

Соли лития и антиконвульсанты при профилактической терапии рецидивов биполярного аффективного расстройства

Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н.

Московский научно-исследовательский институт психиатрии Минздрава России

РЕЗЮМЕ. Результаты исследований, которые интенсивно ведутся в последние годы, непрерывно обогащают арсенал средств, объединенных общей способностью предотвращать рецидивы биполярного аффективного расстройства, и требуют динамичной коррекции клинических подходов к терапии.

Настоящая статья представляет собой обзор данных современной литературы по профилактической эффективности солей лития и антиконвульсантов и основана, прежде всего, на результатах рандомизированных контролируемых исследований. Учитывая, что традиционно применяемые на протяжении десятилетий соли лития, карбамазепин и вальпроат натрия, прошедшие испытание опытом многолетнего клинического использования, внедрялись в практику тогда, когда методология доказательных исследований еще не была достаточно разработана, в статью приведены также обобщенные данные пионерских открытых исследований нормотимической эффективности этих препаратов.

Настоящий обзор литературы посвящен анализу исследований профилактической эффективности солей лития и антиконвульсантов при вторичной профилактике биполярного аффективного расстройства. Этот анализ касается, прежде всего, исследований, удовлетворяющих требованиям доказательной медицины, которые интенсивно проводятся в этой области, непрерывно обогащают арсенал средств, объединенных общей способностью предотвращать развитие повторных аффективных фаз, и требуют динамичной коррекции клинических подходов к терапии.

Lithium and anticonvulsants for prevention of recurrence in bipolar affective disorder

Kostyukova E.G, Mosolov S.N.

Moscow research Institute of psychiatry Minzdrava Rossii

SUMMARY: Results of clinical studies which are intensively conducted in recent years, continuously enrich an arsenal of the means united by the general ability to prevent relapses of bipolar affective disorder, and demand dynamic correction of clinical approaches to therapy.

The present article is the first of a series of the publications devoted to preventive therapy of bipolar affective disorder. It represents the review of data of modern literature on preventive efficiency of lithium and anticonvulsants and is based, first of all, on results of randomized controlled studies. Considering that lithium, valproate and carbamazepine, traditionally applied throughout decades, withstood the test of time in long-term clinical use, took root into practice when the methodology of evidential researches wasn't rather developed yet, generalized data of pioneer open researches of their mood-stabilizing efficiency are provided in article.

Results of clinical studies of prophylactic efficacy of atypical antipsychotics and practical recommendations for prophylactic therapy in bipolar disorder will be presented in the following sections of this series of publications.

Биполярное аффективное расстройство (БАР) относится к первой десятке наиболее дезадаптирующих заболеваний, поражающих людей трудоспособного возраста (The World Health Organisation, 2002) и приводящих к значительным социальноэкономическим потерям (Runge G. and Grunze H. 2004; Hakkaart-van Roijen L. et al., 2004; Young A.H. et al., 2011).

Длительные наблюдения и исследования течения БАР показывают, что продолжительность эутичных периодов находится в обратной зависимости от числа перенесенных эпизодов (Kraepelin E. 1921; Zis A.P. et al., 1980; Angst J. 1981; Roy-Byrne P.P. et al., 1985; Kessing L.V., 1998a). Именно частота рецидивирования определяет развивающийся у пациентов когнитивный дефицит (Kessing L.V. 1998b; Lebowitz B.K. et al., 2001; Lopez-Jaramillo C. et al., 2010) и приводит к стойкой психосоциальной и трудовой дезадаптации (Dickerson F.V. et al., 2004; Wingo A.P. et al., 2009). Кроме того, БАР является заболеванием с высоким уровнем смертности, обусловленной в том числе, риском суицида (Angst F. et al., 2002; Licht R.W. et al., 2008). В связи с этим в терапии БАР первостепенное место занимает вторичная профилактика рецидивов.

На сегодняшний день четко сформулированных показаний для назначения профилактической терапии БАР не существует. Не определены также критерии, по которым уже в момент принятия решения о назначении фармакопрофилактики можно было бы иметь представление о необходимой и достаточной продолжительности такой терапии: несколько лет или пожизненно? В то же время решение о прове-

дении такого рода терапии является весьма ответственным и для врача, и для пациента, поскольку речь идет, как правило, о соматически здоровых молодых людях, течение заболевания которых определяется более или менее частыми периодами обострений и более или менее длительными периодами полного здоровья. При этом любой нормотимик при длительном применении может вызывать определенные побочные эффекты, что отражается на соматоневрологическом состоянии пациента.

Очевидно, что после купирования острого эпизода всегда требуется период поддерживающей терапии, который может продолжаться от нескольких месяцев до года. В то же время, до настоящего времени не существует проспективных контролируемых исследований, дающих ответ на вопрос: «Когда необходимо проведение длительной профилактической терапии?» Имеются лишь некоторые доводы в пользу как можно более раннего начала профилактики рецидивов. К ним относятся результаты нескольких ретроспективных исследований, основанных на анализе клинических историй болезни, которые показывают, что с каждым эпизодом длительность последующего эутичного периода сокращается (Zis A.P. et al., 1980; Angst J., 1981; Roy-Byrne P.P. et al., 1985; Kessing L.V. 1998a), однако, причина этого не установлена. В других исследованиях показано, что чем длиннее период без терапии после первого эпизода, тем хуже прогноз длительной терапии литием (Post R.M. et al., 2010), и его эффективность тем ниже, чем больше времени прошло между дебютом заболевания и на-

чалом профилактики (Franchini L. et al., 1999; Garcia-Lopez A. et al., 2001).

Иную позицию поддерживает исследование Goodwin G.M. (2002), которое показывает, что не у всех пациентов развивается повторный эпизод, и в начале заболевания риск рецидива наименьший. При этом резкая отмена профилактической терапии, особенно лития, может принести больший вред, чем ее отсутствие (Goodwin G.M., 1994; Baldessarini R.J. et al., 1999) и увеличить суицидальный риск (Baldessarini R.J. et al., 1999). Мета-анализ результатов различных исследований (Suppes T. и соавт., 1991) показал, что отмена терапии литием в 28 раз увеличивает риск развития рецидива БАР.

В некоторых странах в клинической практике используют выжидательную тактику и назначают профилактическую терапию только после второго эпизода, при условии, что интервал между ним и первым эпизодом был достаточно коротким, например, пять лет (Licht R.W. et al., 2003). Наиболее раннее начало профилактики, после первого эпизода мании, предлагают G.Sachs et al., (2000). В Дании основным критерием считается наличие повторных эпизодов и такие показатели, как их тяжесть и отягощенная по БАР наследственность, которая увеличивает генетический риск (Nolen W.A. et al., 2008).

С точки зрения отечественных подходов к этой проблеме, в ситуации отсутствия точных рекомендаций решение о начале профилактической терапии должно основываться на анализе многих составляющих, в числе которых не только особенности течения заболевания, частота и тяжесть развивающихся рецидивов, но и такие факторы, как семейный и социальный статус, способность пациента и членов его семьи оценивать и контролировать изменения психического состояния для своевременного обращения к врачу в условиях тактики выжидания и наблюдения без фармакотерапевтического вмешательства и т.д. Ведь даже при наиболее легких вариантах течения БАР-II очень велик риск присоединения дезадаптирующих коморбидных расстройств (например, токсикоманий) (Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., 2008а, Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., 2008б).

Группа препаратов нормотимического действия включает в себя традиционно применяющиеся карбонат лития, вальпроат натрия карбамазепин и ламотриджин. Результаты исследований этих препаратов в качестве средств профилактики рецидивов БАР приведены в табл 1. В последние годы получены также убедительные доказательства эффективности атипичных антипсихотиков в качестве средств профилактики рецидивов БАР, однако в задачи настоящей публикации их обсуждение не входит.

