

УДК 616.895.8–085:615.214

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ВАЛЬПРОАТА НАТРИЯ, ЛАМОТРИДЖИНА И ТОПИРАМАТА ПРИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БИПОЛЯРНОГО И ШИЗОАФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВ

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

ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России

Диагностика и терапия биполярного расстройства (БАР) и фазнопротекающих психозов в последние годы является одной из наиболее широко обсуждаемых проблем в психиатрии. По данным различных эпидемиологических исследований, распространенность биполярного расстройства составляет от 0,2 до 1,5% [24]. Считается, что столь значительный разброс показателей распространенности связан с имеющимися диагностическими трудностями в отношении этого заболевания, а именно – поздней выявляемостью и ошибочной диагностикой, которые не только лишают больных необходимой лечебной помощи, но и влекут за собой назначение неадекватных курсов терапии с длительным использованием нейролептиков и антидепрессантов. Это ускоряет социальную дезадаптацию и инвалидизацию пациентов.

Наиболее структурированные критерии для диагностики данного расстройства предлагаются в DSM-IV [15], где делается акцент на выраженности и диагностике маниакальных симптомов. Так, выделяются биполярное расстройство первого (БАР-I) и второго (БАР-II) типов. БАР-I определяется наличием развернутых маниакальных и, как правило, депрессивных эпизодов. БАР-II характеризуется эпизодами гипомании и развернутой депрессии.

В настоящее время не существует «идеального» лекарственного средства, которое в условиях монотерапии могло бы обеспечить все необходимые при БАР клинические эффекты. В частности, считается, что вальпроат натрия в большей степени предотвращает развитие маниакальных фаз по сравнению с депрессивными [1–5, 12]. Ламотриджин, близкий по нормотимическому спектру к карбамазепину, проявляет действие в отношении фаз обоих полюсов, хотя в отношении депрессий оно более выражено, чем в отношении маний [6–8, 11, 24]. В отношении профилактических свойств топирамата, несмотря на проведенные исследования, нет однозначного мнения, хотя считается, что он активен в

отношении фаз обоих полюсов [9, 13, 18, 21]. Предыдущие исследования топирамата показали, что он эффективен при купирующей терапии тяжелых резистентных маниакальных состояний в качестве дополнения к литию, карбамазепину, вальпроату или атипичному антипсихотику [10, 17, 21, 23]. Эти литературные данные являются недостаточными для понимания особенностей его клинического действия и определения места в ряду нормотимических средств в профилактической терапии фазнопротекающих психозов.

Таким образом, представляется актуальным сравнительное исследование эффективности и переносимости при профилактической терапии вальпроатом натрия, ламотриджином и топираматом у больных биполярным и шизоаффективным расстройствами.

Материал и методы

В исследование включались амбулаторные и стационарные больные в возрасте от 18 до 65 лет, давшие добровольное согласие на участие в исследовании с диагнозом по МКБ-10: биполярное расстройство (F31) и шизоаффективное расстройство (F25.0).

Больные открытым методом в соответствии с показаниями к назначению, существующими в современной литературе, были распределены в три терапевтические группы, в которых в течение года применялась монотерапия вальпроатом натрия, ламотриджином или топираматом.

Исследуемые препараты назначались в период очередного эпизода или в ремиссии. В первой группе терапия вальпроатом натрия проводилась под контролем концентрации препарата в крови. Начальная доза рассчитывалась исходя из 20 мг на 1 кг веса. Концентрация вальпроата составляла от 70 до 125 мкг/мл, и коррекция дозы осуществлялась шагом по 250–500 мг в сутки. Во второй группе начальная доза ламотриджина составляла 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель и увеличивалась до

200 мг в сутки, при недостаточной эффективности терапии – до 400 мг в сутки. В третьей группе начальная профилактическая доза топирамата составляла 25 мг 1 раз в сутки в течение 1-й недели и увеличивалась до 200 мг в сутки, а при недостаточной эффективности терапии – до 600 мг в сутки.

В исследовании допускалось временное назначение снотворных средств для коррекции расстройств сна и анксиолитиков (за исключением алпразолама) при симптомах тревоги. При купировании текущей депрессивной симптоматики в схему терапии включались антидепрессанты. В период маниакальной фазы при наличии выраженного психомоторного возбуждения или при бредовой мании, а также при шизоаффективных приступах в схему терапии могли добавляться антипсихотические препараты.

