

УДК 616.895.4–085615.214

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ КУПИРОВАНИИ МАНИАКАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ В РАМКАХ ШИЗОАФФЕКТИВНОГО И БИПОЛЯРНОГО РАССТРОЙСТВ

А. А. Шафаренко, С. Г. Капилетти, С. Н. Мосолов

ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздрасоцразвития России

В связи с внедрением в широкую практику нового поколения антипсихотических средств вновь стала актуальной проблема терапии маниакальных состояний (МС). Отчасти это связано также с тем, что около 50% МС сопровождается бредовой симптоматикой, 15% – галлюцинаторной и 20% – острыми расстройствами мышления [11] и, в подавляющем большинстве, входят в структуру сложных синдромов [9]. Хотя МС наиболее часто встречаются при биполярном аффективном расстройстве (БАР), они могут наблюдаться и при других психических расстройствах. Ошибочная диагностика влечет за собой неправильный выбор тактики ведения таких больных [5, 14, 40]. Все это нередко приводит к снижению качества жизни больного и неоправданной инвалидизации [4, 21, 37]. В среднем течение маниакального эпизода, даже без лечения, продолжается 1–3 месяца. Ввиду выраженного нарушения поведения больные манией чаще всего госпитализируются. Целью терапии в этих случаях является уменьшение двигательного возбуждения, импульсивности, агрессивности, нормализация поведения и купирование психотических симптомов. «Золотым стандартом» терапии МС являются препараты нормотимического действия (соли лития и соли вальпроевой кислоты) в виде монотерапии или в сочетании с классическими нейролептиками (галоперидолом) [1, 8, 29]. Существенными недостатками терапии МС классическими нейролептиками, при их несомненной высокой клинической эффективности, является быстрое появление экстрапирамидных побочных эффектов (ЭПЭ) и возможность развития депрессивной симптоматики [3]. В последние годы стали появляться данные о хорошей эффективности и переносимости атипичных антипсихотиков (АА) в виде монотерапии или в сочетании с нормотимиками при купировании МС при БАР [7, 12, 18, 22, 23, 30, 32, 38].

Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании, где сравнивались оланзапин и риспе-

ридон [20] статистических различий в антиманиакальном действии препаратов найдено не было. При сравнении оланзапина с галоперидолом [31] также различий не было, около 70% респондеров в обеих группах были выявлены к 6-й неделе терапии. В 4-недельном исследовании оланзапин превзошел литий по антиманиакальному действию, однако у этого нейролептика было зафиксировано достоверно большее количество побочных эффектов, включая увеличение веса [19]. При сравнительном изучении антиманиакального эффекта кветиапина, была показана его равная эффективность с литием [6], а галоперидол показал более быстрое начало действия [15] и лучшую эффективность [24]. Рисперидон обнаружил равную эффективность при МС в сравнении с галоперидолом [24, 25, 27], но превзошел литий [25]. При этом исследователями отмечаются развитие экстрапирамидной симптоматики и увеличение уровня пролактина в крови. При сравнении zipрасидона с галоперидолом было продемонстрировано схожее антиманиакальное действие препаратов [34]. В другом исследовании галоперидол превосходил zipрасидон по эффективности, но уступал в профиле безопасности [35].

Детальный обзор современных доказательных исследований показывает, что преимущество АА по сравнению с традиционными нейролептиками заключается не столько в эффективном контроле психомоторного возбуждения и других маниакальных симптомов, сколько в их лучшей неврологической переносимости [2]. Монотерапия АА не уступает по эффективности традиционным схемам лечения, а в сочетании с нормотимиками АА в ряде случаев позволяют добиться большего успеха [18, 22, 30]. Вместе с тем, при применении АА нередко развиваются нейроэндокринные и метаболические нарушения, что необходимо учитывать при выборе антиманиакальной терапии [13, 16].

Целью настоящей работы являлась оценка сравнительной эффективности и переносимости ати-

пичных антипсихотиков при терапии маниакальных и маниакально-бредовых состояний в рамках биполярного аффективного расстройства I типа и шизоаффективного расстройства.

Методика исследования

В исследование включались больные мужского и женского пола от 18 до 65 лет, давшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании, с диагнозом по МКБ-10: шизоаффективное расстройство, маниакальный тип (F25.0); шизоаффективное расстройство, смешанный тип (F25.2); маниакальный эпизод (F30.0); биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод мании и смешанный эпизод (F31.0, F31.1, F31.2, F31.6). Критериями исключения были: непереносимость назначаемых нейролептических и нормотимических препаратов, органическое поражение ЦНС, беременность или кормление грудью, недавнее или постоянное злоупотребление лекарственными препаратами или алкоголем, за исключением никотина и кофеина, тяжелые сердечно-сосудистые, гематологические, эндокринологические или соматические заболевания, а также прием в течение предшествующих 14 дней нейролептика, антидепрессанта или введение депонированных форм нейролептиков в течение месяца, электросудорожная терапия – 3 месяца до рандомизации.

Перед назначением препарата каждый пациент в течение 1–5 дней прошел период «отмывки». Больным в случайном порядке перорально назначался один из следующих исследуемых препаратов: рисперидон, оланзапин, кветиапин, zipрасидон, галоперидол, вальпроат натрия, литий или сочетанная терапия галоперидолом и литием в течение 6 недель (42 дня). Оценка динамики психопатологической симптоматики по шкалам проводилась до начала лечения (Д0), затем на 4-й (Д4), 7-й (Д7), 14-й (Д14), 28-й (Д28) и 42-й (Д42) дни терапии или в момент досрочного выбывания больного из исследования. Рисперидон назначался в дозировке от 1 до 6 мг/сут, оланзапин – 5–30 мг/сут, кветиапин – 400–800 мг/сут, zipрасидон – 80–160 мг/сут, галоперидол – 5–30 мг/сут, литий – 600–1200 мг/сут, вальпроат натрия – 600–1800 мг/сут.

