

УДК 616.895.2–085:615.214(048.8)

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МАНИАКАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ (ОБЗОР ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

С. Н. Мосолов, М. В. Кузавкова, Д. В. Беленькая, А. А. Шафаренко

ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»

Маниакальное состояние является одним из наиболее тяжелых болезненных состояний и представляет для врачей сложную диагностическую и терапевтическую задачу. «Золотым стандартом» при купировании маниакальных и маниакально-бредовых состояний (МС) в настоящий момент являются препараты нормотимического действия (соли лития, соли вальпроевой кислоты, карбамазепин) в виде монотерапии или в сочетании с классическими нейролептиками (галоперидолом) [2, 14, 51]. Актуальность поиска новых методик, позволяющих оптимизировать терапевтическую тактику и улучшить соблюдение больными режима терапии, определяется рядом причин. В частности, купирование МС сопровождается многочисленными побочными эффектами как экстрапирамидными, осложняющими проведение терапии, так и специфическими для лития, которые могут усиливаться при комбинированной терапии [1]. Кроме того, существует риск развития инверсии фазы, который особенно высок при шаблонной нейролептической терапии. Представляет определенные трудности и терапия смешанных состояний, в структуре которых чаще, чем при чистой мании, отмечаются психотические симптомы, а также высокий риск суицида. Алгоритм лечения МС по экспертной консенсусной оценке [43] выделяет 4 типа мании: эйфорическая, смешанная – дисфорическая, психотическая (бредовая) и мания при быстрой смене фаз. При смешанных состояниях и при быстрой смене фаз рекомендуется назначение препаратов вальпроевой кислоты, при эйфорической мании – вальпроата или лития. Острое маниакальное состояние довольно часто сопровождается галлюцинаторно-бредовой симптоматикой. Так, по данным F.Goodwin [21], около 50% маниакальных эпизодов сопровождается бредовой симптоматикой, 15% – галлюцинаторной и 20% – острыми расстройствами мышления. В этих случаях нормотимическая терапия используется в сочетании с антипсихотиками.

Классические нейролептики по многим показателям уступают современным атипичным антипсихотикам и все больше вытесняются ими в клинической практике. Атипичные антипсихотики уже стали средством выбора при лечении шизофрении, эффективно воздействуя как на продуктивную, так и на негативную симптоматику, и по сравнению с традиционными нейролептиками вызывая значительно меньшее количество неврологических побочных эффектов. В последние годы продолжается определение спектра психотропной активности атипичных антипсихотиков (АА). Ряд публикаций последних лет сообщает о результатах рандомизированных, плацебо контролируемых исследований, а также менее сложных по дизайну, открытых клинических исследований, в которых оценивалась способность АА (клозапина, рисперидона, оланзапина, кветиапина, zipрасидона и арипипразола) редуцировать МС при биполярном аффективном расстройстве (БАР). Применение атипичных антипсихотиков при БАР решает 3 основные задачи: 1) купирование психотической (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики; 2) контроль психомоторного возбуждения (оланзапин и zipрасидон уже имеют лекарственные формы для в/м введения); 3) достижение собственно антиманиакального эффекта. По мнению H.Meltzer [33], преимущества АА в лечении БАР заключаются не только в эффективном купировании маниакальной симптоматики при более высокой переносимости, но и в потенциальной возможности предотвращения инверсии фазы и последующих рецидивов аффективной симптоматики в процессе длительной профилактической терапии, ставшей возможной вследствие значительного снижения риска развития поздней дискинезии. Как известно, механизм действия АА отчасти связан с блокадой 5-HT_{2a}-серотониновых рецепторов, что теоретически может объяснять их нормотимический эффект.

Целью настоящего обзора является оценка сравнительной эффективности и переносимости второ-

го поколения антипсихотических средств (атипичных антипсихотиков) при лечении маниакальных и маниакально-бредовых состояний (МС) на основе анализа рандомизированных контролируемых исследований в соответствии с принципами доказательной медицины.

Первый АА клозапин (КЛЗ) дольше других современных антипсихотических средств используется в клинической практике, особенно при резистентных состояниях и недостаточной эффективности традиционной нейролептической терапии. На сегодняшний момент опубликованы результаты нескольких открытых клинических исследований КЛЗ, проведенных на небольших выборках больных БАР, а также множество сообщений о случаях его использования для лечения различных форм МС. Рандомизированных, плацебо контролируемых исследований применения КЛЗ у данной категории больных нами не обнаружено. Так, в открытых проспективных исследованиях [10, 29, 30, 46] на небольших выборках больных изучили эффективность КЛЗ при лечении пациентов с резистентными МС в рамках БАР I типа и шизоаффективного расстройства. В целом, исследователи отмечают существенную редукцию симптоматики по Шкале краткой психиатрической оценки (BPRS) [36] и Шкале Янга для оценки маниакального состояния (MRS) [57]. Однако, несмотря на хорошие результаты терапии КЛЗ, риск развития тяжелого побочного эффекта – агранулоцитоза при длительном приеме ограничивает возможности его применения. У большинства больных в процессе терапии также отмечались гиперсаливация, сонливость, запоры, повышение аппетита и увеличение веса тела.

