

Сравнение эффективности вальпроата и лития при маниакальных и смешанных аффективных состояниях: 12-недельное открытое рандомизированное исследование

Bowden^a Ch.L., Mosolov S.N.^b, Hranov^c L., Chen^d Er., Habil^e H., Kongsakon^f R., Manfredi^g R., Lin^h Hsin-Nan

^a Department of Psychiatry, University of Texas Health Science Center, San Antonio, USA;

^b Московский научно-исследовательский институт психиатрии, Москва, Россия;

^c University Hospital of Neurology and Psychiatry, St. Naum, Sofia, Bulgaria;

^d Queen Mary Hospital, Kwai Chung Hospital and Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital, Hong Kong;

^e Department of Psychiatry, University of Malaya Medical Centre, Lembah Pantai, Kuala Lumpur, Malaysia;

^f Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Bangkok, Thailand;

^g Sanofi Aventis, Paris, France and department of Psychiatry;

^h National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, Republic of China.

РЕЗЮМЕ. Целью настоящего исследования являлось сравнение эффективности и безопасности лития и вальпроата при лечении маниакальных и смешанных аффективных состояний у больных БАР I типа. Дизайн исследования: открытое международное рандомизированное исследование эквивалентности. В две параллельные группы исследования вошло 268 пациентов с БАР-I. Исходная доза вальпроата составила 20 мг на кг массы тела в сутки, лития — 800 мг/сут. Продолжительность лечения — 12 недель. Основным показателем эффективности являлось среднее изменение балла YMRS (шкала оценки мании Янга) относительно исходного уровня. Дополнительные показатели: частота ремиссии, число респондеров, изменение балла MADRS (шкала Монтгомери-Асберга для оценки депрессии), CGI-BP (шкала общего клинического впечатления в модификации для биполярного расстройства), а также частота побочных эффектов. Среднее отклонение от исходного балла по шкале YMRS составило 15,8±5,3 в группе лития и 17,3±9,4 в группе вальпроата. 90-процентный доверительный интервал межгруппового различия показателей (–0,69; 3,31) не выходил за установленные границы эквивалентности. Число респондеров составило 72,6% в группе лития и 79,5% в группе вальпроата. Частота ремиссии составила соответственно 58,5% и 71,9%. В обеих группах средний срок ответа на терапию составил 21 день. Не обнаружено межгрупповых различий в изменении показателей по шкалам CGI-BP и MADRS. Побочные эффекты наблюдались у 42,8% пациентов в группе лития и у 41,5% в группе вальпроата. Вальпроат и литий обнаружили сопоставимую эффективность и переносимость при лечении маниакальных состояний в течение 12 недель. International Clinical Psychopharmacology, 2010, 25, 60–67.

Введение

Эффективность вальпроата при маниакальных состояниях впервые была отмечена Lambert и соавт. в 1966 г. С тех пор антиманиакальное действие вальпроата доказано во множестве краткосрочных рандомизированных исследований, в т. ч. в 3 плацебо-контролируемых (Pope и соавт., 1991; Bowden и соавт., 1994, 2006) и двух сравнительных исследованиях с литием (Freeman и соавт., 1992; Bowden и соавт., 1994). В настоящее время вальпроат рекомендован в качестве антиманиакального «препарата выбора» в национальных (Американская психиатрическая ассоциация, 2002; Suppes и соавт., 2002; Goodwin, 2003; Yatham и соавт., 2006) и международных (Grunze и соавт., 2003) клинических рекомендациях. В 12-недельном двойном слепом сравнительном исследовании вальпроата и оланзапина при лечении маниакальных эпизодов (Zajacka и соавт., 2002) выявлено, что эффективность обоих препаратов сопоставима в среднесрочной перспективе, однако, вальпроат обнаруживает лучшую переносимость. В 12-месячном

рандомизированном слепом сравнительном исследовании вальпроата, лития и плацебо, применяемых в качестве поддерживающей терапии у пациентов в состоянии ремиссии после первого маниакального эпизода (Bowden и соавт., 2000), не обнаружено значительных межгрупповых отличий по основному показателю (время до развития очерченной мании или депрессии). В 12-недельном сравнительном исследовании лития и вальпроата оба препарата также обнаружили сопоставимую эффективность (Bowden и соавт., 2008). В целях получения дополнительных данных о долгосрочной антиманиакальной активности вальпроата при БАР было решено провести 12-недельное рандомизированное открытое сравнительное исследование эффективности лития и вальпроата у пациентов с маниакальным или смешанным аффективным эпизодами. Исследование проводилось в шести странах Восточной Европы и Юго-Восточной Азии. Настоящее исследование выгодно отличается от всех проведенных ранее, т. к.

в них, по большей части, включались только пациенты из Северной Америки. Была поставлена сугубо практическая задача: провести исследование в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике. Таким образом, результаты можно было бы использовать в качестве клинических рекомендаций. В качестве эталонного препарата выбран литий — «препарат выбора» при лечении мании и биполярного расстройства. Срок исследования (12 недель) установлен в соответствии с текущими европейскими рекомендациями для клинических исследований по БАР (Committee for Proprietary Medicinal Products, 2001). Продолжительность запланированного лечения не позволила внести в исследование группу плацебо. Мы посчитали невозможным оставить маниакальных пациентов без эффективной терапии. Кроме того, необходимость подбора дозы лития и вальпроата в соответствии с концентрацией в плазме не позволяет использовать двойной слепой метод. Основной целью исследования являлось сравнение эффективности лития и вальпроата при лечении маниакальных и смешанных аффективных состояний в течение 12 недель. Дополнительные цели — сравнить клиническую и биологическую безопасность вальпроата и лития.