В соответствии с клиническим решением и концентрацией препарата в крови доза нормотимика подбиралась таким образом, чтобы концентрация вальпроата в плазме крови была в диапазоне от 70 до 125 мкг/мл, а концентрация лития в крови – в диапазоне от 0,8 до 1,2 ммоль/л.

Была запрещена сопутствующая терапия любым другим психотропным лекарственным средством, которое могло бы повлиять на оценку безопасности и эффективности назначаемой терапии. Из разрешенных препаратов мог назначаться лоразепам (до 8 мг/сут с Д0 до Д7; до 4 мг/сут с Д7 до Д42) или эквивалентная доза диазепама или других бензодиазепинов для контроля ажитации, раздражительности или тревоги. Корректор нейролептической

терапии (тригексифенидил) применялся при развитии ЭПЭ. При бессоннице разрешалось применение снотворных препаратов (золпидем 10 мг или зопиклон 7,5 мг на ночь).

Больной мог в любое время и по любой причине досрочно прекратить лечение по собственному решению или по решению врача.

Первичным критерием эффективности было среднее изменение общего балла по шкале мании Young Mania Rating Scale (YMRS) [39] относительно исходного уровня к концу исследования. Вторичными критериями, которые использовались для оценки эффективности лечения, были число респондеров (50% и более редукция симптоматики по шкале YMRS) на визите Д42, число пациентов, достигших ремиссии (YMRS $\geq$ 8, MADRS $\geq$ 8) на визите Д42, динамика общего балла по шкалам CGI-BP (Clinical Global Impression – Bipolar Version) [28], MADRS [17], SAS [26].

Для определения безопасности и переносимости терапии проводилась регистрация всех побочных эффектов (неврологических, сомато-вегетативных и др.), возникших во время приема препаратов. Показатели жизненно важных функций (артериальное давление, пульс) и масса тела измерялись при каждом визите. Лабораторные анализы, включающие общую гематологию, биохимию крови и функцию щитовидной железы, были выполнены перед назначением терапии и на последнем визите. Стандартное ЭКГ проводилось на Д0 и Д42 или при досрочном выбывании. Концентрация вальпроата и лития в сыворотке крови оценивалась на Д7 и Д42 или при досрочном выбывании из исследования.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica версия 6.0. Для оценки безопасности был использован метод анализа данных всех больных, включенных в исследование. Для оценки эффективности использовался метод анализа данных больных, принявших хотя бы одну дозу исследуемого препарата и имеющих хотя бы одну оценку эффективности после исходной. Для больных, досрочно выбывших из исследования, пропущенные данные замещались последним доступным наблюдением (LOCF) (баллы по шкалам YMRS, CGI-BP, MADRS, SAS). Демографические и исходные клинические характеристики больных оценивались методами описательной статистики. Для количественных данных определялись среднее значение, стандартное отклонение, медиана и диапазон значений. Качественные данные представлялись в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение эффективности между группами выполнялось с использованием критерия Манна-Уитни. Терапевтическая динамика по шкале Янга (YMRS) в группах оценена с помощью критерия Вилкоксона для зависимых переменных. Критерий χ^2 -квадрат использовался для поиска статистических различий между группами по числу респондеров.

Характеристика включенных больных и анализ выбывших из исследования

Всего в исследование вошло 176 пациентов, которые были распределены в одну из восьми групп терапии. Среди включенных в исследование пациентов было 52,8% мужчин и 47,2% женщин. Средний возраст пациентов составлял $36,2 \pm 12,6$ лет в диапазоне от 18 до 65 лет. Статистически значимых различий между группами по социально-демографическим и антропологическим характеристикам выявлено не было. Средняя продолжительность биполярного расстройства у пациентов составляла $8,7 \pm 8,3$ лет. Подавляющее большинство больных наблюдалось в стационарных условиях, и их состояние характеризовалось достаточной остротой маниакального состояния. Так, сумма баллов по шкале YMRS в среднем составила от 28,5 в группе кветиапина до 30,1 в группе галоперидола и лития; средний балл по шкале CGI-BP составлял от 4,8 в группах вальпроата и зипрасидона до 5,1 – в группе галоперидола и лития и в группе рисперидона (табл.1).

Число пациентов, завершивших 6-недельный этап терапии, колебалось от 55% в группе галоперидола и лития до 76% пациентов в группе лития. Всего из исследования выбыло 35,2% пациентов. И если в группах рисперидона, кветиапина, вальпроата процент выбывших из исследования был больше

за счет недостаточной эффективности препарата и других причин, включая «отзыв информированного согласия», то в группах оланзапина и галоперидола – из-за плохой переносимости препарата (табл. 2).

У большинства пациентов был диагностирован маниакальный эпизод БАР I типа (69,9%), у других (30,1%) было диагностировано шизоаффективное расстройство. По типу мании большего всего пациентов было с эйфорической («веселой») манией – 86 человек, с дисфорической («гневливой») манией – 37 и МС со смешанными чертами – 53. У 40% пациентов наблюдалась психотическая (бредовая) симптоматика (табл. 3).

Результаты исследования

Сравнительная оценка глобальной эффективности терапии. Первичным параметром по оценке эффективности было изменение общего балла по шкале YMRS, который последовательно снижался во всех терапевтических группах в течение всего исследования. От начала лечения (D0) в среднем изменение общего балла YMRS к концу лечения (D42) составило 14,2 (49,3%) в группе рисперидона, 16,1 (54,4%) – оланзапина, 15,2 (52,2%) – зипрасидона, 14,6 (51,2%) – кветиапина, 16,5 (55,9%) – галоперидола, 17,6 (58,5%) – галоперидола и лития, 15,4 (53,5%) – в группе лития и 14,9 (51,9%) – в группе вальпроата (рис. 1).

