

# ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЛАМОТРИДЖИНОМ, ВАЛЬПРОАТОМ И ТОПИРАМАТОМ У БОЛЬНЫХ С ЧАСТЫМИ РЕЦИДИВАМИ БИПОЛЯРНОГО АФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА ПЕРВОГО И ВТОРОГО ТИПОВ

Д.Д. Федотов, Е.Г. Костюкова, С.Н. Мосолов

*Московский Научно-исследовательский институт психиатрии*

Фазный характер аффективных и аффективно-бредовых эпизодов с отчётливыми ремиссиями, отсутствие или минимальная выраженность дефицитарной симптоматики определяют сохранность социальной адаптации больных биполярным аффективным расстройством (БАР) на протяжении всей жизни при условии эффективной вторичной профилактики рецидивов. Именно этим условием определяется особая важность проведения профилактической терапии и совершенствования ее методов. Целью длительного профилактического лечения является не только предупреждение суицидального поведения или рецидива депрессивных и маниакальных фаз, но также и коррекция субсиндромальных нарушений, повышение качества жизни, сохранение когнитивных и функциональных возможностей личности [4, 10–11, 16, 30, 36].

Особое место во вторичной профилактике БАР занимают нормотимики. Препараты этой группы в настоящее время являются «терапией первого выбора» для предупреждения развития как маниакальной, так и депрессивной фаз. Однако, анализ имеющихся в литературе многочисленных данных об эффективности и переносимости различных методов противорецидивной терапии БАР показывает, что лишь в половине случаев удается добиться полного подавления фаз. Приблизительно у трети пациентов лечение остается неэффективным, и у 30–60% больных наблюдаются нежелательные побочные эффекты [1, 2, 6, 9, 12, 36].

До настоящего времени не существует проспективных контролируемых исследований, дающих ответ на вопрос: «Когда необходимо проведение длительной профилактической терапии?» Имеются лишь некоторые доводы в пользу как можно более раннего начала профилактики рецидивов. К ним относятся результаты нескольких ретроспективных исследований, основанных на анализе клинических историй болезни, которые показывают, что с каждым

эпизодом длительность последующего эутимного периода сокращается [9, 16, 31, 37, 41], однако причина этого не установлена. В других исследованиях показано, что чем длиннее период без терапии после первого эпизода, тем хуже прогноз длительной терапии литием [36], и его эффективность тем ниже, чем больше времени прошло между дебютом заболевания и началом профилактики [10, 27–28].

За последние два десятилетия применение вальпроата натрия (ВН) в качестве препарата поддерживающей терапии при БАР прогрессивно увеличивается [11, 29], однако доказательные данные его эффективности при применении по данному показанию остаются ограниченными [13, 26].

Антиконвульсант, относительно недавно внесенный в группу нормотимиков, ламотриджин (ЛАМ), по спектру своего действия близок к карбамазепну. Профилактическая эффективность ЛАМ при БАР была изучена в двух крупных слепых плацебо- и литий-контролируемых 18-месячных исследованиях [19–20]. Дополнительные данные были получены в третьем плацебо-контролируемом исследовании у больных БАР с быстрой сменой фаз [24]. Оба исследования профилактической эффективности ЛАМ показали, что он существенно увеличивает время до развития очередной аффективной фазы. Этот показатель не имел значимых различий в группах больных, получавших ЛАМ и литий, но его значения были статистически достоверно выше, чем в группе плацебо.

Другим антиконвульсантом, нормотимические свойства которого исследуются в последнее десятилетие, является топирамат (ТПМ). Однако число исследований этого препарата остается незначительным и касаются они, прежде всего, антиманиакальных свойств ТПМ. Имеются ограниченные данные о результатах клинических исследований профилактических свойств ТПМ [25, 34].

В доступной литературе каких-либо данных о сравнительных и отличительных особенностях профи-

лактического действия этих препаратов не обнаружено. Также отсутствуют данные, касающиеся определения индивидуальных клинических прогностических факторов эффективности указанных антиконвульсантов. Все это определяет актуальность изучения эффективности превентивного действия ЛАМ и ТПМ в сравнении с традиционно применяемым вальпроатом натрия (ВН) при БАР, а также выявления клинических предикторов их эффективности.

