

Возможности индивидуализированного подхода к нормотимической терапии биполярного аффективного расстройства

Костюкова Е.Г.

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии Минздрава РФ»

РЕЗЮМЕ. Настоящая статья посвящена анализу данных литературы, касающихся особенностей клинического действия традиционно используемых нормотимиков, ее цель – построение индивидуализированного подхода к нормотимической терапии биполярного аффективного расстройства. Приведены результаты исследований карбоната лития и нормотимиков-антиконвульсантов, показывающие, что при сопоставимой эффективности препараты профилактического действия имеют различные спектры нормотимической активности, которые можно использовать в качестве ориентира для первичного выбора препарата в зависимости от клинической картины течения заболевания у пациента. Также представлены результаты собственного исследования, демонстрирующие, что для прогноза эффективности профилактической терапии антиконвульсантами особенно ценным является вариант диагноза биполярного расстройства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биполярное аффективное расстройство, нормотимики, вальпроат натрия, карбамазепин, ламотриджин, топирамат, карбонат лития, спектр нормотимического действия, прогноз эффективности.

КОНТАКТ: ekostukova@gmail.com

Вторичная профилактика аффективных фаз биполярного аффективного расстройства (БАР) является наиболее важной задачей в комплексе лечебных мероприятий этого заболевания. Правильно подобранная профилактическая терапия позволяет существенно нивелировать проявления болезни, сократить частоту и тяжесть фаз, удлинить ремиссии, уменьшить частоту и сроки госпитализаций, сократить смертность, в том числе связанную с суицидами, и поддержать достаточно высокий уровень социальной адаптации пациентов.

Известно, что функциональные возможности больных прогрессивно ухудшаются по мере нарастания числа эпизодов БАР [1, 2], а продолжительность эутичных периодов у больных БАР находится в обратной зависимости от числа перенесенных эпизодов [3–7]. Именно частота рецидивирования определяет развивающийся у пациентов когнитивный дефицит [8, 9], выявляющийся в периоды эутимии и нарастающий по мере увеличения числа перенесенных эпизодов болезни [10, 11]. Его связывают с возможным усилением нейродегенеративных процессов мозга при прогрессировании заболевания, что приводит к стойкой психосоциальной и трудовой дезадаптации [12, 13]. В то же время ранняя устойчивая ремиссия обеспечивает в будущем более высокий уровень психосоциальной активности и более продолжительный эутичный период [10], и только своевременное, как можно более раннее начало эффективной фармакологической интервенции способно модифицировать запрограммированное течение заболевания [14]. Для достижения этой цели недостаточно проведения купирующей терапии эпизодически возникающих у пациента аффективных фаз. Глобальное влияние на течение заболевания может оказать лишь терапия, направленная на предотвращение рецидивов, уменьшение фазообразования и удлинение эути-

чных периодов, а именно вторичная профилактическая терапия.

Несмотря на значительный арсенал средств, которые используются в настоящее время для предотвращения рецидивов БАР, методики их дифференцированного использования и индивидуализации терапии недостаточно разработаны. Тем не менее очевидно, что успех многолетней непрерывной профилактической терапии, эффективность которой оценивается не ранее чем через год после назначения препарата, во многом зависит именно от возможности индивидуального выбора препарата с учетом особенностей течения заболевания и соматоневрологического состояния пациента.

Хорошо известно, что профилактическая терапия проводится с использованием препаратов нормотимического действия. Несмотря на пополнение в последние годы этой группы антипсихотиками второго поколения, наиболее часто используемыми в практике остаются карбонат лития (КЛ) и нормотимики-антиконвульсанты – вальпроат натрия (ВН), карбамазепин (КРБ) и ламотриджин (ЛАМ). Их эффективность подтверждена не только результатами исследований, но и многолетней клинической практикой.

Еще один антиконвульсант – топирамат (ТПМ) – скорее можно отнести к экспериментальным препаратам, так как имеются лишь ограниченные данные о результатах клинических исследований его профилактических свойств [15–21]. Ранее проведенные исследования некоторых блокаторов кальциевых каналов [22] подтвердили их способность сокращать частоту и длительность аффективных фаз, однако они не нашли широкого применения в практике в связи с плохой переносимостью.

Доказательная база исследований традиционно используемых нормотимиков различна, однако их результаты показывают, что, во-первых, профи-

лактическая терапия любым нормотимиком приблизительно одинаково на 40–60 % сокращает среднегодовую длительность фаз и их частоту, во-вторых, что нормотимики, обладая разным спектром соматотропного действия, сопоставимы по общей эффективности.