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики больных в различных терапевтических группах*

	Рис	Ола	Квт	Зип	Гал	Гал+Лит	Лит	ВН	Всего
Общее кол-во	22	23	21	20	22	21	25	22	176
Муж/жен	12/10	13/10	10/11	11/9	13/9	12/9	11/14	11/11	93/83
Возраст	$34,4 \pm 12,0$	$33,0 \pm 12,4$	$34,2 \pm 10,7$	$36,4 \pm 12,6$	$37,5 \pm 13,3$	$38,0 \pm 15,1$	$39,1 \pm 11,8$	$36,8 \pm 13,2$	$36,2 \pm 12,6$
Длительность заболевания (годы)	$7,4 \pm 7,6$	$7,5 \pm 6,9$	$8,5 \pm 8,3$	$7,0 \pm 6,7$	$8,4 \pm 8,4$	$8,3 \pm 9,2$	$11,0 \pm 9,1$	$10,2 \pm 9,5$	$8,7 \pm 8,3$
Средняя доза (мг)	$5,3 \pm 0,9$	$16,7 \pm 6,3$	$638,1 \pm 135,9$	$133,3 \pm 16,3$	$22,3 \pm 5,9$	$20,2 \pm 5,9$ $733 \pm 123,8$	$999,9 \pm 249,0$	$1549,5 \pm 351,7$	
Средний балл YMRS	$29,0 \pm 2,5$	$29,6 \pm 2,1$	$28,5 \pm 3,2$	$29,1 \pm 3,0$	$29,5 \pm 3,5$	$30,1 \pm 2,9$	$23,3 \pm 4,2$	$23,0 \pm 3,3$	$29,2 \pm 2,6$
Средний балл CGI	$5,1 \pm 1,0$	$5,0 \pm 1,0$	$4,9 \pm 1,2$	$4,8 \pm 1,0$	$4,9 \pm 1,1$	$5,1 \pm 0,9$	$4,4 \pm 0,6$	$4,4 \pm 0,5$	$5,0 \pm 1,0$

Примечания: Рис – рисперидон; Гал – галоперидол; Ола – оланзапин; Квт – кветиапин; Зип – зипрасидон; Гал+Лит – галоперидол+литий; Лит – литий; ВН – вальпроат натрия; * – статистически достоверных различий между группами не выявлено.

Таблица 2

Число пациентов, завершивших/выбывших из исследования

	Рис	Ола	Квт	Зип	Гал	Гал+Лит	Лит	ВН	Всего
Количество пациентов	22	23	21	20	22	21	25	22	176
Завершившие исследование	13 (59,1%)	14 (60,9%)	13 (61,9%)	14 (70,0%)	12 (54,5%)	13 (61,9%)	19 (76,0%)	16 (72,7%)	114 (64,8%)
Общее количество больных, прервавших терапию по любой причине	9 (40,9%)	9 (39,1%)	8 (38,1%)	6 (30,0%)	10 (45,5%)	8 (38,1%)	6 (24,0%)	6 (27,3%)	62 (35,2%)
Прервавшие терапию из-за недостаточной эффективности	3 (13,6%)	2 (8,7%)	5 (23,8%)	3 (15,0%)	3 (13,6%)	2 (9,5%)	2 (8,0%)	1 (4,6%)	21 (11,9%)* (33,9%)**
Прервавшие терапию вследствие побочных эффектов	4 (18,2%)	5 (21,7%)	3 (14,3%)	2 (10,0%)	6 (27,3%)	6 (28,6%)	1 (4,0%)	2 (9,2%)	29 (16,5%)* (46,8%)**
Прервавшие терапию по другим причинам (в том числе отзыв информированного согласия)	2 (9,1%)	2 (8,7%)	0	1 (5,0%)	1 (4,6%)	0	3 (12,0%)	3 (13,8%)	12 (6,8%)* (19,3%)**

Примечания: Рис – рисперидон; Гал – галоперидол; Ола – оланзапин; Квт – кветиапин; Зип – зипрасидон; Гал+Лит – галоперидол+литий; Лит – литий; ВН – вальпроат натрия; * – доля пациентов по отношению к общему числу больных, включенных в исследование; ** – доля пациентов по отношению к общему количеству больных, прервавших терапию по любой причине.

Распределение больных в терапевтических группах по диагностическим и синдромальным категориям

	Рис	Ола	Квт	Зип	Гал	Гал+Лит	Лит	ВН
Шизоаффективное расстройство	8 (36,4%)	6 (26,1%)	4 (19,1%)	5 (25,0%)	9 (40,9%)	9 (42,9%)	5 (20,0%)	7 (31,8%)
БАР I типа	14 (63,6%)	17 (73,9%)	17 (80,9%)	18 (75,0%)	13 (59,1%)	12 (57,1%)	20 (80,0%)	15 (68,2%)
Тип мании:	12 (54,5%)	16 (69,6%)	11 (52,4%)	10 (50,0%)	9 (40,9%)	5 (23,8%)	12 (48,0%)	11 (50,0%)
эйфорическая	2 (9,1%)	0	5 (23,8%)	1 (5,0%)	9 (40,9%)	5 (23,8%)	8 (32,0%)	7 (31,8%)
дисфорическая	8 (36,4%)	7 (30,4%)	5 (23,8%)	9 (45,0%)	4 (18,2%)	11 (52,4%)	5 (20,0%)	4 (18,2%)
МС со смешанными чертами	10 (45,5%)	8 (34,8%)	5 (23,8%)	7 (35,0%)	14 (63,6%)	10 (47,6%)	10 (40,0%)	7 (31,8%)
Маниакальное состояние с психотической симптоматикой								

Примечания: Рис – рисперидон; Гал – галоперидол; Ола – оланзапин; Квт – кветиапин; Зип – ziprasidon; Гал+Лит – галоперидол+литий; Лит – литий; ВН – вальпроат натрия.