Основным критерием эффективности была оценка по трехбалльной врачебной шкале глобальной профилактической эффективности, которая позволяет учитывать все виды редукции аффективной симптоматики (продолжительность, количество и тяжесть эпизодов). Оценка проводилась ежемесячно в контрольном (до назначения профилактического средства) и лечебном (профилактическом) периодах, равных по длительности. Ответ на терапию по данной шкале подразделялся на: 1) значительный эффект, полные респондеры – значительное (более чем на 75%) сокращение суммарной длительности аффективной симптоматики и/или переход течения болезни на субклинический уровень; 2) частичные респондеры – сокращение суммарной длительности и выраженности аффективных эпизодов от 50% до 75%; 3) нон-респондеры – сокращение суммарной длительности и выраженности аффективной симптоматики менее чем на 50% и/или увеличение степени тяжести течения аффективного расстройства. При оценке профилактического эффекта сравнивалась длительность аффективной симптоматики в лечебном и контрольном периодах с определением их доли в процентах, а также число перенесенных аффективных или аффективно-бредовых эпизодов за время наблюдения. Для исключения влияния на профилактическую эффективность выраженности фазовых проявлений, сравнительная оценка проводилась, начиная с 9-й недели терапии, после становления ремиссии и редукции актуальной депрессивной или маниакальной симптоматики. Именно с 9-й недели терапии отмечалась сопоставимость групп по всем подшкалам CGI-BP-S.

Состояние больных в процессе профилактической терапии оценивалось с помощью шкал Общего Клинического Впечатления – тяжести (CGI-BP-S) [20], мании Янга (YMRS) [25], Монтгомери-Асберга для оценки депрессии (MADRS) [19], Глобального функционирования (GAF) [15], а также короткой версии опросника ВОЗ (WHOQOL-BREF) [22]. Оценка динамики по данным показателям проводилась на момент включения (фон), а также

на 1, 5, 7, 9, 25, 52 неделях терапии. Анализ эффективности был проведен с использованием СО-анализа (учет пациентов, закончивших исследование).

Безопасность препаратов и побочные эффекты оценивались посредством регистрации всех неблагоприятных явлений, возникших в ходе исследования, а также с помощью Шкалы оценки побочного действия (UKU) [16]. Для учета всех возникших в исследовании побочных явлений был применен LOCF-анализ.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica версия 6.0. Терапевтические группы сравнивались между собой с помощью теста Манна-Уитни. Тест Вилкоксона применялся для сравнения показателей одной группы до начала терапии и по результатам терапии в исследовании. ANOVA по Краскелу-Уоллису использовалась для сравнения показателей веса в исследовании. Для оценки параметра прерывания терапии использовался метод Каплана-Мейера с применением F-критерия Кокса.

В группе, получавшей вальпроат натрия, было 11 мужчин и 18 женщин, средний возраст составил $40,9 \pm 12,8$ года, средняя длительность заболевания – $14,8 \pm 9,7$ лет. Количество больных, страдающих БАР, составило 24 (82,8%), а шизоаффективным расстройством – 5 (17,2%). В группе ламотриджина количество мужчин и женщин было 12 и 19 соответственно. Средний возраст – $4,5 \pm 12,8$, средняя длительность заболевания – $1,7 \pm 9$. Число пациентов с БАР – 25 (80,6%), шизоаффективным расстройством – 6 (19,4%). В группе топирамата мужчин было 11, а женщин – 19. Средний возраст был равен $7,8 \pm 1,0$, средняя длительность заболевания – $1,9 \pm 9,5$ лет. Диагноз БАР был у 18 (60,0%) пациентов, шизоаффективного расстройства – у 12 (40%). Статистически значимых различий по основным демографическим характеристикам между группами не отмечалось. Подробные клинико-демографические характеристики представлены в табл. 1.

В контрольном периоде в группе вальпроата натрия 8 больных (27,6%) получали карбонат лития, 5 пациентов (17,2%) – карбамазепин. В группе ламотриджина 8 человек (25,8%) ранее принимали карбонат лития, 6 (19,4%) – карбамазепин, 4 (12,9%) – вальпроат натрия. В группе топирамата оказалось наибольшее количество больных, резистентных к предшествующей профилактической терапии. Так, 3 (10,3%) пациента получали ранее вальпроат натрия, 1 (16,7%) – карбонат лития и 5 (16,7%) – карбамазепин.

Результаты

Наибольший процент выбывших пациентов в течение всего исследования к 52-й неделе терапии наблюдался в группе больных, получавших топирамат – 13 (43,3%). В группах вальпроата и ламотриджина было примерно одинаковое количество выбывших пациентов, 8 (27,6%) и 8 (25,8%) соответственно. Средняя продолжительность терапии

Клинико-демографические характеристики больных в группах вальпроата натрия, ламотриджина и топирамата

