

Обзор рандомизированных контролируемых исследований атипичных антипсихотиков при длительной противорецидивной терапии биполярного аффективного расстройства

Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н.

Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава России

РЕЗЮМЕ. Настоящая статья представляет собой обзор результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) эффективности атипичных антипсихотиков (ААП) при вторичной профилактике биполярного аффективного расстройства. Использование ААП в этой области представляется весьма перспективным, учитывая их способность купировать не только актуальную аффективную, но и психотическую симптоматику, а также хорошую, в сравнении с классическими нейролептиками, переносимость. В то же время длительная, практически пожизненная терапия требует особого внимания к безопасности используемых лекарственных препаратов, поэтому в настоящем обзоре уделяется также внимание и оценке нежелательных явлений, наблюдавшихся при проведении РКИ.

В обзоре приводится сводная таблица РКИ ААП при профилактической терапии биполярного аффективного расстройства, а также метаанализы их результатов. На основании имеющихся данных авторами разработана таблица, содержащая сведения о сравнительной эффективности ААП с оценкой уровня доказательности имеющихся данных и рекомендации по контролю безопасности терапии, которая может стать основой формирования практических рекомендаций к использованию ААП при профилактической терапии биполярного расстройства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Биполярное аффективное расстройство, атипичные антипсихотики, рандомизированные клинические исследования, плацебо, профилактическая терапия.

КОНТАКТ: e-mail: profmosolov@mtu-net.ru

С момента открытия J. Cade (1949) [4] нормотимических свойств лития группа препаратов, объединенных способностью предотвращать развитие циркулярных аффективных фаз, постоянно пополняется средствами с различным фармакологическим действием. На современном этапе, наряду с нормотимиками-антиконвульсантами, прочно утвердившимися в клинической практике в качестве средств вторичной профилактики биполярного аффективного расстройства (БАР), все большее число доказательных исследований демонстрирует наличие у атипичных антипсихотиков (ААП) нормотимических свойств. Их способность купировать актуальную маниакальную и психотическую симптоматику и хорошая, в отличие от классических нейролептиков, переносимость открывают широкую перспективу использования этой группы препаратов при длительной профилактической терапии, учитывая, что не менее чем у половины больных БАР I типа на разных этапах заболевания обнаруживается психотическая симптоматика [11].

Фармакологические свойства ААП позволяют теоретически обосновать возможность их использования при БАР. Так, данные ПЭТ показывают нарушения мозговой функции в области базальных ганглиев, префронтальной коры и лобных долей в периоды клинических проявлений мании и депрессии [21]. Последние ПЭТ-исследования показали, что восстановление плотности и чувствительности серотониновых рецепторов головного мозга клинически определяют купирующий и профилактический эффекты в отношении депрессивных симптомов [37, 38, 16]. Существуют также доказательства наличия антиманиакального эффекта у препаратов, селективно блокирующих D2-дофаминовые рецепторы, в частности у пимозиды [1]. Современные ПЭТ-исследования показали, что уменьшение дофаминовой нейротрансмиссии при лечении вальпроатом связано с редукцией маниакальной симптоматики [38]. Поскольку ААП блокируют как серотониновые (5HT2),

так и дофаминовые (D2) рецепторы [15], они могут проявлять как антидепрессивные, так и антиманиакальные свойства. В то же время хорошо известно, что 5HT2 рецепторы оказывают ингибирующее действие на высвобождение дофамина, поэтому блокада 5HT2 рецепторов атипичным антипсихотиком приводит к повышению высвобождения дофамина в различных областях головного мозга. Увеличение содержания дофамина во фронтальной коре может помочь при купировании депрессивных симптомов, в то время как увеличение содержания дофамина в лимбической области может привести к усилению маниакальной симптоматики, если не заблокировать D2 рецепторы, как это происходит в случае применения ААП. Таким образом, антидепрессивный и антиманиакальный эффекты ААП отчасти объясняются особенностями их фармакологического действия.

Настоящий обзор охватывает рандомизированные плацебо-контролируемые исследования (РКИ) противорецидивной эффективности ААП, которые к настоящему моменту проведены только для оланзапина, кветиапина, арипипразола, рисперидона/палиперидона и zipразидона. Результаты этих исследований стали основанием для разрешения перечисленных ААП к медицинскому применению при профилактической терапии БАР.

Эффективность оланзапина в качестве средства профилактики рецидивов БАР показана в плацебо-контролируемом исследовании [29] и в сравнительном исследовании с традиционными нормотимиками (литием, вальпроатом) [24, 26, 28]. Оланзапин уменьшал число маниакальных фаз и по этому показателю в 2 раза превосходил литий. Показана также эффективность оланзапина в сравнении с плацебо при добавлении к уже назначенному препарату нормотимического действия [27]. При этом в случае комбинированной терапии в первую очередь также подавлялось развитие маниакальных эпизодов.

Все основные исследования профилактической эффективности оланзапина проводились на выборке больных с предшествующей эффективностью препарата при купировании острой мании. Исключением является исследование [20], в котором индексным эпизодом была биполярная депрессия, а в продолженной фазе сравнивались три терапевтические группы: оланзапин, комбинация оланзапина с флуоксетином и плацебо.

В четырех РКИ, включавших больных с индексным маниакальным эпизодом, оценивалась эффективность оланзапина в сравнении с плацебо или литием в виде монотерапии или в виде аугментации при длительной противорецидивной терапии БАР-I. Дизайн всех этих исследований предполагал первоначальную эффективность купирующей терапии маниакального эпизода либо оланзапином в виде монотерапии (в исследовании оланзапин в сравнении с плацебо), либо оланзапином в комбинации с литием или вальпроатом натрия (в исследованиях комбинированной терапии оланзапином и нормотимиками [25]).