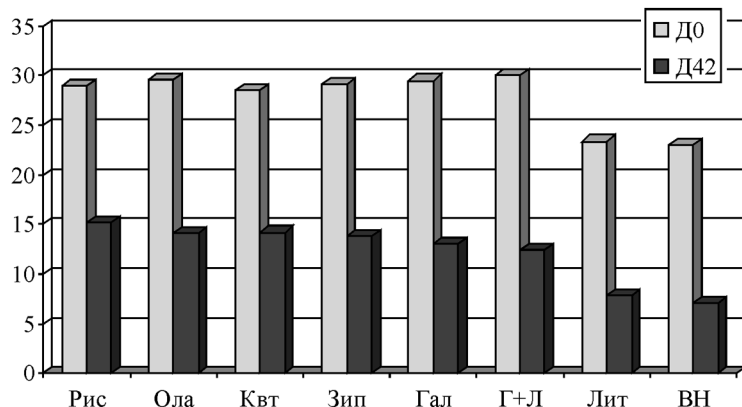


Рис. 1. Динамика среднего балла по шкале YMRS

Примечания: Рис – рисперидон; Гал – галоперидол; Ола – оланзапин; Квт – кветиапин; Зип – ziprasidon; Г+Л – галоперидол+литий; Лит – литий; ВН – вальпроат натрия.

Во всех группах отмечалась статистически значимая редукция симптоматики к 42 дню лечения по шкале YMRS по сравнению с фоном (Д0), причем начало действия препарата статистически достоверно выявлялось с 4 дня, кроме группы кветиапина ($p=0,09$), лития ($p=0,12$), вальпроата ($p=0,07$). Статистически достоверные различия этих групп по сравнению с фоном были достигнуты к 7 дню лечения. Статистических различий в динамике редукции симптоматики по шкале YMRS между группами выявлено не было.

Для оценки глобальной клинической эффективности различных видов терапии МС проводилась повизитная оценка числа респондеров с 50% редук-

цией суммарного балла по шкале YMRS. Анализ динамики роста числа респондеров показывает, что первые больные с клинически значимым терапевтическим эффектом наблюдались уже на первой неделе терапии в группах оланзапина, галоперидола, ziprasidona, галоперидола и лития (табл. 4).

При анализе числа респондеров по визитам были выявлены статистически значимые различия: группа оланзапина, группа галоперидола и группа галоперидол+литий на визите Д14 превосходили группу лития. На остальных визитах статистических различий выявлено не было. К концу исследования (Д42) относительно большее количество респондеров было в группе ziprasidona – 70%, в остальных группах процент респондеров был примерно одинаков от 57% до

68%, статистические различия не значимы. При анализе больных, достигших критериев ремиссии, было зафиксировано большее число респондеров в группах: оланзапина – 12 пациентов (52,2%), кветиапина – 12 (57,1%), галоперидол+литий – 11 (52,4%). Первые две терапевтические группы статистически достоверно превышали группу галоперидола, в которой наблюдалось 3 пациента (13,6%) ($p=0,049$, $p=0,036$ соответственно), а различия между группой галоперидола и группой галоперидол+литий находятся на грани статистической значимости $p=0,0515$ (рис. 2). Данный показатель может объясняться тем, что к 6-й неделе терапии в группе галоперидола увеличивалась депрессивная

Таблица 4

Число респондеров в зависимости от сроков терапии с 50% редукцией симптоматики по шкале YMRS (LOCF анализ)

	Рис	Ола	Квт	Зип	Гал	Гал+Лит	Лит	ВН
Всего пациентов	22	23	21	20	22	21	25	22
Д4	0	0	0	0	0	0	0	0
Д7	0	2 (8,7%)	0	1 (5,0%)	3 (13,6%)	3 (14,2%)	0	0
Д14	5 (22,7%)	9 (39,1%)	5 (23,8%)	4 (20,0%)	7 (31,8%)	8 (38,1%)	1 (4,0%)	2 (9,1%)
Д28	10 (45,5%)	12 (52,2%)	8 (38,1%)	11 (55,0%)	11 (52,4%)	10 (47,6%)	14 (53,9%)	13 (52,0%)
Д42	13 (59,1%)	14 (60,9%)	12 (57,2%)	14 (70,0%)	12 (57,1%)	13 (61,9%)	13 (52,0%)	12 (54,5%)

Примечания: Рис – рисперидон; Гал – галоперидол; Ола – оланзапин; Квт – кветиапин; Зип – ziprasidon; Гал+Лит – галоперидол+литий; Лит – литий; ВН – вальпроат натрия.

Рис. 2. Число пациентов (%), достигших критериев ремиссии ($YMRS \geq 8$, $MADRS \geq 8$) к 6-й неделе терапии
Примечания: Рис – рисперидон; Гал – галоперидол; Ола – оланзапин; Квт – кветиапин; Зип – зипрасидон; Г+Л – галоперидол+литий; Лит – литий; ВН – вальпроат натрия.