Родоначалником группы нормотимиков является литий, профилактическая эффективность которого при БАР, хорошо известна. Его способность предотвращать развитие фаз обоих полюсов доказана многочисленными плацебо-контролируемыми исследованиями (Baastrup P.C., Schou M., 1967; Coppin A., с соавт., 1971; Cundall R.L. с соавт., 1972; Fieve R.R. с соавт., 1976; Dunner D.L. с соавт., 1976).

Эти исследования заложили основу для широкого клинического использования лития на протяжении десятилетий, хотя все они, за исключением исследования Prien R.F. et al., (1973), не удовлетворяют современным требованиям к методологии доказательных исследований, могут переоценивать

пользу клинического использования лития (Maj M. et al., 1998) и недостаточно учитывают негативные стороны его длительного влияния на организм в целом (Gitlin M., 1999).

Большинство высоко доказательных результатов профилактического действия лития получены к настоящему времени из четырех плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, проведенных в 1990-х годах, в которых он использовался как препарат сравнения.

Первое из этих исследований (сравнение с вальпроатом) оказалось неудачным. Ни для лития, ни для вальпроата не было достигнуто статистических различий с плацебо, вероятнее всего из-за методологических погрешностей (Bowden C.L. et al., 2000). Все последующие исследования подтвердили эффективность лития (см. Табл. 1).

Литий статистически значимо различался с плацебо по времени до терапевтического вмешательства в связи с развитием любого эпизода и маниакального эпизода в двух исследованиях ламотриджина (Calabrese J. et al., 2003; Bowden C.L. et al., 2003). Такие же результаты показал и комбинированный анализ этих исследований (Goodwin F.K. et al., 2004). В исследовании кветиапина литий статистически достоверно превосходил плацебо по времени до терапевтического вмешательства в связи с развитием любого рецидива, а также рецидива мании и депрессии (Weisler R.H. et al., 2011).

Эти исследования несколько не умаляют достоинств ранних пионерских исследований лития и, в конечном счете, подтверждают их результаты. Кроме того в ранних работах получены такие неоспоримо важные для клинической практики данные, как прогностические факторы эффективности лития. Предполагаемые прогностически благоприятные факторы (отягощенная БАР наследственность, альтернирующее течение, отсутствие быстрых циклов, отсутствие алкогольной или лекарственной зависимости и, особенно, комплаентность) должны учитываться при выборе терапии литием (Gröf P., 1979).

Также в большинстве работ показана большая эффективность лития в отношении профилактики маниакальных фаз по сравнению с депрессивными (Cundall R.L. с соавт., 1972; Prien R.F. с соавт., 1973, 1984; Мосолов С.Н., 1983; Secunda S.K. с соавт., 1985; Bowden C.L., 1998; Bowden C.L. с соавт., 2000; Костюкова Е.Г., 1989; Мосолов С.Н., 1991; Мосолов С.Н. с соавт., 1994; Кузавкова М.В., 2001), что позволяет дифференцированно подходить к выбору нормотимического средства, ориентируясь на преобладающую симптоматику в течении заболевания.

Несмотря на то, что карбонат лития до настоящего времени остается «золотым стандартом» для лечения БАР, многолетний клинический опыт, подтвержденный натуралистическими исследованиями (Maj M., 2000), выявил ряд недостатков, существенно ограничивающих возможности его применения. Так, у 42%-64% больных литий оказывается неэффективным (Solomon D.A., 1995). Особенно это касается больных с континуальным характером аффективных расстройств, вызванных, в частности, фармакогенным «раскачиванием» циркулярного аффекта, вследствие неоправданно массивного применения трициклических антидепрессантов, нейролептиков «биполярного» действия, резких отмен психотропных средств и т.д. Такие больные ока-

Таблица 1. Рандомизированные и плацебо контролируемые исследования эффективности солей лития, вальпроата натрия, карбамазепина и ламотриджина при профилактической терапии БАР

Клиническое исследование	Исследуемый препарат	ПЛ 1=Да 0=Нет	Результаты
Baastrup P.C. et al., 1970	ЛИ	1	Ср. Длительность до рецидива: 19.7 нед. – ПЛ, 20.3 нед. – ЛИ Число больных с рецидивами: 0 – ЛИ, 35% – ПЛ ($p > 0.001$)
Prien R.F. et al., 1973a	ЛИ	1	Число больных с одним и более рецидивом: 67% – ПЛ, 31% – ЛИ ($p < 0.001$) Число больных с двумя и более рецидивом: 29% – ПЛ, 12% – ЛИ (NS) Число больных без рецидивов средней тяжести и тяжелых: 57% – ЛИ, 19% – ПЛ ($p < 0.001$). Распределение по полярности эпизодов – одинаковое для ЛИ и ПЛ: 64% – мании, 24 % – депрессии остальные – смешанные или шизоаффективные
Bowden C.L. et al., 2000	ЛИ, ВН, ПЛ	1	ЛИ и ВН не отличались от ПЛ
Calabrese J.R. et al., 2003	ЛИ, ЛАМ, ПЛ	1	ЛИ отличался от ПЛ по времени до рецидива и по времени до рецидива мании
Bowden C.L. et al., 2003	ЛИ, ЛАМ, ПЛ	1	ЛИ отличался от ПЛ по времени до рецидива и по времени до рецидива мании
Goodwin G.M. et al., 2004 – комбинированный анализ исследований Calabrese J.R. et al., 2003; Bowden C.L. et al., 2003	ЛИ, ЛАМ, ПЛ	1	ЛИ > ПЛ по времени до любого рецидива (мании и депрессии)
Weisler R.H. et al., 2011	ЛИ- 0.6–1.2 ммоль/л Кветиапин – 330–800 мг	1	ЛИ > ПЛ по времени до развития любого эпизода: (HR = 0.46; 95% CI, 0.36–0.59; $p < 0.0001$) Маниакального эпизода: (HR = 0.37; 95% CI, 0.27–0.53; $p < 0.0001$) Депрессивного эпизода: (HR = 0.59; 95% CI, 0.42–0.84; $p < 0.004$)
Tohen M. et al., 2005	214 – ЛИ (0.6–1.2 ммоль/л) 217 – ОЛЗ	0	Число больных с рецидивами: 30.0% – ОЛЗ, 38.8% – ЛИ (NS) Риск маниакальных и смешанных эпизодов был статистически достоверно ниже для ОЛЗ vs ЛИ Риск депрессивных эпизодов не различался
Geddes J.R. et al., 2010	110 – ЛИ (0.4–1.0 ммоль/л) 110 – ВН (750–1250мг) 110 – ЛИ+ВН	0	Время до развития рецидива ЛИ + ВН (54%), ЛИ (59%), ВН (69%) Литий был статистически значимо эффективнее ВН ЛИ vs ЛИ+ВН NS
Bowden C.L. et al., 2000 McElroy S.L. et al., 2008	ВН (148), ЛИ	1	Время до развития рецидива ВН > ПЛ ($p = 0.05$)
Bowden C.L. et al., 2012	ВН+ЛАМ, ЛАМ+ПЛ	1	Время до рецидива депрессии ЛАМ+ПЛ vs ЛАМ+ВН (NS) ЛАМ+ВН превосходил ЛАМ+ПЛ по вторичным показателям эффективности
Marcus R. et al., 2011	ПЛ+ВН, ПЛ+ЛИ, АРИ, (10–30 мг/сут)	1	АРИ+ЛИ > ПЛ+ЛИ ($p = 0.002$) АРИ+ВН vs ПЛ+ВН не различалось ($p = 0.824$)
Bowden C.L. et al., 2000	ВН, ЛИ, ПЛ	1	Время до развития любого рецидива: ВН vs ПЛ (NS) Частота преждевременного выбывания из исследования: (любая причина) ВН < ПЛ ($p = 0.05$), ВН<ЛИ ($p = 0.03$) (депрессия) ВН < ПЛ ($p = 0.02$) Время до начала терапии депрессивных симптомов СИОЗС: ВН > ЛИ ($p = 0.03$) Усиление симптомов депрессии: ВН лучше, чем ЛИ ($p = 0.04$); Дополнительный анализ (Keck et al 2005): ВН (концентрация в плазме крови 75–99.9 мг/л) был лучше ПЛ по частоте преждевременного выбывания по любой причине ($p < 0.05$), из-за мании и депрессии ($p = 0.03$)
Tohen M. et al., 2003a	ВН, ОЛЗ	1	Частота рецидивов мании или депрессии: ВН vs ОЛЗ (NS)
Greil W. et al., 1997b; Greil W. and Kleindienst N., 1999a; Greil W. and Kleindienst N., 1999b	КРБ, ЛИ, (всего 144)	0	Время до госпитализации ЛИ (22%) vs КРБ (35%) (NS) Время до рецидива ЛИ (28%) КРБ (47%) (NS) Число рецидивов и необходимость в дополнительной терапии и/или число побочных эффектов: ЛИ был лучше КРБ (статистически значимо)
Denicoff K.D. et al., 1997b)	КРБ, ЛИ, КРБ+ЛИ	0	ЛИ и КРБ были менее эффективны при БЦ по сравнению с не-БЦ (для КРБ: 19% vs 31.4% по CGI–улучшение)