В плацебо контролируемых исследованиях, спланированных и проведенных по высоко доказательным методикам и на больших выборках, была продемонстрирована эффективность при МС и разрешено практическое применение другого АА – оланзапина (ОЛЗ). Главным критерием для оценки эффективности ОЛЗ при МС было изменение суммарного балла шкалы MRS (по 11 пунктам) и тяжести МС по шкале CGI-BP (Шкала глобального клинического впечатления в модификации для биполярного расстройства) в процессе терапии.

В двух из проведенных исследований, эффективность ОЛЗ сравнивалась с плацебо. Так, в рандомизированном, плацебо контролируемом исследовании M. Tohen [50] была проанализирована эффективность и безопасность фиксированной дозы ОЛЗ (10 мг/сут) (n=70) по сравнению с плацебо (n=69) при лечении 139 пациентов с острым МС. Ограниченно разрешались к применению лоразепам и бензтропин. Результаты показали, что через 3 недели терапии в группе, получавшей ОЛЗ, выбыли из исследования из-за неэффективности лечения 39% пациентов, а в группе, получавшей плацебо – 65%. Редукция маниакальной симптоматики по шкале MRS оказалась значительно выше в группе, принимавшей ОЛЗ, однако до 3-й недели терапии разли-

чия не были статистически достоверны, что указывает на отставленное развитие антиманиакального эффекта препарата. Кроме того, больные, получавшие плацебо, нуждались в более высоких средних дозах лоразепама (1,1 мг/сут против 1,7 мг/сут соответственно). Число респондеров (50% редукции симптоматики по шкале MRS) к концу исследования в группе, получавшей ОЛЗ, составило 48,6%, в группе плацебо – 24,2%.

Другое двойное слепое, плацебо контролируемое исследование, проведенное M. Tohen [49], было более продолжительным по времени (4 нед. терапии), ОЛЗ применялся в фиксированной дозе – 15 мг/сут. Были включены 115 пациентов с диагнозом БАР-I, маниакальное или смешанное состояние, использовались такие же, как в предыдущем исследовании, методы оценки результатов. ОЛЗ в дозе 15 мг/сут оказался более эффективен, а число респондеров (64,8%) было больше по сравнению с группой, получавшей плацебо (42,9%), и превосходило количество респондеров в исследовании, где ОЛЗ применялся в дозе 10 мг/сут (50). Пациентов, прекративших прием препаратов из-за неэффективности терапии, было статистически достоверно больше в группе, получавшей плацебо (58,3%), чем в группе, получавшей ОЛЗ (38,2%). Кроме того, в группе плацебо после 4 недель терапии отмечалось усиление симптомов ажитации. Таким образом, можно считать статистически достоверно доказанной большую эффективность ОЛЗ по сравнению с плацебо при купировании МС у больных БАР.

В других исследованиях монотерапия ОЛЗ сравнивалась с нормотимиками – карбонатом лития (КЛ) или дивальпроексом натрия (ДВН). В исследованиях [5, 47, 58] респондеров (50% – редукция среднего балла по шкале MRS) было статистически достоверно больше в группе, принимавшей ОЛЗ (48,9%), по сравнению с группой, получавшей ДВН (37%).

Следует отметить, что во всех исследованиях сообщалось о значительной прибавке в весе у больных, принимавших ОЛЗ, в среднем от 1,65 до 4 кг. Кроме того, наблюдались сонливость, отек слизистой носа, дизартрия, сухость во рту, головокружение, тремор, ригидность мышц шеи, бессонница. Анализируя результаты исследований, в которых ОЛЗ применялся в качестве монотерапии при купировании МС, можно отметить, что довольно большое число пациентов (30–40%) прекращали терапию на ранних этапах по причине неэффективности или побочных эффектов. Тем не менее, полученные результаты показывают, что ОЛЗ при купировании МС по сравнению с плацебо обладает отчетливо выраженными антиманиакальными свойствами и не уступает по эффективности и срокам начала действия традиционной нормотимической терапии.

В настоящий момент при купировании психомоторного возбуждения у больных, в том числе и при МС, изучается возможность использования инъекционной формы ОЛЗ. Так, в рандомизированном исследовании K. Meehan [32], было показано, что у

пациентов ($n=99$), получивших 3 в/м инъекции ОЛЗ (10 мг) в течение 24 часов, наблюдалась значительно более выраженная редукция психомоторного возбуждения, оцененная по шкале PANSS [24], по сравнению с пациентами, получавшими лоразепам ($n=51$) или плацебо ($n=51$). В исследовании F.Centorrino [13] были получены схожие результаты ($n=22$) с выводами о том, что для достижения редукции психомоторного возбуждения у 90% пациентов была сделана одна инъекция ОЛЗ (10 мг) за 24 часа, у 50% из которых снижение возбуждения произошло в первые 30 минут после инъекции. Кроме того, у 51% больных, получавших в/м лоразепам, наблюдались нежелательные побочные явления, по сравнению с ОЛЗ (43,3%) и плацебо (25,5%). Полученные результаты согласуются с данными K.G.King [28], изучавшими эффективность, безопасность и кардиотоксический эффект в/м инъекций ОЛЗ по сравнению с галоперидолом и плацебо при купировании острой ажитации в рамках МС. Было показано, что значения интервала QT на ЭКГ в группе, получавшей ОЛЗ, изменялись очень мало и были сопоставимы с плацебо группой.