Показатели	Вальпроат натрия	Ламотриджин	Топирамат
Общее число пациентов в группе	29	31	30
Пол: муж./жен.	11/18	12/19	11/19
Возраст (СО)	40,9±12,8	4,5±12,8	7,8±1,0
Средняя длительность заболевания (СО)	14,8±9,7	1,7±9,3	1,9±9,5
Диагноз по МКБ-10, число пациентов			
Биполярное расстройство, n (%)	24 (82,8%)	25 (80,6%)	18 (60,0%)
Шизоаффективное расстройство, n (%)	5 (17,2%)	6 (19,4%)	12 (40,0%)
Сумма баллов по шкале YMRS на 9-й неделе (СО)	0,2±0,6	0,2±0,6	1,9±6,2
Сумма баллов по шкале MADRS на 9-й неделе (СО)	1,7±3,1	4,0±8,8	3,6±7,9
Сумма баллов по шкале GAF на 9-й неделе (СО)	74,5±7,1	74,0±12,0	73,7±12,4
Сумма баллов по WHOQOL-BREF (СО) на 9-й неделе	80,0±8,8	78,0±14,0	83,1±11,0
Оценка по шкале CGI-VP общей тяжести БАР на 9-й неделе, n (%)			
Здоров	24 (82,8%)	27 (87,1%)	20 (66,7%)
Пограничное состояние	0	0	3 (10,0%)
Слабые психические нарушения	4 (13,8%)	1 (3,2%)	3 (10,0%)
Умеренные психические нарушения	0	0	0
Выраженные психические нарушения	0	1 (3,2%)	4 (13,3%)
Тяжелые психические нарушения	1 (3,4%)	2 (6,5%)	0
Крайне тяжелые психические нарушения	0	0	0

Примечания: СО – стандартное отклонение.

Число пациентов, завершивших и выбывших из исследования с анализом причин прекращения терапии

Показатели	Вальпроат натрия n (%)	Ламотриджин n (%)	Топирамат n (%)	Всего n (%)
Всего пациентов	29 (100%)	31 (100%)	30 (100%)	90 (100%)
Завершившие исследование	21 (72,4%)	23 (74,1%)	17 (56,7%)	61 (67,8%)
Общее количество больных, прервавших прием по любой причине	8 (27,6%)	8 (25,8%)	13 (43,3%)	29 (32,2%)
Больные, прервавшие прием из-за недостаточной эффективности	3 (10,3%)	3 (9,7%)	6 (20%)	12 (13,3%)
Больные, прервавшие прием из-за непереносимости	3 (10,3%)	2 (6,5%)	4 (13,3%)	9 (10,0%)
Больные, прервавшие прием по другим причинам (в том числе отзыв информированного согласия)	2 (7,0%)	3 (9,7%)	3 (10,0%)	8 (8,9%)

пациентов в исследовании в неделях в группе вальпроата натрия была равна 39,2±21,2, в группе ламотриджина – 43,2±15,7 и в группе топирамата – 34,5±21,8. Эти данные также демонстрируют преимущество ламотриджина, показывая, что пациенты, получавшие его, дольше удерживались в исследовании, а в группе топирамата, не только был наибольший процент выбывших больных, но и средние сроки участия в исследовании были значительно короче. При анализе причин прерывания терапии оказалось (табл. 2), что из-за недостаточной эффек-

тивности в группе вальпроата натрия и ламотриджина выбыли по 3 пациента, 10,3% и 9,7% соответственно, а из группы топирамата выбыло 6 (20%). По причине нежелательных явлений терапии прервали 9 (10,0%) пациентов, 3 (10,3%) – в группе вальпроата натрия, 2 (6,5%) и 4 (13,3%) – в группах ламотриджина и топирамата соответственно. Отозвали информированное согласие или выбыли из исследования по другим причинам примерно одинаковое количество больных во всех группах, в группе вальпроата натрия – 2 (7,0%), в

группе ламотриджина – 3 (9,7%) и в группе топирамата – 3 (10,0%) больных.

Для оценки глобальной эффективности профилактической терапии был использован метод Каплана-Мейера. Как видно из рис. 1, статистических различий между группами не обнаружено.

Первичное сравнение редукции аффективной симптоматики по трехбалльной врачебной шкале глобальной профилактической эффективности показало, что в группе топирамата было наименьшее число полных респондеров – 10 (58,8%) по сравнению с группой вальпроата натрия – 13 (61,9%) и группой ламотриджина – 13 (56,5%). Наибольшее число частичных респондеров наблюдалось в группе ламотриджина – 9 (39,1%), в группах вальпроата натрия и топирамата было примерно одинаковое их количество – 6 (28,6%) и 5 (29,4%). Отмечалось примерно одинаковое число пациентов с отсутствием эффекта или ухудшением состояния: в группе получавших вальпроат натрия было 2 пациента