Для КЛ проведено значительное число плацебо-контролируемых исследований. Однако большинство из ранних исследований КЛ [23–27], заложивших основу для его широкого клинического использования на протяжении десятилетий, не удовлетворяют современным требованиям к методологии, за исключением исследования Prien et al. (1973) [28], а их результаты могут переоценивать пользу клинического использования КЛ [29] и недостаточно учитывать негативные стороны его длительного влияния на организм в целом [30]. В то же время в трех из четырех более поздних плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях, проведенных в 1990-х годах, в которых КЛ использовался как препарат сравнения, были получены высоко доказательные результаты его профилактического действия [31–33], и лишь в одном не было достигнуто статистических различий с плацебо, вероятнее всего, из-за методологических погрешностей [34].

Проблемы, связанные с особенностями клинического действия КЛ, такие как тесная связь эффективности терапии с уровнем его концентрации в крови [35], крайне узкий диапазон терапевтических и токсических доз, определяющий необходимость постоянного контроля концентрации препарата в крови, риск развития феномена «автоматического существования» [36] и риск так называемого эффекта отдачи, т. е. развития рецидива при отмене КЛ, наличие абсолютных противопоказаний к его назначению (нарушения функции щитовидной железы и почек) существенно ограничивают возможности практического использования КЛ, что определяет целесообразность исследований нормотимических свойств других препаратов.

Доказательные исследования для ВН были проведены лишь в последние пятнадцать лет, несмотря на более чем тридцатилетнюю историю его эффективного клинического использования в качестве нормотимика, ставшую в ряде стран основанием для разрешения ВН к медицинскому применению еще до проведения рандомизированных исследований. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном исследовании профилактической эффективности ВН и КЛ было продемонстрировано преимущество ВН [34, 37] по таким показателям, 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, порция больных с рецидивом депрессии, процент больных, получающих дополнительную терапию ан-

тидепрессантами, и время выживания в исследовании. Кроме того, *post-hoc* анализ результатов этого исследования показал, что время до развития любого аффективного эпизода для ВН было большим по сравнению с плацебо [38].

В другом двойном слепом сравнительном исследовании, проведенном на небольшой выборке больных, ВН оказался сравним с оланзапином по показателям частоты рецидивов мании и по среднему времени до их развития [39].

Еще одно длительное исследование свидетельствует о профилактическом эффекте ВН [40]. В нем больные с депрессивным эпизодом в рамках БАР I или БАР II получали купирующую терапию комбинацией ВН и ЛАМ, а затем, в случае положительного эффекта, рандомизировались в группы ЛАМ + плацебо или ЛАМ + ВН 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 ВН к ЛАМ.

Доказательства профилактического эффекта ВН прослеживаются также в исследованиях профилактического эффекта атипичных антипсихотиков арипипразола [41, 42] зипрасидона, в которых он использовался в качестве препарата сравнения. Высокая нормотимическая эффективность ВН показана и в многочисленных открытых исследованиях [41, 44–53 и др.].

Для КРБ, также широко используемого для профилактики рецидивов БАР с 70-х годов прошлого века, исследований его эффективности, предполагающих плацебо-контроль, рандомизацию и двойной слепой дизайн, не проводилось, а имеющиеся результаты сравнительных исследований с КЛ носят противоречивый характер. Так, в открытом рандомизированном сравнительном исследовании с параллельными группами КРБ и КЛ [54–56] не было обнаружено статистически достоверных различий между исследуемыми препаратами по таким показателям, как время до госпитализации и число рецидивов, независимо от типа БАР [55–57]. Однако более детальный анализ с включением других показателей эффективности (частота рецидивирования, необходимость в дополнительной терапии, нежелательные явления) выявил значительные преимущества КЛ.

Единственное плацебо-контролируемое исследование КРБ включало всего 22 пациента (12 в группе КРБ и 10 – плацебо). Оно показало, что эффективность КРБ 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. Эта работа имела дизайн настоящего профилактического исследования, в него отбирались пациенты с диагнозом БАР I в эутичном периоде. Однако предшествующий прием КРБ или

его предшествующая эффективность у исследуемых пациентов не были критериями исключения, что наряду с малым объемом выборки не позволяет однозначно интерпретировать результаты.

Методологические погрешности другого сравнительного с КЛ исследования [58] также не позволяют однозначно интерпретировать результаты, которые показали сопоставимую эффективность ЛИ и КРБ.

Рандомизированное двойное слепое двухлетнее сравнительное исследование с КЛ [59], включавшее 94 больных, показало некоторые преимущества КЛ, однако не выявило статистической значимости.

Исследование R.M. Luszkat et al. (1988) [60], направленное на оценку антиманиакальной эффективности КРБ в сравнении с КЛ, имевшее продолжительную фазу профилактической терапии длительностью 1 год в режиме ослепления для рейтеров, статистических различий между группами не установило, однако КЛ оказался несколько эффективнее КРБ при купировании мании, а КРБ превосходил его по профилактическому эффекту.