Методическая часть

Дизайн исследования

Международное, многоцентровое, рандомизированное, открытое исследование эквивалентности в параллельных группах продолжительностью 12 недель. Исследование проводилось в 21 центре в шести странах (Болгария, Гонконг, Малайзия, Россия, Тайвань и Таиланд) в период с января 2004 по февраль 2006 г.

Критерии включения пациентов

В исследование включались стационарные и амбулаторные пациенты в возрасте от 18 до 75 лет с биполярным аффективным расстройством I типа по критериям DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) с маниакальным или смешанным аффективным эпизодами. Требовалось, чтобы в трехлетнем анамнезе пациента имел место хотя бы один маниакальный эпизод. Для пациентов в возрасте 60 лет и старше необходимо было наличие хотя бы одного маниакального эпизода, возникшего до 60 лет (независимо от срока интермиссии). В исследование также допускались пациенты моложе 30 лет с впервые выявленным эпизодом. В исследование включались пациенты, имеющие исходный суммарный балл по шкале оценки мании Янга (YMRS; Young и соавт., 1978), больше или равный 18. Женщины детородного возраста должны были использовать эффективный метод контрацепции. В исследование не включались пациенты, имевшие в прошлом переносимость вальпроата или лития, страдающие сопутствующими заболеваниями или принимающие препараты, которые могли бы повлиять на интерпретацию результатов исследования, а также пациенты, имеющие клинически значимые отклонения в

биохимических, гематологических и электрокардиографических показателях. Кроме того, исключались пациенты, участвовавшие в другом клиническом исследовании в течение последних трех месяцев; пациенты, подходящие под критерии DSM-IV для химической зависимости/злоупотребления алкоголем или наркотиками; а также пациенты, имеющие серьезный риск суицида.

Методика исследования

После скринингового визита, в ходе которого пациент оценивался по критериям включения, производилась трехдневная отмена всех психотропных средств, за исключением бензодиазепинов (если их суточная доза не превышала эквивалентную дозу лоразепама ≤ 8 мг/сут). В случае усиления симптомов мании период отмены препаратов сокращался до 1 дня. После этого назначался еще один визит, в ходе которого подходящие по критериям включения пациенты рандомизировались в две группы (вальпроата и лития). Код рандомизации генерировался централизованно. Номера рандомизации предоставлялись в запечатанных конвертах. Последующие визиты назначались на 5, 10, 21, 56 и 84-й дни исследования. В ходе этих визитов оценивалось состояние пациента, эффективность лечения, а также показатели шкал YMRS и MADRS (шкала Монтгомери-Асберга для оценки депрессии, Montgomery и Esberg, 1979). Большинству экспертов, оценивающих пациентов, не сообщалось о проводимом лечении. При необходимости исследователи могли назначить дополнительный визит. В конце и начале исследования пациенты оценивались по шкале общего клинического впечатления в модификации для биполярного расстройства (CGI-BP; Spearing и соавт., 1997); кроме того, снималась ЭКГ, а также выполнялись общий и биохимический анализы крови.

Лечение

Литий был представлен таблетками, содержащими 250, 300, 400 и 500 мг карбоната лития. При необходимости использовались таблетки с замедленным высвобождением препарата. Вальпроат был представлен таблетками с замедленным высвобождением, содержащими 200, 250, 300 и 500 мг препарата (в зависимости от страны). В течение первых пяти дней доза вальпроата составляла 20 мг/кг массы тела. Начиная с пятого дня, доза могла быть изменена по усмотрению исследователя в зависимости от клинического эффекта и сывороточной концентрации вальпроевой кислоты. Если суточная доза вальпроата не превышала 1000 мг, препарат принимался 1 раз в день. В противном случае суточная доза разбивалась на два приема. Начальная пероральная доза лития составляла в среднем 800 мг/сут (600–900 мг/сут в зависимости от доступных в стране лекарственных форм), разделенные на два приема. Изменение дозы допускалось через 5 дней приема. Требуемая сывороточная концентрация составляла 0,8–1,2 ммоль/л для лития и 70–125 мкг/мл для вальпроата. В случае возникновения тяжелых побочных эффектов допускалось снижение дозы вальпроата до 15 мг/кг массы тела

в сутки и дозы лития до достижения сывороточной концентрации, равной 0,6–0,8 ммоль/л. Если пациент не реагировал на лечение (улучшение по шкале Янга не превышало 30%) или обнаруживал тяжелые побочные эффекты, допускался перевод пациента в параллельную группу рандомизации с соответствующей сменой терапии. Смена терапии допускалась только после 21 дня лечения. Активная фаза лечения продолжалась в течение 12 недель. Не допускался сопутствующий прием традиционных или атипичных антипсихотиков, аспирина в дозе выше 300 мг/сут, а также любых других препаратов, которые могли исказить результаты оценки переносимости и эффективности вальпроата и лития. В целях борьбы с тревогой, неусидчивостью, раздражительностью, бессонницей и враждебностью допускался прием лоразепама (до 8 мг/сут с 1 по 7-й день, до 4 мг/сут после 7 дня) или другого бензодиазепамина в эквивалентной дозе (например, диазепама). Для лечения тяжелых депрессивных симптомов допускалось использование любых антидепрессантов, кроме флуоксетина. При стойкой бессоннице применялись небензодиазепиновые снотворные (золпидем или зопиклон, 10 и 7,5 мг на ночь соответственно).