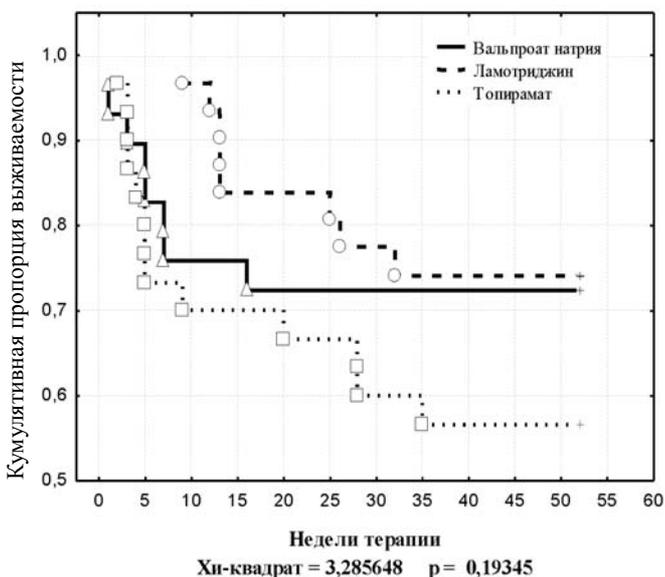


Рис. 1. Анализ выживаемости (метод Каплана-Мейера)

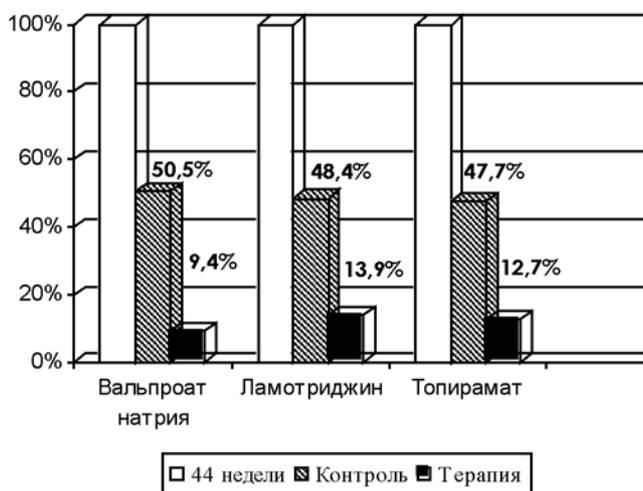


Рис. 2. Сокращение суммарной длительности аффективной симптоматики в процессе профилактической терапии антиконвульсантами

(9,5%), в группе ламотриджина – 1 (4,3%) и среди больных, получавших топирамат – 2 (11,8%). В целом, ламотриджин превосходил другие препараты по суммарному проценту полных и частичных респондеров, затем следовал вальпроат, меньше всего больных, ответивших на терапию, наблюдалось в группе топирамата. Полное подавление фаз в группе вальпроата натрия наблюдалось у 12 (57,1%) пациентов, в группе ламотриджина – у 9 (39,1%) и топирамата – у 8 (47,0%).

Сравнительный анализ влияния каждого из препаратов на отдельные показатели болезни при практически равной общей профилактической эффективности выявил ряд различий между препаратами и позволил определить особенности их клинического действия.

При этом сокращение суммарной длительности аффективной симптоматики было наиболее выражено при применении вальпроата натрия и составило 81,84% (в среднем на 126,5 дней, $p < 0,001$). Несколько меньшим оно было при применении ламотриджина – 71,4% (в среднем на 106,4 дней, $p < 0,0001$) и топирамата – 73,5% (в среднем на 108,0 дней, $p < 0,001$). Следует отметить, что статистических различий между группами по данному признаку выявлено не было (рис. 2).

Сокращение среднегодовой частоты обострений было самым выраженным при применении вальпроата натрия и составило 67,7% (в среднем на 2,1, $p < 0,0001$). Сокращение этого показателя при применении ламотриджина было 63,6% (в среднем на 2,1, $p < 0,0001$). Практически такой же была редукция числа эпизодов при применении топирамата – 63,3% (в среднем на 1,9, $p < 0,001$). Различия по данному признаку между группами не достигали статистической значимости.

Сокращение продолжительности маниакальной симптоматики в группе вальпроата натрия составило 79,0% (в среднем на 46,6 дней, $p < 0,001$), у ламотриджина – 69,3% (в среднем на 38,8 дней, $p < 0,001$). У топирамата сокращение продолжительности маниакальной симптоматики произошло на 63,8% (в среднем на 34,4 дней, $p < 0,001$). Статистически значимые различия были выявлены между вальпроатом натрия и топираматом ($p = 0,008$). Статистически значимое сокращение частоты маниакальных эпизодов наблюдалось во всех группах. Так, в группе вальпроата натрия – 60,0% (в среднем на 0,9, $p < 0,01$), в группе ламотриджина наблюдалась 41,7% редукция частоты маниакальных обострений (в среднем на 0,5, $p = 0,01$), а в группе топирамата наблюдалось сокращение числа маниакальных фаз на 54,5% (в среднем на 0,6, $p = 0,01$). Между группами вальпроата натрия и ламотриджина статистические различия достигли значимости ($p = 0,003$).

В отношении воздействия препаратов на продолжительность депрессивной симптоматики самым эффективным оказался ламотриджин – редукция составила 80,2% (в среднем на 84,9 дней, $p < 0,0001$).

