/bdi.1260.

Інформація призначена виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або як індивідуально спрямована інформація відповідно до потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна
м. Київ, 01033, вул. Жилианська, 48-50а,
тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.

MAT-UA-2300215 31.03.2023

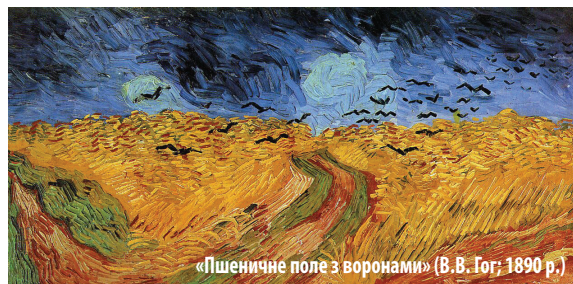
sanofi

На крок попереду хвороби: як покращити результати терапії при біполярному розладі?

Д.С. Полякова

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Всесвітній день біполярного розладу відзначають щороку 30 березня, приурочивши його до появи на світ Вінсента Ван Гога (1853–1890 рр.) — видатного художника з посмертно встановленим діагнозом біполярного розладу. В Україні актуальність спеціальних знань на цю тему значно підвищилася у зв'язку з війною, коли захворюваність стає вищою, а потребу у спеціалізованій психіатричній допомозі важче задовольнити. Тож, якими є основні принципи фармакотерапії при біполярному розладі в аспекті вибору препаратів, доз та тривалості прийому?



«Пшеничне поле з воронами» (В.В. Гог; 1890 р.)

Біполярний розлад (БР), який також називають біполярним афективним або маніакально-депресивним розладом, є групою хронічних психічних захворювань з дуже різноманітними клінічними проявами та прогнозом, що проявляється періодичним виникненням фазових емоційних станів від манії (надзвичайно піднесений настрій) до депресії. Цю патологію відмічають у понад 1% населення світу незалежно від національності, етнічного походження чи соціально-економічного статусу [1]. Важливо також, що пацієнти з БР та їхні найближчі кровні родичі частіше мають підвищені розумові та творчі здібності порівняно з представниками тієї ж популяції. Наприклад, у 10-річному проспективному дослідженні за участю 713 тис. шведських школярів ризик розвитку БР у відмінників був майже вчетверо вищим, ніж у тих, хто мав середню успішність. Особливо високу кореляцію демонстрували високі музичні та лінгвістичні здібності [2]. Також повідомляють про зв'язок між заняттям творчими професіями та цим захворюванням.

Для встановлення діагнозу БР I типу достатньо наявності одного маніакального епізоду протягом життя. Умовою діагностування БР II типу є принаймні один гіпоманіакальний та один великий депресивний епізод. Циклотимічний розлад включає субсиндромні гіпоманіакальні та депресивні симптоми, які не відповідають повністю критеріям ані (гіпо-) маніакального, ані депресивного епізоду. Розповсюдженість супутньої психічної патології (зловживання психоактивними речовинами, тривожні, obsесивно-компульсивні розлади) при БР є дуже високою і сягає 75%, що ускладнює диференційну діагностику. До того ж приблизно 25% пацієнтів з депресією насправді хворіють на БР. Під час цієї фази, порівняно з маніакальною, вони частіше звертаються за допомогою, що спричиняє неправильну діагностику. При цьому традиційні антидепресанти можуть затримати поліпшення стану і навіть спровокувати маніакальні симптоми [3]. Тож, помилковий діагноз депресії чи посттравматичного розладу може призвести до неефективної та непотрібної терапії.

Ключові терапевтичні рекомендації

Основою лікування при БР є фармакотерапія, яку застосовують з двома наступними цілями: лікування при гострих епізодах без підвищення ризику появи симптомів протилежної полярності; попередження рецидивів

для уникнення хронічного перебігу [4]. Підходи до лікування орієнтують на три основні клінічні ситуації: маніакальна, депресивна та підтримувальна фази.

У комплексному фармакологічному лікуванні пацієнтів з БР пріоритетом є **стабілізатори настрою (СН)** — засоби, ефективні щодо одного чи обох полюсів фазового розладу [6]. Два такі лікарські засоби — літій і вальпроат* — протягом десятиліть залишаються фармакологічним наріжним каменем терапії таких хворих. Зокрема, вальпроат став другим препаратом, схваленим для лікування осіб з манією у США, отримавши дозвіл на маркетинг у 1995 р., через 25 років після літій (www.accessdata.fda.gov).