Помимо вышеописанных работ, был проведен ряд менее крупных и менее сложных по дизайну клинических сравнительных исследований эффективности и переносимости ОЛЗ при МС. Так, в двойном слепом исследовании, проведенном R.Walker [4], оценивалась возможность быстрого наращивания дозы ОЛЗ по сравнению с лоразепамом для купирования ажитации при МС. Была показана статистически значимая редукция среднего балла по шкале PANSS в обеих группах, а быстрое увеличение дозы оланзапина до 30–40 мг/сут в течение 4 дней признано авторами оправданным в этих случаях. Проводилась также оценка эффективности и безопасности применения ОЛЗ при купировании МС у детей и подростков. В открытом 8-недельном исследовании J.Frazier [19] ОЛЗ применялся в дозе от 2,5 до 20 мг/сут при МС у детей и подростков ($n=23$) в возрасте от 5 до 14 лет. К концу терапии маниакальная симптоматика редуцировалась на $19,04 \pm 9,21$ баллов по шкале MRS ($p < 0,001$), а респондерами являлись 60,9 % больных.

В последние годы в ряде высоко доказательных клинических исследований показана возможность применения сочетанной терапии ОЛЗ с карбонатом лития (КЛ) или дивальпроексом натрия (ДВН) при купировании МС. Так, в исследовании, проведенном M.Tohen (48), комбинированная терапия (ОЛЗ + КЛ или ДВН) привела к редукции среднего балла по шкале MRS на 58,8%, по сравнению с 40% редукцией в группе, получавшей монотерапию нормотимиками. Респондеров в группе, принимавшей комбинированную терапию, было значительно больше, чем в группе, принимавшей монотерапию (67,7% и 44,7% соответственно) ($p < 0,01$). Количество пациентов, достигших ремиссии (12 и меньше баллов по шкале MRS), было также достоверно больше в группе сочетанной терапии – 78,6%, по

сравнению с 65,8% в группе монотерапии. Анализ побочных эффектов показал, что у больных, получавших сочетанную терапию, наиболее частой жалобой была сонливость (51%). Кроме того, у них отмечалось статистически достоверное повышение веса тела (в среднем на 3 кг) по сравнению с 0,23 кг в группе, принимавшей монотерапию нормотимиком, а также сухость во рту, увеличение аппетита и дизартрия. Таким образом, проведенное исследование показало, что комбинированная терапия ОЛЗ и нормотимиком является достоверно более эффективной при острых МС по сравнению с монотерапией нормотимиком, хорошо переносится, хотя и вызывает большее число побочных эффектов, в частности, увеличение веса тела.

Рисперидон (РИС) также достаточно часто применялся при купировании МС в рамках БАР и шизоаффективного психоза. Наиболее доказательные результаты его эффективности представлены в 3 мультицентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо контролируемых исследованиях. В первом исследовании, проведенном R.Hirschfeld [22], пациенты ($n=279$) с МС были распределены в две терапевтические группы и получали РИС (1–6 мг/сут) или плацебо в течение 3 недель. В группе РИС исследование завершили 56% больных, а в группе плацебо – 42%. Статистически значимая редукция симптоматики по шкале MRS в конце исследования была отмечена только в группе РИС ($11,1 \pm 0,9$ балла). Аналогичные результаты были получены в двойном слепом плацебо контролируемом исследовании S.Khanna [27], в котором пациенты ($n=290$) с маниакальным или смешанным состоянием в течение 3 недель также получали РИС (1–6 мг/сут) или плацебо. Статистически значимая редукция МС по шкале MRS к концу исследования наблюдалась в группе РИС ($22,7 \pm 1,1$ балла) по сравнению с группой плацебо ($10,5 \pm 1,3$ балла). В плацебо контролируемом исследовании M.Eerdeken, A.Smulevich [17, 45] монотерапия РИС (1–6 мг/сут) сравнивалась с галоперидолом (4–12 мг/сут). Оказалось, что РИС по антиманиакальной эффективности сравним с галоперидолом, а респондерами через 3 недели терапии в группе РИС являлись 48% больных, в группе галоперидола 47%, а при приеме плацебо 33% больных.

К настоящему моменту опубликованы результаты нескольких плацебо контролируемых [11, 42, 54, 56] и открытых проспективных исследований [7, 18, 38] комбинированной терапии РИС и нормотимиков при МС. Так, по результатам исследований к концу 3-й недели терапии число пациентов, достигших 50% редукции симптоматики по шкале MRS (респондеры), было статистически значимо больше в группах, получавших РИС+нормотимик и галоперидол+нормотимик, чем в группе плацебо+нормотимик.

Оценивая профиль переносимости РИС, можно отметить, что во всех исследованиях сообщалось о побочных эффектах, в том числе экстрапирамидных симптомах. Так, по результатам исследования

G.Sachs [42] экстрапирамидные побочные эффекты наблюдались у 28% больных в группе галоперидола, у 13% больных в группе РИС и у 4% больных при приеме плацебо.