Продолжение таблицы 1

Клиническое исследование	Исследуемый препарат	ПЛ 1=Да 0=Нет	Результаты
Okuma T. et al., 1981	КРБ -12, ПЛ -10	1	Пропорция больных без рецидивов или уменьшение числа рецидивов в лечебном периоде по сравнению с контрольным: КРБ (эффективность - 60% случаев) vs ПЛ (22.2%) ($p < 0.10$) Аналогично - мании vs депрессии (NS)
Hartong E.G. et al., 2003	КРБ- 50, ЛИ - 44	0	Число больных с рецидивами ЛИ (12 из 44) vs КРБ (21 из 50) ($p = n.s.$). Рецидивы в группе ЛИ - преимущественно в первые 3 месяца vs в группе КРБ у пациентов риск рецидива был постоянным (40% в год)
Denicoff K.D. et al., 1997b	КРБ, ЛИ, КРБ+ЛИ, (всего 52)	0	ЛИ vs КРБ (NS) КРБ+ЛИ статистически достоверно лучше ЛИ и КРБ
Calabrese J.R. et al., 2003; Bowden C.L. et al., 2003	ЛАМ, ЛИ, ПЛ	1	Оба исследования показали преимущества ЛАМ и ЛИ vs ПЛ по времени до рецидива. Время до рецидива депрессии: ЛАМ > ПЛ, ЛИ < ПЛ Время до рецидива мании (гипомании) ЛАМ vs ПЛ NS, ЛИ > ПЛ Обобщенный анализ исследований (Goodwin et al 2004): Время до любого рецидива, до рецидива мании и до рецидива депрессии ЛАМ > ПЛ Вторичный анализ исследований (Calabrese et al 2006): Разделение «relaps» и «recurrences». Исключение больных с рецидивом в первые 90 дней после купирования фазы. Время до терапевтического вмешательства в связи с любым эпизодом: ЛАМ > ПЛ, ЛИ > ПЛ ($p = 0.002$, ЛАМ vs. ПЛ; $p = 0.010$, ЛИ vs. ПЛ).
Goldberg J.F. et al., 2008	ЛАМ ПЛ	1	ЛАМ vs ПЛ NS Вторичные показатели: Выживание в исследовании ЛАМ>ПЛ ($p = 0.036$). Частота достижения эутимии: ЛАМ > ПЛ Увеличение числа дней эутимии в неделю: ЛАМ > ПЛ, ($p = 0.014$) Вторичный анализ БАР II (Goldberg et al 2008) Медиана времени до терапевтического вмешательства ЛАМ > все остальные группы суммарно (для депрессии)

Сокращения: ЛИ - литий; ПЛ - плацебо; ВН - вальпроат натрия; АРП - арипипразол; ОЛЗ - оланзапин; NS - non significant (не достоверно)

зались крайне трудны в терапии вследствие неустойчивости состояния. Частые обострения приводят их к социальной дезадаптации, длительной потере трудоспособности, а нередко, и к преждевременной инвалидизации.

Эффективность профилактической терапии литием тесно связана с уровнем его концентрации в крови. Gelenberg A.J. с соавт. (1989) показал, что эффективность терапии значительно выше при использовании дозировок, обеспечивающих концентрацию лития в крови 0,8–1,0 ммоль/л, по сравнению с дозами, которым соответствовали концентрации 0,4–0,6 ммоль/л. При этом диапазон терапевтических и токсических доз лития крайне узок, и развитие токсических реакций возможно при использовании дозировок близких к терапевтическим. Все это определяет необходимость постоянного контроля концентрации препарата в крови, что при многолетней, часто пожизненной терапии, существенно затрудняет ее проведение.

Проблемой является также развитие феномена «автоматического существования» (Arnold O.H., 1974) и риск, так называемого «эффекта отдачи», то есть развития рецидива при отмене лития. Этот риск может быть уменьшен постепенным, желательно в течение нескольких месяцев, снижением дозы препарата вплоть до полной его отмены. Все это на протяжении последних десятилетий определяет непрерывный поиск новых средств, обладающих нормотимическим действием.

Вальпроат натрия был первым препаратом, который начал применяться как альтернатива литию.

История его клинического использования в качестве нормотимика составляет более 30 лет. Его нормотимическое действие показано в многочисленных открытых исследованиях (Lambert P.A., 1984; Мосолов С.Н., 1986; Calabrese J.R., Delucchi G.A., 1990; Мосолов С.Н., 1991; Guscott R., 1992; Sharma V. et al., 1993; Мосолов С.Н., 1994; Revicki D.A et al., 2005., Кузавкова М.В. с соавт., 2002; Мосолов С.Н. с соавт., 2009; Федотов Д.Д. с соавт., 2012 и др.).

Тем не менее, число исследований профилактического действия вальпроата, удовлетворяющих требованиям доказательной медицины, весьма ограничено, а его регистрация в качестве средства профилактики рецидивов БАР в некоторых странах, например, в Германии, основывалась на установленной в практике клинической эффективности препарата, а не на результатах плацебо-контролируемых исследований.

В рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом сравнительном исследовании профилактической эффективности вальпроата (дивальпроекс) и лития (Bowden C.L. et al., 2000) такие показатели, как время до развития маниакального эпизода, время до развития депрессивного эпизода, средние изменения по шкалам оценки выраженности мании и депрессии относительно исходного уровня, число случаев преждевременного выбывания из исследования в связи с развитием депрессии, пропорция больных с рецидивом депрессии, процент больных, получающих дополнительную терапию антидепрессантами, и время выживания в исследова-

нии, демонстрировали преимущества вальпроата (Bowden C.L. et al., 2000; Gyulai L. et al., 2003). Кроме того, *post-hoc* анализ результатов этого исследования показал, что у 148 больных, лечившихся в открытой фазе вальпроатом, а затем рандомизированных в группу вальпроата для профилактической терапии в слепом периоде, время до развития любого аффективного эпизода было большим, чем у больных рандомизированных в группу плацебо (McElroy S.L. et al., 2008).

Еще один дополнительный анализ результатов этого исследования был проведен Keck et al., (2005). Он показал, что у больных с концентрацией вальпроата в плазме крови в диапазоне 75–99.9 мг/л эффект терапии был статистически достоверно лучше, чем в группе плацебо по показателю преждевременного выбывания по любой причине и в связи с развитием мании и депрессии.

В одном двойном-слепом сравнительном исследовании, проведенном на небольшой выборке больных, вальпроат оказался сравним с оланзапином по показателям частоты рецидивов мании и по среднему времени до их развития (Tohen M. et al., 2003).

