

УДК 616.895.4–085:615.214

ИНДЕКС ПОЛЯРНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БИПОЛЯРНОГО РАССТРОЙСТВА¹

Д. Попович, М. Рейнарес, Х. М. Гойколеа, Ц. М. Бонин,
А. Гонзалес-Пинто, Е. Виета

Испания, Италия

Авторы указывают, что в конце 70-х годов было предложено классифицировать биполярное расстройство в соответствии с доминирующей фазой, выделяя случаи с преобладанием мании, депрессии и «ядерный» вариант [1]. В дальнейшем данный подход неоднократно подвергался специальному анализу [6, 14, 15, 18], что позволило получить значительное количество доказательств наличия в случаях биполярного расстройства преобладания того или иного аффекта. При этом, доминирующая полярность определялась как, по меньшей мере, двукратное превышение эпизодов определенного полюса над случаями с доминированием другого. Данный критерий оказался валидным прогностическим параметром в отношении ряда существенных клинических и терапевтических показателей [6, 19, 27].

По данным F.Colom и соавт. [6], около половины биполярных больных обнаруживают преобладающую полярность. Согласно исследованиям, проведенным в европейских странах и США, в 50–60% случаев доминирует депрессивный полюс и в 40% – маниакальный [24], хотя в израильском исследовании [14] чаще наблюдалась маниакальная симптоматика. При этом указывается, что у пациентов с доминированием маниакальных фаз чаще отмечаются расстройства психотического уровня, когнитивные нарушения и злоупотребление психоактивными веществами, и они с большей частотой госпитализируются [6, 12]. При депрессивном типе чаще отмечается сезонная ритмика и выше уровень суицидальных попыток [7, 19].

Различия в особенностях заболевания в зависимости от доминирующего аффекта предполагают осуществление различной терапевтической тактики. В настоящий момент препаратами первого выбора для длительного лечения биполярного расстрой-

ства являются литий, ламотриджин, вальпроаты, оланзапин, кветиапин, арипипразол, инъекционный рисперидон длительного действия и зипрасидон [29]. Однако, как отмечают авторы, разработка эффективной терапевтической тактики для длительного лечения биполярного расстройства до настоящего времени является весьма актуальной задачей. Для оценки результатов терапии рекомендуется использовать такой показатель как *number needed to treat* (NNT) – количество пациентов, которых необходимо лечить данным образом, чтобы предотвратить один дополнительный эпизод заболевания (добиться положительного исхода для одного пациента) по сравнению с контрольной группой, а также так называемую величину эффекта [8, 13].

Целью данного исследования являлось сравнение профиля эффективности препаратов, используемых для профилактической терапии биполярного расстройства как в отношении депрессивных, так и маниакальных фаз. Для этого был предложен специальный показатель – индекс полярности (ИП), полученный путем подсчета отношения NNT для депрессивных и маниакальных эпизодов. ИП, равный 1, указывает на одинаковую эффективность препарата, как для профилактики депрессии, так и мании; показатель, превышающий 1, говорит о большей эффективности в отношении маниакальных фаз, ниже 1 – депрессивных фаз.

Авторами был осуществлен систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований, посвященных профилактической терапии биполярного расстройства (минимальный срок терапии должен был составлять не менее 24 нед.). Поиск англоязычных работ проводился в Pubmed. По ключевым словам (биполярное расстройство, мания, смешанный эпизод, биполярная депрессия, а также генерические названия препаратов, применяемых для лечения биполярного расстройства) отбирались исследования, опубликованные на июнь 2011 года. Кроме того, вручную просматривались списки литературы из выбранных публикаций.

¹Расширенный реферат статьи Popovich D., Reinares M., Goikolea J.M. et al. Polarity index of pharmacological agents used for maintenance treatment of bipolar disorder // Eur. Neuropsychopharmacol. 2011.