Оценка эффективности

Основным критерием эффективности являлось среднее изменение балла YMRS (шкала оценки мании Янга) относительно исходного уровня. Дополнительные критерии эффективности включали: число респондеров через 3 и 12 недель исследования, изменение относительно исходного балла YMRS при каждом визите, показатель по шкале MADRS (Montgomery и Asberg, 1979) через 3 и 12 недель исследования, а также изменение по шкале общего клинического впечатления в модификации для биполярного расстройства (CGI-BP) после каждого визита. Респондером считался пациент, обнаруживший минимум 50-процентное улучшение по шкале YMRS. Эффективность лечения оценивалась в динамике по методу Каплан-Майера. Устойчивость ответа на терапию сравнивалась во время двух следующих друг за другом визитов (ответом считалось снижение балла YMRS минимум на 50%). В анализе также учитывался срок до начала приема антидепрессантов и срок до выхода из исследования (по любой причине). После завершения исследования выполнен анализ взаимозависимости между сывороточной концентрацией препарата, степенью ответа на терапию, вероятности ремиссии и показателями подшкал YMRS. Ремиссия регистрировалась в конце исследования в следующих случаях: 1) балл YMRS составил не более 12, общий балл по шкале MADRS не увеличился; 2) балл YMRS составил не более 12, показатель по шкале общего клинического впечатления снизился минимум на два пункта.

Оценка безопасности

Безопасность оценивалась путем регистрации спонтанно возникших во время исследования побочных эффектов. Побочные эффекты классифицированы в соответствии с тяжестью симптомов и связью с принимаемым препаратом. Во время каждого визита

измерялись масса тела и основные показатели жизнедеятельности пациента. Перед первым приемом препарата, а также во время последнего визита проводились стандартные лабораторные исследования.

Определение сывороточной концентрации препарата

Образцы крови для определения сывороточной концентрации лития и вальпроата в обязательном порядке забирались на 5-й день и в конце исследования. При необходимости исследователь мог провести анализ в любой другой день.

Статистический анализ

Для определения размера целевой выборки выполнен расчет статистической мощности. Для определения эквивалентности вальпроата и лития предложено следующее: клинически значимым показателем является разница в четыре балла по шкале YMRS. Рассчитано, что в исследование потребуется включить 270 пациентов, если принять следующие условия: среднеквадратичное отклонение равно 10,2; односторонний уровень значимости составляет 0,05; статистическая мощность исследования составляет 0,80; гипотетический процент выбывших из исследования составляет 20%. Пациенты были разбиты по трем популяциям. В популяцию «оценка безопасности» вошли все пациенты, получившие хотя бы одну дозу препарата. В популяцию «начавшие лечение» (intention-to-treat, ITT) вошли все рандомизированные пациенты, получившие хотя бы одну дозу препарата и прошедшие хотя бы одну проверку эффективности лечения с момента начала исследования. В популяцию «по протоколу» вошли пациенты из популяции ITT, не обнаружившие значимых нарушений протокола исследования. Недостающие данные обрабатывались по принципу «учет данных последнего наблюдения» (при анализе основных показателей эффективности) либо при помощи смешанной модели, учитывающей повторные измерения. Такая модель включала препарат, день визита и их взаимодействие в качестве «фиксированных уровней». Для моделирования повторных измерений среди пациентов с помощью процедуры SAS MIXED использовалась неструктурированная ковариационная матрица.

Основной критерий эффективности (среднее изменение относительно исходного балла YMRS) сравнивался в двух параллельных группах в популяции ITT с помощью двухфакторного дисперсионного анализа (в качестве «фиксированных уровней» приняты препарат и центр, в котором выполнялось исследование). Скорректированное среднее расхождение между двумя группами оценивалось вместе с 90-процентным двусторонним доверительным интервалом, соответствующим двустороннему критерию размера (5%). Препараты считались эквивалентными, если нижний и верхний пределы 90-процентного доверительного интервала для скорректированного среднего расхождения вошли в предварительно установленные рамки эквивалентности (–4; +4).

Категориальные переменные сравнивались с помощью критерия хи-квадрат χ^2 . Выполнено дву-

стороннее сопоставление, достоверным значением вероятности (P) считалось значение, равное 0,05. Статистический анализ выполнен при помощи программного пакета SAS.

Этические вопросы

Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией (Гонконгская поправка), с соблюдением европейских Надлежащих клинических практик, а также применимых региональных нормативных требований и законов. Каждый пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты имели право выйти из исследования в любой момент по любой причине, причем отказ от участия никоим образом не влиял на их последующее лечение. Протокол исследования был утвержден соответствующими региональными и национальными комитетами по этике.

Результаты

Популяция, вошедшая в исследование

Из 292 пациентов, прошедших проверку на критерии включения, отобраны 270 человек, которые были рандомизированы и включены в одну из двух параллельных групп. Два пациента были рандомизированы, но не получали терапию. Распределение пациентов показано на рис. 1.

В две популяции «оценки безопасности» вошли 268 рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата. 14 пациентов не обнаружили изменения относительно исходного уровня по основному показателю и были исключены из популяции

«начавшие лечение». В эти популяции в сумме вошло 257 пациентов (135 из группы лития и 122 из группы вальпроата), т. е. 95,9% всех рандомизированных пациентов. До конца исследования дошли 185 пациентов (69,0% всех рандомизированных пациентов). В обеих параллельных группах число прервавших лечение было сопоставимо. Основные причины преждевременного прерывания лечения: недостаточная эффективность (26 пациентов), потеря связи с куратором (20 пациентов), побочные эффекты (17 пациентов) и добровольный отказ от лечения (14 пациентов). В группе лития трое пациентов обнаружили серьезные нарушения протокола. Они не вошли в популяцию «по протоколу». Так как популяция «начавшие лечение» составила 98,8% от популяции «начавшие лечение», в дальнейшем мы не вернемся к результатам популяции «по протоколу». В соответствии с протоколом исследования, восемь пациентов (3,0%), чьи маниакальные симптомы оказались резистентны к терапии в течение 3 недель, были переведены в параллельную группу. Шесть пациентов из группы лития были переведены на вальпроат, и два пациента из группы вальпроата — на литий. Демографические и клинические характеристики испытуемой выборки представлены в таблице 1. Средний возраст участников составил $38,5 \pm 12,6$ лет. В обеих группах преобладали женщины (54% в группе вальпроата и 63% в группе лития). Исходный средний балл по шкале YMRS составил $24,2 \pm 5,3$.