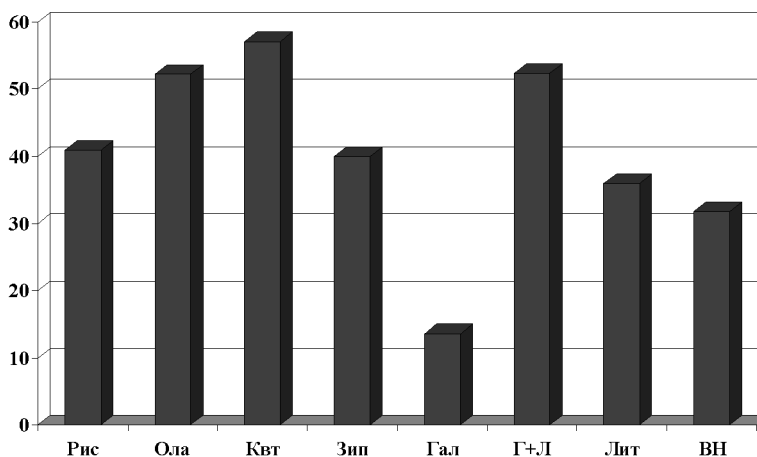
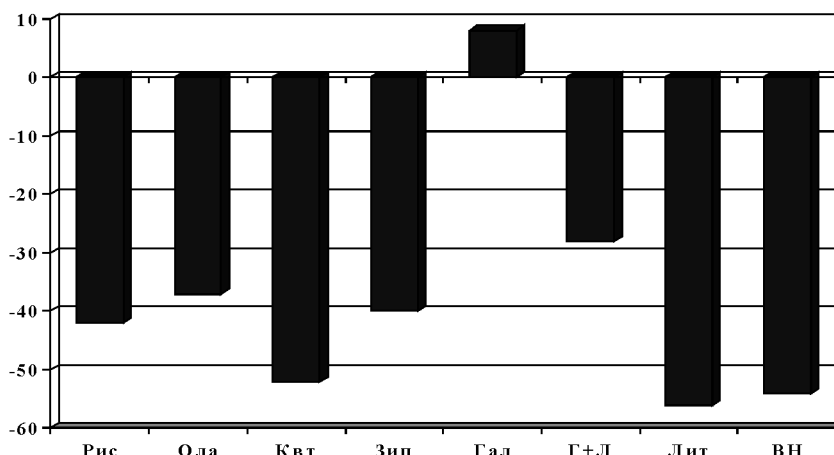


Рис. 3. Динамика (%) среднего балла шкалы MADRS к 6-й неделе терапии

Примечания: Рис – рисперидон; Гал – галоперидол; Ола – оланзапин; Квт – кветиапин; Зип – зипрасидон; Г+Л – галоперидол+литий; Лит – литий; ВН – вальпроат натрия.



симптоматика, что наглядно продемонстрировал анализ динамики шкалы MADRS (рис. 3).

Учитывая равные возможности в купировании острой маниакальной симптоматики всех изученных препаратов, мы сравнили их эффективность в зависимости от клинического варианта МС: эйфорический, дисфорический, МС со смешанными чертами. Анализируя терапевтический ответ исследуемых лекарственных средств, следует отметить, что количество респондеров при эйфорическом типе МС было значительным во всех группах. При дисфорическом типе МС наиболее эффективным оказался вальпроат натрия (57,1% респондеров). В группах галоперидола, кветиапина и лития отмеча-

лась наименьшая эффективность. Данные по группам рисперидона, оланзапина и зипрасидона требуют уточнения, так как было небольшое число наблюдений с гневливой манией. При МС со смешанными чертами наиболее эффективными были кветиапин и галоперидол+литий (табл. 5).

Безопасность. Из-за непереносимости получаемой терапии в группе комбинированной терапии галоперидолом и литием досрочно завершили исследование 6 пациентов (28,6%), в группе галоперидола – 6 (27,3%), в группе оланзапина – 5 (21,7%), в группе рисперидона – 4 (18,2%), в группе кветиапина – 3 (14,3%), в группе лития – 3 (12%), в группе зипрасидона – 2 (10%), в группе вальпро-

Таблица 5

Число респондеров в зависимости от клинического варианта маниакального синдрома

Маниакальный синдром	Рис	Ола	Квт	Зип	Гал	Гал+Лит	Лит	ВН
Эйфорический	12	16	11	10	9	5	12	11
Респондеры	10 (83,3%)	12 (75,0%)	7 (63,6%)	9 (90,0%)	9 (100,0%)	5 (100,0%)	12 (100,0%)	7 (63,6%)
Дисфорический	2	0	5	1	9	5	8	7
Респондеры	1 (50,0%)	0 (0%)	1 (20,0%)	1 (100,0%)	3 (33,3%)	2 (40,0%)	0 (0%)	4 (57,1%)
МС со смешанными чертами	8	7	5	9	4	11	5	4
Респондеры	2 (25,0%)	2 (28,6%)	4 (80,0%)	4 (44,4%)	0 (0%)	6 (54,6%)	1 (20,0%)	1 (25,0%)

Примечания: Рис – рисперидон; Гал – галоперидол; Ола – оланзапин; Квт – кветиапин; Зип – зипрасидон; Гал+Лит – галоперидол+литий; Лит – литий; ВН – вальпроат натрия.

Частота побочных эффектов

	Рис	Ола	Квт	Зип	Гал	Гал+Лит	Лит	ВН
Хотя бы 1 побочный эффект	14 (59,1%)	15 (65,2%)	10 (47,6%)	11 (55,0%)	16 (72,7%)	17 (81,0%)	12 (48,0%)	10 (45,5%)
Нервная система (ЭПС, нарушение сна, избыточная седация)	5 (22,7%)	9 (39,1%)	5 (23,8%)	8 (40,0%)	10 (45,5%)	11 (52,3%)	4 (16,0%)	4 (18,2%)
Сердечно-сосудистая система (гипер-, гипотензия, ортостатические нарушения, аритмии)	-	4 (17,3%)	-	-	3 (13,6%)	5 (23,8%)	-	-
Пищеварительная система (тошнота, запор)	-	-	-	2 (10,0%)	-	-	5 (20,0%)	3 (13,6%)
Вес, кг (>7%)	3 (13,6%)	5 (21,7%)	-	-	-	-	-	-

Примечания: Рис – рисперидон; Гал – галоперидол; Ола – оланзапин; Квт – кветиапин; Зип – ziprasidon; Гал+Лит – галоперидол+литий; Лит – литий; ВН – вальпроат натрия.

ата – 2 (9,2%). Частота выявленных побочных эффектов в процессе терапии представлена в табл. 6.