Исследование G.F. Placidi et al. (1986) [61], включавшее больных БАР, шизоаффективным и шизофрениформным психозом, и исследование S.E. Watkins et al., (1987) [62], включавшее пациентов с рекуррентной депрессией и БАР, имеют противоречивые результаты в отношении сравнительной эффективности КЛ и КРБ. Так, Watkins et al. (1987) [62] обнаружили преимущества КЛ, а Placidi et al. (1986) [61] не выявили значимых различий между препаратами.

В открытом рандомизированном исследовании Denicoff et al. (1997) [63] сравнивались три варианта терапии – КЛ, КРБ и их комбинация. В целом профилактический эффект монотерапии КЛ и КРБ оказался сопоставимым, а комбинированная терапия была эффективнее монотерапии каждым из препаратов.

Несмотря на отсутствие доказательных исследований, обобщение данных многочисленных открытых исследований показывает, что КРБ обладает очевидным нормотимическим действием [44, 46, 60–62, 64–66, 68–70 и др.]. По общей эффективности КРБ сопоставим с КЛ и ВН [46, 52, 68, 69].

Профилактическая эффективность ЛАМ была изучена в двух крупных слепых плацебо- и литий-контролируемых 18-месячных исследованиях [71, 72]. В обоих исследованиях ЛАМ и КЛ статистически достоверно превосходили плацебо по времени до развития любого аффективного эпизода. При этом ЛАМ превосходил плацебо по времени до развития депрессии, но не мании или гипомании, в то время как КЛ имел преимущества перед плацебо только при профилактике маний и гипоманий, но не депрессий. Объединенный анализ этих двух исследований [73] показал, что ЛАМ 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

et al. (2006) [74]. Цель этого анализа – оценить эффективность препаратов на этапе именно профилактической терапии, исключив влияние данных, касающихся периода поддерживающей терапии после купирования очередной фазы. Для этого были включены только те рецидивы, которые развивались спустя 90 дней после купирования фазы. Этот анализ показал, что и КЛ, и ЛАМ превосходили плацебо по времени до терапевтического вмешательства, связанного с развитием любого аффективного эпизода (мании/гипомании, депрессии и смешанных состояний).

Несмотря на положительные результаты плацебо-контролируемых исследований профилактической эффективности ЛАМ, их анализ с использованием современного статистического метода MOAT-BD (мультифакторный анализ эффективности терапии БАР) [75] показал, что ламотридин не эффективен для профилактики мании и нет различий в группах по времени до наступления ремиссии после перенесенного депрессивного эпизода. В то же время три мета-анализа плацебо-контролируемых исследований ЛАМ, проведенные в последние годы, подтвердили его профилактическую эффективность при БАР [76–78].

Для других антиконвульсантов (окскарбазепина, фенитоина, габапентина и топирамата) имеются лишь единичные и методологически слабые исследования или описания клинических случаев. Однако эти данные на сегодняшний день не могут оцениваться как достаточные для рекомендации этих препаратов к клиническому применению для профилактики БАР.

Таким образом, несмотря на различия в объеме и качестве исследований традиционно используемых нормотимиков, их обобщенный анализ позволяет говорить об их в целом сопоставимой и достаточно высокой эффективности. Эти данные, несомненно, открывают широкую перспективу в возможностях терапии БАР, однако с практической точки зрения они являются недостаточными для выполнения основной задачи такой терапии – как можно более быстрого достижения эутимного состояния у пациента и как можно более длительного его поддержания. Сложность состоит в том, что для оценки профилактического эффекта терапии любым нормотимиком требуется период наблюдения не менее одного года с момента начала терапии, что во многих случаях приводит к необходимости длительного многолетнего подбора эффективного препарата. Каждый возникающий в этот период рецидив является не только существенным дезадаптирующим фактором, но и приводит к необратимым нейродегенеративным последствиям. Поэтому в отсутствии каких-либо практически значимых биологических маркеров эффективности терапии на современном этапе дифференцированный подход к выбору препаратов для профилактики может основываться только на имеющихся представлениях о спектрах

их нормотимического и соматотропного действия и клинических предикторов эффективности. Имеющиеся в этой области данные требуют отдельного анализа.

Прежде всего следует отметить хорошо известные различия в эффективности КЛ и антиконвульсантов у 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 крайне трудны для терапии вследствие неустойчивости состояния. Частые обострения приводят их к социальной дезадаптации, длительной потере трудоспособности, а нередко и к преждевременной инвалидизации. У больных с таким течением КЛ малоэффективен [79, 80] в отличие от антиконвульсантов, которые способны прерывать континуальное течение циркулярных расстройств, в том числе феномен «быстрой цикличности», даже в случаях с предшествовавшей резистентностью к КЛ. По сравнению с антиконвульсантами КЛ обладает также относительно плохой способностью предотвращать инверсию фазы. Для наиболее полного проявления его действия почти всегда требуется предварительное установление хотя бы небольшого стабильного эутимного периода [81].