Лечение

В популяции «оценка безопасности» средняя доза лития составила 969 ± 207 мг/сут, вальпроата — 1394 ± 394 мг/сут. Средняя продолжительность лечения составила 84 дня в группе лития и 85 дней в груп-

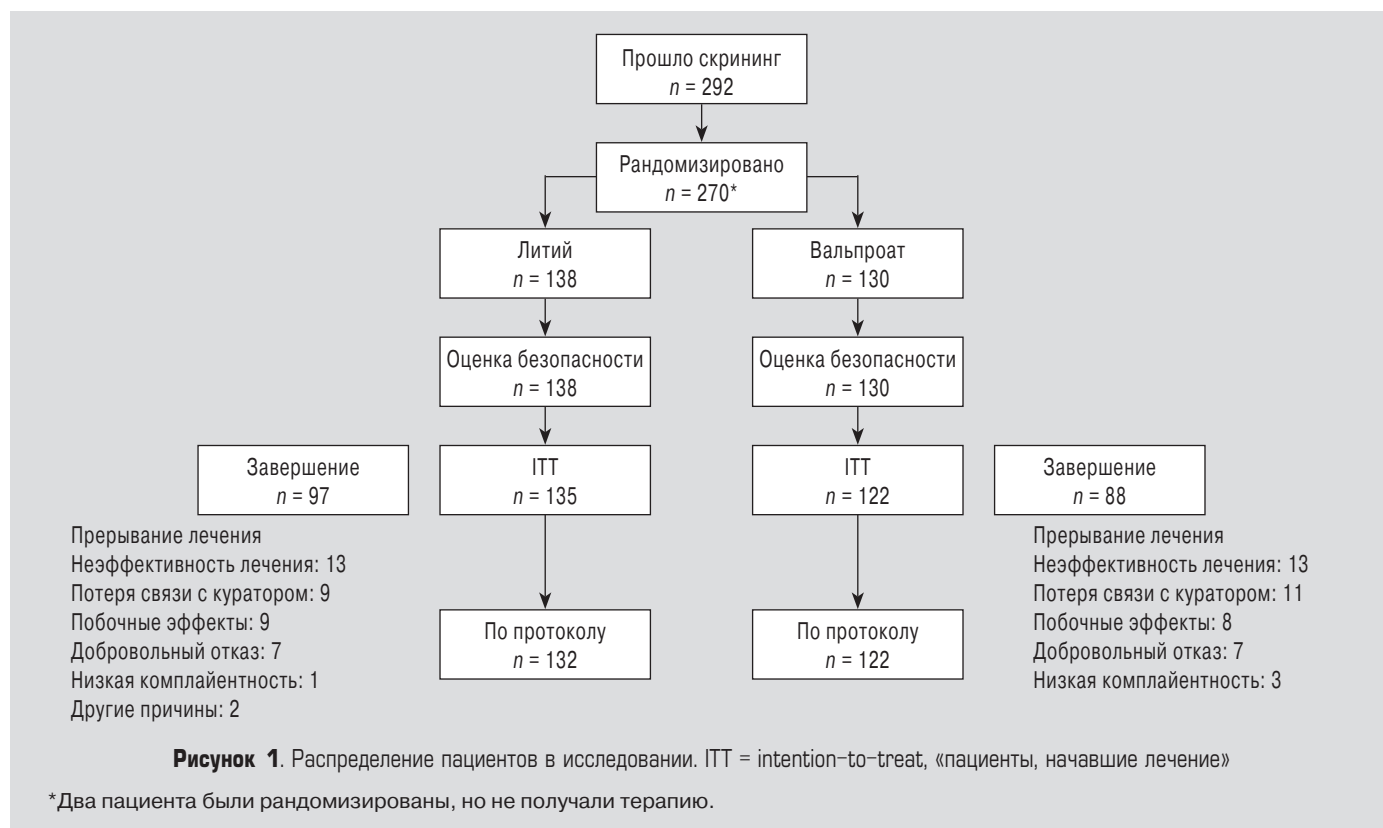


Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов в популяции ИТТ («начавшие лечение»)

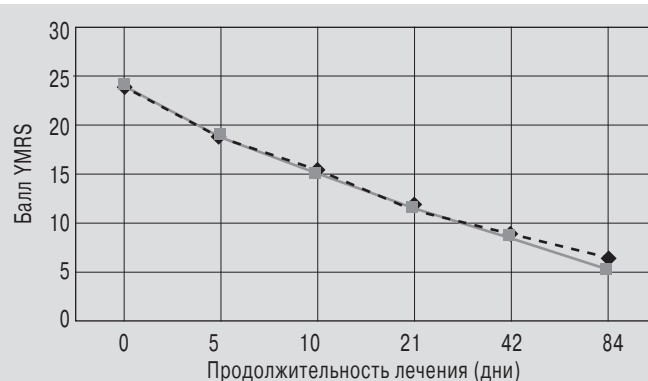
	Литий (n = 135)	Вальпроат (n = 122)
Муж./жен. (число пациентов)	85/50	66/56
ИМТ (кг/м ²)	25.0 ± 4.7	24.9 ± 3.9
Балл по YMRS	24.1 ± 5.3	24.3 ± 5.3
Балл по MADRS	5.2 ± 5.5	4.6 ± 4.3
Тяжесть мании по CGI-BP	4.3 ± 0.8	4.5 ± 0.8
Тяжесть депрессии по CGI-BP	1.3 ± 0.7	1.3 ± 0.7
Степень биполярности по CGI-BP	4.3 ± 0.9	4.4 ± 0.9
Прошло лет с постановки диагноза	7.4 ± 8.8	6.9 ± 6.5
Прошло лет с последнего эпизода	1.3 ± 1.2	1.5 ± 1.5
Число предыдущих эпизодов	5.8 ± 5.6	5.7 ± 5.7
Психиатрическая коморбидность (%)	3.0	3.3