Среди пациентов, принимавших исследуемый препарат, большинство на исходном визите имели общий балл по шкале SAS менее 3, что свидетельствует об отсутствии у них клинически значимой экстрапирамидной симптоматики (ЭПС). В течение 6 недель терапии экстрапирамидная симптоматика статистически достоверно усиливалась в группе галоперидола и группе галоперидола и лития. Кроме того, у 3 (13,6%) больных, получавших рисперидон и у 5 (21,7%) – оланзапин, наблюдалось увеличение веса (>7% от начального). По этой причине 2 пациента из группы оланзапина прекратили прием лекарства досрочно. Изменения клинических лабораторных тестов были минимальны и не приводили к преждевременному исключению из исследования.

Дискуссия

Результаты, полученные в отношении действия сравниваемых препаратов на маниакальную симптоматику, согласуются с данными других авторов. В этом открытом, рандомизированном, сравнительном исследовании маниакальная симптоматика одинаково эффективно купировалась при всех вариантах терапии. Уже к концу первой недели наблюдались пациенты, отвечающие на терапию, на визите Д14 уже во всех группах были респондеры, а к Д28 это число возросло до 55%, что позволяет сделать вывод об эффективности данных препаратов при купировании маниакальной симптоматики. Важным вариантом оценки эффективности проводимой фармакотерапии является достижение ремиссии, с чем связывают более длительную стабильность состояния (снижение риска раннего рецидива), возвращение к прежнему уровню социальной адаптации и профессионального функционирования с сохранением высокого уровня качества жизни больных. Классический антиманиакальный нейролептик галоперидол, наряду с другими видами терапии, эффективно купировал маниакальную симптоматику, но обнаружил депрессогенное действие. При этом у двух пациентов в этой терапевтической группе была отмечена инверсия фазы.

Неврологическая переносимость – ключевое различие между типичными и атипичными нейролептиками. В группах галоперидола и галоперидола+лития статистически достоверно более часто развивались ЭПС по сравнению с другими группами. Так, хотя бы один побочный эффект был отмечен у 73% пациентов в группе галоперидола и в 81% – в группе галоперидола и лития. В группах же оланзапина, галоперидола, галоперидола+лития было большее число пациентов с жалобами со стороны сердечно-сосудистой системы. Диспепсические жалобы были более часты при терапии вальпроатом, литием и ziprasидоном, а увеличение веса – при использовании рисперидона и оланзапина, что повлекло за собой исключение из исследования 2 пациентов в группе оланзапина.

Анализ действия препаратов на различные клинические варианты МС показал, что при эйфорической, «веселой» мании все они имели достаточно высокую эффективность, а в группах галоперидола, лития и галоперидола+лития был достигнут максимальный эффект. При «дисфорическом» варианте МС (гневливой мании) наиболее эффективным препаратом оказался вальпроат натрия. При МС со смешанными чертами наибольший эффект оказывал кветиапин и комбинация галоперидола с литием.

В нашем исследовании комбинированная терапия галоперидолом и литием продемонстрировала хорошую эффективность купирования МС, показав скорость наступления эффекта, схожую с монотерапией атипичными антипсихотиками и классическим нейролептиком. Более того, при достижении критериев ремиссии данная терапевтическая группа статистически достоверно превосходила монотерапию галоперидолом. При совместном назначении нейролептика и нормотимика не было зафиксировано инверсий фазы. Сходные данные были получены в исследовании, где сравнивалось применение сочетанной терапии галоперидолом и нормотимиком, рисперидоном и нормотимиком, а также монотерапия литием или вальпроатом. Однако экстрапирамидные побочные эффекты наблюдались чаще при применении галоперидола, чем рисперидона [22].

В задачи нашего исследования не входило изучение эффективности сочетанной терапии современными атипичными антипсихотиками с нормотимиками, которая может оказаться наиболее результа-

тивной и адекватной, особенно если учитывать, что многие больные нуждаются и находятся на длительной профилактической терапии нормотимиками. В последние годы был проведен ряд работ, демонстрирующих преимущество комбинированной терапии атипичными антипсихотиками и нормотимиками. В исследовании E.Vieta [33] было показано, что применение рисперидона с литием или вальпроатом приводило к более быстрой редукции маниакальной симптоматики, чем применение нормотимика с плацебо. В двух других двойных слепых рандомизированных исследованиях [23, 38] было показано преимущество комбинированной терапии кветиапином и нормотимиком. В работе M.Tohen [30] пациентам, достигшим частичного ответа при монотерапии литием или вальпроатом, добавлялся оланзапин или плацебо. В группе оланзапина с нормотимиком наблюдался более быстрый и выраженный антиманиакальный эффект. Такие же результаты были получены при одновременной терапии оланзапином и вальпроатом смешанных

маниакальных состояний [10]. При сравнении сочетанной терапии зипрасидоном с литием и плацебо с монотерапией литием к 4-му дню в первой группе была достигнута более значительная редукция маниакальной симптоматики [36].

