

Противорецидивна фармакотерапия при афективните разстройства след маниен епизод.

сп. "Българска неврологична и психиатрична практика", София, брой 01/2005г.

Нормата е възможност за вариране, избор и контрол на емоционалните, поведенчески, когнитивни и междуличностови реакции спрямо дадена ситуация. Психопатологията е ограничаване на този избор. Ключът към ефективното справяне с Афективните разстройства се крие в разпознаването им. Схематично медикаментозното лечение може да се представи в три стадия:

I. Остър стадий – Дефиниране на оптималната лечебна стратегия

II. Стабилизационен стадий – Укрепване на остро повлияване

III. Профилактика (до 5г., възможно и доживотно) – При пациенти с риск от бъдещи епизоди, независимо от стабилизиращото лечение.

Около половината от пациентите, които са се повлияли благоприятно през острия стадий на лечение преживяват рецидив няколко месеца след като са спрели рязко препоръчаните им медикаменти (напр. АД). Честотата на рецидивите обикновено е толкова голяма сред пациенти с първи болестен епизод, колкото и при повтарящи се епизоди. Не е възможно да се предскаже със сигурност предстоящо влошаване без медикация. Стабилизационния стадий на лечение е свързан с времето, необходимо за укрепване на първоначално повлияната симптоматика и за предотвратяване възвръщането на епизода. При периодичните депресии този период е 4-6м. с антидепресанта използван в острия стадий.

Профилактичния стадий на лечение включва недопускане на нови епизоди на болестта чрез продължаване на медикацията за неопределен период от време. Дългосрочната профилактика разрежда фазите, омекотява тяхната клинична изява и скъсява продължителността им.

Поддържащо лечение на депресивните разстройства

(периодични депресии и БАР II^{-DM} тип)

Много контролирани проучвания показват, че около 1/2 от повторните депресивни епизоди могат да се предотвратят чрез подходяща профилактика. Експертна работна група на СЗО препоръчва при пациенти с два и повече депресивни епизоди в рамките на 5г. да се започне профилактика непосредствено след завършване на стабилизационния стадий. За разлика от 4-6м. стабилизационна фаза, оптималната продължителност на профилактичното лечение с антидепресанти все още не е ясна. На пациенти с повтаряща се униполарна депресия трябва да се предложи дългосрочна антидепресивна терапия. Дозата през тази фаза не е категорична, но дългосрочните проучвания показват, че е близка до използваната през острата фаза. Решението за профилактика трябва да се вземе заедно с пациента, като се прецени относителната тежест на ползите и рисковете от него. Някои автори са привърженици на доживотно лечение с антидепресанти при особено уязвими индивиди. Повечето дългосрочни проучвания са използвали дози, показали ефект в острата фаза на лечение и по тази причина изглежда благоразумно да се продължи с дози, оценени като оптимални, но да се използват АД с по-приемлив спектър на странични ефекти.

Антидепресант	Профилактичен стадий
ТАД (само Имипрамин)	<i>С несъмнена стойност при профилактично лечение в средно дневна доза 200 мг!!!</i>
СИСТ	Флуоксетин <i>Ефективен в 6, 12 и 24-месечни профилактични проучвания при униполарна депресия</i>
	Сертралин и Пароксетин <i>Ефективни при намаляване на риска от рецидив в едногодишни смесени стабилизационно - профилактични проучвания</i>
МАО инхибитори	<i>Профилактична активност има само Фенелазин</i>
Венлафаксин	<i>С доказана стойност за предотвратяване на релапси!</i>
Мапротилин	<i>Показал е ефективност само при едно смесено стабилизационно-профилактично проучване</i>

Поддържащо лечение след маниен епизод

Поддържащото лечение след маниен епизод се осъществява с тимостабилизатори (някои автори ги назовават темпераментни стабилизатори). Това са нехомогенна група медикаменти. Те имат две основни свойства: 1) Намаляват вероятността от възникване на маниен или депресивен епизод; 2) Атенюират интензивността на възникнали афективни епизоди!

Практически тимостатиците удължават ремисиите при униполарни, биполарни афективни и шизоафективни разстройства. До момента са утвърдени три медикамента с доказана профилактична активност при афективни разстройства – *Li соли, Карбамазепинът и солите на Валпроевата киселина*. Дискутабилна все още остава профилактиката с Клоназепам и Флупентиксол деканоат. В обект на проучване са Топирамат, Ламотригин и високи дози L-тироксин при пациенти с биполарна болест.

Литиеви соли (Li carbonicum, Hypnorex ret., Normothymin) – Литият е едновалентен метал от групата на алкалните елементи. Той променя транспорта на Na^+ и Ca^{2+} йони през мембраната на неврона и така постига хиперполяризация и снижаване активността на клетката. Литиевите йони въздействат и върху трите основни невромедиаторни системи вероятно като потенцират по-доброто захващане на медиаторните молекули върху залавните места върху клетката. Под влияние на лития се освобождава повече Норадреналин чрез стопиране на алфа-2-опосредстваната отрицателна обратна връзка. Друг ефект на Li^+ е синхронизиране и забавяне на болестно удължените при депресивни пациенти циркадни ритми.