Всего для анализа было отобрано 16 исследований. Все они имели этап купирующей терапии, вслед за которым осуществлялось двойное слепое профилактическое лечение. Наиболее высокий антиманиакальный индекс имел инъекционный рисперидон длительного действия (ИП=12,09) [10, 17], затем, в порядке убывания, арипипразол (ИП=4,38) [9, 11], ziprasidon (ИП=3,91) [4], оланзапин (ИП=2,98) [22, 23] и литий (ИП=1,39) [2, 3, 5, 16, 28]. Индекс полярности кветиапина был близок к 1 (ИП=1,14) [21, 25, 28], у ламотриджина – 0,40 [3, 5], у окскарбазепина – 0,62 [26], вальпроата – 0,49 [2].

Авторы делают вывод, что инъекционный рисперидон длительного действия, арипипразол, ziprasidon и оланзапин, имея высокий индекс полярности, в большей степени эффективны при профилактике маниакальных фаз. Литий, у которого индекс полярности немного превышает 1, по мнению авторов, обладает антиманиакальным профилактическим действием в небольшой степени выше, чем антидепрессивным. Кветиапин, ИП которого ближе всего располагается к 1, имеет сбалансированное действие на оба полюса при незначительном превышении влияния на манию. Остальные препараты в большей степени оказывают профилактическое действие в отношении депрессивных фаз, однако авторы указывают, что только ламотриджин имеет доказанную эффективность, а у вальпроата и окскарбазепина, исходя из ряда работ, преимущества по сравнению с плацебо не достигали статистической значимости.

Представляется интересным, хотя и не удивительным, что ИП у атипичных антипсихотиков кор-

релирует с аффинитетом к D₂-рецепторам: арипипразол (K_i=0,4 nm), рисперидон (K_i=2,2 nm) и ziprasidon (K_i=3,1 nm) имеют наибольшее сродство к D₂-рецепторам [20] и наибольший ИП; далее идут оланзапин (K_i=20 nm) и кветиапин (K_i=180 nm). Несомненно выбивается из прямой последовательности соответствий арипипразол, однако это объясняется авторами тем фактом, что данный препарат является частичным агонистом D₂-рецепторов и, таким образом, несмотря на высокий аффинитет к D₂-рецепторам, уровень доаминановой блокады при его применении может оказаться ниже, чем у некоторых других препаратов (например, у рисперидона).