Таким образом, современные АА примерно сопоставимы между собой, а также с классическими нейрорептиками по силе антиманиакального действия. У половины больных, получавших антипсихотики второй генерации, наблюдалась редукция маниакальной симптоматики по шкале YMRS более чем на 50% после 3 недель терапии без усиления депрессивной симптоматики, а к 6-й неделе свыше 40% соответствовали критериям ремиссии. Учитывая их лучшую неврологическую переносимость, отсутствие депрессогенного действия, высокую эффективность при смешанных состояниях, АА в виде монотерапии или в комбинации с нормотимическими средствами могут быть рекомендованы в качестве препаратов первого выбора при купировании МС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мосолов С.Н. Дифференцированная терапия маниакальных, маниакально-бредовых и маниакально-гемифренильных состояний при эндогенных психозах: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1983. 239 с.
2. Мосолов С.Н., Кузавкова М.В., Беленькая Д.В., Шафаренко А.А. Эффективность и безопасность применения атипичных антипсихотиков при лечении маниакальных состояний (обзор доказательных рандомизированных клинических исследований) // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т. 19, № 1. С. 95–102.
3. Ahlfors U., Baastrup P., Dencker S. Neuroleptic-induced extrapyramidal side effects in bipolar and schizophrenic patients // Acta Psychiatr. Scand. 1981. Vol. 64, N 3. P. 226–237.
4. Angst J. Bipolar disorder – a seriously underestimated health burden // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2004. Vol. 254. P. 59–60.
5. Angst J. Do many patients with depression suffer from bipolar disorder? // Can. J. Psychiatry. 2006. Vol. 51. P. 3–5.
6. Bowden C., Grunze H., Mullen J. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder // J. Clin. Psychiatry. 2005. Vol. 66. P. 111–121.
7. 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.
8. Chou J., Zito J., Vitral J. et al. Neuroleptics in acute mania: pharmacoeconomic study // Ann. Pharmacother. 1996. Vol. 30. P. 1396–1398.
9. Hirschfeld R., Keck P., Kramer M., Grossman F. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy. A 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // Bipolar Dis. 2003. Vol. 5, Suppl. 1. P. 36.
10. Houston J., Tohen M., Degenhardt E. et al. Olanzapine-divalproex combination versus divalproex monotherapy in the treatment of bipolar mixed episodes: a double-blind, placebo-controlled study // J. Clin. Psychiatry. 2009. Vol. 70. P. 1540–1547.
11. Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press, 1990. P. 369–596.
12. Grunze H., Vieta E. et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: Update 2009 on the treatment of acute mania // World J. Biol. Psychiatry. 2009. Vol. 10, N 2. P. 85–116.
13. Kane J., Barrett E., Casey D. et al. Metabolic effects of treatment with atypical antipsychotics // J. Clin. Psychiatry. 2004. Vol. 65. P. 1447–1455.
14. Kasper S., Agren H., Bourgeois M. et al. The BEAM panel. Clinical overview – Module 2: Recognizing bipolar disorder. Macclesfield, UK: Complete Medical Communications (CMC), 2002.
15. McIntyre R., 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.
16. Meltzer H. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of bipolar affective disorder. Poster presentation, XXIst C.I.N.P. Congress, 1998, Glasgow, UK.
17. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // Br. J. Psychiatry. 1979. Vol. 134. P. 382–389.
18. 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. P. 311–312. Abs P. 17.
19. Niufan G., Tohen M., Qiuqing A. et al. Olanzapine versus lithium in the acute treatment of bipolar mania: a double-blind, randomized, controlled trial // J. Affect. Disord. 2008. Vol. 105. P. 101–108.
20. Perlis R., Baker R., Zarate C. et al. Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed states in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial // J. Clin. Psychiatry. 2006. Vol. 67. P. 1747–1753.
21. Runge C., Grunze H. Jährliche Krankheitskosten bipolarer Störungen in Deutschland // Nervenarzt. 2004. Bd. 75. S. 896–903.
22. 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.
23. Sachs G., Chengappa K., Suppes T. et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Bipolar Dis. 2004. Vol. 6. P. 213–223.
24. Scherk H., Pajonk F., Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Arch. Gen. Psychiatry. 2007. Vol. 64. P. 442–455.
25. Segal J., Berk M., Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial // Clin. Neuropharmacol. 1998. Vol. 21. P. 176–180.
26. Simpson G., Angus J. A rating scale for extrapyramidal side effects // Acta. Psychiatr. Scand. 1970. Vol. 212, N 1. P. 11–19.
27. Smulevich A., 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.
28. Spearing M., Post R., Leverich G. et al. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP // Psychiatry Res. 1997. Vol. 73. P. 159–171.
29. Tohen M., Zhang F., Keck P.E. et al. Olanzapine versus haloperidol in schizoaffective disorder, bipolar type // J. Affect. Disord. 2001. Vol. 67. P. 133–140.
30. 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.
31. Tohen M., Goldberg J., Gonzalez-Pinto Arrillaga A. et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treat-

ment of acute mania // Arch. Gen. Psychiatry. 2003. Vol. 60. P. 1218–1226.

32. Vieta E., Corbella B., Benabarre A. et al. Treatment of mixed mania with adjunctive risperidone // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2000. Vol. 3, N 7, Suppl. 1. P. 143.

33. Vieta E., Herraiz M., Parramon G. et al. Risperidone in the treatment of mania: efficacy and safety results from a large, multicentre, open study in Spain // J. Affect. Dis. 2002. Vol. 72. P. 15–19.

34. Vieta E., Ramey T., Keller D. et al. Ziprasidone in the treatment of acute mania: a 12-week, placebo-controlled, haloperidol-referenced study // J. Psychopharmacol. 2010. Vol. 24. P. 547–558.

35. Warrington L., Lombardo I., Loebel A., Ice K. Ziprasidone for the treatment of acute manic or mixed episodes associated with bipolar disorder // CNS Drugs. 2007. Vol. 21. P. 835–849.

36. Weisler R., Dunn J., English P. Ziprasidone in adjunctive treatment of

acute bipolar mania: a randomized, double-blind placebo-controlled trial // Program and abstracts of the 16th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology; September 20–24, 2003; Prague, Czech Republic.

37. Woods S. The economic burden of bipolar disease // J. Clin. Psychiatry. 2000. Vol. 61, Suppl. 13. P. 38–41.

38. 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.

39. 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.