В ранних пионерских исследованиях КЛ были получены такие неоспоримо важные для клинической практики данные, как прогностические факторы его эффективности. К ним относятся отягощенная БАР наследственность, альтернирующее течение, отсутствие быстрых циклов, алкогольной или лекарственной зависимости и особенно комплаентность. Эти предполагаемые прогностически благоприятные факторы должны учитываться при выборе КЛ для терапии [82].

Также в большинстве работ показана большая эффективность КЛ в отношении профилактики маниакальных фаз по сравнению с депрессивными [25, 28, 34, 68, 70, 83–87], что позволяет дифференцированно подходить к первичному выбору нормотимического средства, ориентируясь на преобладающую симптоматику в течении заболевания. Для КЛ это больные с преобладанием маниакальной симптоматики.

Спектр нормотимического действия ВН аналогичен спектру КЛ: он в большей степени предотвращает развитие маниакальных фаз по сравнению с депрессивными. [34, 45, 70, 84, 86, 88]. В отличие от КЛ по результатам ряда открытых исследований ВН эффективен при быстроциклическом течении БАР [44, 45, 89–93].

Анализируя эффективность КРБ в специфических подгруппах больных, в которых карбамазепин может быть особенно полезен, авторы выделяют больных с частичным эффектом КЛ или с быстроциклическим течением [63], пациентов с коморбидными органи-

ческими (неврологическими) заболеваниями [94] и больных шизоаффективным расстройством [57, 95, 96]. В то же время он имеет отличающийся от ВН и КЛ спектр нормотимического действия, так как его влияние более полно проявляется в отношении редукции депрессий по сравнению с маниями [46, 67, 68, 81, 86 и др.]

Профилактическое действие ЛАМ проявляется в отношении фаз обоих полюсов, хотя в отношении депрессий оно более выражено, чем в отношении маний. В сравнении с КЛ ЛАМ обладает более выраженным эффектом по предотвращению развития депрессивных фаз. В отношении профилактики маниакальных фаз, напротив, КЛ проявляет более отчетливый эффект по сравнению с ЛАМ. При быстроциклическом течении БАР эффективность ЛАМ была показана в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [31]. Эффект монотерапии ЛАМ был выше при БАР II по сравнению с его эффектом при БАР I.

Несмотря на большое число исследований традиционно используемых нормотимиков, подтверждающих их профилактический эффект и дающих представление о преобладающем профилактическом влиянии каждого из них на маниакальные и депрессивные фазы, число прямых сравнительных исследований этих препаратов весьма немногочисленно. Особенно это касается рандомизированных исследований, в которых непосредственной задачей является изучение сравнительных спектров нормотимической активности препаратов и определение индивидуальных клинических прогностических факторов их эффективности. Именно такие задачи ставились в нашем собственном рандомизированном сравнительном исследовании [52, 53, 97, 98], целью которого было определение сравнительной эффективности, переносимости и особенностей нормотимического действия антиконвульсантов (ВН, ЛАМ, ТПМ) при профилактике рецидивов БАР.

Результаты исследования показали, что ВН, ТПМ и ЛАМ обладают примерно равной профилактической эффективностью при БАР. Средняя продолжительность аффективной симптоматики достоверно сокращалась при терапии ВН на 81–84 %, ЛАМ – 71,4 %, ТПМ – 73,5 %, а частота аффективных эпизодов – на 67,7, 63,3 и 63,6 % соответственно. По врачебной шкале оценки эффективности значительный и частичный эффект (сокращение более чем на 50 % частоты и длительности фаз) достигался в группе ВН у 75,9 % больных, ЛАМ – 90,4 %, ТПМ – 70 %. В группе ТПМ наблюдалась наибольшая частота выбывания из исследования и меньший период времени до прерывания терапии, чем в группах ВН и ЛАМ. Различия между группами по оценке общей эффективности терапии не достигали статистической значимости ни в одном из примененных подходов (анализ выживаемости, процент респондеров и нонреспондеров, частота рецидивов, длительность аффективной симптоматики).

Препараты достоверно различались по силе воздействия на аффективную симптоматику разных полюсов: ВН и ТПМ превосходили ЛАМ по способности редуцировать маниакальную симптоматику. ЛАМ в большей степени, чем другие препараты, уменьшал выраженность депрессивной симптоматики.

Частота побочных эффектов была максимальной в группе ТПМ (у 26,7 % больных) по сравнению с ВН (у 20,7 %) и ЛАМ (у 12,9 %). Большинство побочных эффектов во всех группах наблюдалось в начале исследования, т. е. на этапе наращивания дозировок. ВН, ЛАМ и ТПМ различались по спектру нежелательных явлений: для ТПМ более характерными были нарушения внимания и памяти, в группе ВН – диспептические явления и кожные высыпания, в группе ЛАМ – диарея и кожные высыпания.