Рекомендована схема застосування препарату вальпроату для лікування пацієнтів із БР

За стандартного режиму початкова добова доза для лікування пацієнтів з гострим маніакальним станом становить 10–15 мг/кг і поступово підвищується кожні кілька днів приблизно до 20 мг/кг (досягнення концентрації препарату в крові 50–125 мкг/мл або до адекватного співвідношення ефекту та побічної дії). Більш сучасним способом застосування вальпроату є його форсоване призначення, що полягає в досягненні стійкої концентрації препарату протягом 1–2 днів. При цьому добова доза визначається з розрахунку 20–30 мг на 1 кг маси тіла. Така схема застосування вальпроату сприяє якнайшвидшому зменшенню вираженості симптоматики, дозволяє скоротити терміни настання ремісії, а також забезпечує більш раннє виписування хворих зі стаціонару. Оскільки БР, як правило, рецидивує приблизно через 16–18 міс, пацієнти потребують тривалої підтримувальної терапії [1].

Вальпроат входить до рекомендацій з лікування хворих із БР майже всіх авторитетних міжнародних організацій. Зокрема, літій і вальпроат вважаються препаратами першого вибору в настановах Всесвітньої федерації товариств біологічної психіатрії (World Federation of Societies of Biological Psychiatry — WFSBP) і Канадської мережі

*Так коротко позначають вальпроєву кислоту та її похідні (магнію вальпроат, натрію вальпроат, вальпроат напівнатрію або вальпромід) (www.ema.europa.eu).

з проблем лікування афективних і тривожних розладів (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments — CANMAT)/Міжнародного товариства біполярних розладів (International Society for Bipolar Disorders — ISBD) [5, 6], другого вибору — Британської асоціації психофармакології (British Association for Psychopharmacology — BAP) [7]. Відповідно, препаратами першого та другого вибору вважають вальпроат та літій у рекомендаціях Міжнародного коледжу нейропсихофармакології (International College of Neuropsychopharmacology — CINP) [8]. У 2 систематичних оглядах 10 (n=1427) та 25 (n=3252) рандомізованих клінічних досліджень повідомлялося про порівнянню ефективності вальпроату і літію [9, 10]. Проте використання останнього ускладнюється його вузьким терапевтичним індексом та необхідністю контролювати концентрацію в крові [4]. Останніми роками зростає інтерес до персоналізації використання СН, у тому числі в поєднанні з антипсихотичними препаратами (ААП) (атиповими чи 2-го покоління) у моно- чи комбінованій терапії залежно від стадії перебігу захворювання та клінічних ознак [11]. При цьому щодо вибору конкретних препаратів зазначеної групи між настановами є розбіжності. Наведемо один з прикладів (рис. 1).

Рисунок 1 Вибір ліків при манії у хворих з БР [14]



Так, якщо терапія одним або комбінацією препаратів першого ряду (літію, вальпроату та/або ААП) в оптимальних дозах є неадекватною або погано переноситься, наступним кроком є перехід на альтернативні лікарські засоби або додавання їх до схеми. За даними одного з досліджень, припускають, що пацієнтам, які не відреагували на терапію літієм або вальпроатом, буде корисним додавання кветіапіну або ламотриджину [12]. Так, у дослідженні різних схем комбінованої терапії у хворих, у яких поєднували літій, вальпроат і кветіапін, спостерігали найнижчий ризик неефективності лікування, трохи вищий — у разі поєднання літію, вальпроату й оланзапіну; навпаки, монотерапія ААП була пов'язана зі значно вищим ризиком неефективності лікування порівняно з монотерапією літієм [13].

Підходи до лікування пацієнтів з **депресією при БР** та уніполярним великим депресивним розладом відрізняються. Наприклад, при депресивній фазі слід уникати селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну [14]. Монотерапія вальпроатом пропонується в якості другої лінії в CANMAT [6] та WFSBP [15], третьої — в CINP [8]. Чотири невеликі дослідження свідчать про можливу ефективність вальпроату при гострій біполярній депресії [16].

Таким чином, при манії з помірно вираженими проявами за відсутності психотичних симптомів або сильної ажитації вальпроат можна призначати з самого початку в якості монотерапії. Відразу після полегшення гострої фази метою буде підтримувати стабільність настрою та запобігати рецидивам, і в цьому відношенні ефективність та

добра переносимість СН також стане в пригоді. Вальпроат також вважається препаратом першого вибору при змішаних станах, частій зміні фаз, супутніх соматичних захворюваннях.

Підтримувальне лікування

Майже всі пацієнти з БР потребують підтримувального лікування, щоб запобігти подальшим епізодам, зменшити вираженість залишкових симптомів та відновити якість життя. З'являється все більше доказів щодо нейродегенеративного характеру БР. Відповідно до цієї теорії рецидиви пов'язані зі зменшенням об'єму сірої та білої речовини, погіршенням когнітивних функцій, міжепізодичним відновленням та функціонуванням, збільшенням тяжкості рецидивів, а також зниженням відповіді на терапію. Тому важливо, щоб комплексне лікування було розпочато навіть після першого епізоду [6] (рис. 2).