CGI-BP – шкала общего клинического впечатления в модификации для биполярного расстройства;
MADRS – шкала Монтгомери-Асберга для оценки депрессии;
YMRS – шкала оценки Янга. ИМТ – индекс массы тела

пе вальпроата. Средняя сывороточная концентрация на 5-й день составила $0,7 \pm 0,3$ ммоль/л для лития и 111 ± 123 мкг/мл для вальпроата. На 5-й день сывороточная концентрация препаратов достигла или превысила предполагаемый уровень клинической эффективности ($\geq 0,8$ ммоль/л для лития и ≥ 70 мкг/мл для вальпроата) у 45 пациентов в группе лития (36%) и 82 пациентов в группе вальпроата (67,2%). Средняя сывороточная концентрация на 84-й день составила $0,8 \pm 0,3$ ммоль/л для лития и 114 ± 136 мкг/мл для вальпроата.

Эффективность

Основным критерием эффективности являлось среднее изменение балла YMRS (шкала оценки мании Янга) относительно исходного уровня в популяции «начавшие лечение». В ходе исследования показатель по шкале YMRS снизился в обеих группах (рис. 2). Среднее отклонение от исходного балла составило $15,8 \pm 5,3$ в группе лития и $17,3 \pm 9,4$ в группе вальпроата. Границы 90-процентного доверительного интервала межгруппового расхождения по показателю YMRS (от $-0,69$ до $3,31$) не вышли за пределы установленных границ эквивалентности

**Рисунок 2.** Изменение балла по шкале YMRS (шкала оценки мании Янга) в ходе исследования в группах лития (♦ n = 135) и вальпроата (■ n = 122)

(-4 ; $+4$). Таким образом, доказана сопоставимая эффективность лития и вальпроата. При анализе данных с помощью смешанной модели с повторными измерениями получены схожие результаты (мы не приводим этих данных).

Количество респондеров (респондером считался пациент, обнаруживающий 50-процентное снижение по шкале YMRS) значимо не отличалось в обеих группах исследования ни через 3 недели, ни через 3 месяца после начала лечения (табл. 2). В обеих группах средний срок ответа на терапию составил 21 день. В обеих группах также оказались сопоставимы оценки по шкале CGI-BP и изменение балла по шкале MADRS (табл. 2). Менее чем у 50% пациентов в ходе исследования потребовалось назначение анксиолитиков (43% в группе лития и 38% в группе вальпроата). 5% пациентов в группе лития и 2,5% в группе вальпроата потребовалось назначение антидепрессантов.

После исследования выполнен ретроспективный анализ, в ходе которого оценивались отдельные подшкалы YMRS. По всем подшкалам обнаружено улучшение показателей без значимых различий по группам (табл. 3). В рамках ретроспективного анализа также оценивалась частота ремиссии в обеих группах (табл. 2).

При использовании определения 1 (балл YMRS ≤ 12 , нет увеличения суммарного балла MADRS в конце исследования) не обнаружено значимых межгрупповых отличий. При использовании определения 2 (балл YMRS ≤ 12 , снижение показателя по шкале CGI-BP ≥ 2) обнаружено, что частота ремиссии значительно выше среди пациентов в группе вальпроата ($P = 0,03$).

Таблица 2. Дополнительные показатели эффективности

	Литий (n = 135)	Вальпроат (n = 122)	Вероятность (P)
Процент респондеров			
Три недели	73 (54,1%)	66 (54,1%)	0.651
Три месяца	98 (72,6%)	97 (79,5%)	0.6196
Тяжесть по CGI-BP			
Исходный уровень	4.3 ± 0.9	4.4 ± 0.9	
Три недели	2.8 ± 1.1	2.8 ± 1.2	0.513 ^a
Три месяца	2.3 ± 1.3	2.1 ± 1.4	0.219 ^a
Балл по MADRS			
Исходный уровень	5.1 ± 5.5	4.6 ± 4.3	
Три недели	2.6 ± 4.1	2.4 ± 4.3	0.603 ^a
Три месяца	2.9 ± 4.7	2.5 ± 4.5	0.603 ^a
Частота ремиссии: балл YMRS ≤ 12 , нет увеличения по MADRS			
	89 (65.9%)	87 (71.3%)	0.353
Частота ремиссии: балл YMRS ≤ 12 , снижение CGI-BP ≥ 2			
	79 (58.5%)	87 (71.9%)	0.025

CGI-BP – шкала общего клинического впечатления в модификации для биполярного расстройства;
MADRS – шкала Монтгомери-Асберга для оценки депрессии;
YMRS – шкала оценки мании Янга.