Еще одно длительное исследование свидетельствует о профилактическом эффекте вальпроата (Bowden C.L. et al., 2012). В нем больные с депрессивным эпизодом в рамках БАР-I или БАР-II получали купирующую терапию комбинацией вальпроата (дивальпроекс) и ламотриджина, а затем, в случае положительного эффекта, рандомизировались в группы ламотриджин+плацебо или ламотриджин+вальпроат для профилактической терапии длительностью 8 месяцев. Различий по первичному показателю оценки результатов (время до рецидива депрессии) установлено не было, однако по некоторым вторичным показателям выявлялись преимущества добавления вальпроата к ламотриджину.

Доказательства профилактического эффекта вальпроата прослеживаются также и в исследованиях профилактического эффекта атипичных антипсихотиков арипипразола и zipрасидона. В исследовании арипипразола время до рецидива было большим в группе арипипразол+литий по сравнению с группой литий+плацебо, в то время как в подгруппах арипипразол+вальпроат и вальпроат+плацебо оно не различалось статистически (Marcus R. et al., 2011). Аналогичные результаты были получены и в исследовании zipрасидона (Bowden C.L. et al., 2010). Они свидетельствуют о сопоставимой эффективности терапии вальпроатом и комбинацией вальпроата с арипипразолом или с zipрасидоном по показателю времени до рецидива любого полюса.

Спектр нормотимического действия вальпроата аналогичен спектру лития: он в большей степени предотвращает развитие маниакальных фаз по сравнению с депрессивными (Calabrese J.R. et al., 1990; Мосолов С.Н., 1983, 1991; 1996; Мосолов С.Н. с соавт., 1994; Bowden C.L. et al., 2000; Кузавкова М.В., 2001; Федотов Д.Д. с соавт., 2012).

Еще одним препаратом, применяющимся для профилактики рецидивов БАР с 70-х годов прошлого века, является карбамазепин. Несмотря на его широкое использование в практике на протяжении десятилетий, исследований его эффективности, предполагающих плацебо-контроль, рандомизацию и двойной-слепой дизайн, не проводилось.

В исследовании Greil W. et al., (Greil W. et al., 1997b; Greil W., Kleindienst N. 1999a); Greil W. and Kleindienst N.

1999b) проводилось открытое рандомизированное сравнение в параллельных группах карбамазепина и лития. Длительность наблюдения 144 пациентов с диагнозом БАР-I и БАР-II составляла 2.5 года. Никаких статистически достоверных различий между исследуемыми группами по времени до госпитализации или по числу рецидивов обнаружено не было, независимо от типа БАР (Greil W. and Kleindienst N., 1999a; Greil W. and Kleindienst N., 1999b). Однако более детальный анализ с включением других показателей эффективности, таких как частота рецидивирования, необходимость в дополнительной терапии, нежелательные явления, выявил значительные преимущества лития.

Единственное плацебо-контролируемое исследование карбамазепина включало всего 22 пациента (12 в группе карбамазепина и 10 – плацебо). Эта работа имела дизайн настоящего профилактического исследования. В него отбирались пациенты с диагнозом БАР-I в эутичном периоде. Однако предшествующий прием карбамазепина или его предшествующая эффективность не были критериями исключения, что, наряду с малым объемом выборки, не позволяет однозначно интерпретировать результаты этого исследования. Эффективность карбамазепина по первичному критерию оценки (число больных с отсутствием рецидивов или с сокращением их продолжительности при оценке за равные по длительности периоды на терапии и до ее начала) превосходила плацебо (60% и 22.2%, соответственно). Приблизительно такое же соотношение наблюдалось для рецидивов мании в сравнении с депрессией.

Рандомизированное двойное-слепое 2-летнее сравнительное с литием исследование (Hartong E.G. et al., 2003), включавшее 94 больных, показало некоторые преимущества лития, однако не выявило статистической значимости. Интересно, что рецидивы в группе лития наблюдались преимущественно в первые три месяца терапии, а у пациентов в группе карбамазепина риск рецидива (приблизительно, 40% в год) сохранялся на всем протяжении исследования.

Результаты исследования N. Coxhead et al. (1992) продемонстрировали сопоставимую эффективность лития и карбамазепина, однако ряд методологических погрешностей не позволяет однозначно интерпретировать эти результаты.

Исследование R.M. Luszkat et al., (1988) было направлено на оценку антиманиакальной эффективности карбамазепина в сравнении с литием. Оно имело продолженную фазу профилактической терапии длительностью 1 год в режиме ослепления для рецензентов. Статистических различий между группами установлено не было, однако, литий оказался несколько эффективнее при купировании мании, а карбамазепин превосходил его по профилактическому эффекту.

Исследования G.F. Placidi et al., (1986) and S.E. Watkins et al., (1987) включали больных БАР, шизоаффективным и шизофрениформным психозом или пациентов с рекуррентной депрессией и БАР. Оба исследования не выявили зависимости эффективности терапии от диагноза. Однако, в отношении сравнительной эффективности лития и карбамазепина эти исследования имеют противоречивые результаты. Так, Watkins S.E. et al., (1987) обнаружил преимущества лития, а Placidi G.F. et al., (1986) не выявил значимых различий между препаратами.

В исследовании Denicoff K.D. et al., (1997) сравнивались три варианта терапии – литий, карбамазе-

пин и их комбинация. Исследование было открытым рандомизированным и включало 52 больных БАР-I. Период наблюдения составлял 1 год, после чего проводилась смена терапии еще на 1 год, затем на 3-й год использовалась комбинация препаратов. В целом профилактический эффект монотерапии литием и карбамазепином оказался сопоставимым, а комбинированная терапия была эффективнее монотерапии каждым из препаратов. Анализируя эффективность карбамазепина в специфических подгруппах больных, в которых карбамазепин может быть особенно полезен, авторы выделяют больных с частичным эффектом лития или с быстроциклическим течением (Denicoff K.D. et al., 1997), пациентов с коморбидными органическими (неврологическими) заболеваниями (Schneck C.D., 2002) и больных шизоаффективным расстройством (Goncalves N. and Stoll K., 1985; Elphick M., 1985; Greil W. et al., 1997a).

Несмотря на отсутствие доказательных исследований, обобщение данных многочисленных открытых исследований показывает, что карбамазепин обладает очевидным нормотимическим действием (Takezaki H., Hanaoka H., 1971; Ballenger J.C., Post R.M. 1980; Okuma T., 1984., Uhde T.W. et al., 1984; Вовин Р.Я. с соавт., 1984; Placidi et al., 1986; Watkins et al., 1987; Lusznat et al., 1988; Coxhead et al., 1992; Denicoff et al., 1997; Hartong et al., 2003; Мосолов С.Н., 1986, 1991.; Костюкова Е.Г. 1989, 1991; Кузавкова М.В., 2001; и др). По общей эффективности карбамазепин сопоставим с карбонатом лития и вальпроатом натрия (Мосолов С.Н., 1986; Костюкова Е.Г., 1989, 1991; Мосолов С.Н., 1991; Кузавкова М.В. с соавт., 2002), и при длительном непрерывном его применении у 70% больных удается полностью или частично предотвратить повторные приступы. В то же время, он имеет отличающийся от вальпроата и лития спектр нормотимического действия, т.к. его влияние более полно проявляется в отношении редукции депрессий по сравнению с маниями.

Профилактическая эффективность ламотриджина была изучена в двух крупных слепых плацебо- и литий- контролируемых 18-месячных исследованиях (Bowden C.L. с соавт., 2001; Bowden C.L. с соавт., 2002).