Кветиапин (КВТ) также активно исследовался при купировании МС. Эффективность монотерапии КВТ при МС подтверждена в трех рандомизированных, 12-недельных, двойных слепых, плацебо контролируемых исследованиях. Так, в большом мультицентровом исследовании M.Jones [23] было включено 604 пациента с МС в рамках БАР, из них 209 получали КВТ в дозе до 800 мг/сут, в контрольную группу входили пациенты, получавшие плацебо (n=198), галоперидол (n=99) или карбонат лития (n=98). Уже с 4 дня терапии в группе КВТ отмечалось статистически значимое улучшение состояния больных по сравнению с группой плацебо, оцениваемое по шкале MRS ($p=0,021$), а к 21 дню терапии в группе больных, получавших КВТ, наблюдалась значительная редукция маниакальной симптоматики ($p<0,001$), сохраняющаяся и к 84 дню терапии ($p<0,001$). Галоперидол и карбонат лития также показали достаточную эффективность, однако в этих группах значительно чаще, чем в группах КВТ и плацебо, наблюдались побочные эффекты, в том числе экстрапирамидная симптоматика (ЭПС). В группе плацебо у больных отмечалась бессонница (20,2%) и тревога (8,1%). Больные, принимавшие КВТ, жаловались на сонливость (16,3%), сухость во рту (15,8%), однако таких побочных эффектов, как ЭПС и пролактинемия не наблюдалось.

В плацебо контролируемом исследовании M.Vrecher [8], R.McIntyre [31] также изучалась эффективность и переносимость монотерапии КВТ в дозе до 800 мг/сут у пациентов (n=302) с МС. После рандомизации больные в течение 12 недель получали кветиапин (n=102), плацебо (n=101) или галоперидол (n=99) в дозе до 8 мг/сут. На 21-й день терапии статистически значимая редукция среднего балла по шкале MRS наблюдалась в группе больных, принимавших КВТ (12,3), по сравнению с плацебо группой (8,3). К 84 дню терапии редукция симптомов мании в группе КВТ была еще более значительной и составила в среднем 17,5 баллов, а в группе плацебо – только 9,5 баллов. Респондерами в группе, получавшей КВТ, на 84-й день терапии являлись 62,4% больных, что значительно больше по сравнению с группой плацебо (39% больных). По результатам исследования был сделан вывод, что КВТ не уступает по своей эффективности классическому нейрореплету галоперидолу, однако значительно лучше переносится больными. Так, было показано, что экстрапирамидные побочные эффекты отмечались у 59,6% пациентов, получавших галоперидол, у 15,8% больных группы плацебо и лишь у 12,7% пациентов, принимавших КВТ. Из-за побочных явлений прекратили участие в исследовании 10,1% больных в группе галоперидола, 5,9% пациентов – в группе плацебо и 4,9% – в группе, принимавшей КВТ, что еще раз доказывает его хорошую переносимость.

Заслуживают внимания данные еще одного плацебо-контролируемого исследования, проведенного V.Paulsson [37], в котором также подтверждается эффективность КВТ при МС. Было показано, что на 21-й день терапии статистически значимая редукция среднего балла по шкале MRS в группе больных, получавших КВТ, составила 14,6 баллов, в группе плацебо – 6,7 баллов, а к 84 дню терапии – 20,3 и 9,0 баллов соответственно. Число респондеров на 21-й день терапии также было значительно больше в группе больных, получавших КВТ, по сравнению с группой плацебо – 53% и 24%, а к концу исследования – 72% и 41,1% соответственно. При дополнительной оценке эффективности препаратов, например, по Шкале Монгмери-Асберга для оценки депрессии (MADRS) [34], к концу исследования редукция среднего балла в группе КВТ составила 1,49, а в группе плацебо наблюдалось некоторое усиление симптомов депрессии (1,21 балла). Таким образом, по результатам трех двойных слепых, плацебо контролируемых исследований можно сделать вывод, что монотерапия КВТ достаточно эффективна при МС в рамках БАР, а частота побочных эффектов при лечении КВТ мало отличается от плацебо.

Представляют также интерес результаты плацебо контролируемых исследований, в которых КВТ применялся при купировании МС в сочетании с нормотимиками – карбонатом лития (КЛ) или дивальпроексом натрия (ДВН). В исследовании [35, 41] было показано статистически достоверное различие в редукции среднего балла по шкале MRS при использовании КВТ в комбинации с нормотимиками (13,76 балла) по сравнению с плацебо+КЛ/ДВН (9,93 балла) ($p=0,021$). Количество больных, оцененных как респондеры по шкале MRS, в группе сочетанной терапии составило 54%, а в группе плацебо – 32% ($p=0,005$).

Хороший профиль переносимости, низкая частота развития побочных эффектов сделали возможным применение КВТ у молодых пациентов 12–18 лет [16]. КВТ применялся в средней дозе 250 мг/сут в сочетании с дивальпроексом натрия и показал достаточную эффективность в сравнении с монотерапией нормотимиком при купировании МС. Опубликованы также данные нескольких открытых проспективных исследований, в которых КВТ применялся при быстроциклическом течении БАР [20, 53] и у маниакальных больных с кокаиновой зависимостью [9].