В одном исследовании с индексным маниакальным или смешанным эпизодом сравнивалась эффективность оланзапина и плацебо у больных с предшествующей эффективностью купирующей открытой терапии оланзапином [29]. При этом критерии стабилизации состояния пациентов перед рандомизацией были весьма либеральными и предполагали всего двухнедельный период симптоматической ремиссии. По мнению [8], такой дизайн способствовал увеличению числа рецидивов в группе плацебо за счет отмены активного препарата и экзacerbации скрытой симптоматики еще не оборвавшегося текущего острого эпизода. В этом исследовании 225 больных были рандомизированно распределены в группы оланзапина и плацебо для проведения двойного-слепого 48-недельного этапа профилактической эффективности. По первичному показателю эффективности (время до рецидива любого аффективного эпизода) оланзапин статистически достоверно превосходил плацебо (медиана составляла 174 и 22 дня, соответственно). Время до рецидива мании, депрессии или смешанного эпизода также было достоверно больше в группе оланзапина по сравнению с плацебо.

Общее число рецидивов было достоверно ниже в группе оланзапина (46.7%), чем в группе плацебо (80.1%), однако статистическая значимость этих различий достигалась только для частоты любого эпизода и маниакального или смешанного, но не депрессивного эпизода [32]. Это, возможно, объясняется относительно более высоким риском рецидива маниакальной симптоматики у больных с индексным эпизодом мании, но также это может свидетельствовать о более слабом профилактическом эффекте оланзапина в отношении депрессий. Post-hoc анализ в этом исследовании также подтвердил сопоставимую эффективность противорецидивной терапии оланзапином у больных со смешанным и чистым маниакальным эпизодом [30].

Оланзапин применялся также в качестве препарата сравнения в двух плацебо-контролируемых длительных исследованиях палиперидона МВ [2] и инъекционного пролонга рисперидона [33]. Они заслуживают особого внимания, так как демон-

стрируют эффективность оланзапина, никак не подкрепленную спонсорством его производителя.

В исследовании [33] сравнивались рисперидон-пролонг, плацебо и оланзапин. Пациенты, у которых не наблюдалось рецидивов в течение 12-недельной открытой терапии рисперидоном-пролонгом, включались в 18-недельный рандомизированный слепой этап исследования и распределялись в три группы: рисперидон-пролонг (n = 560), плацебо (n = 135) или таблетированный оланзапин 10 мг/день + инъекции плацебо (n = 131). Время до рецидива любого эпизода было статистически достоверно большим в группе оланзапина по сравнению с плацебо и, по результатам post-hoc анализа, по сравнению с рисперидоном-пролонгом. Время до развития подъема настроения ($p < 0.0001$) или депрессии ($p = 0.011$) было также значимо большим для оланзапина в сравнении с плацебо. Таким образом, это исследование усиливает доказательную базу эффективности оланзапина при профилактике депрессий у больных с индексным маниакальным эпизодом.

Post-hoc попарное сравнение оланзапина с плацебо и оланзапина с палиперидоном МВ в 24-месячном исследовании [2] показало, что время до рецидива любого аффективного эпизода было статистически достоверно больше для оланзапина ($p \leq 0.001$ по сравнению с каждой другой группой). Показатель числа нуждающихся в лечении для оланзапина на 12 и 24 месяцах профилактической терапии составлял 3 (95% CI: 2–5) и был одним из наиболее низких среди когда-либо ранее наблюдавшихся в длительных исследованиях. Post-hoc попарное сравнение оланзапина с плацебо и оланзапина с палиперидоном МВ также показало, что время до рецидива маниакальных симптомов было большим в группе оланзапина в сравнении с плацебо ($p \leq 0.001$) и с палиперидоном МВ ($p = 0.014$). Рецидив депрессии наблюдался у 18% (n = 26) больных в группе плацебо, у 24% (n = 35) – в группе палиперидона МВ и в 12% (n = 10) – в группе оланзапина. Об анализе статистической достоверности этих различий не сообщалось, однако, учитывая незначительное число рецидивов депрессии, такой анализ вряд ли мог быть результативным.

Результаты 18-месячного РКИ комбинированной терапии оланзапин+литий или вальпроат в сравнении с литием или вальпроатом+плацебо [27] оказались не валидными в связи с высоким уровнем преждевременного выбывания из исследования (78 выбывших больных из 99 включенных). Возможно, такой высокий уровень преждевременного выбывания из исследования объясняется особенностями выборки больных, включенных в исследование. У 41 – наблюдалось быстроциклическое течение и у 26 – психотические черты в индексном маниакальном эпизоде. Время до рецидива мании или депрессии статистически различалось только для симптоматического рецидива (для комбинированной терапии – 163 дня, для монотерапии – 42; $P = 0.023$), но не для синдромального.

Результаты проведенных исследований были основанием для разрешения к медицинскому применению оланзапина при БАР в качестве средства предотвращения рецидивов мании у пациентов с предшествующей эффективностью рисперидоном-прологом при лечении маниакальной фазы.

Противорецидивная и профилактическая эффективность аripипразола была изучена в двойном-

слепо плацебо контролируемом исследовании длительностью 100 недель [9]. Результаты этого исследования показали, что монотерапия арипипразолом была эффективна для предотвращения рецидивов у больных БАР-I с предшествующим маниакальным или смешанным эпизодом, у которых оказалась эффективной 6-недельная купирующая терапия арипипразолом.

В другом исследовании, подтверждающем эффективность арипипразола по предотвращению маниакальных и смешанных эпизодов, он присоединялся к литию или вальпроату [12]. Еще одно исследование, сравнивающее комбинированную терапию ламотриджин+арипипразол и ламотриджин+плацебо у больных с индексным маниакальным или смешанным эпизодом и стабилизацией состояния на протяжении 9–24 недель [6], показало численное, но не статистически значимое преимущество комбинированной терапии.

Ни в одном из этих исследований не было получено каких-либо данных, указывающих на наличие профилактического эффекта арипипразола в отношении депрессивных фаз. Остается неясным, отражает ли это реальность в популяции больных с индексным эпизодом мании или связано с артефактами дизайна исследований. Этот вопрос требует уточнения в дополнительных исследованиях.

Эффективность противорецидивной эффективности арипипразола в отношении маний также подтверждается метаанализом результатов исследований [32].