В обоих исследованиях ламотриджин и литий статистически достоверно превосходили плацебо по времени до развития любого аффективного эпизода. При этом ламотриджин превосходил плацебо по времени до развития депрессии, но не мании или гипомании, в то время как литий имел преимущества перед плацебо только при профилактике маний и гипоманий, но не депрессий. Объединенный анализ этих двух исследований (Goodwin G.M. et al., 2004) показал, что ламотриджин превосходил плацебо по всем показателям – время до терапевтического вмешательства в связи с развитием любого эпизода, мании (гипомании) и депрессии. Еще один объединенный анализ этих исследований был проведен Calabrese J.R. et al. (2006). Его целью было оценить эффективность препаратов на этапе именно профилактической терапии, исключив влияние данных, касающихся периода поддерживающей терапии после купирования очередной фазы. Для этого в анализ были включены только те рецидивы, которые развивались спустя 90 дней после купирования фазы. Этот анализ показал, что и литий, и ламотриджин превосходили плацебо по времени до терапевтичес-

кого вмешательства в связи с развитием любого аффективного эпизода (мании/гипомании, депрессии и смешанных состояний).

Несмотря на положительные результаты плацебо-контролируемых исследований профилактической эффективности ламотриджина, их анализ с использованием современного статистического метода MOAT-BD (мультифакторный анализ эффективности терапии БАР (Singh V. et al., 2012) несколько снижает ценность этого препарата для клинического применения. Этот анализ показал, что ламотриджин не эффективен при мании, нет различий в группах по времени до наступления ремиссии после перенесенного депрессивного эпизода.

В то же время, три мета-анализа плацебоконтролируемых исследований ламотриджина, проведенные в последние годы, подтвердили его профилактическую эффективность при БАР (Smith L.A. et al., 2007; Beynon S. et al., 2009; Vieta E. et al., 2011).

Таким образом, большая часть исследований показывает, что профилактическое действие ламотриджина проявляется в отношении фаз обоих полюсов, хотя в отношении депрессий оно более выражено, чем в отношении маний. В сравнении с литием ламотриджин обладает более выраженным эффектом по предотвращению развития депрессивных фаз. В отношении профилактики маниакальных фаз, напротив, литий проявляет более отчетливый эффект по сравнению с ламотриджином.

В отношении возможности использования других антиконвульсантов для профилактики рецидивов БАР, в литературе обнаружены лишь единичные и методологически слабые исследования или описания клинических случаев, касающиеся окскарбазепина, фенитоина, габапентина и топирамата. Однако эти данные на сегодняшний день не могут оцениваться как достаточные для рекомендации этих препаратов к клиническому применению.

Сравнительная эффективность лития и антиконвульсантов при профилактической терапии БАР с оценкой уровня доказательности представлена в таблице 2.

Расширение арсенала нормотимических препаратов, обладающих различным спектром психотропного действия, в современных условиях позволяет проводить более дифференцированную профилактическую терапию БАР. Поскольку четко верифицированных клинических или лабораторных предикторов эффективности той или иной нормотимической терапии не существует, врач при выборе препарата должен опираться на другие признаки. Выбор препарата осуществляется, прежде всего, с учетом особенностей течения заболевания, а именно преобладающей полярности фаз: карбонат лития и вальпроат натрия являются препаратами первого выбора в случаях, когда маниакальная симптоматика доминирует в течении заболевания, а карбамазепин и ламотриджин – при преобладающей депрессивной симптоматике. При быстроциклическом течении приоритет остается за карбамазепином, вальпроатом и ламотриджином.*

Кроме того, следует учитывать эффективность того или иного препарата в предшествующих обос-

* Терапия больных с быстроциклическим течением требует отдельного анализа, который не входил в задачи настоящего обзора литературы.

Таблица 2. Сравнительная эффективность лития и антиконвульсантов при профилактической терапии БАР с оценкой уровня доказательности имеющихся данных

Лекарственные препараты и другие методы терапии		Показания к применению	Профилактическая (противорецидивная монотерапия)	Комментарии
Нормотимики (Литий и антиконвульсанты)	Препараты лития		M ^a , д ^{a*}	Контроль в крови обязателен, * суицидоопасные случаи
	Вальпроаты		M ^a , д ^a	Контроль в крови желателен
	Карбамазепин		M ^b , Д ^b	Контроль в крови желателен
	Ламотриджин		M ^c , Д ^{c*}	* при БАР-II: Да
	Окскарбазепин		M ^г , Д ^г	Контроль в крови желателен
	Топирамат		M [?] *	* резистентные случаи

Примечания и обозначения:

1) Степень доказательности:

- а) мета-анализы, несколько двойных слепых рандомизированных клинических исследований с плацебо или активным контролем;
- б) по крайней мере 1 двойное слепое плацебо контролируемое или сравнительное исследование;
- в) по крайней мере 1 слепое контролируемое исследование или несколько открытых сравнительных рандомизированных исследований;
- г) открытые исследования, описание серий клинических наблюдений, экспертные оценки.

2) M, m – маниакальные и маниакально-бредовые состояния

Д, д – депрессивные состояния (биполярная депрессия)

С, с – смешанные аффективные состояния

3) Эффективность при лечении или предотвращении аффективных фаз:

M, Д, С – высокая

m, д, с – средняя или слабая

? – нет данных или они крайне противоречивы

трениях или у родственников больного, наличие коморбидных расстройств (например, токсикоманической зависимости), признаки «органически неполноценной почвы» и т.д. Другим немаловажным аспектом при выборе препарата для многолетней, практически пожизненной терапии, является соматоневрологический статус пациента и учет спектра побочных эффектов назначаемого средства.

Непрерывность терапии на протяжении длительного времени и соблюдение режима приема назначенного препарата является неременным условием эффективности профилактики БАР. В то же время, показано, что только половина больных БАР соблюдает предписанный режим приема препаратов (Bates J.A. et al., 2010).

Среди клинических факторов, которые наиболее тесно связаны с некомплаентностью у больных БАР, выделяют такие, как суицидальные тенденции, быстроциклическое течение, раннее начало заболевания, злоупотребление алкоголем или коморбидные тревожные расстройства (Perlis R.H. et al., 2010). Другими факторами риска некомплаентности при БАР являются большое количество препаратов в схеме и неудовлетворенность пациента назначенной терапией (Bates J.A. et al., 2010) в связи с развитием побочных эффектов, прежде всего экстрапирамидной симптоматики, седации, ухудшения когнитивных функций, прибавки веса и сексуальной дисфункции (Johnson F.R. et al., 2007). Кроме того, пациенты могут отказываться от терапии в силу не критичности к своему состоянию, как это часто бывает при мании или гипомании. Многие пациенты делают попытку отменить профилактическую терапию в период стабильной ремиссии при отсутствии симптоматики, надеясь, что болезнь позади, или опасаясь «вреда здоровью», который, по их мнению, может

быть причинен препаратами или из-за стигматизации.

Проблема комплаентности несомненно требует особого внимания со стороны врача, особенно в период ремиссии при длительной профилактической терапии. При этом очень важно не только использовать те препараты, которые пациент хорошо переносит, но и пытаться сократить частоту приема лекарств в течение суток.

Огромную роль в повышении комплаентности при БАР имеют психообразовательные и психотерапевтические программы, направленные на мотивацию больных к длительному приему лекарств (Laakso L.J., 2012).

БАР представляет собой широкий пласт насущных и недостаточно изученных на сегодняшний день проблем современной психиатрии, требующих пристального внимания исследователей различных специальностей, практических врачей и широкого круга медицинской общественности. Только такое взаимодействие может подкрепить существующие теории доказательной базой на пути к установлению истины и обеспечить разработку методов терапии и социальной поддержки, позволяющих обеспечить сохранение качества жизни широкого круга одного из наиболее сохраненных контингентов психически больных.

В настоящий обзор литературы не вошли такие важные на современном этапе аспекты профилактической терапии БАР, как анализ исследований эффективности атипичных антипсихотиков, анализ побочных эффектов препаратов и их антисуицидального действия, эффективность нормотимиков при быстроциклическом течении БАР, а также практические рекомендации к проведению терапии. Авторы предполагают осветить эти вопросы в серии последующих публикаций.