Новый атипичный антипсихотик зипразидон (ЗИП) изучался в виде монотерапии в двух двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях при лечении МС у больных БАР. Так, по данным P.Keck [26], уже на 2-й день терапии отмечалось улучшение состояния пациентов. Статистически значимая редукция среднего балла по шкале MRS была выше в группе ЗИП ($12,4\pm 12,0$) по сравнению с группой плацебо ($7,8\pm 12,9$), $p<0,005$. Редукция маниакальной симптоматики по шкале MRS к концу исследования составила 50% в группе, при-

нимавшей ЗИП, что статистически достоверно выше, чем в группе плацебо (35%). В исследовании J.Segal [44] респондерами в группе ЗИП являлись 46% больных, а в группе плацебо – 21% пациентов. В сочетании с КЛ при купировании МС ЗИП оказался сопоставим по эффективности с монотерапией КЛ [55]. Самой частой жалобой больных, принимавших ЗИП, была сонливость (37%), отмечались также головная боль, головокружение, повышение АД, тошнота и акатизия. Повышение веса тела не наблюдалось ни в одном случае. Еще одним потенциально важным преимуществом ЗИП в выборе терапии при купировании МС является наличие у него инъекционной формы для в/м введения.

В настоящий момент обсуждается также вопрос об эффективности другого нового АА арипипразола (АРИ) при МС. Опубликованы данные 3 рандомизированных исследований, в которых арипипразол в дозе 15–30 мг/сут достоверно превосходил плацебо в редукции среднего балла по шкале MRS. Так, по данным исследования Р.Кеск и соавт. (n=262), G.Sachs (n=259) [25, 39], респондерами в группе АРИ являлись 40% больных, а в группе плацебо – лишь 19% пациентов. В исследовании [12, 40] эти цифры составляли 53 и 32% больных соответственно. По данным исследования [6, 52], АРИ достоверно превосходил галоперидол в редукции маниакального и смешанного состояний в рамках БАР, респондерами в группе АРИ являлись 50% больных, а в группе галоперидола – только 28%. Редукция по шкале MRS в среднем составила – 15,7 в обеих группах. Экстрапирамидная симптоматика чаще встречалась в группе галоперидола (18,9%), чем в группе арипипразола (2,9%). Повышение уровня пролактина в крови выше нормы в группе галоперидола было зафиксировано у 57,1% пациентов, в группе арипипразола – 14,1% случаев; акатизия – 14,2% и 5,1% пациентов соответственно.

Противорецидивное действие АРИ при биполярном расстройстве I типа после купирования маниакального эпизода изучалось Р.Кеск и соавт. [25] в 26-недельном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании (n=567). Время до развития рецидива было статистически значимо больше при применении АРИ по сравнению с плацебо, так же, как и число обострений симптоматики (рецидив был отмечен у 43% больных в группе плацебо и только у 25% больных в группе АРИ). Из нежелательных явлений тремор (9,1%), акатизия (6,5%), вагинит (6,4%) и боли в конечностях (5,2%) встречались чаще в группе АРИ, чем в группе плацебо. У 7 больных, получавших АРИ (13%), наблюдалось увеличение веса (>7% от начального). Изменения клинических лабораторных тестов были минимальны и сопоставимы с результатами в группе плацебо. Анализ продолжения этого исследования в течение 100 недель показал, что продолжительность периода до развития рецидива в виде любого аффективного эпизода среди пациентов, получавших арипипразол, была

достоверно выше, чем в группе плацебо (p=0,011, относительный риск=0,53). Количество пациентов с рецидивом к 100-й неделе исследования в группе плацебо составляло 51%, а в группе арипипразола – 33% (относительный риск=0,64, p=0,02). Экстрапирамидные побочные явления встречались чаще в группе арипипразола (плацебо – 15%; арипипразол – 22%), но лишь двое пациентов прекратили участие в исследовании по причине развития акатизии. Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями (>3%) в группе плацебо и арипипразола были рецидивы мании (12% vs 8%) или депрессии (5% vs 0%). Статистически значимой разницы между группами плацебо и арипипразола по показателям увеличения массы тела, изменений уровня глюкозы, липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, общего холестерина, а также в числе случаев метаболического синдрома отмечено не было. Недавно E.Vieta и соавт. [52] были опубликованы данные 6-недельного, двойного слепого, рандомизированного исследования (n=384), в котором проводилось сравнение АРИ и плацебо в комбинации с карбонатом лития (n=157) или вальпроатом (n=227). Пациентам с недостаточным ответом на терапию нормотимиками назначался АРИ или плацебо. Эффект присоединения антипсихотика отмечался уже на 4-й день терапии, а редукция среднего балла по шкале MRS была достоверно выше в группе АРИ. Количество респондеров в группе АРИ было 62,8% по сравнению с 48,55% в группе плацебо. Экстрапирамидная симптоматика встречалась чаще в группе АРИ. Среди других побочных эффектов наиболее часто наблюдалась акатизия (АРИ – 18,6%; плацебо – 5,4%). Увеличение веса (>7% от начального) было зафиксировано у 3,9% на плацебо и 3% на АРИ. Не было зарегистрировано клинически значимых различий в таких показателях, как уровни пролактина, сахара, триглицеридов в крови, а также интервал QTc на ЭКГ.

В исследованиях [15, 59] изучались возможности использования инъекционной формы АРИ. Было показано, что у пациентов после в/м инъекции АРИ 9,75 мг (n=78), 15 мг (n=78) через 2 часа наблюдалась значительно более выраженная редукция психомоторного возбуждения, оцененная по шкале PANSS-EC, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (n=75). Переносимость внутримышечной формы АРИ была сопоставима с пероральной формой препарата.