Кроме того, совсем недавно были опубликованы результаты РКИ, проведенного в Корее. В нем сравнивалась эффективность комбинированной терапии вальпроат+арипипразол и вальпроат+плацебо на протяжении 6 месяцев наблюдения у пациентов с предшествующей эффективностью комбинированной терапии при купировании мании [35]. Результаты этого исследования показали, что время до рецидива любого аффективного эпизода в группе с использованием арипипразола было большим, чем в группе с добавлением плацебо, однако эти различия не достигали уровня статистической значимости ($p = 0.098$). Число больных с острым эпизодом, требующим терапевтического вмешательства, было меньше в группе арипипразола (15.0%), чем в группе плацебо (32.6%) ($p = 0.076$). Комбинированная терапия с арипипразолом также обеспечивала меньшую тяжесть маниакальных и депрессивных симптомов в периоды ремиссий по сравнению с группой добавления плацебо. Пропорция больных с рецидивами маний была минимальна и составляла около 10% в обеих группах. После контроля среднего уровня вальпроата время до рецидива депрессии в группе арипипразола было больше, чем в группе плацебо ($p = 0.029$). Вероятно, отсутствие статистической достоверности определяется малочисленностью выборки, так как в исследование было включено только 83 больных и только 25 – в группе вальпроат + плацебо и 23 в группе вальпроат + арипипразол оставались в исследовании на протяжении 6 месяцев.

Findling R.L. et al [7] провели 6-месячное плацебо-контролируемое исследование у детей. После купирования острой мании арипипразолом 30 больных (средний возраст – 7,1 года) рандомизированно были распределены в группу продолженной терапии

арипипразолом (средний возраст 6,7 года) и 30 – в группу плацебо. Это исследование не было завершено в связи с высоким уровнем выбывания в первые 4 недели (50% в группе арипипразола и 90% в группе плацебо), которое, вероятно, объясняется ноцебо-эффектом (т. е. знанием о возможном переводе с активного препарата на плацебо, увеличивающим беспокойство в отношении возможности развития рецидива).

Результаты проведенных исследований были основанием для регистрации арипипразола по показаниям – противорецидивная терапия маниакального эпизода после успешного купирования острой мании.

В отличие от других ААП профилактическое действие кветиапина исследовалось в популяции пациентов с предшествующей эффективностью препарата при индексных эпизодах различной polarity – и депрессивных, и маниакальных. Такой подход определялся ранее доказанной эффективностью кветиапина при купировании как маний, так и депрессий [5, 39, 13]. Эффективность кветиапина при профилактике аффективных фаз БАР виде монотерапии и в комбинированной с нормотимиком терапии доказана в четырех РКИ.

В исследовании [34] эффективность и переносимость монотерапии кветиапином в дозе 330–800 мг/сут изучалась у больных с диагнозом БАР-I в сравнении с группами больных, переведенных на плацебо или литий после купирования маниакального/смешанного или депрессивного эпизода кветиапином и стабилизации состояния на протяжении 4–25 недель. В двойной-слепой рандомизированный этап исследования включались только те пациенты, у которых стабилизация состояния была достигнута не позднее 20 недель и сохранялась не менее 4 последующих недель. Для продолжения терапии длительностью до 2 лет в двойном-слепом дизайне кветиапином, плацебо или литием (0.6–1.2 ммоль/л) было рандомизировано приблизительно 50% ($n = 1226$) пациентов из числа получавших кветиапин в открытой фазе исследования. Результаты исследования показали, что время до рецидива любого эпизода было статистически значимо большим в группе кветиапина по сравнению с плацебо (HR = 0.29; 95% CI, 0.23–0.38; $p < 0.0001$) и в группе лития по сравнению с плацебо (HR = 0.46; 95% CI, 0.36–0.59; $p < 0.0001$). Кветиапин и литий значимо увеличивали время до рецидива как маниакального эпизода (кветиапин: HR = 0.29; 95% CI, 0.21–0.40; $P < 0.0001$; литий: HR = 0.37; 95% CI, 0.27–0.53; $p < 0.0001$), так и депрессивного эпизода (кветиапин: HR = 0.30; 95% CI, 0.20–0.44; $p < 0.0001$; литий: HR = 0.59; 95% CI, 0.42–0.84; $p < 0.004$) в сравнении с плацебо. Интересно, что анализ данных с исключением обострений в первые 4 недели после рандомизации показал достоверную эффективность кветиапина по предотвращению именно повторных аффективных фаз, а не просто рецидива индексного эпизода.

В другом исследовании, проведенном [40], в отличие от первого, у всех включенных пациентов индексным был эпизод депрессии. До момента включения в двойную-слепую длительную фазу все они принимали участие в одном из двух рандомизированных контролируемых исследований купирующей терапии биполярной депрессии [13, 39], в группах

кветиапина, плацебо и активного препарата сравнения (в одном – лития, в другом – пароксетина). 584 больных с диагнозом БАР-I или БАР-II, достигших в этих исследованиях ремиссии после 8 недель терапии кветиапином (300 или 600 мг/день) были рандомизированы на кветиапин в той же дозе или на плацебо для профилактической терапии длительностью 52 недели или до развития повторной аффективной фазы. Анализ результатов исследования показал более низкий риск развития аффективного эпизода, требующего терапевтического вмешательства, в группе кветиапина по сравнению с плацебо (HR 0.51 (95% CI: 0.38–0.69); $p < 0.001$). Кветиапин также снижал риск развития эпизодов депрессии (HR 0.43 (95% CI: 0.30–0.62); $p < 0.001$), однако уменьшение частоты маний/гипоманий не было достоверным (HR 0.75 (95% CI: 0.45–1.24; $p = 0.263$). Последнее, возможно, связано с выборкой, в которой у пациентов индексный эпизод был депрессивным. Частота аффективных эпизодов сокращалась достоверно вне зависимости от диагноза БАР-I (HR 0.58 (95% CI: 0.41–0.82), $p = 0.002$) или БАР-II (HR 0.33 (95% CI: 0.18–0.60), $p < 0.001$).