**Целью** исследования было выявление прогностически благоприятных факторов эффективности профилактической терапии БАР вальпроатом натрия, ламотриджином и топираматом и разработка дифференцированных показаний к назначению этих препаратов.

Набор клинического материала проходил на базах ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава РФ, Городской психиатрической больницы №4 им. П.Б.Ганнушкина г.Москвы, соматопсихиатрического отделения Клинической больницы №85 Федерального медико-биологического агентства, а также в психоневрологических диспансерах №5 и №21 г.Москвы в период с 2003 по 2008 годы.

В исследование отбирались амбулаторные и стационарные больные в возрасте от 18 до 65 лет, давшие добровольное согласие на участие в исследовании, с диагнозом по МКБ-10: БАР (F31). Длительность заболевания к моменту начала профилактической терапии должна была составлять не менее 2 лет. За год, непосредственно предшествовавший началу профилактической терапии, у больного должно было наблюдаться не менее двух эпизодов разного аффективного полюса.

Критериями исключения при наборе больных являлись беременность и период лактации у женщин, высокий суицидальный риск, наличие декомпенсированных заболеваний почек, печени, сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания, эпилепсия, органические заболевания ЦНС, клинически значимые отклонения от нормы лабораторных показателей, лекарственная или алкогольная зависимость.

В общей сложности в исследование было включено 90 пациентов с диагнозом БАР (34 муж. и 56 жен.). Средний возраст больных составил  $40,8 \pm 12,7$  года, средняя длительность заболевания –  $14,1 \pm 9,4$  лет. Среди включенных в исследование больных было 67 (74%) с диагнозом БАР без психотических симптомов и 23 (26%) – БАР с психотическими симптомами.

Открытым методом больные распределялись в одну из трех терапевтических групп, в течение последующего года (52 нед.) применялась монотерапия ВН, ЛАМ или ТПМ.

Клинико-демографические характеристики терапевтических групп представлены в табл. 1.

Исследуемые препараты назначались в период очередного аффективного эпизода или в ремиссии. Оценка эффективности профилактической терапии начиналась с 9-й недели от момента включения пациента в исследование, так как в этот период выраженность актуальной психопатологической симптоматики у больных, включенных в период острой фазы и в период ремиссии, становилась сопоставимой, и сформированные терапевтические группы не имели статистически значимых различий при оценке по шкале Общего Клинического Впечатления (CGI-BP-S) [39] (см. табл. 1). Таким образом, период оценки профилактического эффекта составил 44 недели (308 дней).

Полностью завершили исследование 61 (67,8%) из 90 пациентов, включенных в исследование. Из 29 (32,2%), преждевременно выбывших на разных этапах терапии больных, 12 (13,3%) выбыли в связи с неэффективностью терапии, 9 (10%) – в связи с нежелательными явлениями (НЯ), и 8 (8,9%) больных преждевременно отозвали согласие.

Основным критерием эффективности профилактической терапии была оценка по 3-балльной врачебной шкале глобальной профилактической эффективности (экспертная оценка), которая позволяет учитывать все виды количественной редукции аффективной симптоматики (продолжительность, количество приступов, выраженность по амплитуде):

1 – значительный эффект, полные респондеры (ПР) – полное или значительное (более чем на 75%)

Таблица 1

**Клинико-демографические характеристики больных в группах ВН, ЛАМ и ТПМ**

Показатели	ВН	ЛАМ	ТПМ
Общее число пациентов в группе	29	31	30
Пол: муж./жен.	11/18	12/19	11/19
Возраст (SD)	$40,9 \pm 12,8$	$43,5 \pm 12,8$	$37,8 \pm 13,0$
Средняя длительность заболевания (SD)	$14,8 \pm 9,7$	$13,7 \pm 9,3$	$13,9 \pm 9,5$
Средний вес (кг)	$74,2 \pm 11,6$	$74,1 \pm 15,3$	$72,2 \pm 7,5$
Диагноз по МКБ-10, число пациентов			
БАР без психотических черт, n/%	24 / 82,8%	25 / 80,6%	18 / 60,0%
БАР с психотическими чертами, n/%	5 / 17,2%	6 / 19,4%	12 / 40,0%
Сумма баллов по шкале GAF до начала терапии (SD)	$74,5 \pm 7,1$	$74,0 \pm 12,0$	$73,7 \pm 12,4$
Сумма баллов по опроснику WHOQOL-BREF (SD)	$80,0 \pm 8,8$	$78,0 \pm 14,0$	$83,1 \pm 11,0$

Примечания: ВН – вальпроат натрия; ЛАМ – ламотриджин; ТПМ – топирамат; статистически значимых различий по основным клинико-демографическим характеристикам между терапевтическими группами не было.