Наибольшее значение для эффективности профилактической терапии антиконвульсантами (как для всех, так и для каждого препарата в отдельности) имел вариант диагноза БАР. В ходе исследования было установлено, что наибольшее значение для эффективности профилактической терапии антиконвульсантами (как для всех, так и для каждого препарата в отдельности) имеет вариант диагноза. Более репрезентативен вариант диагноза по DSM-IV с учетом выделения БАР II, который позволяет строить наиболее статистически значимые прогностические модели по сравнению с диагнозом по МКБ-10 (деление на психотические и непсихотические формы БАР). Антиконвульсанты более эффективны при типичном БАР I типа без психотических черт по сравнению с другими диагностическими вариантами. Самым эффективным препаратом вне зависимости от варианта диагноза оказался ВН. По сравнению с ТПМ и ЛАМ он был несколько более эффективен в отношении терапии БАР I с психотическими симптомами. ЛАМ наиболее эффективен при БАР II, а ТПМ – при БАР I, в том числе с психотическими симптомами. Эффект профилактической терапии ВН, ЛАМ и ТПМ ассоциировался с улучшением качества жизни, уровня функционирования больных, а также с более высоким социальным статусом (наличие семьи и работы).

Таким образом, полученные результаты позволяют дифференцировано подходить к выбору препарата при назначении нормотимиков при вторичной профилактике БАР с целью повышения эффективности терапии, минимизации развития побочных эффектов, повышения качества жизни и уровня функционирования больных. Учитывая, что ВН оказывает большее профилактическое действие на маниакальную симптоматику, рекомендуется назначать его в качестве препарата первого выбора больным с БАР I, у которых в течении заболевания преобладает маниакальная симптоматика, т. е. маниакальные фазы являются более дезадаптирующими по сравнению с депрессивными. Для тех больных с БАР I, у которых преобладают депрессивные фазы, или у больных с БАР II целесообразно в качестве препарата первого выбора использовать ЛАМ. При наличии психотичес-

ких симптомов в структуре аффективных эпизодов профилактическую терапию следует проводить ВН. ТПМ может использоваться в качестве альтернативы в случае неэффективности или непереносимости предшествующей терапии ВН, а также в связи с его несколько худшей переносимостью по сравнению с другими препаратами.

При выборе нормотимика для длительной профилактической терапии необходимо также учитывать спектр его наиболее частых побочных эффектов, избегая назначения тех препаратов, которые могут усугубить уже имеющиеся соматические проблемы пациента. Так, ВН следует назначать с осторожностью пациентам с избыточной массой тела, а ЛАМ – больным, склонным к аллергическим реакциям. Применение ТПМ при профилактике БАР может быть оправдано у больных с БАР с повышенной массой тела.

Как уже упоминалось выше, до настоящего времени не существует каких-либо биологических маркеров эффективности нормотимиков, которые могли бы быть внедрены в практику в целях индивидуализации первичного выбора препарата для длительной, практически пожизненной профилактической терапии. В этой области проводились лишь единичные исследования, результаты которых носят теоретический характер и требуют дальнейшего изучения. В то же время эти данные прогноза показывают информативность различных фармакокинетических параметров как для оценки особенностей клинического действия препарата, так и для раннего прогноза эффективности.

Наше собственное исследование, имевшее целью поиск взаимосвязи клинических и фармакокинетических параметров КЛ, его суточного пролонга – контемнола, КРБ и ВН, показало, что на переносимость терапии и ее эффективность влияют не только фармакокинетические показатели самих препаратов, но и индивидуальные особенности метаболизма пациентов.

Например, результаты двухсуточного сравнительного фармакокинетического исследования КЛ и контемнола показали, что при назначении контемнола 1 раз в сутки концентрация лития в плазме крови нарастает постепенно и достигает максимума примерно через 6–7 ч после приема и практически не меняется в течение последующих суток. Хотя индивидуальные колебания концентрации лития могут быть значительными, в среднем при приеме 1,0 г контемнола содержание лития в крови поддерживается на уровне около 0,6 ммоль/л. Традиционный трехразовый прием КЛ (по 0,3 г) создает в течение суток 3 пика концентраций, наступающих примерно через 3 ч после приема таблетки, с чем связано более частое развитие ранних побочных эффектов. Анализ общего числа побочных эффектов и спонтанных жалоб больных в процессе годовой профилактической терапии показал, что при приеме контемнола наблюдалось более низкое среднее количество побочных

эффектов на одного больного – 0,26, а при приеме КЛ оно составляло 0,84.