Индикации за литиева профилактика е поява на нов епизод в разстояние на една година или в продължение на 3 до 5 години има два нови епизода на едно от следните заболявания:

- А) БАР – манийни и депресивни епизоди /по ефективен при Мания-Депресия-Ремисия/
- Б) Рецидивиращи депресии
- В) Рецидивиращи мании
- Г) Шизоафективни разстройства

При наличие на 4 или повече фази на БАР в рамките на една година т.н. бързо циклиране, Li^+ няма задоволителен ефект. **Профилактиката с литий по правило не трябва да се прекъсва поне 3г.** Комбинацията на Li^+ с АД е показана, когато депресията не се повлиява добре само от антидепресанти. В около 20% от всички пациенти видимо подобрение при такава терапия се проявява до две седмици. Серумните терапевтични концентрации са в интервала 0,4 – 0,8 - 1,0 mmol/l. Над 1,6 mmol/l => литиева интоксикация!!! Изследването на нивата става както следва – В първите 4 седмици (ежеседмично, заедно с Leu, електролити и кр. захар на гладно); След това ежеседмично; Когато се намери правилната дозировка – на 3 месеца. Един път в годината (при дълготрайна Li профилактика) се прави изследване на щит. жлеза, което включва УЗД и нива на щитовидните хормони.

Нежелани и странични ефекти – При 20-40% от пациентите се нарушават концентрационните способности на бъбреците. Пациентите отделят по-голямо количество урина (полиурия) и по-често ожадняват (полидипсия) – безвкусен диабет, който може да продължи до 2г. след спиране на литиевото третиране. Получава се индиректна загуба на Натрий. Функцията на щитовидната жлеза може да се **понижи**, но рядко се стига до еутироидна струма. Треморът на ръцете е най-честото неврологично усложнение. Този страничен ефект е дозозависим и добре се купира от бета-блокери. Литият притежава изразен тератогенен ефект – малформациите на плода (ССС, ДС и Щитовидна жлеза) са твърде чести и изглежда оправдано понятието “литиев плод”. В кърмата, концентрацията на Li^+ достига до 1/2 от плазмената – кърменето е противопоказано.

Абсолютни противопоказания за Li^+ профилактика:

- Бъбречна недостатъчност
- Хипотиреоидизъм
- Бременност и кърмене

- Тежки сърдечни заболявания
- Безсолна диета
- Високо дозирани приеми на диуретици (Тиазиди) и НСПВ (Индометацин, Диклофенак и др., потенцират Li^+ токсичност)

Карбамазипин (Tegretol, Finlepsin, Timonil, Neurotop) – Основните механизми на действие са чрез блокиране на Na^+ и Ca^{2+} транспорт през невроналната мембрана. Същото така има инхибиторен ефект върху обратната резорбция на ГАМК и по този начин повишава активността на инхибиторната ГАМК^{-ергична} невротрансмисия и атенюира активността на другите невротрансмитерни системи. КБЗ е и агонист на ГАМК_B^{-ергичните} рецептори, които не се куплират с хлорните канали и имат инхибиторно действие. Профилактичният ефект е най-изразен при **тревожни, ажигирани и хипохондрични депресии** и при **синдроми с понижен контрол върху агресията**. Предпочита се от психиатрите при шизоафективни форми, бързоциклиращи и ултрабързоциклиращи БАР.

Нежелани и странични ефекти:

1. Неврологични – световъртеж, атаксия, зрителни смущения, главоболие и астения
2. Хематологични – анемия, ретикулоцитоза и левкопения; тромбопения
3. Дерматологични – обриви, екзофолитивен дерматит и еритродермия
4. Смущения в сексуалната активност
5. Алергични реакции

Диапазонът на терапевтични плазмени концентрации е между 17 – 51 mmol/l. КБЗ е мощен индуктор на микрозомните цитохроми P450 (CYP3A3/4) в черния дроб и по правило при комбинирана терапия плазмените нива на съпътстващата медикация се понижават. Опасност представлява т.нар. **“възвратен феномен”**. При рязко прекратяване на лечението с КБЗ могат да се повишат плазмените концентрации на съпътстващите лекарства поради прекратяване на ензимната индукция на цитохром P450. Този механизъм може да причини делири при лечение с АД или остри дискинезии при лечение с Халоперидол.

Соли на валпроевата киселина (Depakine, Convulsofin) – Проявяват ГАМК^{-ергичен} ефект чрез блокиране на ГАМК-трансаминазата, която катаболизира този невротрансмитер. Има данни за стимулиране на ендорфинергичната невромедиация в ЦНС. Предимството на валпроатите са следните:

- I. Медикаменти на избор при бързо, ултрабързо циклиране и при смесени състояния.
- II. Бързо начало (по литературни данни подобрене на 3-ия ден) с високи натоварващи орални дози 20 мг/кг/ден.

III. Ефективност при неуспех с Литий

IV. По-малко лекарствени взаимодействия от Li и КБЗ

V. По-малка честота на нежеланите странични и токсични ефекти (“широк терапевтичен прозорец”)

VI. Най-висок комплайнс (съдействие на терапията) при пациенти лекувани с тимостабилизатор (VPA - 50%; Li - 21,1%; КБЗ - 33,3%)

Лечението има стойност при плазмени концентрации 350-700 mmol/l.

Нежелани, странични и токсични ефекти:

1. Дозозависими ефекти са гадене, повръщане и коремните болки
2. Хепатотоксичност и панкреотоксичност
3. Алопеция
4. Spina bifida, орофациални, сърдечно-съдови и дигитални вродени аномалии у новородените.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Маринов, П. *Фармакопсихиатрия и психофармакология (1999)*
2. Бенкерт, О. *Кратка психофармакология – Медикаменти, Действие, Рискове (1999)*
3. Франк, В. *Психиатрия (1995)*
4. Ачкова, М. и съавт. *Психиатрия (1996)*
5. Узунов, П. *Справочник на лекарствените средства (1996)*
6. Thase, M. *Defining Remission in Patients Treated With Antidepressants*
J Clin Psychiatry 1999; 60 (suppl 22)