И наконец, два идентичных по дизайну исследования комбинированной терапии, сравнивающих литий или вальпроат + кветиапин с литием или вальпроатом + плацебо [31, 23], дали дополнительные доказательства эффективности кветиапина в профилактической терапии БАР. Первоначально в эти исследования включались пациенты с маниакальным/смешанным или депрессивным эпизодом. Они в открытом режиме получали кветиапин (400–800 мг/сут) на протяжении 36 недель, пока не достигались критерии стабилизации состояния хотя бы на протяжении 12 недель. После этого они рандомизировались в одну из терапевтических групп для участия в двойном-слепом этапе исследования, длительность которого составляла 2 года. Результаты, полученные в обоих исследованиях, были идентичными. Эффективность комбинированной терапии кветиапин + литий или вальпроат по всем первичным и вторичным показателям была достоверно выше по сравнению с эффективностью терапии литий или вальпроат + плацебо. В международном исследовании [31] пропорция пациентов с рецидивами аффективных фаз была значительно ниже в группе кветиапина по сравнению с плацебо (18.5% и 49.0%, соответственно). Соотношение рисков по показателю длительности до развития любого эпизода составляло 0.28 ($P < 0.001$), для развития мании – 0.30 ($P < 0.001$) и для депрессии – 0.26 ($P < 0.001$) с редукцией риска на 72%, 70%, and 74%, соответственно. В исследовании [23], проведенном в Северной Америке, также в группе кветиапина по сравнению с плацебо статистически достоверно реже наблюдались аффективные эпизоды, требующие терапевтического вмешательства (20.3% и 52.1%, соответственно). Соотношение рисков по времени до рецидива любого эпизода составляло 0.32, соотношение рисков для мании и депрессии было сопоставимым (0.30 и 0.33, соответственно; $p < 0.001$).

Таким образом, результаты двух исследований монотерапии и двух исследований комбинированной терапии обеспечили прочную доказательную базу профилактической эффективности кветиапина. На основании этих исследований в США были

разрешены показания к медицинскому применению кветиапина. В настоящий момент он разрешен не только для купирования маний, но также в виде монотерапии для купирования биполярной депрессии и как дополнение к нормотимикам для профилактики маний и депрессий.

Эффективность профилактической терапии рисперидоном-пролонгом изучалась в двух рандомизированных контролируемых исследованиях [18, 33] у больных с индексным эпизодом мании/депрессии после успешной стабилизации состояния таблетированным рисперидоном с последующим переводом на инъекции пролонга.

В исследовании [18] сравнивалась 2-летняя монотерапия рисперидоном-пролонгом и инъекций плацебо у 303 больных со стабильным состоянием на протяжении 6 месяцев после купирования индексного маниакального/смешанного эпизода. Большинство (77%) больных получали минимальную дозу: 25 мг каждые 2 недели. Время до развития повторной фазы было достоверно выше в группе рисперидон-пролонг по сравнению с группой плацебо ($p < 0.001$). В группе рисперидон-пролонг аффективные фазы наблюдались у 42 (30%) из 140 больных, а в группе плацебо – у 76 (56%) из 135. Время до развития очередного эпизода повышенного настроения было достоверно больше в группе рисперидона по сравнению с группой плацебо ($p < 0.001$; HR, 95% CI: 0.25, 0.15–0.41). Однако для времени до развития депрессии аналогичной закономерности установлено не было ($p = 0.805$; HR, 95% CI: 1.09, 0.55–2.17). В то же время общее число депрессивных эпизодов было небольшим ($n = 20$ для группы рисперидона-пролонга и $n = 14$ – для плацебо), что вероятно объясняется изначально невысоким риском развития депрессии в этой популяции больных с маниакальным индексным эпизодом.

Второе исследование проведено [33], включало рисперидон-пролонг, плацебо и оланзапин. Анализ результатов исследования показал, что между группами рисперидон-пролонг и плацебо статистическая достоверность различий была достигнута только для показателя времени до развития маниакального или смешанного эпизода, но время до развития любого аффективного эпизода и время до развития депрессий не различалось достоверно в этих группах.

Палиперидон является активным метаболитом рисперидона, поэтому трудно ожидать, что этот препарат будет проявлять какие-то иные свойства. В литературе обнаружено одно РКИ палиперидона МВ в качестве средства профилактической терапии аффективных фаз при БАР [2]. Индексным эпизодом в этом исследовании была маниа, которую купировали палиперидоном МВ или оланзапином. Пациенты с положительным эффектом оланзапина продолжали его прием, а те, которые получали палиперидон, были рандомизированы в группы палиперидона МВ ($n = 152$) и плацебо ($n = 148$) для проведения двойной-слепой фазы исследования противорецидивной активности препарата. Результаты исследования показали статистически достоверное преимущество палиперидона МВ по сравнению с плацебо по показателю времени до развития любого аффективного эпизода и времени до развития мании. Рецидивы депрессии наблюдались у 18% ($n = 26$) больных группы плацебо и у 24% ($n = 35$) – группы палиперидона

МВ, однако анализ статистической достоверности различий этих показателей не проводился.

Профилактический эффект зипразидона изучался пока лишь в одном плацебо-контролируемом исследовании комбинированной терапии с литием или вальпроатом [3]. Пациенты включались в период маниакального или смешанного эпизода. После его купирования зипразидоном, вальпроатом или литием, те, кто на протяжении 8 недель сохранял стабильность, рандомизировались для продолжения комбинированной терапии ($n = 127$) или терапии литием/вальпроатом + плацебо ($n = 113$) длительностью 6 месяцев. Комбинация зипразидон+литий/вальпроат статистически достоверно превосходила литий/вальпроат + плацебо по предотвращению любого эпизода, требующего медикаментозного вмешательства, маниакальных и смешанных, но не депрессивных эпизодов. Слабая профилактическая эффективность зипразидона в настоящем исследовании вероятно связана с особенностями дизайна, и требуется проведение других исследований для доказательства способности препарата предотвращать депрессивные эпизоды.

Таким образом, проведенный анализ литературы и обзор рандомизированных контролируемых исследований позволяет выделить из группы ААП четыре препарата с доказанной в широкомасштабных РКИ профилактической эффективностью. Это оланзапин, арипипразол, рисперидон и кветиапин. При этом первые три антипсихотика в настоящий момент имеют доказанную эффективность только в отношении профилактики маниакальных фаз после успешного купирования индексного эпизода мании. Действие кветиапина оказалось более широким. Его

эффективность доказана как для профилактики маний, так и для профилактики депрессий, независимо от индексного эпизода, и он разрешен к медицинскому применению по этим показаниям, в том числе и в нашей стране.