сокращение суммарной длительности аффективной симптоматики и/или переход течения болезни на субклинический уровень;

2 – частичные респондеры (ЧР) – сокращение суммарной длительности и выраженности аффективных эпизодов от 50% до 75% и/или переход аффективных расстройств на амбулаторный уровень, не требующий назначения других препаратов, госпитализации больного или выдачи больничного листа;

3 – незначительный эффект, нон-респондеры (НР) – сокращение суммарной длительности и выраженности аффективной симптоматики менее чем на 50% и/или увеличение степени тяжести течения аффективного расстройства, то есть все остальные варианты динамики.

Для оценки профилактического эффекта сравнивалась длительность аффективной симптоматики в лечебном и контрольном периодах с определением ее доли в процентах, а также число перенесенных аффективных или аффективно-бредовых эпизодов за время наблюдения.

Уровень социальной адаптации больных оценивался с помощью шкалы Глобального функционирования (GAF) [18], а качество жизни больных – короткой версии опросника ВОЗ (WHOQOL-BREF) [38].

На первом этапе проводилась сравнительная оценка клинической эффективности исследуемых препаратов. Результаты этой части исследования показали, что препараты различаются по спектру нормотимической активности, силе воздействия на аффективную симптоматику разных полюсов: ВН и ТПМ превосходят ЛАМ по способности редуцировать маниакальную симптоматику. В то же время, ЛАМ в большей степени, чем другие препараты, уменьшает выраженность депрессивной симптоматики [14].

Для поиска значимых взаимосвязей между различными показателями использовался корреляционный анализ и проводилось выявление факторов, влияющих на эффективность профилактической терапии, с построением моделей прогноза. С этой целью использовались ранговый коэффициент корреляции Спирмена и многофакторный дисперсионный анализ (MANOVA). С помощью MANOVA было исследовано влияние на эффективность профилактической терапии (респондер/нонреспондер) демографических и клинических факторов, а также варианта диагноза и терапии. В качестве порога статистической значимости для F-критерия переменных в построенных моделях MANOVA использовался  $p < 0,05$ .

В группе ВН статистической значимости достигли корреляции с баллом по GAF на 12 месяце терапии (+0,46,  $p < 0,05$ ), с выраженностью маниакальной симптоматики по YMRS [40] на 12 месяце (-0,46,  $p < 0,05$ ), а также с наличием работы или обучением (+0,59,  $p < 0,05$ ). В группе ЛАМ не было обнаружено

значимых корреляций. В группе ТПМ наблюдались умеренные отрицательные корреляции с продолжительностью терапии в исследовании (-0,56,  $p < 0,05$ ), с баллом по GAF на момент включения в исследование (-0,72,  $p < 0,05$ ), а также выявились положительные корреляции с качеством жизни по WHOQOL-BREF (+0,49,  $p < 0,05$ ) и семейным статусом (+0,34,  $p < 0,05$ ). Таким образом, результаты корреляционного анализа показали, что положительный профилактический эффект антиконвульсантов при БАР ассоциировался с более высоким социальным статусом (наличие семьи и работы), а также улучшением глобального функционирования и качества жизни. Обобщение данных, полученных при анализе всей выборки пациентов, принимавших терапию антиконвульсантами в данном исследовании, показало, что наиболее важными показателями, имеющими независимое прогностическое значение для эффективности профилактической терапии антиконвульсантами, оказались возраст пациента, рабочий статус, вариант терапии (препарат), диагноз, а также качество жизни пациента (балл по WHOQOL-BREF).

Влияние на эффективность профилактической терапии (респондер/нонреспондер) демографических и клинических факторов было изучено с помощью многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA), который показал, что в каждой терапевтической группе были свои факторы, влияющие на достижение терапевтического ответа. Так, факторами увеличивающими шанс достижения положительного терапевтического ответа являлись: в группе ВН – рабочий статус, инвалидность, семейный статус, вариант диагноза, возраст манифестации и балл качества жизни по WHOQOL-BREF; в группе ЛАМ – возраст пациентов, рабочий статус и диагноз; в группе ТПМ – GAF, первый эпизод, рабочий статус и возраст манифестации. Учитывая, что данное исследование было наблюдательным по дизайну, к интерпретации результатов данного анализа нужно подходить с осторожностью.