Для КРБ и ВН было показано, что равновесные концентрации препаратов и их метаболитов могут значительно варьироваться даже при точном соблюдении больными режима приема терапии и фиксированной дозе. Анализ динамики метаболизма КРБ (метаболических индексов) позволил статистически достоверно разделить больных с «быстрой» и «медленной» скоростью биотрансформации препаратов, которая в значительной степени влияет на общую эффективность профилактической терапии.

Изучение взаимосвязи индивидуальных особенностей биотрансформации нормотимиков и показателей клинической эффективности профилактической терапии для решения вопроса о возможности использования фармакокинетических параметров с целью раннего прогноза профилактической эффективности выявило ряд закономерностей. Так, было установлено, что для КРБ существует ряд корреляций между фармакокинетическими параметрами и различными клиническими показателями профилактической эффективности.

Средние значения некоторых фармакокинетических показателей в подгруппах респондеров и нон-респондеров различались статистически достоверно. В основном это касалось скоростных метаболических показателей, представленных метаболически-

ми индексами 10,11-эпокси-КРБ/КРБ и 10,11-диол-КРБ/КРБ. Были установлены корреляционные связи между фармакокинетическими параметрами (метаболические индексы, характеризующие индивидуальную скорость биотрансформации КРБ) и такими показателями профилактической эффективности, как суммарная продолжительность аффективной симптоматики, количество маниакальных фаз, оценка по врачебной шкале эффективности. Оказалось, что чем больше значения метаболических коэффициентов у больных, т. е. чем выше индивидуальная скорость метаболизма, тем ниже ожидаемый эффект профилактической терапии и таких пациентов следует отнести к группе потенциальных нон-респондеров. При медленном индивидуальном метаболизме КРБ, сопровождающимся соответственно продолжительным удержанием высоких концентраций препарата в крови после приема последней дозы, эффект профилактической терапии выше. Кроме того, была обнаружена положительная корреляция между степенью выраженности побочных эффектов и концентрацией 10,11-эпокси-КРБ в плазме крови, что согласуется с данными литературы о токсичности 10,11-эпоксид-КРБ и его роли в развитии побочных эффектов при назначении КРБ.

Исследование влияния концентрации ВН на эффект профилактической терапии не выявило статистически значимых связей, однако было показано,

Таблица. Ориентиры для первичного выбора нормотимика в начале профилактической терапии БАР

Диагноз	Характер фазообразования	Преобладающая симптоматика в течении заболевания		Препарат первичного выбора			
				КЛ	ВН	КРБ	ЛАМ
БАР I	Альтернирующее течение	Преобладание депрессий	Нет психотической симптоматики	+	+	+	-
			Есть психотическая симптоматика	-	+	+	-
		Преобладание маний	Нет психотической симптоматики	+	+	-	-
			Есть психотическая симптоматика	-	+	-	-
	Континуальное/быстроциклическое течение	Преобладание депрессий	Нет психотической симптоматики	-	+	+	-
			Есть психотическая симптоматика	-	+	+	-
		Преобладание маний	Нет психотической симптоматики	-	+	-	-
			Есть психотическая симптоматика	-	+	-	-
БАР II	Альтернирующее течение	Преобладание депрессий	Нет психотической симптоматики	+	+	+	+
			Есть психотическая симптоматика	-	+	+	-
		Преобладание гипоманий	Нет психотической симптоматики	+	+	-	-
			Есть психотическая симптоматика	-	+	-	-
	Континуальное/быстроциклическое течение	Преобладание депрессий	Нет психотической симптоматики	-	+	+	+
			Есть психотическая симптоматика	-	+	+	+
		Преобладание гипоманий	Нет психотической симптоматики	-	+	-	-
			Есть психотическая симптоматика	-	+	-	-

что у больных которые плохо реагировали на профилактическую терапию, достоверно чаще определялись высокие концентрации ВН в крови, что, вероятно, связано с низким уровнем метаболических процессов в печени. Методом регрессионного анализа удалось получить линейную функцию с высоким коэффициентом детерминации 18 %, статистически достоверно описывающую влияние концентрации ВН на степень редукции суммарной продолжительности аффективной симптоматики. Эти данные согласуются с данными анализа плацебо-контролируемого исследования Keck et al., (2005) показавшими, что у больных с концентрацией ВН в плазме крови в диапазоне 75,0–99,9 мг/л эффект терапии был статистически достоверно лучше, чем в группе плацебо по показателю преждевременного выбывания по любой причине, в том числе и в связи с развитием мании и депрессии.

Очевидно, что уточнение и дальнейшая разработка в широкомасштабных исследованиях методов биологического прогноза эффективности профилактической терапии БАР могли бы иметь высокую практическую значимость. Их перспективность заключается в возможности проведения раннего (в течение

первых недель) фармакокинетического прогноза эффективности длительной терапии. Однако в настоящий момент имеющихся данных недостаточно для внедрения их в практику.