Для зипразидона требуется проведение дополнительных исследований по изучению его эффективности в виде монотерапии, хотя по предварительным данным, он является перспективным препаратом для вторичной профилактики БАР.

РКИ исследования атипичных антипсихотиков представлены в таблице 1.

Необходимость проведения многолетней, практически пожизненной терапии, которая обеспечивает противорецидивный эффект при БАР, выводит на первый план вопросы переносимости используемых препаратов при длительном применении.

Наиболее частым побочным эффектом оланзапина из наблюдавшихся в период двойной-слепой плацебо-контролируемой фазы исследования [29] были прибавка веса тела и ощущение усталости. У больных группы плацебо наблюдалось снижение веса в среднем на 2.0 кг ($SD = 4.4$), а в группе оланзапина – прибавка веса в среднем на 1.0 кг ($SD = 5.2$).

В открытую фазу исследования у 35%, получавших оланзапин, наблюдалась прибавка веса тела относительно исходного уровня $\geq 7\%$. При продолжении терапии этих больных в режиме двойного-слепого исследования у 14 (17.7%) из 79 в группе оланзапина и только у одного (2.2%) из 46 в группе плацебо наблюдалась прибавка веса $\geq 7\%$, в сравнении с моментом рандомизации.

Прибавка веса тела тесно связана с метаболическими нарушениями, которые могут приводить к по-

Таблица 1. Рандомизированные контролируемые исследования атипичных антипсихотиков при длительной профилактической терапии БАР

Клиническое исследование	Исследуемый препарат	Диагноз, индексный эпизод, (количество больных)	Комбинированная терапия	Эффективность исследуемого антипсихотика и препарата сравнения
Tohen M. et al, 2002, 2005	ОЛЗ	БАР-I Мания, смешанное состояние (431)	нет	Рецидивы: ОЛЗ 30% ЛИ 38.8% Рецидив-мания: ОЛЗ 14,3% ЛИ 28%
Tohen M. с соавт., 2003	ОЛЗ	БАР-I Мания, смешанное состояние (252)	нет	Рецидивы: ОЛЗ 42,3% ВН 56,5%
Tohen M. et al, 2004	ОЛЗ	БАР-I Мания, смешанное состояние (99)	ЛИ ВН	Время до синдромального рецидива ОЛЗ + ЛИ/ВН (94 дня) > ЛИ/ВН (41 день) NS Время до симптоматического рецидива ОЛЗ + ЛИ/ВН (163 дня) > ЛИ/ВН (42 дня) $p = 0,023$
Tohen M. et al, 2006	ОЛЗ	БАР-I Мания, смешанное состояние (225)	нет	Время до развития любого эпизода, мании, депрессии, смешанного состояния ОЛЗ > ПЛ Рецидивы: ОЛЗ 46,7% ПЛ 80,1%
Vieta E. et al, 2012	ОЛЗ РИС-пролонг	БАР I Мания (267)	нет	Время до любого рецидива ОЛЗ > ПЛ, ОЛЗ > Рисперидон-пролонг ($p < 0.01$) Время до развития – мании ОЛЗ > ПЛ ($p < 0.0001$) – депрессии ОЛЗ > ПЛ ($p = 0.011$)

Продолжение таблицы 1

Клиническое исследование	Исследуемый препарат	Диагноз, индексный эпизод, (количество больных)	Комбинированная терапия	Эффективность исследуемого антипсихотика и препарата сравнения
Keck P.E. et al, 2007	АРИ	БАР-I Мания, смешанное состояние (161)	нет	Время до любого рецидива – арипипразол > плацебо ($p < 0,01$) Время до рецидива мании – арипипразол > плацебо ($p < 0,05$) Время до рецидива депрессии – не различалось в группе арипипразола и плацебо
Marcus R. et al, 2011	АРИ ЛИ ВН	БАР-I мания, смешанное состояние (337)	ЛИ ВН	Время до развития любого эпизода АРИ + ЛИ > ПЛ + ЛИ ($p = 0,002$) АРИ + ВН vs ПЛ + ВН не различалось ($p = 0,824$)
Carlson B.X. et al, 2012	АРИ ЛАМ	БАР-I мания, смешанное состояние (351)	ЛАМ	ЛАМ + АРИ > ЛАМ + ПЛ – NS
Woo Y.S. et al, 2011	АРИ ВН	БАР-I Мания (83)	ВН	Время до любого рецидива ВН + АРИ > ВН + ПЛ – NS Число больных с острым эпизодом ВН + АРИ (15%) < ВН + ПЛ (32,6%) ($p = 0,076$) Отсутствие достоверности связано с малочисленностью выборки
Finding et al, 2012	АРИ	БАР-I Мания у детей (средний возраст 7.1 года) (30)	нет	Не завершено в связи с высоким уровнем выбывания из-за ноцебо-эффекта
Weisler R.H. et al, 2011	КВТ ЛИ	БАР-I мания, смешанное состояние, депрессия (1226)	нет	КВТ > ПЛ по времени до развития любого эпизода: (HR = 0.29; 95% CI, 0.23–0.38; $p < 0,0001$) Маниакального эпизода: (HR = 0.29; 95% CI, 0.21–0.40; $p < 0,0001$) Депрессивного эпизода: (HR = 0.30; 95% CI, 0.20–0.44; $p < 0,0001$)
Young K.H. et al, 2012	КВТ	БАР-I, БАР-II депрессия (584)	нет	КВТ по сравнению с ПЛ: – низкий риск развития любого аффективного эпизода ($p < 0,001$) – низкий риск развития депрессии ($p < 0,001$) – уменьшение частоты маний – NS (особенности выборки) – сокращение частоты эпизодов БАР-I ($p = 0,002$), БАР II – ($p < 0,001$)
Vieta E. et al, 2008c	КВТ	БАР мания, смешанное состояние, депрессия (706)	ЛИ ВН	КВТ+ЛИ, КВТ+ВН по всем первичным и вторичным показателям превосходили ЛИ + ПЛ и ВН + ПЛ
Suppes T. et al, 2009	КВТ	БАР мания, смешанное состояние, депрессия (628)	ЛИ ВН	КВТ + ЛИ, КВТ + ВН по всем первичным и вторичным показателям превосходили ЛИ + ПЛ и ВН + ПЛ
Quiros et al, 2010	РИС-пролонг	БАР мания, депрессия (303)	нет	Время до развития – любого рецидива РИС-пролонг > ПЛ ($p < 0,001$) – мании РИС-пролонг > ПЛ ($p < 0,001$) – депрессии – различия NS
Vieta E. et al, 2012	РИС-пролонг ОЛЗ	БАР мания (812)	нет	РИС-пролонг и ПЛ различались статистически только по показателю времени до развития маниакального или смешанного эпизода Время до развития депрессии или любого эпизода не различалось статистически
Berwaerts J. et al, 2012	ПАЛ МВ ОЛЗ	БАР мания (300)	нет	Время до развития любого эпизода и время до развития мании ПАЛ МВ > ПЛ ($p < 0,001$)
Bowden C.L. et al, 2010	ЗИП	БАР мания, смешанное состояние (240)	ЛИ ВН	Время до развития любого эпизода, маниакального, смешанного эпизода ЗИП + ЛИ/ВН > ЛИ/ВН + ПЛ ($p < 0,001$)