Влияние на эффективность профилактической терапии (респондер/нонреспондер) варианта диагноза и терапии, изученное с помощью многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA), показало, что профилактическая терапия антиконвульсантами была несколько эффективнее для БАР-I по сравнению с БАР-I с психотическими чертами ( $F(1,82)=0,08013$ ;  $p=0,77783$ ), однако различия не достигли статистической значимости. Эффективность препаратов без учета диагноза была также различной. Наиболее эффективным был ВН, ЛАМ занимал промежуточное положение, а самая низкая эффективность была у ТПМ, но значимых статистических различий найдено не было ( $F(2,82)=0,70166$ ;  $p=0,49871$ ). Использование в качестве категориальных предикторов совместно диагноза и варианта терапии показало (рис. 1), что ВН был эффективнее, чем остальные препараты при профилак-

тической терапии БАР с психотическими чертами. Однако следует заметить, что группа пациентов с психотическими чертами (аффективно-бредовые состояния), получавших ВН, была мала (5 чел.), поэтому однозначная интерпретация этих данных затруднительна. ЛАМ был эффективнее при профилактической терапии БАР без психотических черт и, особенно, при БАР-II, а у ТПМ эффективность профилактической терапии не отличалась при различных диагностических вариантах.

Учитывая разделение БАР на два типа в соответствии с классификацией DSM-IV, была дополнительно построена модель, где была прослежена эффективность профилактической терапии антиконвульсантами соответственно такому разделению (рис. 2). Наиболее эффективным препаратом для профилактической терапии БАР-II оказался ЛАМ, в то время как пациенты с данным диагнозом в группе ТПМ имели наименьший шанс стать респондерами. ВН был эффективен в отношении обоих вариантов БАР, а также отмечалась его высокая эффективность в отношении БАР с психотическими чертами. ТПМ был наиболее эффективен при терапии БАР-I, в том числе, с психотическими чертами.

Оценка достижения ответа на терапию при использовании категориальных (диагноз, препарат) и непрерывных факторов с помощью ковариационного анализа (ANCOVA) показала, что среди непрерывных факторов наибольшее прогностическое значение имело качество жизни, остальные континуальные факторы такие, как возраст, баллы по шкалам YMRS, MADRS [35], GAF не позволили построить статистически значимую модель. Таким образом, показатель качества жизни по WHO на момент включения в исследование был использован как коварианта. В целом построенная модель достигла статистической значимости  $p=0,048$ .  $R^2$  была равна 0,57764, следовательно, процент объясненной дисперсии составил 58% ( $p=0,07$ ).

Так, в группе ВН все варианты диагнозов были практически равнозначны по возможности достижения положительного ответа на терапию (респондер). Пациенты с БАР-II типа в группе ЛАМ имели наибольшую возможность симптоматического улучшения, в то время как в группе ТПМ – наименьшую. В группе ТПМ респондерами чаще становились пациенты с диагнозом БАР-I с психотическими чертами или без них.

Таким образом, данные, полученные с помощью корреляционного, регрессионного, дисперсионного и ковариационного анализов показали, что наибольшее