Литература

1. Вовин Р.Я., Дигилов А.Г., Скорик А.И. Профилактическое лечение аффективных психозов флипелином // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. – 1984. – № 8. – С. 1226–1230.
2. Костюкова Е.Г. Сравнительные особенности профилактического действия карбамазепина и карбоната лития при аффективных и шизоаффективных психозах // Ж-л невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1989. – Т. 88. – В. 12.
3. Костюкова Е.Г., Раюшкин В.А., Ушаков Ю.В. Профилактика рецидивов аффективного и шизоаффективного психоза с помощью карбамазепина [мет. рек. Под научным руководством Пантелеевой Г.П.]. – Москва. – 1991.
4. Кузавкова М.В. Клинико-фармакокинетический прогноз эффективности нормотимиков и шизоаффективного психоза с помощью карбамазепина [мет. рек. Под научным руководством Пантелеевой Г.П.]. – Москва. – 1991.
5. Кузавкова М.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Клинико-фармакокинетический прогноз эффективности антиконвульсантов нормотимиков и солей лития при вторичной профилактике шизоаффективного и аффективного психозов. / В сб. Новые достижения в терапии психических заболеваний под ред. С.Н. Мосолова. М. – 2002. – С. 356–372.
6. Мосолов С.Н. Применение солей лития в психиатрической практике. // Москва. – 1983. – 38 с.
7. Мосолов С.Н. Обрыв континуального течения аффективных колебаний с помощью карбамазепина и вальпроата натрия у резистентных к лечению солями лития больных эндогенными психозами // Психопатологические и патогенетические аспекты прогноза и терапии депрессий. – М. – 1986. – С. 75–80.
8. Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина и вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 1991. – № 4. – С. 78–83.
9. Мосолов С.Н. Хронобиологические аспекты нормотимического действия антиконвульсантов и солей лития (экспериментальное и клиническое полисомнографические исследования). В кн. Антikonвульсанты в психиатрической и неврологической практике под ред. А.М. Вейн, С.Н. Мосолов, Медицинское информационное агенство. – 1994. – С. 129–252.
10. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. // «Восток». – 1996. – 374 с.
11. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Клинические рекомендации по фармакопрофилактике биполярного расстройства. Проект. Часть 1. // Ж-л Современная терапия психических расстройств. – 2008. – №2. – С. 42–46. Цит. по электронной версии, сайт: <http://psypharma.ru>
12. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Клинические рекомендации по фармакопрофилактике биполярного расстройства. Проект. Часть 2. // Ж-л Современная терапия психических расстройств. – 2008. – №3. – С. 44–58. Цит. по электронной версии, сайт: <http://psypharma.ru>
13. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Федотов Д.Д. Сравнительная эффективность и переносимость профилактической терапии и карбонатом лития и вальпроатом натрия у больных биполярным аффективным расстройством после купирования маниакального эпизода. // Ж-л Психическое здоровье. – 2009. – № 11. С. 32–39.
14. Федотов Д.Д., Костюкова Е.Г., Ладженкина М.Я., Мосолов С.Н. Профилактическое применение вальпроата натрия, ламотриджина и топирамата у больных с биполярным аффективным расстройством с частыми рецидивами. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина-клинической практике. / Под ред. Мосолова С.Н., Москва, 2012. – С. 586–623.
15. Angst J. Course of affective disorders. In: van Praag H.M., Lader H.M., Rafaelson O.J., Sacher E.J. (eds) // Handbook of Biological Psychiatry. Marcel Dekker, New York. – 1981. – P. 225–242.
16. Angst F., Stassen H.H., Clayton P.J., Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34–38 years. // J. Affect Disord. – 2002. – Vol. 68. – P. 167–181.
17. Arnold O.H. Beobachtungen zum "automatenhaften Dasein" unter Lithium-langzeit-Therapie. Arzneimittel Forsch. – 1974. – Bd. 34. S. 1125–1127.
18. Baastrup P.C., Schou M. Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. // Arch Gen Psychiatry, 1967. Vol. 16. – P. 162–172.
19. Baastrup P.C., Poulsen J.C., Schou M., Thomsen K., Amdisen A. Prophylactic lithium: double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. // Lancet. – 1970. – №2. – P 326–330.
20. Baldessarini R.J., Tondo L., Hennen J. Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. // J Clin Psychiatry. – 1999. – Vol. 60. – P. 77–84.
21. Ballenger J.C., Post R.M. Carbamazepine in manic-depressive illness: A new treatment // Am. J. Psychiatry. – 1980. – Vol. 137. – P. 782–790.
22. Bates J.A., Whitehead R., Bolge S.C., Kim E. Correlates of medication adherence among patients with bipolar disorder: Results of the Bipolar Evaluation of Satisfaction and Tolerability (BEST) Study. A nationwide cross-sectional survey. // Primary Companion to the Journal of Clinical Psychiatry. – 2010. – Vol. 12 (5), e1–e8.
23. Beynon S., Soares-Weiser K., Woolacott N., Duffy S., Geddes J.R. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review of controlled trials. // J Psychopharmacol, 2009. – Vol. 23. – P.574–591.
24. Bowden C.L. Key treatment studies of lithium in manic-depressive illness: efficacy and side effects. // J. Clin. Psychiatry. – 1998. – V.59, Suppl 6. – P.13–19, discussion 20.
25. Bowden C.L., Calabrese J.R., McElroy S.L., Gyulai L., Wassef A., Petty F., Pope H.G., Chou J.C., Keck P.E., Rhodes L.J., Swann A.C., Hirschfeld R.M., Wozniak P.J. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. // Arch Gen Psychiatry, 2000. – Vol. 57. – P. 481–489.
26. Bowden C.L., Calabrese J.R., Sachs G., et al. A randomized, placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. // In: Scientific Abstracts of the 40th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, December 9–13. – 2001; Waikoloa, HI. – P. 238.
27. Bowden C.L., Ghaemi N., Gyulai L., et al. Lamotrigine delays mood episodes in recently depressed bipolar I patients. // In: New Research Abstracts of the 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 18–23. – 2002; Philadelphia, PA. – P. 81.
28. Bowden C.L., Calabrese J.R., Sachs G., Yatham L.N., Asghar S.A., Hompland M., Montgomery P., Earl N., Smoot T.M., DeVeaugh-Geiss J. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. // Arch Gen Psychiatry, 2003 Vol. 60. – P. 392–400.
29. Bowden C.L., Vieta E., Ice K.S., Schwartz J.H., Wang P.P., Versavel M. 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.