Подводя итог, авторы делают вывод, что представленные данные являются безусловно полезными при принятии решения о выборе фармакологического агента для длительной противорецидивной терапии биполярного расстройства. Однако указывается, что ИП говорит о спектре активности препарата, вне зависимости от силы его действия. При выборе терапевтической тактики целесообразно учитывать как индекс полярности, так и NNT, а также переносимость лечения, что позволит максимально индивидуализировать лечебные подходы. В целом, антиконвульсанты и особенно ламотриджин более эффективны для профилактики депрессивных фаз, а атипичные антипсихотики и литий – маниакальных. Дальнейшие исследования необходимо направить на изучение других препаратов, применяемых при лечении биполярного расстройства, в частности, карбамазепина и вновь появляющихся атипичных антипсихотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Angst J. The course of affective disorders. II. Typology of bipolar manic-depressive illness // Arch. Psychiatr. Nervenkr. 1978. Vol. 226, N 1. P. 65–73.
2. 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.
3. Bowden C.L., Calabrese J.R., Sachs G. et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder // Arch. Gen. Psychiatry. 2003. Vol. 60, N 4. P. 392–400.
4. Bowden C.L., Vieta E., Ice K.S. et al. Ziprasidon plus a mood stabilizer in subjects with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind trial // J. Clin. Psychiatry. 2010. Vol. 71, N 2. P. 130–137.
5. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G. et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder // J. Clin. Psychiatry. 2003. Vol. 64, N 9. P. 1013–1024.
6. Colom F., Vieta E., Daban C. et al. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder // J. Affect. Disord. 2006. Vol. 93, N 1–3. P. 13–17.
7. Goikolea J.M., Colom F., Martinez-Aran A. et al. Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder: a 10-year follow-up of 302 patients // Psychol. Med. 2007. Vol. 37, N 11. P. 1595–1599.
8. Gray G. Concise Guide to Evidence-Based Psychiatry. Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc, 2004. P. 67–76.
9. Keck Jr. P.E., Calabrese J.R., McIntyre R.S. et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo // J. Clin. Psychiatry. 2007. Vol. 68, N 10. P. 1480–1491.
10. Macfadden W., Alphs L., Haskins J.T. et al. A randomized, double-blind placebo-controlled study of maintenance treatment with adjunctive risperidone long-acting therapy in patients with bipolar I disorder who relapse frequently // Bipolar Disord. 2009. Vol. 11, N 8. P. 827–839.
11. Marcus R., Khan A., Rollin L. et al. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study // Bipolar Disord. 2011. Vol. 13, N 2. P. 133–144.
12. Martinez-Aran A., Vieta E., Torrent C. et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors // Bipolar Disord. 2007. Vol. 9, N 1–2. P. 103–113.
13. Martinez-Aran A., Vieta E., Chengappa K.N. et al. Reporting outcomes in clinical trials for bipolar disorder: a commentary and suggestions for change // Bipolar Disord. 2008. Vol. 10, N 5. P. 566–579.
14. Osher Y., Yaroslavsky Y., el-Rom R., Belmaker R.H. Predominant polarity of bipolar patients in Israel // World J. Biol. Psychiatry. 2000. Vol. 1, N 4. P. 187–189.
15. Perlis R.H., Delbello M.P., Miyahara S. et al. Revisiting depressive-prone bipolar disorder: polarity of initial mood episode and disease course among bipolar I systematic treatment enhancement program for bipolar disorder participants // Biol. Psychiatry. 1995. Vol. 58, N 7. P. 549–553.
16. Prien R.F., Caffey Jr. E.M., Klett C.J. Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group // Arch. Gen. Psychiatry. 1973. Vol. 28, N 3. P. 337–341.
17. Quiroz J.A., Yatham L.N., Palumbo J.M. et al. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder // Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 68, N 2. P. 156–162.
18. Quitkin F.M., Rabkin J.G., Prien R.F. Bipolar disorder: are there manic-prone and depressive-prone forms? // J. Clin. Psychopharmacol. 1986. Vol. 6, N 3. P. 167–172.
19. Rosa A.R., Andreazza A.C., Kunz M. et al. Predominant polarity in bipolar disorder: diagnostic implications // J. Affect. Disord. 2008. Vol. 107, N 1–3. P. 45–51.

20. Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. Textbook of Psychopharmacology. 4th edn. The American Psychiatric Publishing, 2009. P. 749.
21. Suppes T., Vieta E., Liu S. et al. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a North American study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (Trial 127) // *Am. J. Psychiatry*. 2009. Vol. 166, N 4. P. 476–488.
22. Tohen M., Chengappa K.N., Suppes T. et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser vs. mood stabiliser alone // *Br. J. Psychiatry*. 2004. Vol. 184. P. 337–345.
23. Tohen M., Calabrese J.R., Sachs G.S. et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163, N 2. P. 247–256.
24. Tohen M., Frank E., Bowden C.L. et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders // *Bipolar Disord.* 2009. Vol. 11, N 5. P. 453–473.
25. Vieta E., Suppes T., Eggens I. et al. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126) // *J. Affect. Disord.* 2008. Vol. 109, N 3. P. 251–263.
26. Vieta E., Cruz N., Garcia-Campayo J. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled prophylaxis trial of oxcarbazepine as adjunctive treatment to lithium in the long-term treatment of bipolar I and II disorder // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2008. Vol. 11, N 4. P. 445–452.
27. Vieta E., Berk M., Wang W. et al. Predominant previous polarity as an outcome predictor in a controlled treatment trial for depression in bipolar I disorder patients // *J. Affect. Disord.* 2009. Vol. 119, N 1–3. P. 22–27.
28. Weisler R.H., Nolen W.A., Neijber A. et al. Quetiapine or lithium versus placebo for maintenance treatment of bipolar I disorder after stabilization on quetiapine. Poster presented at: the 60th Institute on Psychiatric Services; 2008. October 2–5; Chicago, IL.
29. Yatham L.N., Kennedy S.H., Schaffer A. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009 // *Bipolar Disord.* 2009. Vol. 11, N 3. P. 225–255.