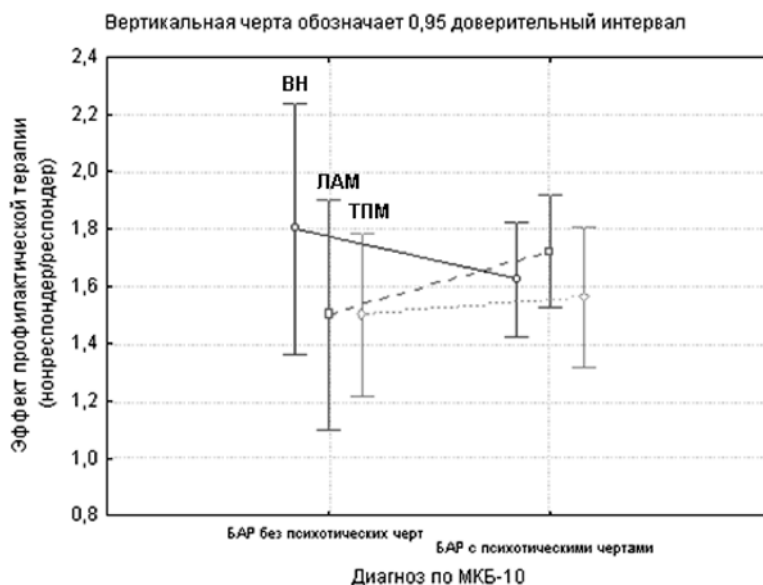


Рис.1 Эффективность профилактической терапии антиконвульсантами в зависимости от диагностической категории МКБ-10 (дисперсионный анализ - MANOVA)

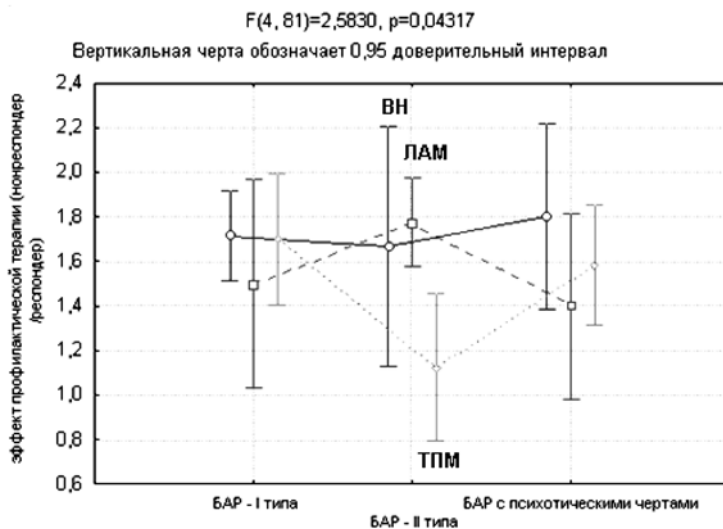


Рис. 2. Эффективность профилактической терапии антиконвульсантами в зависимости от диагностической категории DSM-IV (дисперсионный анализ - MANOVA)

значение для эффективности профилактической терапии антиконвульсантами (как для всех, так и для каждого препарата в отдельности) имел вариант диагноза. Вариант диагноза по DSM-IV с учетом выделения БАР-II был наиболее показателен и позволял строить наиболее статистически значимые прогностические модели по сравнению с диагнозом по МКБ-10 (деление на психотические и непсихотические формы БАР). Антиконвульсанты в целом были более эффективны при типичном БАР-I типа без психотических черт. Самым эффективным препаратом в независимости от варианта диагноза был ВН. ВН был несколько более эффективным в отношении терапии БАР-I с психотическими чертами. ЛАМ показал наибольшую эффективность при терапии БАР, и особенно, при БАР-II. Профилактическая

**Вероятные дискриминирующие предикторы профилактического эффекта ВН, ЛАМ и ТПМ в зависимости от различных клинических и демографических факторов**

Предикторы профилактического эффекта	ВН	ЛАМ	ТПМ
Высокий уровень функционирования			+
Работающие пациенты	++		
Неработающие пациенты		+	
Работающие и учащиеся			++
Наличие инвалидности	+		
Поздний возраст манифестации	+		
Ранний возраст манифестации			+
Молодой возраст		++	+
Диагноз БАР-I и II типов	++	+	
Диагноз БАР-II		++	
Пациенты с первым эпизодом мании	+		++

Примечания: ВН – вальпроат натрия; ЛАМ – ламотриджин; ТПМ – топирамат; + – означает удельный вес признака при выборе варианта терапии.

терапия ТПМ была наиболее эффективна при БАР-I, в том числе с психотическими чертами.

В ходе исследований была установлена взаимосвязь между ответом на терапию и такими показателями, как качество жизни и уровень функционирования, а также такими социальными показателями, как трудоустройство и семейное положение. Анализ факторов по группам препаратов показал, что в группе ВН для эффективности профилактической терапии был важен рабочий статус пациента; в группе ЛАМ – рабочий и семейный статус; в группе ТПМ – возраст пациента, семейный статус и качество жизни.