ОЛЗ – оланзапин, РИС-пролонг – рисперидон пролонг, АРИ – арипипразол, ЛИ – литий, ВН – вальпроат натрия, КВТ – кветиапин, ЗИП – zipразидон, ПЛ – плацебо.

вышению заболеваемости и смертности вследствие соматических расстройств [17, 22] и существенно ограничивать возможность использования оланзапина у больных БАР. В открытой фазе исследования в процессе терапии оланзапином наблюдалось увеличение уровня сахара в крови (mean = 5.3 мг/дл, SD = 34.4) и холестерина (mean = 10.7 мг/дл, SD = 29.6). В двойном-слепом периоде – у трех пациентов в группе оланзапина и у 2-х в группе плацебо наблюдалось повышение уровня сахара, требующее терапевтического вмешательства. Повышение уровня холестерина, требующее терапевтического вмешательства, наблюдалось у 2-х больных в группе оланзапина (максимум до 283.2 и 248.2 мг/дл, в группе плацебо такие наблюдения отсутствовали).

Еще одним частым побочным эффектом оланзапина была гиперпролактинемия, которая наблюдалась у 27% больных, независимо от фазы исследования.

В рандомизированных исследованиях арипипразола побочные эффекты наблюдались довольно редко в большинстве случаев, не приводили к преждевременному прерыванию терапии. Объединенный анализ безопасности 26- и 100-недельного исследований показал, что в группе арипипразола наиболее часто по сравнению с плацебо наблюдались экстрапирамидные симптомы (15% vs 22%), в их числе – тремор (1% vs 9%), акатизия (1% vs 8%) и гипертония (2% vs 4%). Только 2 пациента преждевременно прекратили исследование в связи с акатизией. Метаболический профиль арипипразола оказался достаточно безопасным. Каких-либо статистически значимых изменений показателей крови, в том числе и пролактина, не наблюдалось. Однако клинически значимая прибавка веса ($\geq 7\%$) наблюдалась у 12 больных (20%) в группе арипипразола и только у 3 (5%) – в группе плацебо ($p = 0.01$) [14],

указывая, что риск прибавки веса тела при лечении арипипразолом все же существует.

Наиболее информативным в отношении данных по переносимости терапии кветиапином является исследование [34], в котором препарат использовался в виде монотерапии в сравнении с литием и плацебо. В период открытой фазы исследования у 7.0% больных, получавших кветиапин, наблюдались нежелательные явления, приведшие к преждевременному выбыванию из исследования. Наиболее частыми из них были седация (1.6%) и сонливость (1.1%). У 16.8% наблюдалась клинически значимая прибавка веса тела ($> 7\%$). После рандомизации у 10.6% в группе кветиапина, у 5.4% в группе лития и у 2.6% в группе плацебо наблюдалась клинически значимая прибавка веса тела, а клинически значимое повышение уровня сахара (≥ 7.0 ммоль/л) регистрировалось у 8.5%, 4.4% и 3.5% больных, соответственно. Также в группе кветиапина чаще, чем в группах лития и плацебо наблюдалось повышение уровня триглицеридов, общего холестерина и холестерина низкой плотности по сравнению с плацебо и литием. Экстрапирамидные побочные эффекты были нехарактерны для кветиапина, и выраженность экстрапирамидной симптоматики не имела статистически значимых различий в исследуемых группах.

Таким образом, наиболее характерными проблемами при лечении кветиапином могут быть седация на начальном этапе терапии, а на отдаленном – прибавка веса и метаболические нарушения. Это диктует необходимость контроля веса и метаболических показателей при длительной терапии кветиапином.

О переносимости инъекционного рисперидона-пролонга можно судить по исследованию [33], в котором проводилось сравнение не только с плацебо, но и с оланзапином. В период двойной-слепой фазы исследования наиболее частыми побочными эффектами рисперидона-пролонга были прибавка веса тела (24% и 9% в группе плацебо), бессонница (17% и 18%, соответственно) и аменорея (8% и 2%). Экстрапирамидная симптоматика наблюдалась редко. Гиперпролактинемия наблюдалась у 1% получавших рисперидона-пролонга, а нежелательные явления, вероятно, связанные с уровнем пролактина, – у 14%, по сравнению с 3% в группе плацебо. У двух (1%) пациентов в группе рисперидона-пролонга наблюдался сахарный диабет. Клинически значимая прибавка веса тела при лечении рисперидоном-пролонгом возникла у 18% больных, при лечении оланзапином – у 28%, а в группе плацебо – у 5% больных.

Таким образом, результаты исследования показывают, что частота экстрапирамидных побочных эффектов и гиперпролактинемии при лечении рисперидоном-пролонгом была незначительной, и они встречались реже, чем при использовании перорального рисперидона. В исследовании палиперидона в сравнении с плацебо и оланзапином [2] несколько чаще в сравнении с оланзапином, наблюдались экстрапирамидные симптомы и умеренное, хотя и транзиторное, повышение уровня пролактина. Эти нежелательные явления наряду с прибавкой веса тела требуют контроля при длительном использовании рисперидона.