^a – эти значения вероятности относятся к межгрупповому расхождению по среднему изменению относительно исходного уровня (дисперсионный анализ)

Таблица 3. Ретроспективный анализ показателей по подшкалам YMRS в начале и конце исследования

	Литий (n = 135)		Вальпроат (n= 122)	
	Исходный уровень	Конец исслед.	Исходный уровень	Конец исслед.
Приподнятое настроение	2.3 ± 0.7	0.9 ± 0.9	2.5±0.7	0.8 ± 1.0
Усиление двигательной активности	2.2 ± 0.8	0.8 ± 1.0	2.3 ±0.7	0.7 ± 0.9
Половое влечение	1.5 ± 1.0	0.4 ± 0.7	1.4 ±0.9	0.4 ± 0.6
Сон	2.1 ± 0.9	0.6 ± 1.0	1.9±1.0	0.5 ± 0.9
Раздражительность	2.9 ± 1.5	1.1 ± 1.5	3.0 ±1.5	0.9 ± 1.4
Речь	3.6 ± 1.4	1.1 ± 1.5	3.8±1.3	1.1 ± 1.6
Язык: расстройство мышления	1.6 ± 0.7	0.5 ± 0.8	1.7±0.7	0.5 ± 0.7
Язык: содержание	2.9 ± 2.1	1.0 ± 2.0	2.8±1.9	0.7 ± 1.5
Язык: разрушительное/агрессивное поведение	1.6 ± 1.3	0.4 ± 1.0	1.8 ± 1.6	0.4 ± 1.0
Внешний вид	1.2 ± 0.8	0.4 ± 0.7	1.1 ± 0.7	0.3 ± 0.6
Критичность	2.1 ± 1.2	1.0 ± 1.2	1.9 ± 1.2	0.7 ± 1.1

YMRS, шкала оценки мании Янга.

Безопасность

Побочные эффекты терапии наблюдались у 42,8% пациентов в группе лития и у 41,5% в группе вальпроата. Самым частым побочным эффектом в обеих группах была тошнота. В группе вальпроата чаще наблюдалась сонливость, в группе лития — сухость во рту, тремор, запор и диарея (табл. 4). Пять пациентов в группе лития и десять пациентов в группе вальпроата обнаружили тяжелые побочные эффекты. В большинстве случаев речь шла об эксацербации мании (пять пациентов в группе вальпроата и четыре – в группе лития). Вероятно, единственный случай серьезного осложнения, связанного с терапией – это гиперсомнолентность, развившаяся у пациента, принимавшего вальпроат. Отклонение в лабораторных показателях обнаружено только в группе вальпроата: тромбоцитопения у одного пациента и повышение уровня трансаминаз у двоих пациентов. Исследования функции почек и щитовидной железы (ТТГ, Т4, Т3, креатинин) проводились в начале и в конце лечения (таблица 5). Повышение сывороточного креатинина чаще возникало в группе лития. Среднее изменение уровней ТТГ и Т4 также чаще обнаруживалось в группе лития. Межгрупповое расхождение оказалось значимым для ТТГ ($P = 0,03$). Средняя прибавка в весе оказалась выше в группе вальпроата (1,1 кг по сравнению с 0,2 кг в группе лития; $P = 0,04$; таблица 5). Прибавка в весе больше или равная 7% относительно исходного уровня выявлена у 9% пациентов, принимавших литий, и у 7% принимавших вальпроат ($P = 0,20$). Среднее изменение уровня глюкозы натощак составило – 0,16 ммоль/л в группе вальпроата и +0,10 в группе лития (значимое межгрупповое отличие, $P = 0,0001$). Уровень общего холестерина поднялся в обеих группах (вальпроат: –0,13 ммоль/л; литий: –0,08 ммоль/л; $P = 0,74$). Уровень трансаминаз оказался снижен в группе лития и несколько повышен в группе вальпроата. Напротив, содержание тромбоцитов повысилось у пациентов, принимающих литий, и снизилось у пациентов, принимающих вальпроат ($P < 0,0001$).

Обсуждение

После начала лечения литием или вальпроатом маниакальные симптомы быстро шли на убыль. Скорость ответа на лечение была сопоставима в обеих группах исследования. Частота ответа на терапию через 3 недели составила 54,1% в обеих группах. Этот же показатель через 3 месяца составил 79,5% (вальпроат) и 72,6% (литий). Единственным статистически значимым межгрупповым отличием явилась частота ремиссии (использовалось определение 2: показатели маниакальных симптомов по шкале YMRS и изменение по шкале CGI-BP). В группе вальпроата ремиссия регистрировалась значительно чаще, чем в группе лития.

В отсутствие группы плацебо не представляется возможным определить, насколько снижение остроты симптомов связано с лечением, и насколько — с естественным течением маниакального эпизода. Тем не менее, выявленный процент респондеров, в целом, выше, чем таковой в плацебо-контролируемых

Таблица 4. Побочные эффекты терапии, выявленные в популяциях «оценка безопасности»

	Литий (n = 138)	Вальпроат (n = 130)
Любой побочный эффект	59 (42.8)	54 (41.5)
Побочный эффект, приводящий к прерыванию лечения	8 (5.8)	8 (6.2)
Тяжелые побочные эффекты	5 (3.6)	10 (7.7)
Отдельные побочные эффекты		
Тошнота	9 (15.3)	7 (13)
Сухость во рту	9 (15.3)	1 (1.9)
Сонливость	4 (6.8)	6 (11.1)
Тремор	7 (11.9)	1 (1.9)
Запор	7 (11.8)	Нет
Диарея	6 (10.2)	Нет

Данные представлены в процентах от общего числа пациентов. Представлены отдельные побочные эффекты, возникшие не менее, чем у 10% пациентов в обеих группах.