30. Bowden C.L., Singh V., Weisler R., Thompson P., Chang X., Quinones M., Mintz J. Lamotrigine vs. lamotrigine plus divalproex in randomized, placebo-controlled maintenance treatment for bipolar depression. // Acta Psychiatr Scand. 2012. Nov. – № 126(5). – P. 342–50.
31. Calabrese J.R., Delucchi G.A. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder // Am. J. Psychiatr. – 1990. – Vol. 147. – P. 431–434.
32. Calabrese J., Bowden C.L., Sachs G., Yatham L.N., Behnke K., Mehtonen O.-P., Montgomery P., Ascher J., Paska W., Earl N.L., DeVeaugh-Geiss J., for the Lamictal 605 Study group (2003) A Placebo-Controlled 18-Month Trial of Lamotrigine and Lithium Maintenance Treatment in Recently Depressed Patients with Bipolar I Disorder. // J. Clin Psychiatry, Vol. 64. – P. 1024.
33. Calabrese J.R., Goldberg J.F., Ketter T.A., Suppes T., Frye M., White R., Veauh-Geiss A., Thompson T.R. Recurrence in bipolar I disorder: a post hoc analysis excluding relapses in two double-blind maintenance studies. // Biol Psychiatry. – 2006. – Vol. 59. – P. 1061–1064.
34. Coppen A., Noguern R., Bailey J., et al. Prophylactic lithium in affective disorders: Controlled trial. Lancet. – 1971. – Vol. 2. – P.275–279.
35. Coxhead N., Silverstone T., Cookson J. Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder. // Acta Psychiatr Scand. – 1992. – Vol. 85. – P.114–118.
36. Cundall R.L., Brooks P.W. and Murray L.G. A controlled evaluation of lithium prophylaxis in affective disorders. // Psychol Med. – 1972. – Vol. 2. – P.308–311.
37. Denicoff K.D., Smith-Jackson E.E., Disney E.R., Ali S.O., Leverich G.S., Post R.M. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. // J. Clin Psychiatry, 1997b. – Vol. 58. P. 470–478
38. Dickerson F.B., Boronow J.J., Stallings C.R., Origoni A.E., Cole S., Yolken R.H. Association between cognitive functioning and employment status of persons with bipolar disorder. // Psychiatr Serv. – 2004. – Vol. 55. – P. 54–58.
39. Dunner D.L., Fleiss J.L. and Fieve R.R. Lithium carbonate prophylaxis failure. // Br. J. Psychiatry. – 1976. – Vol. 129. – P. 40–44.
40. Elphick M. An open clinical trial of carbamazepine in treatment-resistant bipolar and schizoaffective psychotics. // Br. J. Psychiatry, 1985. – Vol. 147. – P. 198–200.
41. Fieve R.R., Kumburaci R. and Dunner D.L. Lithium prophylaxis of depression in bipolar I, bipolar II, and unipolar patients. // Am. J. Psychiatry. – 1976. – Vol. 133(8). – P. 925–929.
42. Franchini L., Zanardi R., Smeraldi E., Gasperini M. Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good long-term outcome. // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. – 1999. – Vol. 249. – P. 227–230.
43. Garcia-Lopez A., Ezquiaga E., Nieves P., Rodriguez-Salvanes F. Factores predictores de respuesta al litio en pacientes bipolares en seguimiento a largo plazo. // Actas Esp Psiquiatr. – 2001. – Vol. 29. – P.327–332.
44. Geddes J.R., Goodwin G.M., Rendell J., Azorin J.M., Cipriani A., Ostacher M.J., Morriss R., Alder N., Juszczak E. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. // Lancet. – 2010. – V. 375. – P 385–395.
45. Gelenberg A.J., Kane J.M., Keller M.B. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorders. // N. Engl. J. Med. – 1989. – Vol. 321. – P. 1489–1493
46. Gitlin M. Lithium and the kidney: an updated review. // Drug Saf. – 1999. – 20. P. 231–243.
47. Goldberg J.F., Bowden C.L., Calabrese J.R., Ketter T.A., Dann R.S., Frye M.A., Suppes T., Post R.M. Six-month prospective life charting of mood symptoms with lamotrigine monotherapy versus placebo in rapid cycling bipolar disorder. // Biol Psychiatry. – 2008. – № 63. – P.125–130.
48. Goncalves N., Stoll K.-D. Carbamazepin bei manischen Syndromen. Eine kontrollierte Doppelblind-Studie. Nervenarzt. – 1985. – Vol. 56. – P. 43–47.
49. Goodwin G.M. Recurrence of mania after lithium withdrawal. Implications for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder // Br. J. Psychiatry. – 1994. – Vol. 164. – P. 149–152.
50. Goodwin F.K. Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. // J. Clin Psychiatry. – 2002. – Vol. 63, Suppl 10. – P. 5–12.
51. Goodwin G.M., Bowden C.L., Calabrese J.R., Grunze H., Kasper S., White R., Greene P., Leadbetter R. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. // J. Clin Psychiatry. – 2004. – Vol. 65. – P. 432–441.
52. Greil W., Ludwig-Mayerhofer W., Erazo N., Engel R.R., Czernik A., Giedke H., Müller-Oerlinghausen B., Osterheider M., Rudolf G.A., Sauer H., Tegeler J., Wetterling T. Lithium vs carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomised study. // Eur Arch Psychiatry. Clin Neurosci. – 1997a. – Vol.247. – P.42–50.
53. Greil W., Ludwig-Mayerhofer W., Erazo N., Schömidt C., Schmidt S., Engel R.R., Czernik A., Giedke H., Müller-Oerlinghausen B., Osterheider M., Rudolf G.A., Sauer H., Tegeler J., Wetterling T. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders – a randomised study. // J Affect Disord. – 1997b. – Vol. 43. – P. 151–161.
54. Greil W., Kleindienst N. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar II disorder and bipolar disorder not otherwise specified. // Int Clin Psychopharmacol. – 1999a. – Vol. 14. – P. 283–285.
55. Greil W., Kleindienst N. The comparative prophylactic efficacy of lithium and carbamazepine in patients with bipolar I disorder. // Int Clin Psychopharmacol. – 1999b. – Vol. 14. – P. 277–281.
56. Grof P. Some practical aspects of lithium treatment: blood levels, dosage prediction, and slow-release preparations. // Arch Gen Psychiatry. – 1979. – Vol.36. – P.891–893.
57. Gusscott R. Clinical experience with valproic acid in 22 patients with refractory bipolar mood disorder. // Can. J. Psychiatry. – 1992. – Vol. 37(8). – P. 590
58. Gyulai L., Bowden C.L., McElroy S.L., Calabrese J.R., Petty F., Swann A.C., Chou J.C., Wassef A., Risch C.S., Hirschfeld R.M., Nemeroff C.B., Keck P.E., Jr., Evans D.L., Wozniak P.J. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. // Neuropsychopharmacology. – 2003. – Vol. 28. – P. 1374–1382.
59. Hakkaart-van Roijen L., Hoijenbos M.B., Regeer E.J., ten Have M., Nolen W.A., Veraart C.P., Rutten F.F. The societal costs and quality of life of patients suffering from bipolar disorder in the Netherlands. // Acta Psychiatr Scand. – 2004. – Vol. 110. – P. 383–392.