Результаты проведенного исследования, собственный клинический опыт и анализ данных литературы позволили нам обобщить данные по зависимости терапевтического эффекта того или иного препарата при профилактической терапии БАР от различных клинических и демографических факторов. Высокий социальный статус (наличие семьи и работы) оказался прогностически благоприятным для всех исследуемых препаратов. Факторы, различающиеся в разных терапевтических группах, перечислены в табл. 2.

### Обсуждение

Полученные результаты подтверждают целесообразность дифференцированного подхода к назначению профилактической терапии БАР. Все препараты оказались достаточно эффективны в отношении профилактики рецидивов БАР. Выявленные в результате исследования сравнительные особенности клинического действия антиконвульсантов ВН, ЛАМ и ТПМ позволяют на практике дифференцированно подходить к выбору препарата для проведения вторичной профилактической терапии БАР в зависимости от характера течения заболевания и соматоневрологического статуса пациента. Такой подход позво-

ляет добиться не только большей эффективности и безопасности терапии, но и сократить сроки достижения стабилизации состояния пациента, сокращает частоту госпитализаций и уменьшает выраженность социальной дезадаптации, связанной с развитием аффективных фаз. При лечении пациентов с БАР это особенно важно, так как речь идет о длительной терапии, и период первичной оценки эффективности нормотимика составляет не менее одного года.