Таким образом, только точное представление о особенностях клинического действия нормотимиков может ускорить подбор эффективной профилактической терапии при БАР. Несмотря на ограниченность имеющейся информации о различиях в спектре нормотимической активности препаратов, ее можно рассматривать как «ориентир» при первичном выборе нормотимика (см. таблицу). При этом выбор препарата должен основываться не только на анализе характера течения заболевания. Не менее важным при решении вопроса о том, какой нормотимик назначать, является учет особенностей соматоневрологического статуса пациента и переносимость терапии

В практике такой подход может сократить сроки подбора препарата и повысить общую эффективность терапии. В то же время такой подход, несомненно, нуждается в дальнейшей разработке, а также в проведении целенаправленных клинических исследований по поиску биологических маркеров эффективности и безопасности терапии.

Список литературы

1. Keck P.E., McElroy S.L., Strakowski S.M. et al. Outcome and comorbidity in first-episode compared with multiple-episode mania // *J Nerv Ment Dis.* – 1995. – No 183. – P. 320–324.
2. Post R.M., Rubinow D.R., Ballenger J.C. Conditioning and sensitization in the longitudinal course of affective illness // *Br J Psychiatry.* – 1986. – No 149. – P. 191–201.
3. Kraepelin E. Manisch-depressives Irresein und Paranoia. – 1921.
4. Zis A.P., Grof P., Webster M., Goodwin F.K. Prediction of relapse in recurrent affective disorder // *Psychopharmacol Bull.* – 1980. – Vol. 16. – P. 47–49.
5. Angst J. Course of affective disorders. In: van Praag H.M., Lader H.M., Rafaelson O.J., Sachar E.J. (eds.) *Handbook of Biological Psychiatry.* – New York: Marcel Dekker, 1981. – P. 225–242.
6. 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.
7. Kessing L.V. Recurrence in affective disorders // *British J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 172. – P. 23–28.
8. Kessing L.V. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder // *Psychol Med.* – 1998. – Vol. 28. – P. 1027–1038.
9. 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.
10. Goodwin G.M., Martinez-Aran A., Glahn D.C. et al. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Neurodevelopment or Neurodegeneration? An ECNP expert meeting report // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2008. – Vol. 18. – P. 787–793.
11. Martinez-Arán A., Vieta E., Colom F. et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome // *Bipolar Disord.* – 2004. – Vol. 6. – P. 224–232.
12. 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.
13. 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.
14. Eduard Vieta (eds.) *Managing Bipolar Disorder in Clinical Practice.* Second ed. – 2009. – P. 127.
15. Frye M.A., Ketter T.A., Kimbrell T.A., Dunn R.T., Speer A.M., Osuch E.A., Luckenbaugh D.A., Cora-Ocatelli G., Leverich G.S., Post R.M. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders // *Journal of Clinical Psychopharmacology.* – 2000, Dec. – Vol. 20 (6). – P. 607–614.
16. McElroy S.L., Suppes T., Keck P.E., Frye M.A., Denicoff K.D., Altshuler L.L., Brown E.S., Nolen W.A., Kupka R.W., Rochussen J., Leverich G.S. Post-RMOpen-label adjunctive topiramate in the treatment of bipolar disorders // *Biol Psychiatry.* – 2000, Jun 15. – Vol. 47 (12). – P. 1025–1033.
17. Eads L.A., Kramer T. Effects of topiramate on global functioning in treatment-refractory mood disorders // Abstract submitted to the 22nd Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum. – Brussels, Belgium, 2000.
18. Ghaemi S.N., Manwani S.G., Katzow J.J., Ko J.Y., Goodwin F.K. Topiramate treatment of bipolar spectrum disorders: a retrospective chart review // *Ann Clin Psychiatry.* – 2001. – Vol. 13. – P. 185–189. – doi: 10.1023/A:1014627001201/
19. Vieta E., Torrent C., Garcia-Ribas G., Gilabert A., Garcia-Pares G., Rodriguez A., Cadevall J., Garcia-Castrillon J., Lusilla P., Arrufat F. Use of topiramate in treatment-resistant bipolar spectrum disorders // *J Clin Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 431–435. – doi: 10.1097/00004714-200208000-00017
20. Vieta E., Ros S., Valle J., Crespo J.M., Valls J., Salgado P. A multicentre study of the efficacy and safety of topiramate in mania // 23rd Congress of the Collegium of Internationale Psychopharmacologicum. – Montreal, Canada, 2002.
21. Maidment I.D. Gabapentin treatment for bipolar disorders // *Ann Pharmacother.* – 2001, Oct. – Vol. 35 (10). – P. 1264–1269.
22. Пантелева Г.П., Раюшкин В.А., Снедкова Л.В. Некоторые подходы к оптимизации профилактической терапии аффективных психозов // *Материалы XII съезда психиатров России.* – 1995. – С. 542–543.
23. 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.
24. Coppen A., Noguern R., Bailey J. et al. Prophylactic lithium in affective disorders: Controlled trial // *Lancet.* – 1971. – Vol. 2. – P. 275–279.
25. 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.
26. Fieve R.R., Kumbharaci R. and Dunner D.L. Lithium prophylaxis of depression in bipolar I, bipolar II, and unipolar patients // *Am J Psychiatr.* – 1976. – Vol. 133 (8). – P. 925–929.
27. Dunner D.L., Fleiss J.L. and Fieve R.R. Lithium carbonate prophylaxis failure // *Br J Psychiatry.* – 1976. – Vol. 129. – P. 40–44.
28. 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. 420–424.
29. 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.