ИНДЕКС ПОЛЯРНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БИПОЛЯРНОГО РАССТРОЙСТВА

Д. Попович, М. Рейнарес, Х. М. Гойколеа, Ц. М. Бонин, А. Гонзалес-Пинто, Е. Виета

У около половины биполярных больных в повторных фазах преобладает либо депрессивная, либо маниакальная симптоматика. Данное исследование ставило перед собой цель определить профиль препаратов, используемых для профилактического лечения биполярного расстройства, используя индекс полярности (ИП). Индекс полярности представляет собой новый показатель, указывающий на преобладание относительного антиманиакального по сравнению с антидепрессивным профилактическим действием препарата. Индекс полярности рассчитывался через отношение NNT для профилактики депрессии к его антиманиакальному значению, полученных из рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с минимальной длительностью 24 недели. Индекс полярности выше 1,0 указывал на относительное преобладание антиманиакального профилактического эффекта, ниже 1,0 – на преобладание антидепрессивного профилактического эффекта. Индекс полярности для инъекционного рисперидона длительного действия составлял 12,09; для арипипразола – 4,38; для ziprasидона – 3,91; для оланзапина – 2,98; для лития – 1,39; для кветиапина – 1,14; для ламотриджина – 0,40. Индекс полярности указывает, в какой степени соотносится антидепрессивное и антиманиакальное профилактическое действие препарата, что может служить руководством для выбора профилактической терапии у больных с биполярным расстройством.

кального профилактического эффекта, ниже 1,0 – на преобладание антидепрессивного профилактического эффекта. Индекс полярности для инъекционного рисперидона длительного действия составлял 12,09; для арипипразола – 4,38; для ziprasидона – 3,91; для оланзапина – 2,98; для лития – 1,39; для кветиапина – 1,14; для ламотриджина – 0,40. Индекс полярности указывает, в какой степени соотносится антидепрессивное и антиманиакальное профилактическое действие препарата, что может служить руководством для выбора профилактической терапии у больных с биполярным расстройством.

Ключевые слова: биполярное расстройство, индекс полярности, доминирующая полярность, профилактическое лечение, стабилизаторы настроения, антипсихотики.

POLARITY INDEX OF PHARMACOLOGICAL AGENTS USED FOR MAINTENANCE TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER

D. Popovic, M. Reinares, J. M. Goikolea, C. M. Bonnin, A. Gonzalez-Pinto, E. Vieta

Over one half of bipolar patients have been reported to be more prone to either depressive or manic relapses. This study aimed to define profiles of drugs used for maintenance treatment of bipolar disorder (BD) by the means of Polarity Index. Polarity Index is a new metric indicating the relative antimanic versus antidepressive preventive efficacy of drugs. Polarity Index was retrieved by calculating Number Needed to Treat (NNT) for prevention of depression and NNT for prevention of mania ratio, as emerging from the results of randomized placebo-controlled trials. Included trials were randomized and double blind, with a minimal duration of 24 weeks. Polarity Index value above 1.0 indicates a relative

greater antimanic prophylactic efficacy, number below 1.0 a relative greater antidepressive efficacy. The Polarity Index for the drugs used in maintenance therapy for bipolar disorder was 12.09 for risperidone, 4.38 for aripiprazole, 3.91 for ziprasidone, 2.98 for olanzapine, 1.39 for lithium, 1.14 for quetiapine, and 0.40 for lamotrigine. The polarity index provides a measure of how much antidepressant versus antimanic a drug is in bipolar disorder prophylaxis, and may guide the choice of maintenance therapy in bipolar patients.

Keywords: bipolar disorder, Polarity Index, predominant polarity, maintenance treatment, mood stabilizers, antipsychotics.

Автор для переписки: Vieta E., Hospital Clinic, Villarroel 170, Barcelona 08036, Catalonia, Spain. Tel.: +34 932 279 876; e-mail: evieta@clinic.ub.es