Таблица 5. Биологическая безопасность variables

	Литий (n = 130)			Вальпроат (n = 138)			Значение P
	Исходный уровень	Конец исследования	Изменение	Исходный уровень	Конец исследования	Изменение	
Креатинин (мкмоль/л)	75.0 ± 14.6	79.0 ± 14.1	+ 3.7 ± 11.5	75.5 ± 13.3	77.2 ± 12.6	+0.1 ± 13.8	0.059
ТТГ (мЕд/л)	1.77 ± 1.39	2.62 ± 1.78	+ 0.86 ± 1.72	1.75 ± 1.04	2.22 ± 1.39	+ 0.38 ± 1.49	0.03
T4 (пмоль/л)	47.5 ± 41.7	44.3 ± 39.6	-1.4 ± 20.1	46.7 ± 40.2	49.1 ± 40.9	+ 0.5 ± 21.5	0.40
T3 (пмоль/л)	4.26 ± 4.24	5.27 ± 10.54	+ 0.74 ± 9.02	4.43 ± 4.66	3.81 ± 3.91	-0.03 ± 1.11	0.46
Глюкоза (ммоль/л)	5.41 ± 1.81	5.49 ± 1.30	+ 0.10 ± 1.97	5.06 ± 1.25	4.88 ± 0.74	-0.16 ± 1.15	0.0001
Общий холестерин (ммоль/л)	4.96 ± 1.09	4.89 ± 0.98	-0.08 ± 1.05	4.96 ± 1.20	4.88 ± 0.95	-0.13 ± 1.07	0.74
Триглицериды (ммоль/л)	1.46 ± 1.06	1.62 ± 0.97	+ 0.13 ± 1.22	1.54 ± 0.98	1.62 ± 0.91	+ 0.04 ± 0.90	0.76
АСТ (ЕД/л)	27.4 ± 16.8	23.3 ± 10.9	-4.1 ± 19.8	25.7 ± 13.4	27.0 ± 16.2	+ 1.0 ± 20.9	0.14
АЛТ (ЕД/л)	29.2 ± 20.1	28.3 ± 17.6	-2.7 ± 19.1	33.6 ± 25.0	35.5 ± 26.2	+ 0.2 ± 28.6	0.13
Тромбоциты (x 10 ⁹ /л)	265 ± 75	278 ± 70	+ 15 ± 63	275 ± 71	237 ± 64	-33 ± 77	< 0.0001
Масса тела (кг)	68.5 ± 15.7	68.4 ± 15.5	+ 0.2 ± 3.3	69.7 ± 13.3	71.1 ± 14.0	+ 1.1 ± 2.9	0.04
Значение вероятности относится к межгрупповому расхождению по среднему изменению относительно исходного уровня (дисперсионный анализ)		Жирным выделены статистически значимые показатели.					

исследованиях, в которых оба активных метода лечения оказались эффективнее плацебо. Например, в 3-недельном сравнительном исследовании плацебо, вальпроата и лития (Bowden и соавт., 1994), число респондеров составило 25% в группе плацебо, 48% – в группе вальпроата (P = 0,004 по отношению к плацебо), и 49% – в группе лития (PP = 0,025 по отношению к плацебо). В следующем плацебо-контролируемом исследовании вальпроата (Bowden и соавт., 2006) число респондеров составило 48% в группе вальпроата и 34% в группе плацебо. В сравнительном плацебо-контролируемом исследовании лития и кветиапина (Bowden и соавт., 2005) число респондеров составило 27,4% (3 недели) и 41,1% (3 месяца) в группе плацебо; 53,3% (3 недели) и 72,0% (3 месяца) в группе кветиапина; 53,1% (3 недели) и 75,5% (3 месяца) в группе лития. В трехмесячном рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании вальпроата и оланзапина (Zajeska и соавт., 2002) не получено данных о частоте ремиссии, однако доказана эквивалентная эффективность вальпроата и оланзапина на всех этапах лечения. В сравнительном открытом 3-месячном исследовании лития и вальпроата (Bowden и соавт., 2008) получены данные о частоте ремиссии (66,5% в группе лития и 72,3 % в группе вальпроата), сопоставимые с результатами настоящего исследования.

Результаты настоящего открытого исследования сопоставимы с результатами предшествующих двойных слепых сравнительных исследований. Таким образом, статистические находки предыдущих исследований можно экстраполировать на менее структурированные разновидности исследований, включающие более широкий круг пациентов, находящихся в маниакальном состоянии. Также нужно отметить, что результаты настоящего исследования значительно расширяют базу данных рандомизированного сравнения вальпроата и лития благодаря географической широте выборки больных (в исследовании

включены пациенты из Восточной Европы и Юго-Восточной Азии).

Оба метода лечения, в целом, хорошо переносились больными. В обеих группах только около 6% пациентов прервало лечение вследствие побочных эффектов. В более чем половине случаев побочным эффектом считалась экзаксация мании. Тошнота, сухость во рту, тремор, запор и диарея чаще возникали в группе лития. Сонливость чаще выявлялась в группе вальпроата. Изменение уровня креатинина и гормонов щитовидной железы, наблюдавшееся у пациентов, принимающих литий, оказалось сопоставимым с прошлыми статистическими находками (Kaplan и соавт., 1994). Полученные данные указывают на то, что клинически значимые изменения могут быть обнаружены в течение 12 недель. Возникшие в ходе исследования побочные эффекты сопоставимы с известными профилями безопасности лития и вальпроата. Прибавка веса в обеих группах была незначительной. Как литий, так и вальпроат обнаруживали меньшее влияние на массу тела, чем кветиапин и оланзапин (Berk и соавт., 1999; Zajeska и соавт., 2002; Tohen и соавт., 2002, 2003, 2004; Bowden и соавт., 2005). Таким образом, можно заключить, что литий и вальпроат являются более безопасными в этом отношении препаратами.