Зипразидон имеет хорошую переносимость и не вызывает изменений метаболических показателей,

Таблица 2. Сравнительные побочные эффекты ААП

	Зипразидон	Кветиапин	Оланзапин	Рисперидон	Арипипразол
Экстрапирамидные	+	±	+	+/++	+
Седация	+	+++	++	+	–
Холинолитические	+	+	+/++	±	–
Гипотензия	+	+/++	±	+	–
Удлинение QT	++	±	–	±	+
Увеличение веса тела	–	+	+++	++	–
Метаболический синдром	–	+	+++	++	–
Гиперпролактинемия	+	–	+	++	–
Сексуальные нарушения	±	±	±	+	–
ЗНС	?	?	±	±	
Судорожный синдром	?	–	±	–	

Примечания

ЗНС – злокачественный нейролептический синдром;

? – отсутствие данных;

– – эффект отсутствует;

± – сомнительный эффект или единичные случаи;

+

++ – умеренная выраженность или частые случаи;

+++ – сильная выраженность или высокая частота (не менее 20–30%).

Таблица 3. Сравнительная эффективность атипичных антипсихотиков при профилактической терапии БАР с оценкой уровня доказательности имеющихся данных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и рекомендаций по контролю безопасности терапии

Атипичные антипсихотики	Профилактическая (противорецидивная терапия)	Контроль безопасности терапии
Арипипразол	M ^a , д-	Контроль экстрапирамидных симптомов* [*] Контроль веса на отдаленных этапах терапии*
Зипразидон	M ^a , д-	Контроль интервала QT ЭКГ*
Кветиапин	M ^a , D ^a	Контроль веса на начальных этапах терапии* Контроль метаболических показателей на отдаленных этапах терапии*
Оланзапин	M ^a , D ^a	Тщательный контроль метаболических показателей и веса на всех этапах терапии* ^{**}
Палиперидон	M ^a , д-	Контроль экстрапирамидных симптомов* Контроль гиперпролактинемии* Контроль веса* [*] Контроль метаболических показателей* [*]
Рisperидон-пролонг	M ^a , д-	Контроль экстрапирамидных симптомов* Контроль гиперпролактинемии* Контроль веса* [*] Контроль метаболических показателей* [*]

Примечания и обозначения

1. Степень доказательности:

а) метаанализы, несколько двойных слепых рандомизированных клинических исследований с плацебо или активным контролем;

б) по крайней мере 1 двойное-слепое плацебо контролируемое или сравнительное исследование.

2. Эффективность при предотвращении аффективных фаз:

M, D – высокая (M – мания, D – депрессия);

m, d – средняя или слабая (m – мания, d – депрессия);

- – отрицательные результаты исследований;

* – низкий риск;

** – умеренный риск;

*** – высокий риск.

уровня пролактина и веса тела [10]. Его наиболее частыми побочными эффектами являются нерезко выраженная седация и экстрапирамидные симптомы, особенно тремор и акатизия [19]. Наиболее серьезной проблемой, связанной с применением зипразидона, является риск удлинения интервала QT, в связи с чем при его длительном использовании требуется регулярный мониторинг электрокардиограммы.

Таким образом, арипипразол и кветиапин обладают несомненными преимуществами перед другими препаратами этой группы по переносимости при длительном применении (табл. 2).

Другие атипичные антипсихотики, такие как клозапин, амисульпид, азенапин, в ряде стран также используются в качестве препаратов «второй линии» при длительной терапии БАР, однако для них не проводилось РКИ, поэтому в настоящем обзоре мы не анализируем эти данные.

Сравнительная эффективность атипичных антипсихотиков при профилактической терапии БАР с оценкой уровня доказательности имеющихся дан-

ных РКИ и рекомендаций по контролю безопасности терапии приведена в таблице 3.

Несомненно выявление нормотимического действия у ААП открывает новые перспективы в проведении вторичной профилактики рецидивов БАР. Очевидно, что в этих препаратах нуждаются прежде всего пациенты, у которых аффективные фазы протекают с психотической симптоматикой. В то же время, точное место ААП в системе профилактики БАР к настоящему моменту не определено и требует дополнительных исследований. В частности, не ясно, могут ли они заменить классические нормотимики у больных без психотической симптоматики, будет ли такая терапия более эффективной и безопасной, сможет ли она решить проблему так называемого «синдрома отдачи» после отмены нормотимика. Вероятно, в процессе их практического использования возникнут и другие вопросы, но появятся и наблюдения, позволяющие проводить более дифференцированную терапию БАР, повысить ее эффективность и улучшить переносимость и сохранить социальную адаптацию этих больных.