Заключение

В настоящем обзоре преимущественно проанализированы данные рандомизированных контролируемых исследований АА при лечении МС, которые имеют наибольшую доказательную ценность и на данные которых врачу следует прежде всего опираться при выборе той или иной терапии. Эффективность и переносимость препаратов определялась в сравнении как с плацебо, так и с классическими нейрореплетиками, препараты применялись в

виде монотерапии или же в сочетании с нормотимиками. Наибольшее число слепых сравнительных плацебо контролируемых исследований с большими выборками больных было проведено с применением ОЛЗ. Они показали его достаточную клиническую эффективность, однако процент выбывших из исследования больных (до 40%) достаточно высок для того, чтобы дать однозначную оценку переносимости препарата. Комбинированная терапия оланзапином в сочетании с нормотимиками оказалась наиболее эффективной при купировании МС. Важным преимуществом ОЛЗ является возможность в/м введения препарата с быстрым контролем психомоторного возбуждения. Главным побочным эффектом и недостатком терапии ОЛЗ было быстрое увеличение веса тела (более 1,5–2,0 кг за три недели терапии), отмечались также сонливость, головокружение, сухость во рту.

Плацебо контролируемые исследования РИС также показали, что препарат достоверно превосходит плацебо и сопоставим по антимианкальной эффективности, но вызывает дозозависимые экстрапирамидные побочные эффекты и гиперпролактинемия. Комбинированная терапия РИС с карбамазепином оказалась недостаточно эффективной из-за снижения концентрации рисперидона в крови в 1,5–2 раза вследствие фармакокинетического взаимодействия препаратов.

Данные рандомизированных контролируемых исследований доказали также эффективность КВТ при купировании МС. Во всех исследованиях отмечался хороший профиль переносимости кветиапина, отсутствие экстрапирамидных побочных эффектов и гиперпролактинемии, что является важным преимуществом при назначении препарата у социально сохранной категории больных БАР.

Несколько слепых контролируемых исследований ЗИП также дали обнадеживающие результаты как в отношении антимианкальной эффективности, так хорошей переносимости этих препаратов у больных БАР.

В плацебо контролируемых исследованиях с использованием АРИ при МС были продемонстрированы эффективность при купировании МС и про-

тиворецидивное действие препарата, а также благоприятный профиль его переносимости.

Таким образом, АА примерно сопоставимы по силе антимианкального действия. У половины больных при лечении АА наблюдается редукция маниакальной симптоматики по шкале MRS более чем на 50% после 3 недель терапии. Средние дозы препаратов при купировании МС были для оланзапина 15,5 мг/сут, кветиапина – 600 мг/сут, рисперидона – 4,5 мг/сут, зипразидона – 130 мг/сут, арипипразола – 28 мг/сут. Эффективность и безопасность АА делают их средствами предпочтительного выбора при купировании МС по сравнению с классическими нейролептиками и даже нормотимиками. Анализ высокодоказательных исследований АА при купировании МС показывает, что в виде монотерапии они не уступают традиционным схемам лечения, а в сочетании с нормотимиками в ряде случаев позволяют добиться большего успеха. Исходя из имеющихся данных, можно утверждать, что ОЛЗ является препаратом с наиболее полно изученным антимианкальным действием. Главным преимуществом терапии АА является их более высокая переносимость с практически полным отсутствием экстрапирамидных побочных эффектов. Известно, что больные БАР особенно чувствительны к развитию экстрапирамидной симптоматики и гиперпролактинемии [3].

В целом, проведенные исследования подтвердили перспективность использования АА при терапии МС (отдельные препараты практически не отличаются по эффективности) и показали необходимость дополнительного изучения режима дозирования и оценки безопасности АА, а также возможности проведения длительной противорецидивной терапии у больных БАР. Кроме того, с целью уточнения места АА в системе принятой у нас в стране схемы антимианкальной терапии представляется важным проведение отечественных сравнительных исследований, в том числе фармакоэкономических. В настоящий момент АА можно рекомендовать для купирования МС больным с низкой эффективностью или плохой переносимостью традиционной терапии, а также возможно тем, у кого эффект при применении нормотимиков постепенно истощается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мосолов С.Н. Осложнения при сочетанном применении солей лития с нейролептиками у больных с эндогенными психозами // Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1983. Т. 83, № 3. С. 115–121.
2. Мосолов С.Н. Дифференцированная терапия маниакальных, маниакально-бредовых и маниакально-гебефренных состояний при эндогенных психозах: дис. ... канд. мед. наук. М., 1983. 239 с.
3. Ahlfors U.G., Baastrup P.C., Dencker S.J. et al. Flupenthixol decanoate in recurrent manic-depressive illness. A comparison with lithium // *Acta Psychiatr. Scand.* 1981. Vol. 64, N 3. P.226–237.
4. Baker R.W., Kinon B., Liu H. et al. Rapid initial dose escalation of oral olanzapine for acute agitation // Poster presentation, XIIth World Congress of Psychiatry. 2002, Yokohama, Japan.
5. Berk M., Ichim L., Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial // *Inter. Clin. Psychopharmacol.* 1999. Vol. 14. P. 339–343.
6. Bourin M. Aripiprazole: a viewpoint by Michel Bourin // *CNS Drugs.* 2004. Vol. 18, N 6. P. 377–378.
7. Bowden C., Sachs G. Treatment of acute mania with risperidone: focus on safety // *Inter. J. Neuropsychopharmacol.* 2000. Vol. 3, Suppl. 1. P. 142–145.
8. Brecher M., Huizar K. Quetiapine vs placebo for acute mania associated with bipolar disorder // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2003. Vol. 13, Suppl. 4. S. 338, Abs P. 2.133.
9. Brown E., Nejtek V., Perantie D. Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence // *Bipolar Disorder.* 2002. Vol. 4, N 6. P. 406–411.
10. Calabrese J.R., Kimmel S.E., Woynshville M.J. et al. Clozapine for treatment of refractory mania // *Am. J. Psychiatry.* 1996. Vol. 153. P. 759–764.
11. Canuso C., Zhu Y., Bossie C., Grossman F. Remission with risperidone in combination with mood stabilizers in acute bipolar mania // *Ann. Meeting, American Psychiatric Association, San Francisco, California, USA, May 17–22, 2003. Abstracts NR: 188.*
12. Carson W., Sachs G., Sanchez R. et al. Aripiprazole vs placebo for the treatment of acute mania in patients with bipolar I disorder // *Inter. J. Neuropsychopharmacol.* 2004. Vol. 7, Suppl. 1. P. 242.
13. Centorrino F., Meyers A.L., Ahl J. et al. An observational study of the effectiveness and safety of intramuscular olanzapine in the treatment of acute agitation in patients with bipolar mania or schizophrenia/schizoaffective disorder // *Hum. Psychopharmacol.* 2007. Aug. 21.
14. Chou J.C., Zito J.M., Vitral J. et al. Neuroleptics in acute mania: phar-