Настоящее исследование имело ряд ограничений. В открытом дизайне кроется несколько источников вероятных ошибок. Рандомизация в определенной степени снижает вероятность ошибки на этапе включения пациента в исследование. Обе группы были хорошо сбалансированы по исходным демографическим и клиническим показателям. Хотя изначально планировалось проводить оценку пациента вслепую, это не всегда было осуществимо из-за практической направленности исследования, которая априори включала возможность ошибки. С учетом того, что исследуемые методы лечения оказались сопоставимыми, объяснение кажущихся

различий статистическими ошибками представляется нам маловероятным. Медленное титрование дозы лития и его низкая концентрация в плазме, наблюдавшаяся в начале лечения, могла послужить причиной получения лучших результатов в группе вальпроата. Тем не менее, научные данные (Kesk и соавт., 2001) оправдывают «осторожное» начало терапии литием. Доказано, что агрессивное титрование дозы снижает его переносимость.

Исследование также имело и сильные стороны. Проведено крайне мало рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности и переносимости вальпроата и лития — аниманьяльных средств первостепенной важности. Немногие проведенные исследования зачастую не включали значительную часть маниакальных больных из-за этических соображений или необходимости лечения коморбидных состояний. Эффективность обоих препаратов в лечении мании, безусловно, доказана, поэтому необходимость в плацебо-контролируемых исследованиях крайне мала.

Настоящее исследование позволяет оценить потенциальные преимущества лития и вальпроа-

та в «стандартных» клинических условиях. Кроме того, получены данные о первых 12 неделях лечения мании. Именно этих сведений так не хватает в современных исследованиях вальпроата или лития. В нашем исследовании показано, что при использовании должных режимов дозирования и широких критериев включения, процент больных, завершающих исследование, оказывается значительно выше, чем таковой в плацебо-контролируемых исследованиях. Результаты доказывают целесообразность использования лития и вальпроата для лечения маниакальных состояний, а также в качестве продолженной монотерапии.

Заключение

Литий и вальпроат обнаружили сопоставимую эффективность и безопасность при лечении маниакальных состояний в течение 12 недель. Результаты исследования доказывают преимущества вальпроата и лития в ранее не изученных этнических группах.

Список литературы

1. American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision*. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association.
2. American Psychiatric Association (2002). Practice guideline for the treatment of Patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 159 (4 Suppl): 1–50.
3. Berk M., Ichim L., Brook S. (1999). Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 14:339–343.
4. Bowden C.L., Brugger A.M., Swann A.C., Calabrese J.R., Janicak P.G., Petty F., et al. (1994). Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 271:918–924.
5. Bowden C.L., Calabrese J.R., McElroy S.L., Gyulai L., Wassef A., Petty F., et al. (2000). A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 57:481–489.
6. Bowden C.L., Grunze H., Mullen J., Brecher M., Paulsson B., Jones M., et al. (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 66:111–121.
7. Bowden C.L., Swann A.C., Calabrese J.R., Rubenfaer L.M., Wozniak P.J., Collins M.A., et al. (2006). A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended release in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 67:1501–1510.
8. Bowden C., Gogus A., Grunze H., Haggstrom L., Rybakowski J., Vieta E. (2008). A twelve-week, open, randomised trial comparing sodium valproate to lithium in patients with bipolar I disorder suffering from a manic episode. *Int Clin Psychopharmacol* 23:254–262.
9. Committee for Proprietary Medicinal Products (2001). *Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment and prevention of bipolar disorders*. London: European Medicines Evaluation Agency.
10. Freeman T.W., Clothier J.L., Pazzaglia P., Lessem M.D., Swann A.C. (1992). A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 149:108–111.
11. Goodwin G.M. (2003). Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from The British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 17:149–173. discussion 147.
12. Grunze H., Kasper S., Goodwin G., Bowden C., Baldwin D., Licht R.W., et al. (2003). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part II: treatment of mania. *World J Biol Psychiatry* 4:5–13.
13. Kaplan H., Sadock B., Grebb J. (1994). *Synopsis of Psychiatry. Behavioural sciences, clinical Psychiatry*. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins.
14. Keck P.E. Jr., Strakowski S.M., Hawkins J.M., Dunayevich E., Tugrul K.C., Bennett J.A., et al. (2001). A pilot study of rapid lithium administration in the treatment of acute mania. *Bipolar Disord* 3:68–72.
15. Lambert P.A., Carraz G., Borselli S., Carbel S. (1966). Action neuropsychotrope d'un nouvel antiepileptique: le Depamide. *Ann Med Psychol* 124:707–710.
16. Montgomery S.A., Asberg M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134:382–389.
17. Pope H.G. Jr., McElroy S.L., Keck P.E. Jr., Hudson J.I. (1991). Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 48:62–68.
18. Spearing M.K., Post R.M., Leverich G.S., Brandt D., Nolen W. (1997). Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Res* 73:159–171.
19. Suppes T., Dennehy E.B., Swann A.C., Bowden C.L., Calabrese J.R., Hirschfeld R.M., et al. (2002). Report of the Texas consensus conference panel on medication treatment of bipolar disorder 2000. *J Clin Psychiatry* 63:288–299.
20. Tohen M., Baker R.W., Altshuler L.L., Zarate C.A., Suppes T., Ketter T.A., et al. (2002). Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 159:1011–1017.
21. Tohen M., Ketter T.A., Zarate C.A., Suppes T., Frye M., Altshuler L., et al. (2003). Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 160:1263–1271.
22. Tohen M., Chengappa K.N., Suppes T., Baker R.W., Zarate C.A., Bowden C.L., et al. (2004). Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser vs. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 184:337–345.
23. Yatham L.N., Kennedy S.H., O'Donovan C., Parikh S.V., MacQueen G., McIntyre R.S., et al. (2006). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord* 8:721–739.
24. Young R.C., Biggs J.T., Ziegler V.E., Meyer D.A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133:429–435.
25. Zajecka J.M., Weisler R., Sachs G., Swann A.C., Wozniak P., Sommerville K.W. (2002). A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 63:1148–1155.