Топирамат сокращал длительность депрессивной симптоматики на 73,9% (в среднем на 67,2 дней, $p < 0,0001$), а вальпроат натрия на 64,4% (в среднем на 54,9 дней, $p < 0,01$). Разница между группами вальпроата натрия и ламотриджина достигла статистической значимости ($p = 0,002$). Наибольшее уменьшение числа депрессивных эпизодов наблюдалось в группе ламотриджина – 55% (в среднем на 1,0, $p < 0,001$). В группе вальпроата натрия наблюдалась 50% редукция частоты депрессивных обострений (в среднем на 0,7, $p < 0,01$), а в группе топирамата наблюдалось наименьшее сокращение числа депрессивных фаз – 43,8% (в среднем на 0,7, $p < 0,05$). Статистической разницы между группами по данному показателю выявлено не было.

При сравнительной оценке динамики симптоматики по шкале CGI-BP-S в процессе исследования к 52-й неделе все группы имели примерно одинаковый процент пациентов без признаков маниакальной симптоматики, в группе вальпроата натрия – 89,7%, в группе ламотриджина – 90,3%, а при терапии топираматом – 93,3%. К концу исследования наибольший процент пациентов с отсутствием депрессивной симптоматики был в группе ламотриджина – 90,3%, вальпроат натрия занимал промежуточное положение – 89,7%, а в группе топирамата – наименьший (83,3%). Анализируя же, в целом, течение заболевания по CGI-BP-S, нужно отметить, что к 52-й неделе группы вальпроата натрия и ламотриджина показали практически идентичные результаты, и доля пациентов с оценкой «здоров» была 82,8% и 83,9% соответственно.

При анализе маниакальной симптоматики по шкале Янга (YMRS) статистически достоверных различий в процессе исследования выявлено не было. Однако отмечалось увеличение выраженности маниакальной симптоматики на 25-й неделе, достигшее статистической значимости по сравнению с 9-й неделей в группе ламотриджина. Это говорит о меньшей профилактической способности ламотриджина в отношении маниакальной симптоматики по сравнению с другими препаратами (табл. 3).

Статистически значимых различий между группами по шкале Монтомгери-Асберга (MADRS) в течение периода профилактической терапии не наблюдалось. Все исследуемые препараты продемонстрировали высокую профилактическую эффективность в отношении депрессивной симптоматики (табл. 4).

На 9-й неделе терапии группы были сопоставимы по уровню глобального функционирования. В дальнейшем во всех группах наблюдался примерно одинаковый уровень улучшения функционирования: 6,6% – в группе вальпроата натрия, 6,2% – в группе ламотриджина и 7,5% – в группе топирамата. На 52-й неделе терапии статистические различия между группами отсутствовали.

Во всех группах отмечалось улучшение показателей качества жизни, достигшее статистической

Таблица 3

Динамика показателей маниакальной симптоматики по YMRS в процессе терапии вальпроатом натрия, ламотриджином и топираматом

Недели терапии	Вальпроат натрия	Ламотриджин	Топирамат
	CO-анализ		
9 неделя	0,2±0,6	0,2±0,6	1,9±6,2
13 неделя	2,0±6,3	1,1±5,3	1,3±4,0
25 неделя	1,9±5,5	2,2±5,0*	0,6±1,8
37 неделя	1,1±5,2	0,9±2,9	0,5±1,7
52 неделя	0±0	0,4±1,5	1,2±4,6

Примечания: * – различия по сравнению с 9-й неделей по тесту Вилкоксона ($p < 0,05$).

Таблица 4

Динамика показателей депрессивной симптоматики по MADRS в процессе терапии вальпроатом натрия, ламотриджином и топираматом

Недели терапии	Вальпроат натрия	Ламотриджин	Топирамат
	CO-анализ		
9 неделя	1,7±3,1	4,0±8,8	3,6±7,9
13 неделя	1,3±5,2	4,0±7,9	2,2±5,8
25 неделя	2,9±7,4	1,6±4,7	3,0±7,1
37 неделя	1,5±5,9	3,8±8,1	1,9±5,1
52 неделя	0,3±1,5	0,2±0,6	1,6±3,5

Примечания: различия по сравнению с 9-й неделей по тесту Вилкоксона не обнаружены.

значимости по сравнению с 9-й неделей только в группах вальпроата натрия и ламотриджина ($p < 0,05$). Наибольший процент улучшения наблюдался в группе ламотриджина – 8,9%, затем в группе вальпроата натрия – 6,5%, а наименьший процент улучшения – 2,0% у топирамата.

По причине нежелательных явлений терапию прервали 9 (10,0%) пациентов, 3 (10,3%) – в группе вальпроата натрия, 2 (6,5%) и 4 (13,3%) – в группах ламотриджина и топирамата соответственно.