- macoeconomic study // *Ann. Pharmacother.* 1996. Vol. 30. P. 1396–1398.
15. Currier G.W., Citrome L.L., Zimbroff D.L. et al. Intramuscular aripiprazole in the control of agitation // *J. Psychiatr. Pract.* 2007. Vol. 13, N 3. P. 159–169.
16. DelBello M.P., Schwiers M.L., Rosenberg H.L., Strakowski S.M. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania // *J. Am. Acad. Child Adolescent Psychiatry.* 2002. Vol. 41, N 10. P. 1216–1223.
17. Eerdekens M., Karcher K., Grossman F. Risperidone monotherapy in acute bipolar mania // *Eur. Neuropsychopharmacology.* 2003. Vol. 13, Suppl. 4. P. 317–321.
18. Focas C., Vartzopoulos D. Open-label risperidone in acute bipolar mania // Poster presentation XIIth World Congress of Psychiatry, 2002, Yokohama, Japan.
19. Frazier J.A., Biederman J., Jacobs T.G. et al. A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy children and adolescents with bipolar disorder // *J. Am. Acad. Child Adolescent Psychiatry.* 2001. Vol. 11, N 3. P. 259–262.
20. Ghaemi S., Goldberg J., Ko J., McNally E. Quetiapine treatment of rapid-cycling bipolar disorder: An open prospective study // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2002. Suppl. 3, S. 219.
21. Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press, 1990. P. 369–596.
22. Hirschfeld R., Keck P., Kramer M., Grossman F. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy. A 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // *Bipolar Disorder.* 2003. Vol. 5, Suppl. 1. P. 36.
23. Jones M., Huizar K. Quetiapine monotherapy for acute mania associated with bipolar disorder // *Inter. J. Psychiatry Clinical Practice.* 2003. Vol. 7, N 4. P. 310–311, Abs P. 14.
24. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophrenia Bulletin.* 1987. Vol. 13. P. 1276.
25. Keck P., Marcus R., Tourkodimitris S. et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania // *Am. J. Psychiatry.* 2003. Vol. 160. P. 1651–1658.
26. Keck P., Versiani M., Potkin S et al. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, double blind, placebo-controlled randomized trial // *Am. J. Psychiatry.* 2003. Vol. 160. P. 741–748.
27. Khanna S., Vieta E., Lyons B. et al. Risperidone monotherapy in acute bipolar mania // *Bipolar Disorder.* 2003. Vol. 5, Suppl. 1. P. 60.
28. King K.G., David S.R., Beasley C.M., Alaka K. Qtc interval profile of IM olanzapine in acute agitation // Poster Presentation at the XIIth World Congress of Psychiatry, 2002, Yokohama, Japan.
29. Masi G., Mucci M., Millepiedi S. Clozapine in adolescent inpatients with acute mania // *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2002. Vol. 12, N 2. P. 93–99.
30. McElroy S.L., Dossain E.S., Pope H.G. et al. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* 1991. Vol. 52. P. 411–414.
31. McIntyre R.S., Brecher M., Paulsson B. et al. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania – a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled trial // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005. Vol. 15. P. 573–585.
32. Meehan K., Zhang F., David S. et al. A double blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001. Vol. 21. P. 389–397.
33. Meltzer H. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of bipolar affective disorder // Poster presentation, XXIst C.I.N.P. Congress, 1998, Glasgow, UK.
34. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br. J. Psychiatry.* 1979. Vol. 134. P. 382–389.
35. Mullen J., Paulsson B., Sweitzer D. Quetiapine in combination with mood stabilizer for the treatment of acute mania associated with bipolar disorder // *Int. J. Psych. Clin. Practice.* 2003. Vol. 7, N 4. P. 311–312. Abs P.17.
36. Overall J.E., Gorham D.R. The Brief Psychiatric Rating Scale // *Psychological Reports.* 1962. Vol. 10. P. 799–812.
37. Paulsson B., Huizar K. Quetiapine monotherapy vs placebo for acute mania // *Bipolar Disorder.* 2003. Vol. 5, Suppl. 1. P. 74.
38. Petty F., Sachs G., Bowden C. Efficacy of risperidone in psychotic and non-psychotic patients with bipolar disorder // *Inter. J. Neuro-psychopharmacol.* 2000. Vol. 3, N 7, Suppl. 1. P. 01.187.
39. Sachs G.S., Gaulin B.D., Gutierrez-Esteinou R. et al. Antimanic response to aripiprazole in bipolar I disorder patients is independent of the agitation level at baseline // *J. Clin. Psychiatry.* 2007. Vol. 12. P. 1148–1155.