Рисунок 2 Схема підтримувального лікування БР за різних клінічних проявів [14]



За даними систематичного огляду та метааналізу, вальпроат був більш ефективним, ніж плацебо, у запобіганні новим епізодам манії чи депресії і незначною мірою відрізнявся від літію, ААП чи протисудомних засобів. Загальні переваги були несуттєво вищими при манії, ніж при біполярній депресії [17]. Важливо, що препарат починає діяти на 4–5-й день [18] — це дуже швидке настання ефекту. При призначенні вальпроату загальна ефективність порівняно з плацебо є значно вищою (відношення ризиків 2,05) [19].

Порівняння реальної ефективності терапії свідчить про те, що використання ААП без СН пов'язане з підвищеним ризиком госпіталізації, причому кветіапін і оланзапін асоціювалися з найвищою вірогідністю [20]. Потенційну цінність ААП також обмежує ймовірність збільшення маси тіла, розвитку цукрового діабету 2-го типу та інших ознак метаболічного синдрому (гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія). Ще одне дослідження свідчить про те, що найнижчі ризики повторної госпіталізації спостерігалися на фоні комбінованої терапії оланзапіном і вальпроатом або оланзапіном і літієм порівняно з монотерапією літієм (скориговане відношення ризиків 0,76) [21].

Змішані стани та супутні захворювання

У рекомендаціях CANMAT вальпроат розглядається як препарат першого вибору для лікування пацієнтів зі змішаною манією та другого вибору — при змішаній депресії та змішаних епізодах. У рекомендаціях WFSBP і CINP вальпроат є лікарським засобом третього вибору для терапії хворих зі змішаною манією [8, 22] та змішаними епізодами. Окрім вальпроату, можуть стати в пригоді також арипіразол та оланзапін.

У ретроспективному дослідженні (n=102) було продемонстровано позитивні результати лікування вальпроатом у разі поєднання обсесивно-компульсивного розладу

особистості і БР [23]. У рандомізованому клінічному дослідженні вальпроат перевершив літій щодо зменшення вживання алкоголю [24]. Вальпроат та ламотриджин називають кращими засобами при БР на фоні вживання алкоголю, психостимуляторів, тютюну, опіоїдів та канабісу [25]. Водночас літій та кветіапін можуть бути неефективними в цій популяції [26]. Так, у 3 проспективних дослідженнях (n=101; 336 та 442) було продемонстровано, що перебіг захворювання зі швидкою зміною фазових станів є прогностичним фактором поганої відповіді на застосування літію [27–29], але не вальпроату (в одному з них) [27]. Є дані й щодо індивідуальних психологічних особливостей. Так, у пацієнтів, у яких було зафіксовано відповідь на вальпроат, були значно вищими бали за показниками пошуку новизни та уникнення шкоди (p=0,003 і 0,004 відповідно) і нижчим — у наполегливості (p=0,006) за Опитувальником структури темпераменту та характеру (Temperament and Character Inventory), порівняно з особами, що не відповіли на нього [30].

Таким чином, призначення вальпроату є більш доцільним при гострій манії, ніж при депресії. Під час підтримувальної фази препарат може бути більш прийнятним вибором за наявності великої кількості попередніх епізодів зміни настрою/госпіталізації, інших психіатричних супутніх захворювань.