Список литературы

1. Мосолов С.Н. Дифференцированная терапия маниакальных, маниакально-бредовых и маниакально-геперфренических состояний при эндогенных психозах. Дисс. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. 1983. – Т. I. – С. 239.
2. Berwaerts J., Melkote R., Nuamah I. et al. A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended-release as maintenance treatment in patients with bipolar I disorder after an acute manic or mixed episode // *J. Affect. Disord.* – 2012. – Vol. 138. – P. 247–258.
3. Bowden C.L., Vieta E., Ice K.S. et al. Ziprasidone 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. – P. 130–137.
4. Cade J.F. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement // *Medical Journal of Australia*, 3 September 1949. – Vol. 2 (36), p. 349–352.
5. Calabrese J.R., Shelton M.D., Rapport D.J. et al. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – P. 2152–2161.
6. Carlson B.X., Ketter T.A., Sun W. et al. Aripiprazole in combination with lamotrigine for the long-term treatment of patients with bipolar I disorder (manic or mixed): a randomized, multicenter, double-blind study (CN138-392) // *Bipolar Disord.* – 2012. – Vol. 14. – P. 41–53.
7. Findling R.L., Youngstrom E.A., McNamara N.K. et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled long-term maintenance study of aripiprazole in children with bipolar disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 73. – P. 57–63.
8. Gitlin M.J., Abulseoud O., Frye M.A. Improving the design of maintenance studies for bipolar disorder // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2010. – Vol. 26. – P. 1835–1842.
9. Keck P.E., Jr., 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. – P. 1480–1491.
10. Kemp D.E., Karayal O.N., Calabrese J.R. et al. Ziprasidone with adjunctive mood stabilizer in the maintenance treatment of bipolar I disorder: long-term changes in weight and metabolic profiles // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2012. – Vol. 22. – P. 123–131.
11. Lish J.D., Dime-Meenan S., Whybrow P.C. et al. The national Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members // *J. Affect. Disord.* – 1994. – Vol. 31, № 4. – P. 281–294.
12. 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. – P. 133–144.
13. McElroy S.L., Weisler R.H., Chang W. et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II) // *J. Clin. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71. – P. 163–174.
14. McIntyre R.S. Aripiprazole for the maintenance treatment of bipolar I disorder: A review // *Clin. Ther.* – 2010. – Vol. 32, Suppl. 1, S 32–8; S 32–S38.
15. Meltzer H.Y. The role of serotonin in antipsychotic drug action. // *Neuropsychopharmacology.* – 1999. – Vol. 21, 106S–115 S.
16. Meyer J.H., Kapur S., Eisfeld B. et al. The effect of paroxetine on 5-HT_{2A} receptors in depression: an [18F] setoperone PET imaging study. // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 78–85.
17. Newcomer J.W. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk // *J. Clin. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68, Suppl. 4. – S. 8–13.
18. 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.
19. Seemuller F., Forsthoef A., Dittmann S. et al. The safety and tolerability of atypical antipsychotics in bipolar disorder // *Expert Opin. Drug.* – 2005, Saf. 4. P. 849–868.
20. Shelton R.C. Olanzapine/fluoxetine combination for bipolar depression. // *Expert Rev Neurother.* 2006. – Vol. 6. – P. 33–39.
21. Soares J.C., Mann J.J. The functional neuroanatomy of mood disorders. // *J. Psychiatr. Res.* – 1997. – Vol. 31. – P. 393–432.
22. Staiano A.E., Reeder B.A., Elliott S. et al. Body mass index versus waist circumference as predictors of mortality in Canadian adults // *Int. J. Obes. (Lond.)* – 2012.
23. 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. – P. 476–488.
24. Tohen M., Marneros A., Bowden C. et al. Olanzapine versus lithium in relapse prevention in bipolar disorder: a randomized double-blind controlled 12-month clinical trial // *Bipolar Disord.* – 2002. – Vol. 4. P. 135.
25. Tohen M., Marneros A., Bowden C. et al. Olanzapine versus lithium in relapse prevention in bipolar disorder: a randomized double-blind controlled 12-month clinical trial // *Bipolar Disord.* – 2002. – Vol. 4 (Suppl. 1), p. 135.
26. Tohen M., Chengappa K.N., 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.* – 2002b. – Vol. 59. – P. 62–69.
27. Tohen M., Chengappa K.N., Suppes T. et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone // *Br. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 184. – P. 337–345.
28. Tohen M., Greil W., Calabrese J.R. et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial // *Am. J. Psychiatry.* – 2005. Vol. 162. – P. 1281–1290.
29. Tohen M., Greil W., Calabrese J.R. et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial // *Am. J. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – P. 1281–1290.
30. 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. – P. 247–256.
31. Tohen M., Sutton V.K., Calabrese J.R. et al. Maintenance of response following stabilization of mixed index episodes with olanzapine monotherapy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study of bipolar I disorder // *J. Affect. Disord.* – 2009b. – Vol. 116. – P. 43–50.
32. 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.* – 2008c. – Vol. 109. – P. 251–263.
33. Vieta E., Gunther O., Locklear J. et al. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2011. – Vol. 14. – P. 1029–1049.
34. Vieta E., Montgomery S., Sulaiman A.H. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess prevention of mood episodes with risperidone long-acting injectable in patients with bipolar I disorder // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2012 (in press).
35. Weisler R.H., Nolen W.A., Neijber A. et al. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (trial 144: a randomized controlled study) // *J. Clin. Psychiatry*, 2011.
36. Woo Y.S., Bahk W.M., Chung M.Y. et al. Aripiprazole plus divalproex for recently manic or mixed patients with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind maintenance trial. // *HUM PSYCHOPHARMACOL.* – 2011. – Vol. 26. – P. 543–553.
37. Yatman L.N., Liddle P.F., Dennie J. et al. Disease in brain serotonin 2 receptor binding in patients with major depression following desipramine treatment: a positron emission tomography study with fluorine-18-labeled setoperone // *Arch. Gen. Psychiatry*, 1999. – Vol. 56. – P. 705–711.
38. Yatman L.N., Liddle P.F., Shian I.S. et al. Effect of rapid tryptophan depletion on brain 5-HT₂ receptors: a PET study // *Br. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 178. – P. 448–453.
39. Yatman L.N., Kusumakar V., Calabrese J.R. et al. Third generation of anticonvulsants in Bipolar Disorder: A review of efficacy and summary of clinical recommendations. // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63. – P. 275–283.
40. Young A.H., McElroy S.L., Olausson B. et al. A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder. // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2012.
41. Young A.H., McElroy S.L., Bauer M. et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). // *J. Clin. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71. – P. 150–162.

Review of randomized controlled trials of atypical antipsychotics effectiveness in the long-term therapy of bipolar affective disorder

Kostyukova E.G., Mosolov S.N.

Moscow Research Institute of Psychiatry (Russia)

SUMMARY: This article is a review of randomized controlled trials (RCTs) of the effectiveness of atypical antipsychotics (AAP) in the long-term therapy of bipolar affective disorder. AAP usage in this area is very promising because of their ability to reduce not only the actual affective, but also psychotic symptoms, as well as AAP demonstrate good, compared with classical neuroleptics, tolerability. At the same time, a long, almost life-long patient treatment, requires special attention to the safety of drugs used, so the adverse events observing during the RCTs are remain focused in this review article.

The review provides a summary table of AAP RCTs in preventive therapy of bipolar affective disorder, as well as meta-analyses of their results. On the basis of available data, the authors developed a table that contains information about the comparative effectiveness of AAP with the evidence levels and recommendations for the therapy safety control. It may become the basis for practical recommendations for use the AAP in preventive therapy of bipolar disorder.

KEY WORDS: bipolar affective disorder, atypical antipsychotics, randomized clinical trial, placebo, preventive therapy.