40. Sachs G., Sanchez R. et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study // *J. Psychopharmacol.* 2006. Vol. 68, N 9. P. 1377–1383.
41. Sachs G., Chengappa K., Suppes T. et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Bipolar Disorder.* 2004. Vol. 6. P. 213–223.
42. Sachs G., Grossman F., Ghaemi S. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety // *Am. J. Psychiatry.* 2002. N 7. P. 1146–1154.
43. Sachs G., Printz D., Kahn D. et al. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder // *Postgrad. Med.* 2000. N 4. P. 1–104.
44. Segal S., Riesenberger R., Ice K., English P. Ziprasidone in mania: A 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2003. Vol. 13, Suppl. 4. P. 345.
45. Smulevich A.B., Khanna S., Eerdekens M. et al. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005. Vol. 15. P. 75–84.
46. Suppes T., Webb A., Paul B. et al. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine vs treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania // *Am. J. Psychiatry.* 1999. Vol. 156. P. 1164–1169.
47. Tohen M., Baker R.W., Altshuler L.L. et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania // *Am. J. Psychiatry.* 2002. Vol. 159. P. 1011–1017.
48. Tohen M., Chengappa K.N.R., Suppes T. et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2002. Vol. 59. P. 62–69.
49. Tohen M., Jacobs T.G., Grundy S.L. et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: A double-blind, placebo-controlled study // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2000. Vol. 57. P. 841–849.
50. Tohen M., Sanger T.M., McElroy S.L. et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania // *Am. J. Psychiatry.* 1999. Vol. 156. P. 702–709.
51. Tohen M., Zhang F., Keck P.E. et al. Olanzapine versus haloperidol in schizoaffective disorder, bipolar type // *J. Affect. Disorder.* 2001. Vol. 67. P. 133–140.
52. Vieta E., Bourin M., Sanchez R. et al. Effectiveness of aripiprazole vs haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomized, comparative 12-week trial // *Br. J. Psychiatry.* 2005. Vol. 187. P. 235–242.
53. Vieta E. Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder // *Bipolar Disorder.* 2002. Vol. 4, N 5. P. 335–340.
54. Vieta E., Corbella B., Benabarre A. et al. Treatment of mixed mania with adjunctive risperidone // *Inter. J. Neuropsychopharmacol.* 2000. Vol. 3, N 7, Suppl. 1, P. 143.
55. Weisler R., Dunn J., English P. Ziprasidone in adjunctive treatment of acute bipolar mania: randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2003. Vol. 13, Suppl. 4. P. 344.
56. Yatham L., Grossman F., Augustyns I., Vieta E. Mood stabilizers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double blind, randomized controlled trial // *Br. J. Psychiatry.* 2003. Vol. 182. P. 213–223.
57. Young R.C., Briggs J.T., Ziegler V.E., Meyer D.A. A rating scale for mania reliability, validity and sensitivity // *Br. J. Psychiatry.* 1978. Vol. 133. P. 429–435.
58. Zajecka J., Weisler R., Sachs G. et al. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder // *J. Clin. Psychiatry.* 2002. Vol. 12. P. 1148–1155.
59. Zimbroff D.L., Marcus R.N., Manos G. et al. Management of acute agitation in patients with bipolar disorder: efficacy and safety of intramuscular aripiprazole // *J. Psychopharmacol.* 2007. Vol. 27, N 2. P. 171–176.

Ключевые слова: мания, маниакальные состояния, биполярное аффективное расстройство, шизоаффективное расстройство, атипичные нейролептики.
Key words: mania, manic conditions, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, atypical antipsychotics.

Мосолов Сергей Николаевич – профессор, доктор медицинских наук, руководитель отдела терапии психических заболеваний ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава». e-mail: profmosolov@mtu-net.ru

Кузавкова Мария Валерьевна – старший научный сотрудник отдела терапии психических заболеваний ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава». e-mail: profmosolov@mtu-net.ru

Беленькая Дарья Владимировна – младший научный сотрудник отдела терапии психических заболеваний ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава». e-mail: profmosolov@mtu-net.ru

Шафаренко Алексей Александрович – аспирант отдела терапии психических заболеваний ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава». e-mail: profmosolov@mtu-net.ru