60. Hartong E.G., Moleman P., Hoogduin C.A., Broekman T.G., Nolen W.A. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naïve bipolar patients. // *J Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol.64. – P.144–151.
61. Johnson F.R., Ozdemir S., Manjunath R., Hauber A.B., Burch S., Thompson T.R. Factors that affect adherence to bipolar disorder treatments: A stated-preference approach. – 2007, *Medical Care*. – Vol. 45(6). – P. 545–552.
62. Keck P.E., Bowden C.L., Meinhold J.M., Gyulai L., Prihoda T.J., Baker J.D., Wozniak P.J. Relationship between serum valproate and lithium levels and efficacy and tolerability in bipolar maintenance therapy. // *Int J Psychiatry Clin Practice*. – 2005. – Vol. 9. – P. 271–277.
63. Kessing L.V. Recurrence in affective disorders. // *British J. Psychiatry*. – 1998a. – Vol. 172. – P. 23–28.
64. Kessing L.V. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. // *Psychol Med*. – 1998b. – Vol.28. – P.1027–1038.
65. Kraepelin E. Manisch-depressives Irresein und Paranoia. – 1921.
66. Laakso L.J. Motivational Interviewing: addressing ambivalence to improve medication adherence in patients with bipolar disorder. // *Issues in Mental Health Nursing*. – 2012. – Vol. 33. – N 1. – P. 8–14.
67. Lambert P.A. Acute and prophylactic therapies of patients with affective disorders using valpromide (dipropylacetamide). // Emrich H.M., Okuma T., Muller A.A. eds. *Anticonvulsants and Affective Disorders* Amsterdam: Elsevier Science Publishers. – 1984. – P.33–44.
68. Lebowitz B.K., Shear P.K., Steed M.A., Strakowski S.M. Verbal fluency in mania: relationship to number of manic episodes. // *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. – 2001. – Vol. 14. – P. 177–182.
69. Licht R.W., Vestergaard P., Brodersen A. Long-term outcome of patients with bipolar disorder commenced on lithium prophylaxis during hospitalization: a complete 15-year register-based follow-up. // *Bipolar Disord*. – 2008. – Vol. 10. – P. 79–86.
70. Licht R.W., Vestergaard P., Kessing L.V., Larsen J.K., Thomsen P.H. Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. // *Acta Psychiatr Scand*. – 2003, Suppl 1. – P. 22.
71. Lusznet R.M., Murphy D.P., Nunn C.M. Carbamazepine vs lithium in the treatment and prophylaxis of mania. // *Br. J. Psychiatry*. – 1988. – Vol.153. – P.198–204.
72. Lopez-Jaramillo C., Lopera-Vasquez J., Gallo A., Ospina-Duque J., Bell V., Torrent C., Martinez-Aran A., Vieta E. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. // *Bipolar Disord*. – 2010. – Vol. 12. – P. 557–567.
73. Maj M., Pirozzi R., Magliano L., Bartoli L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. // *Am. J. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155. – P. 30–35.
74. Maj M. The impact of lithium prophylaxis on the course of bipolar disorder: a review of the research evidence. *Bipolar Disord* 2:93–101. 2000.
75. Marcus R., Khan A., Rollin L., Morris B., Timko K., Carson W., Sanchez R. 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.
76. McElroy S.L., Bowden C.L., Collins M.A., Wozniak P.J., Keck P.E., Jr., Calabrese J.R. Relationship of open acute mania treatment to blinded maintenance outcome in bipolar I disorder. // *J. Affect Disord*. – 2008. – Vol.107. – P.127–133.
77. Nolen W.A., Kupka R.W., Schulte P.F.J., Knoppert-van der Klein E.A.M., Honig A., Reichart C.G., Goossens P.J.J., Daemen P., Ravelli D.P. *Richtlijn bipolaire stoornissen*. 2 ed. De Tijdstrom uitgeverij BV, Utrecht. – 2008.
78. Okuma T., Inanaga K., Otsuki S., Sarai K., Takahashi R., Hazama H., Mori A., Watanabe S. A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1981. – Vol. 73. P. 95–96.
79. Okuma T. Therapeutic and prophylactic efficacy of carbamazepine in manic depressive psychosis. In: *Anticonvulsants in Affective Disorders*, Emrich H.M., Okuma T., Muller A.A. (eds). // Elsevier Science Publishers, Amsterdam. – 1984.
80. Perlis R.H., Ostacher M.J., Milkowitz D.J., Hay A., Nierenberg A.A., Thase M.E., Sach G.S. Clinical features associated with poor pharmacologic adherence in bipolar disorder: Results from STEP-BD study. // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71(3). – P. 296–303.
81. Placidi G.F., Lenzi A., Lazzarini F., Cassano G.B., Akiskal H.S. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. // *J. Clin Psychiatry*. – 1986. – Vol. 47. – P. 490–494.
82. Post R.M., Leverich G.S., Kupka R.W., Keck P.E., Jr., McElroy S.L., Altshuler L.L., Frye M.A., Luckenbaugh D.A., Rowe M., Grunze H., Suppes T., Nolen W.A. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. // *J. Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71. – P. 864–872.
83. Prien R.F., Caffey E.M., Jr., Klett C.J. Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group. // *Arch Gen Psychiatry*. – 1973a. – Vol. 28. – P. 337–341.
84. Prien R.F., Klett C.J., Caffey E.M. Lithium carbonate and imipramine in the prevention of affective episodes // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1973. – Vol. 29. – P. 420–425.
85. Prien R.F., Kupfer D.J., Manskey P.A. et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders: Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine and lithium carbonate – imipramine carbonate combination // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1984. – Vol. 41. – P. 1096–1104.
86. Roy-Byrne P.P., Post R.M., Uhde T.W., Porcu T., Davis D. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. // *Acta Psychiatr Scand*. – 1985, Suppl 317. – P. 1–34.
87. Revicki D.A., Hirschfeld R.M.A., Ahearn E.P. et al. Effectiveness and medical costs of divalproex versus lithium in the treatment of bipolar disorder: results of a naturalistic clinical trial. // *J. Affect Disord*. – 2005. – Vol. 86. – P. 183–193.
88. Runge C., Grunze H. *Jährliche Krankheitskosten bipolarer Störungen in Deutschland*. *Nervenarzt*. – 2004. – Vol. 75. – P. 896–903.
89. Sachs G.S., Printz D.J., Kahn D.A., Carpenter D., Docherty J.P. *The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder*. – 2000, *Postgrad Med Spec Report*. – P. 1–104.
90. Secunda S.K., Katz M.M., Swann A. et al. Mania: diagnosis, state measurement and prediction of treatment response // *J. Affect. Disord*. – 1985. – Vol. 8. – P. 113–121.
91. Schneck C.D. Bipolar Disorder in Neurologic Illness. // *Curr Treat Options Neurol*. – 2002. – Vol. 4. – P. 477–486.
92. Sharma V., Persad E., Mazmanian D. et al. Treatment of cycling bipolar disorder with combination therapy of valproate and lithium // *Can. J. Psychiatry*. – 1993. – Vol. 38, N 2. – P. 137–139.
93. Singh V., Mintz J., Tohen M. Novel strategies to improve generalizability of maintenance trial results in Bipolar Disorder (BD). // *Bipolar Disord*. – 2012, Vol.14, Suppl 1. – P.13–14.
94. Smith L.A., Cornelius V., Warnock A., Bell A., Young A.H. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. // *Bipolar Disord*. – 2007. – Vol. 9. – P. 394–412.
95. Solomon D.A., Keitner G.I., Miller I.W. et al. Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. // *J. Clin Psychiatry*. – 1995. – Vol. 6. – P. 5–13.
96. Suppes T., Baldessarini R.J., Faedda G.L. et al. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. // *Arch Gen Psychiatry*. – 1991. – Vol. 48. – P. 1082–1088.
97. Takezaki H., Hanaoka H. The use of carbamazepine (Tegretol) in the control of manic-depressive states // *Clin. Psychiatr*. – 1971. – Vol. 13, N 2. – P. 173–183.
98. The World Health Organisation(2002) *The World Health Report 2001, Mental Health: New understanding, new hope*. Chapter 2: Burden of mental and behavioural disorder. Electronic Citation <http://www.who.int/whr/2001/main/en/pdf/GGTSPU-1368-326547-DAT/chapter2.en.pdf>.
99. Tohen M., Ketter T.A., Zarate C.A. et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study // *Am. J. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160. – P. 1263–1271.
100. Tohen M., Greil W., Calabrese J.R., Sachs G.S., Yatham L.N., Oerlinghausen B.M., Koukopoulos A., Cassano G.B., Grunze H., Licht R.W., Dell'Osso L., Evans A.R., Risper R., Baker R.W., Crane H., Dossenbach M.R., Bowden C.L. 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.
101. Uhde T.W., Post R.M., Ballenger J.C. et al. Carbamazepine in the treatment of neuropsychiatric disorders. In: *Anticonvulsants in Affective Disorders*, Emrich H.M., Okuma T., Muller A.A. (eds). Elsevier Science Publishers, Amsterdam. – 1984.
102. Vieta E., Grunze H. Bipolar disorder—a focus on depression. // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol. 364. – P. 1581.
103. Watkins S.E., Callender K., Thomas D.R., Tidmarsh S.F., Shaw D.M. The effect of carbamazepine and lithium on remission from affective illness. // *Br. J. Psychiatry*. – 1987. – Vol. 150. – P. 180–182.
104. Weisler R.H., Nolen W.A., Neijber A., Hellqvist A., Paulsson B. 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.
105. Wingo A.P., Harvey P.D., Baldessarini R.J. Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. // *Bipolar Disord*. – 2009. – Vol. 11. – P. 113–125.
106. Young A.H., Rigney U., Shaw S., Emmas C., Thompson J.M. Annual cost of managing bipolar disorder to the UK healthcare system. // *J Affect Disord*. – 2011. – Vol. 133. – P. 450–456.
107. Zis A.P., Grof P., Webster M., Goodwin F.K. Prediction of relapse in recurrent affective disorder. // *Psychopharmacol Bul*. – 1980. – Vol. 16. – P. 47–49.