Список використаної літератури

- Cheng C.M., Chang W.H., Lin Y.T. et al.; TSBPN Bipolar Taskforce (2023) Taiwan consensus on biological treatment of bipolar disorder during the acute, maintenance, and mixed phases: The 2022 update. *Asian J. Psychiatr.*, 24(82): 103480.
- Jamison K.R. (2011) Great wits and madness: more near allied? *Br. J. Psychiatr.*, 199(5): 351–352.
- Pacchiarotti I., Bond D.J., Baldessarini R.J. et al. (2013) The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am. J. Psychiatr.*, 170: 1249–1262.
- Buoli M., Gattoni E., Collantoni E. et al. (2021) Factors influencing lithium versus valproate prescription preference in the maintenance treatment of bipolar patients: a report from the Italian Early Career Psychiatrists (SOPSI-GG). *Int. J. Psychiatr. Clin. Pract.*, 25(1): 82–89.
- Grunze H., Kasper S., Goodwin G. et al.; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (2003) The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part II: Treatment of Mania. *World J. Biol. Psychiatr.*, 4(1): 5–13.
- Yatham L.N., Chakrabarty T., Bond D.J. et al. (2021) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. *Bipolar Disord.*, 23(8): 767–788.
- Goodwin G.M., Haddad P.M., Ferrier I.N. et al. (2016) Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacol.*, 30(6): 495–553.
- Fountoulakis K.N., Yatham L., Grunze H. et al. (2017) The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 2: Review, Grading of the Evidence, and a Precise Algorithm. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 20(2): 121–179.
- Macritchie K., Geddes J.R., Scott J. et al. (2003) Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1: CD004052.
- Jochim J., Rifkin-Zybutz R.P., Geddes J., Cipriani A. (2019) Valproate for acute mania. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 10: CD004052.
- Crapanzano C., Casolaro I., Amendola C., Damiani S. (2019) Lithium and Valproate in Bipolar Disorder: From International Evidence-based Guidelines to Clinical Predictors. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.*, 20(3): 403–414.
- Gao K., Arnold J.G., Prihoda T.J. et al. (2020) Sequential Multiple Assignment Randomized Treatment (SMART) for Bipolar Disorder at Any Phase of Illness and at least Mild Symptom Severity. *Psychopharmacol. Bull.*, 50(2): 8–25.
- Wingård L., Brandt L., Bodén R. et al. (2019) Monotherapy vs. combination therapy for post mania maintenance treatment: A population based cohort study. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 29(6): 691–700.
- Malhi G.S., Bell E., Bassett D. et al. (2022) An Evidence-Based Perspective on The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines. *Australas Psychiatry*, 30(4): 447–451.
- Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M. et al.; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (2010) The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J. Biol. Psychiatry*. 2010;11:81–109.
- Baldessarini R.J., Vázquez G.H., Tondo L. (2020) Bipolar depression: a major unsolved challenge. *Int. J. Bipolar Disord.*, 8(1): 1.
- Yee C.S., Vázquez G.H., Hawken E.R. et al. (2021) Long-Term Treatment of Bipolar Disorder with Valproate: Updated Systematic Review and Meta-analyses. *Harv. Rev. Psychiatry*, 29(3): 188–195.
- Hirschfeld R.M., Baker J.D., Wozniak P. et al. (2003) The safety and early efficacy of oral-loaded divalproex versus standard-titration divalproex, lithium, olanzapine, and placebo in the treatment of acute mania associated with bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 64(7): 841–846.
- Jochim J., Rifkin-Zybutz R.P., Geddes J., Cipriani A. (2019) Valproate for acute mania. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 10(10): CD004052.
- Holm M., Tanskanen A., Lähteenvuo M. et al. (2022) Comparative effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the prevention of hospitalization after lithium discontinuation in bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 61: 36–42.
- Wingård L., Bodén R., Brandt L. et al. (2017) Reducing the rehospitalization risk after a manic episode: A population based cohort study of lithium, valproate, olanzapine, quetiapine and aripiprazole in monotherapy and combinations. *J. Affect. Disord.*, 217: 16–23.
- Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M. et al.; Members of the WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders Working on this topic (2018) The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. *World J. Biol. Psychiatry*, 19(1): 2–58.
- Lee J., Baek J.H., Lee D. et al. (2020) Defining phenotypes of long-term lithium and valproate response, including combination therapy: a modified application of the Alda scale in patients with bipolar disorders. *Int. J. Bipolar Disord.*, 8: 36.
- Naglich A., Adinoff B., Brown E.S. (2017) Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder with Comorbid Alcohol Use Disorder. *CNS Drugs*, 31(8): 665–674.
- Coles A.S., Sasiadek J., George T.P. (2019) Pharmacotherapies for co-occurring substance use and bipolar disorders: A systematic review. *Bipolar Disord.*, 21(7): 595–610.
- Murthy P., Mahadevan J., Chand P.K. (2019) Treatment of substance use disorders with co-occurring severe mental health disorders. *Curr. Opin Psychiatry*, 32(4): 293–299.
- Calabrese J.R., Woyshville M.J., Kimmel S.E., Rapport D.J. (1993) Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 13: 280–283.
- Pfennig A., Schlattmann P., Alda M. et al. (2010) Influence of atypical features on the quality of prophylactic effectiveness of long-term lithium treatment in bipolar disorders. *Bipolar Disord.*, 12: 390–396.
- Maj M., Pirozzi R., Magliano L., Bartoli L. (1998) Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. *Am. J. Psychiatry*, 155: 30–35.
- Akbarzadeh F., Zolfaghari M., Fayyazi Bordbar M.R. et al. (2022) Personality profile and therapeutic response to lithium carbonate and sodium valproate in mania with psychotic features. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 37(2): 54–59.