40. Zimmerman M., Ruggero C., Chelminski I., Young D. Is bipolar disorder overdiagnosed? // J. Clin. Psychiatry. 2008. Vol. 69. P. 935–940.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ АТИПИЧНЫХ АНТИПСИХОТИКОВ ПРИ КУПИРОВАНИИ МАНИАКАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ В РАМКАХ ШИЗОАФФЕКТИВНОГО И БИПОЛЯРНОГО РАССТРОЙСТВ

А. А. Шафаренко, С. Г. Капилетти, С. Н. Мосолов

Целью проведенного исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения атипичных антипсихотиков при купировании острых маниакальных состояний в рамках шизоаффективного и биполярного расстройств. В открытое, рандомизированное, сравнительное исследование было включено 176 пациентов с маниакальной симптоматикой в возрасте от 18 до 65 лет и суммарным баллом по шкале YMRS > 20. Пациенты были разделены на группы и получали монотерапию рисперидоном (РИС) в средней дозе $5,3 \pm 0,9$ мг/сут, оланзапином (ОЛА) – $16,7 \pm 6,3$ мг/сут, кветиапином (КВТ) – $638,1 \pm 135,9$ мг/сут, ziprasidone (ЗИП) – $133 \pm 16,3$ мг/сут, галоперидолом (ГАЛ) – $22,3 \pm 5,9$ мг/сут, комбинированную терапию галоперидолом и литием (ГАЛ+ЛИТ) – $20,2 \pm 5,9$ мг/сут и $733,3 \pm 123,8$ мг/сут, литием (ЛИТ) – $999,96 \pm 249,1$ мг/сут, вальпроатом натрия (ВН) – $1549,5 \pm 351,7$ мг/сут в течение 6 недель. Оценка клинической эффективности и переносимости проводилась с использованием шкалы YMRS, CGI-BP, MADRS, SAS. Результаты проведенного исследования демонстрируют выраженную статистически достоверную редукцию симптоматики по шкале YMRS по сравнению с фоном ($p < 0,001$). Процент редукции среднего балла по

шкале YMRS составил 58,5% в группе ГАЛ+ЛИТ, ГАЛ – 55,9%, ОЛА – 54,4%, ЛИТ – 53,5%, ЗИП – 52,5%, ВН – 51,9%, КВТ – 51,2%, РИС – 49,3%. Число респондеров (50% редукция по шкале YMRS) к 42 дню в группе ЗИП составило 70%, ГАЛ+ЛИТ – 61,9%, ОЛА – 60,9%, РИС – 59,1%, КВТ – 57,2%, ГАЛ – 57,1%, ВН – 54,5%, ЛИТ – 52%. Из-за низкой терапевтической эффективности и возникновения нежелательных явлений (НЯ) выбыло из исследования 35,2% больных в группе ГАЛ+ЛИТ, 45,5% в группе ГАЛ, 40,9% – РИС, 39,1% – ОЛА, 38,1% – КВТ, 30% – ЗИП, 27,3% – ВН, 24% – ЛИТ. В группах ГАЛ+ЛИТ и ГАЛ преобладали экстрапирамидные расстройства (52,3% и 45,5% соответственно), в группе ОЛА и РИС – повышение массы тела более чем на 7% (21,7% и 13,6%), в группах КВТ, ЗИП, ЛИТ, ВН НЯ были нетяжелыми и не требовали изменения терапии. Выявленные особенности терапевтического действия позволяют осуществить дифференцированный подход к назначению препаратов при лечении маниакальных состояний.

Ключевые слова: мания, маниакальные состояния, биполярное аффективное расстройство, шизоаффективное расстройство, атипичные антипсихотики.

COMPARATIVE EFFICACY AND TOLERABILITY OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS IN THE TREATMENT OF MANIC CONDITIONS WITHIN FRAMEWORK OF SCHIZOAFFECTIVE AND BIPOLAR DISORDERS

A. A. Shafarenko, S. G. Kapiletti, S. N. Mosolov

The goal of this investigation was evaluation of efficacy and tolerability of atypical antipsychotics in the treatment of acute manic conditions within framework of schizoaffective and bipolar disorders. The material for this open randomized comparative investigation were 176 patients with manic symptoms, aged 18 to 65 years, with a total score on the YMRS scale > 20. The patients were divided into groups and received, respectively, monotherapy with risperidone (RIS) with average dose 5.3 ± 0.9 mg/day, olanzapine (OLA) with 16.7 ± 6.3 mg/day, quetiapine (QT) with 638.1 ± 135.9 mg/day, ziprasidone (ZIP) with 133 ± 16.3 mg/day, haloperidol (HAL) with 22.3 ± 5.9 mg/day, or combined treatment with haloperidol and lithium (HAL+LIT): 20.2 ± 5.9 mg/day and 733.3 ± 123.8 mg/day, lithium (LIT) with 999.96 ± 249.1 mg/day and sodium valproate (SV) with average dose 1549.5 ± 351.7 mg/day in the course of 6 weeks. Clinical efficacy and tolerability were measured by means of the scales YMRS, CGI-BP, MADRS and SAS. The results of investigation showed an obvious significant reduction of symptoms on the YMRS, in comparison with baseline values ($p < 0.001$). On the Young Scale, the average score decreased in

HAL+LIT group by 58.5%, in HAL by 55.9%, OLA by 54.4%, LIT by 53.5%, ZIP by 52.5%, SV by 51.9%, QT by 51.2% and RIS by 49.3%. The number of responders (50% reduction of symptoms on the Young Scale) by day 42 in group ZIP was 70%, HAL+LIT – 61.9%, OLA – 60.9%, RIS – 59.1%, QT – 57.2%, HAL – 57.1%, SV – 54.5% and LIT – 52%. Because of poor therapeutic progress and adverse effects, a numbers of patients dropped out, specifically, 35.2% on HAL+LIT, 45.5% on HAL, 40.9% on RIS, 39.1% on OLA, 38.1% on QT, 30% on ZIP, 27.3% on SV, and 24% on LIT. Extrapyramidal disorders prevailed in groups HAL+LIT and HAL (respectively 52.3% and 45.5%), in groups OLA and RIS increase of body weight by more than 7% was respectively 21.7% and 13.6%, while in QT, ZIP, LIT and SV groups the adverse effects were not severe and did not require changes in treatment. The findings concerning therapeutic effects of the medication studied contribute to a more differential approach to prescription of medication for treatment of manic conditions.

Key words: mania, manic conditions, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, atypical antipsychotics.

Шафаренко Алексей Александрович – младший научный сотрудник отдела терапии психических заболеваний ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России

Капилетти Софья Гариевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела терапии психических заболеваний ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России

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