Наибольшее количество побочных явлений наблюдалось в группе топирамата – 8 (26,7%). При его приеме преобладали когнитивные побочные эффекты (нарушение памяти, нарушение концентрации) – у 3 (10,0%) ($p < 0,001$) и потеря в весе – у 4 (13,3%) больных ($p < 0,001$). Все когнитивные побочные эффекты наблюдались в начале исследования, то есть при наращивании доз препарата. Следует отметить, что регистрируемая по шкале UKU потеря в весе наблюдалась у 4 пациентов, однако никто из них не прервал терапию. В группе вальпроата натрия побочные эффекты были выявлены у 6 (20,7%) больных. Наиболее выраженные побочные эффекты наблюдались при наращивании доз препарата, что заставило 3 пациентов прервать лечение (тошнота с рвотой, диарея, кожные высыпания). В группе ламотриджина было минимальное число побочных эффектов – 4 (12,9%). Из этих пациентов двое выбыли из исследования по причи-

Сравнительная частота побочных эффектов при нормотимической терапии по шкале UKU (LOCF-анализ)

Побочные эффекты, n (%)		Вальпроат натрия	Ламотриджин	Топирамат
Психические	Нарушения памяти	-	-	2 (6,7%)
	Нарушения концентрации внимания	-	-	1 (3,3%)
Вегетативные	Диарея	1 (3,4%)	1 (3,2%)	-
	Тошнота и рвота	1 (3,4%)	1 (3,2%)	-
Другие	Кожные высыпания	2 (7,0%)	1 (3,2%)	-
	Прибавка в весе	2 (7,0%)*	-	-
	Потеря в весе	-	-	4 (13,3%)*
	Головные боли	-	1 (3,2%)	1 (3,3%)
Общее число побочных эффектов		6 (20,7%)	4 (12,9%)	8 (26,7%)

Примечания: * – статистическая значимость между группами (Difference test between two proportions), $p < 0,001$.

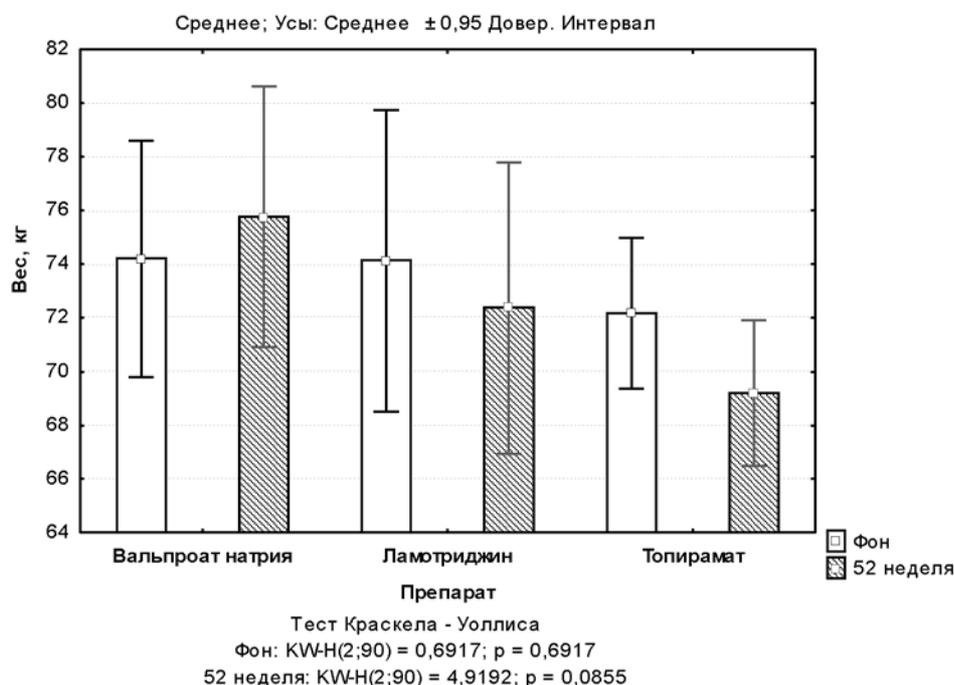


Рис. 3. Изменение веса в течение терапии антиконвульсантами (LOCF)

не выраженной тошноты и значительных кожных высыпаний. Кроме того, в данной группе наблюдались диарея и головная боль (табл. 5).

Кроме того, был проведен отдельный анализ изменения веса в течение исследования. Усредненный показатель веса в группе вальпроата натрия за 52 недели терапии увеличился на 2,2% (в среднем на 1,6 кг, $p=0,04$), в то время как в двух других группах наблюдалось его уменьшение. Так, в группе ламотриджина отмечалось уменьшение веса на 2,3% (в среднем на 1,7 кг, $p=0,0007$), а в группе топирамата на 4,2% (в среднем на 3,0, $p=0,00003$). Статистическая разница была найдена между вальпроатом натрия и топираматом ($p=0,03$) (рис. 3).