Несмотря на то, что ранее спектр действия этих нормотимиков не изучался в сравнительном аспекте, в целом, результаты полученные в настоящем исследовании, согласуются с данными литературы. Так, преобладание редуцирующего влияния ВН на мании по сравнению с депрессиями, отмечалось в большинстве проведенных ранее исследований [3, 5, 7, 8, 10, 19, 22, 24, 33], а исследования спектра действия ЛАМ демонстрировали его большую профилактическую эффективность в отношении депрессий по сравнению с маниями [15]. Как уже упоминалось, профилактическое действие ТПМ до настоящего времени не исследовалось. В то же время, в литературе имеются и описания исследований, в которых получены противоположные результаты, касающиеся спектра нормотимического действия ВН и ЛАМ. Так, в систематическом обзоре 34 РКИ было сделано заключение об эффективности вальпроата в отношении предупреждения эпизодов депрессии [17], а по данным R.W.Licht [32], действие ЛАМ проявляется в отношении фаз обоих полюсов. Очевидно, что существующие противоречия в этом вопросе не могут быть разрешены настоящим исследованием, в связи с его недостаточной методологической мощностью, необходимой для такого рода заключений. Вероятно, окончательное решение вопроса о спектрах действия нормотимиков может быть получено только в результате плацебо-контролируемых исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Костюкова Е.Г. Сравнительные особенности профилактического действия карбамазепина и карбоната лития при аффективных и шизоаффективных психозах // Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1989. Т. 88. С. 12.
2. Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Соли лития и антиконвульсанты при профилактической терапии рецидивов биполярного аффективного расстройства // Современная терапия психических расстройств. 2012. № 4. С. 2–12.
3. Кузавкова М.В. Клинико-фармакокинетический прогноз эффективности нормотимиков при вторичной профилактике фазнопротекающих эндогенных психозов: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001.
4. Кузавкова М.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Клинико-фармакокинетический прогноз эффективности антиконвульсантов, нормотимиков и солей лития при вторичной профилактике шизоаффективного и аффективного психозов // Новые достижения в терапии психических заболеваний / Под ред. С.Н.Мосолова. М., 2002. С. 356–372.
5. Мосолов С.Н. Дифференцированная терапия маниакальных, маниакально-бредовых и маниакально-гемифренильных состояний при эндогенных психозах. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1983. 239 с.
6. Мосолов С.Н. Обрыв континуального течения аффективных колебаний с помощью карбамазепина и вальпроата натрия у резистентных к лечению солями лития больных эндогенными психозами // Психопатологические и патогенетические аспекты прогноза и терапии депрессий. М., 1986. С. 75–80.
7. Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина и вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1991. Т. 91, № 4. С. 78–83.
8. Мосолов С.Н. Клиника и терапия затяжных (стационарных и лабильно-континуальных) форм фазнопротекающих эндогенных психозов: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1992.
9. Мосолов С.Н., Вейн А.М. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. СПб.: Мединфо, 1994. 326 с.
10. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Профилактическое применение антиконвульсантов при фазнопротекающих эндогенных психозах (сравнительное исследование карбамазепина, вальпроата натрия и солей лития) // Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике / Под ред. А.М.Вейна, С.Н. Мосолова. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1994. С. 72–128.
11. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия / Под ред. С.Н.Мосолова. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 384 с.
12. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). М.: 2012. С. 491–529.
13. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Алфимов П.В. и соавт. Алгоритм терапии биполярного аффективного расстройства // Современная терапия психических расстройств. 2013. № 4. С. 32–40.
14. Федотов Д.Д., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость вальпроата натрия, ламотриджина и топирамата при профилактической терапии биполярного и шизоаффективного расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 2. С. 72–79.
15. Amann B., Born C., Crespo J.M., Pomarol-Clotet E., McKenna P. Lamotrigine: when and where does it act in affective disorders? A systematic review // J. Psychopharmacol. 2010 Sep 7.
16. Angst J. Course of affective disorders // Handbook of Biological Psychiatry / van Praag (Ed.). New York: Marcel Dekker, 1981. P. 225–242.
17. Beynon S., Soares-Weiser K., Woolacott N. et al. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review of controlled trials // J. Psychopharmacol. 2009. Vol. 2. P. 574–591.
18. Bodlund O., Kullgren G., Ekselius L. et al. Global Assessment of Functioning Scale. Evaluation of a self-report version // Acta Psychiatr. Scand. 1994. Vol. 90, N 5. P. 342–347.
19. Bowden C.L., Calabrese J.R., McElroy S.L. et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. // Arch. Gen. Psychiatry. 2000. Vol. 57, N 5. P. 481–489.
20. Bowden C.L. Novel treatments for bipolar disorder // Expert Opinion Investigating Drugs. 2001. Vol. 10, N 4. P. 661–671.
21. Bowden C.L. Lamotrigine in the treatment of bipolar disorder // Expert Opinion Pharmacotherapy. 2002. Vol. 3, N 10. P. 1513–1519.
22. Bowden C.L., Mosolov S.N., Hranov L. et al. Efficacy of valproate versus lithium in mania and mixed mania: A randomized, open 12-week trial // Int. Clin. Psychopharmacology. 2010. Vol. 25, N 2. P. 60–67.
23. Calabrese J.R., Delucchi G.A. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder // Am. J. Psychiatry. 1990. Vol. 147, N 4. P. 431–434.
24. Calabrese J.R., Suppes T., Bowden C.L. et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group // J. Clin. Psychiatry. 2000. Vol. 61, N 11. P. 841–850.
25. Chengappa K.N., Rathore D., Levine J. et al. Topiramate as add-on treatment for patients with bipolar mania // Bipolar Disord. 1999. Vol. 1, N 1. P. 42–53.
26. Cipriani A., Reid K., Young A.H. et al. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder // Cochrane Database Syst Rev. 2013 doi: 10.1002/14651858
27. Franchini L., Zanardi R., Smeraldi E., Gasperini M. Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good long-term outcome // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 1999. Vol. 249, N 5. P. 227–230.
28. Garcia-López A., Ezquiaga E., Nieves P., Rodríguez-Salvanés F. Clinical predictors of long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder // Actas Esp Psiquiatr. 2001. Vol. 29, N 5. P. 327–332.
29. Hayes J., Prah P., Nazareth I. et al. Prescribing trends in bipolar disorder: cohort study in the United Kingdom THIN primary care database 1995–2009 // PLoS One. 2011. Vol. 6. P. 287–295.
30. Kennedy S.H., Lam R.W., Parikh S.V. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. Introduction // J. Affect. Disord. 2009. Vol. 117, Suppl. 1. P. S1–2.
31. Kessing L.V. Recurrence in affective disorder. II. Effect of age and gender // Br. J. Psychiatry. 1998. Vol. 172. P. 29–34.
32. Licht R.W., Nielsen J.N., Gram L.F. et al. Lamotrigine versus lithium as maintenance treatment in bipolar I disorder: an open, randomized effectiveness study mimicking clinical practice. The 6th trial of the Danish University Antidepressant Group (DUAG-6) // Bipolar Disord. 2010. Vol. 12, N 5. P. 483–493.
33. McElroy S.L., Keck P.E.Jr., Pope H.G.Jr. et al. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania // Am. J. Psychiatry. 1992. Vol. 149, N 12. P. 1633–1644.
34. McElroy S.L., Suppes T., Keck P.E. et al. Open-label adjunctive topiramate in the treatment of bipolar disorders // Biol. Psychiatry. 2000. Vol. 47, N 12. P. 1025–1033.
35. Montgomery S.A., Asberg M. // A new depression scale designed to be sensitive to change // Br. J. Psychiatry. 1979. Vol. 134. P. 382–389.
36. Post R.M., Leverich G.S., Kupka R.W. et al. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood // J. Clin. Psychiatry. 2010. Vol. 71, N 7. P. 864–872.
37. Roy-Byrne P., Post R.M., Uhde T.W. et al. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH // Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 1985. Vol. 317, P. 1–34.
38. Skevington S.M., Lotfy M., O'Connell K.A., WHOQOL Group. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group // Qual. Life. Res. 2004. Vol. 13, N 2. P. 299–310.
39. Spearing M.K. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP // Psychiatry Res. 1997. Vol. 73, N 3. P. 159–171.
40. Young R.C., Biggs 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.
41. Zis A.P., Grof P., Webster M., Goodwin F.K. Prediction of relapse in recurrent affective disorder // Psychopharmacol. Bull. 1980. Vol. 16, N 1. P. 47–49.

# ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЛАМОТРИДЖИНОМ, ВАЛЬПРОАТОМ И ТОПИРАМАТОМ У БОЛЬНЫХ С ЧАСТЫМИ РЕЦИДИВАМИ БИПОЛЯРНОГО АФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА ПЕРВОГО И ВТОРОГО ТИПОВ

Д.Д. Федотов, Е.Г. Костюкова, С.Н. Мосолов

Целью данного открытого сравнительного исследования было выявление прогностически благоприятных факторов эффективности профилактической терапии биполярного аффективного расстройства (БАР) вальпроатом натрия (ВН), ламотриджином (ЛАМ) и топираматом (ТПМ) и разработка дифференцированных показаний к назначению этих препаратов. В исследование было включено 90 пациентов, которые были распределены в три терапевтические группы (соответственно 29, 30 и 31 больных). Выявленные в результате исследования сравнительные особенности клинического действия антиконвульсантов ВН, ЛАМ и ТПМ позволяют на практике дифференци-

рованно подходить к выбору препарата для проведения вторичной профилактической терапии БАР в зависимости от характера течения заболевания и соматоневрологического статуса пациента. Такой подход позволяет добиться не только большей эффективности и безопасности терапии, но и позволяет сократить сроки достижения стабилизации состояния пациента, сокращает частоту госпитализаций и уменьшает выраженность социальной дезадаптации, связанной с развитием аффективных фаз.

**Ключевые слова:** биполярное расстройство, профилактическая терапия, нормотимические препараты.

## DIFFERENTIATED EFFICACY FORECAST OF PREVENTIVE THERAPY OF LAMOTRIDGINE, VALPROATE AND TOPIRAMATE WITH OFTEN RELAPSE OF BIPOLAR DISORDER I AND II PATIENTS

D.D. Fedotov, E.G. Kostyukova, S.N. Mosolov

The purpose of this open comparative study was to identify prognostic factors enabling the effectiveness of preventive therapy of bipolar affective disorder (BAD) with sodium valproate, lamotrigine and topiramate and create differentiated indications for these drugs. The study included 90 patients who were divided into three treatment groups (respectively 29, 30 and 31 patients). As a result of the comparative study, the clinical features of anticonvulsant action were identified and allow using differentiated approach in practice to

the choice of drug for secondary preventive therapy of BAD depending on the course of the disease and the patient's physical and neurological status. This approach allows us not only to achieve greater efficiency and safety of treatment, but also reduced time to achieve stabilization of the patient, reduces the incidence of hospitalizations and reduces the severity of social exclusion associated with the development of affective phases.

**Key words:** bipolar disorder, preventive therapy, normothymic drugs.

---

**Федотов Дмитрий Дмитриевич** – врач-психиатр, ФГБУЗ Клиническая больница №85 ФМБА России; e-mail: ddfedotov@gmail.com  
**Костюкова Елена Григорьевна** – кандидат медицинских наук, зав. сектором психофармакотерапии отдела терапии психических заболеваний ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: ekostukova@gmail.com

**Мосолов Сергей Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела терапии психических заболеваний ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: profmosolov@mtu-net.ru