Обсуждение

Результаты проведенного открытого сравнительного исследования профилактической эффективности и переносимости нормотимиков-антиконвуль-

сантов – вальпроата натрия, ламотриджина и топирамата показали, что все препараты сокращают число обострений и способны предотвращать развитие как маниакальных, так и депрессивных состояний, то есть обладают нормотимическими свойствами. Кроме того, выявились отдельные особенности клинического действия каждого препарата, а также уникальный спектр побочных эффектов.

Все препараты показали хорошие результаты при глобальной оценке эффективности. Различия между группами не достигли статистически значимых ни в одном из примененных подходов (анализ выживаемости, процент респондеров и нереспондеров), что возможно связано с достаточно небольшим размером выборки. Однако следует отметить, что топирамат показывал более низкую эффективность, в частности, больший процент пациентов выбыл из исследования, а средние сроки прерывания терапии были короче, кроме того, был ниже процент респондеров.

Рассмотрение отдельных синдромов фазнопротекающих психозов показало, что вальпроат натрия и топирамат превосходили ламотриджин по способности редуцировать маниакальную симптоматику. И, наоборот, ламотриджин в большей степени, чем другие препараты, уменьшал выраженность депрессивной. Топирамат же воздействовал на симптоматику обоих полюсов, однако менее эффективно, чем вальпроат натрия и ламотриджин.

Серьезных нежелательных явлений в процессе исследования выявлено не было. Наибольшее число побочных эффектов наблюдалось в группе топирамата, кроме того, именно в данной группе было наибольшее число больных, прервавших терапию по этой причине. Наиболее тяжело переносимыми были когнитивные побочные эффекты в виде нарушения внимания и памяти. Также в этой группе отмечалось наибольшее снижение веса за время исследования, что ни у одного пациента не привело к выходу из исследования. В группе вальпроата диспепсические явления и кожные высыпания заставляли пациентов прер-

вать терапию, кроме того, в данной группе наблюдалось увеличение веса. Ламотриджин оказался наиболее хорошо переносимым препаратом, однако и при его приеме наблюдались диарея и кожные высыпания.

Таким образом, все исследуемые антиконвульсанты подтвердили возможность использования их в профилактической терапии фазнопротекающих психозов. Вальпроат натрия в большей степени воздействовал на маниакальную симптоматику, а ламотриджин на депрессивную, что согласуется с данными, имеющимися в литературе [1–8, 12, 14]. Топирамат, из известных нам литературных данных, использовался в качестве монотерапии фазнопротекающих психозов и продемонстрировал несколько меньшую эффективность и худшую переносимость по сравнению с другими антиконвульсантами. Следует подчеркнуть необходимость проведения дальнейших более строгих по дизайну исследований для подтверждения возможности применения топирамата при терапии биполярного и шизоаффективного расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузавкова М.В. Клинико-фармакокинетический прогноз эффективности нормотимиков при вторичной профилактике фазно протекающих эндогенных психозов: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001.
2. Мосолов С.Н. Дифференцированная терапия маниакальных, маниакально-бредовых и маниакальных-гембефренных состояний при эндогенных психозах: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1983.
3. Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина и вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах // Журн. невропатол. и психиатр. 1991. № 4. С. 78–83.
4. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Профилактическое применение антиконвульсантов при фазнопротекающих эндогенных психозах (сравнительное изучение 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.
5. Bowden C.L., Calabrese J.R., McElroy S.L. et al. A randomised, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder // Arch. Gen. Psychiatr. 2000. Vol. 57. P. 481–489.
6. 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 and hypomanic patients with bipolar I disorder // Arch. Gen. Psychiatr. 2003. Vol. 60. P. 392–400.
7. Bowden C.L., Calabrese J.R., Sachs G. et al. A randomised, placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic and hypomanic patients with bipolar I disorder // Scientific Abstracts of the 40th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. Waikoloa, HI, December 9–13, 2001. P. 238.
8. Bowden C.L., Ghaemi N., Gyulai L. et al. Lamotrigine delays mood episodes in recently depressed bipolar I patients // New Research Abstract of the 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Philadelphia, PA, 2002. P. 81.
9. Bozikas V., Petros P., Karavatos A. Treatment of acute mania with Topiramate // World J. Biol. Psychiatry. 2001. Vol. 2, Suppl. 2.
10. Calabrese J., McElroy S., Keck P., Shelton M. Topiramate in severe treatment refractory mania // Presented in XIIth World Congress of Psychiatry. Japan, Yokohama, 2002.
11. Calabrese J.R., Bowden C.L., Sachs G. et al. A double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression // J. Clin. Psychiatry. 1999. Vol. 60. P. 79–88.
12. 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. P. 431–434.
13. Calabrese J.R., Keck P.E. Jr., McElroy S.L. et al. A pilot study of topiramate as a monotherapy in the treatment of acute mania // J. Clin. Psychopharmacol. 2001. Vol. 21. P. 340–342.
14. Calabrese J.R., Vieta E., Shelton M.D. Lasts maintenance date on lamotrigine in bipolar disorder // Eur. Neuropsychopharmacol. 2003. Vol. 13, Suppl. 2. P. 57–66.
15. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth Edition, Text Revision. Washington, DC: Am. Psychiatric Association, 1994.
16. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P. et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // Acta Psychiatr. Scand. 1987. Vol. 334. P. 1–100.
17. McElroy S., Suppes T., Keck P. et al. Open-label adjunctive topiramate in the treatment of bipolar disorder // Biol. Psychiatry. 2000. Vol. 47. P. 1025–1033.
18. McIntyre R.S., Mancini D., McCann S. et al. Topiramate vs bupropion SR added to mood stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a single-blind study // Presented at the Hormone, Brain and Neuropsychopharmacology Congress. Rhodes, Greece, July 16–19, 2000.
19. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // Br. J. Psychiatry. 1979. Vol. 134. P. 382–389.
20. Spearing M.K., Post R.M., Leverich G.S., Brandt D., Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP // Psychiatry Res. 1997. Vol. 73, Suppl. 3. P. 159–171.
21. Suppes T. Review of the use of topiramate for treatment of bipolar disorder // J. Clin. Psychopharmacol. 2002. Vol. 22, Suppl. 6. P. 599–609.
22. The WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment // Psychol. Med. 1998. Vol. 28, Suppl. 3. P. 551–558.
23. Vieta E., Corbella B., Garcia-Pares G. et al. Adjunctive Topiramate in refractory Bipolar Disorder // World J. Biol. Psychiatry. 2001. Vol. 2, Suppl. 1.
24. Wittchen H.U., Essau C.A., von Zerssen D. et al. Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 1992. Vol. 241. P. 247–258.
25. 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.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ВАЛЬПРОАТА НАТРИЯ, ЛАМОТРИДЖИНА И ТОПИРАМАТА ПРИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БИПОЛЯРНОГО И ШИЗОАФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВ

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

Целью данного открытого сравнительного исследования было изучение профилактической эффективности и переносимости вальпроата натрия, ламотриджина и топирамата при терапии биполярного (F31) и шизоаффективного расстройства (F25). В исследование было включено 90 пациентов, которые были распределены в три терапевтические группы (соответственно 29, 30 и 31 больных). При глобальной оценке эффективности топирамат показал более низкую эффективность по сравнению с другими препаратами: больший процент пациентов выбыл из исследования, средние сроки прерывания терапии были короче, процент респондеров был ниже. Вальпроат натрия и топирамат превосходили ламотриджин по способности редуцировать маниакальную симптоматику. Ламотриджин в большей

степени, чем другие препараты, уменьшал выраженность депрессивной симптоматики. Топирамат воздействовал на симптоматику обоих полюсов, однако менее эффективно, чем вальпроат натрия и ламотриджин. Наибольшее число побочных эффектов наблюдалось в группе топирамата. Наиболее тяжело переносимыми были когнитивные побочные эффекты в виде нарушения внимания и памяти. В группе вальпроата диспепсические явления и кожные высыпания заставляли пациентов прервать терапию. Ламотриджин был наиболее хорошо переносимым препаратом, однако и при его приеме наблюдались диарея и кожные высыпания.

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

COMPARATIVE EFFICACY AND TOLERABILITY FOR SODIUM VALPROATE, LAMOTRIGINE AND TOPIRAMATE USED AS PREVENTIVE THERAPY FOR BIPOLAR AND SCHIZOAFFECTIVE DISORDERS

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

The goal of this open comparative investigation was to study preventive efficacy and tolerability for Sodium Valproate, Lamotrigine and Topiramate used in the treatment of bipolar (F31) and schizoaffective (F25) disorders. Material: 90 patients, which were divided into three therapeutic groups (29, 30 and 31 patients). Topiramate in general happened to be less effective than other medical drugs investigated: the percentage of dropouts was higher, the average period for interrupting medication was shorter and the percentage of responders was lower. Sodium Valproate and Topiramate were superior to Lamotrigine in reduction of manic symptoms though Lamotrigine was bet-

ter in decreasing the severity of depressive symptoms. Topiramate influenced both manic and depressive symptoms, though its effect was less obvious than that of Sodium Valproate and Lamotrigine. The highest rates of side effects were found in the group treated with Topiramate. The most difficult to stand were cognitive side effects i.e. concentration and memory problems. In the group treated with Sodium Valproate dyspepsia and rash were the reason for patients to stop medication. Lamotrigine was the best tolerated medication though it also produced side-effects like diarrhea and rash.

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

Федотов Дмитрий Дмитриевич – на момент проведения исследования аспирант отдела терапии психических заболеваний ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России. В настоящее время врач-психиатр, клиническая больница №85; e-mail: ddfedotov@gmail.com

Костюкова Елена Григорьевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела терапии психических заболеваний ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: ekostukova@gmail.com

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