30. Gitlin M. Lithium and the kidney: an updated review // *Drug Saf.* – 1999. – Vol. 20. – P. 231–243.
31. 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. A Placebo-Controlled 18-Month Trial of Lamotrigine and Lithium Maintenance Treatment in Recently Depressed Patients with Bipolar I Disorder // *J Clin Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – P. 1024.
32. Bowden C.L., Calabrese J.R., Sachs G., Yatham L.N., Asghar S.A., Hompland M., Montgomery P., Earl N., Smoot T.M., De Veauugh-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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Arnold O.H. Beobachtungen zum "automatenhaften Dasein" unter Lithium-langzeit-Therapie-Arzneimittel Forsch. – 1974. – Bd. 34. – S. 1125–1127.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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. – No 126 (5). – P. 342–350.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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. – No 4. – С. 78–83.
47. Guscott R. Clinical experience with valproic acid in 22 patients with refractory bipolar mood disorder // *Can J Psychiatry.* – 1992. – Vol. 37 (8). – P. 590.
48. 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, No 2. – P. 137–139.
49. Мосолов С.Н. Хронобиологические аспекты нормотимического действия антиконвульсантов в солей лития (экспериментальное и клиническое полисомнографические исследования) // *Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике* / Вейн А.М., Мосолов С.Н., ред. – М.: Медицинское информационное агентство, 1994. – С. 129–252.
50. 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.
51. 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 // Мосолов С.Н., ред. *Новые достижения в терапии психических заболеваний.* – М., 2002. – С. 356–372.
52. 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 // *Психическое здоровье.* – 2009. – No 11. – С. 32–39.
53. Федотов Д.Д., Костюкова Е.Г., Ладыхенский М.Я., Мосолов С.Н. (ред.) *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.* М., 2012. – С. 586–623.
54. 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., Wetherling T. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders – a randomised study // *J Affect Disord.* – 1997. – Vol. 43. – P. 151–161.
55. Greil W., Kleindienst N. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar II disorder and bipolar disorder not otherwise specified // *Int Clin Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 14. – P. 283–285.
56. Greil W., Kleindienst N. The comparative prophylactic efficacy of lithium and carbamazepine in patients with bipolar I disorder // *Int Clin Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 14. – P. 277–281.
57. 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., Wetherling T. Lithium vs carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomised study // *Eur Arch Psychiatry. Clin Neurosci.* – 1997. – Vol. 247. – P. 42–50.
58. 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.
59. Hartong E.G., Moleman P., Hoogduin C.A., Broekman T.G., Nolen W.A. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients // *J Clin Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – P. 144–151.
60. Luszkat 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.* – 1997. – Vol. 58. – P. 470–478.
64. Takezaki H., Hanaoka H. The use of carbamazepine (Tegretol) in the control of manic-depressive states // *Clin Psychiatr.* – 1971. – Vol. 13, No 2. – P. 173–183.
65. Ballenger J.C., Post R.M. Carbamazepine in manic-depressive illness: A new treatment // *Am. J Psychiatry.* – 1980. – Vol. 137. – P. 782–790.
66. 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.
67. Вовин Р.Я., Дигилов А.Г. Скорик А.И. Профилактическое лечение аффективных психозов финлепсином // *Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* – 1984. – No 8. – С. 1226–1230.
68. 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, вып. 12.
69. Костюкова Е.Г., Раюшкин В.А., Ушаков Ю.В. Профилактика рецидивов аффективного и шизоаффективного психоза с помощью карбамазепина (мет. рек. под научн. рук. Г.П. Пантелеевой). – М., 1991.
70. Кузавкова М.В. Клинико-фармакокинетический прогноз эффективности нормотимиков при вторичной профилактике фазнопротекающих эндогенных психозов: дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2001.
71. 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 // *Scientific Abstracts of the 40th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology.* – 2001, Dec 9–13. – Waikoloa, HI. – P. 238.
72. 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.* – 2002, May 18–23. – Philadelphia, PA. – P. 81.
73. Goodwin G.M., Bowden C.L., Calabrese J.R., Grunze H., Kasper S., White R., Greene P., Lead-better 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.
74. Calabrese J.R., Goldberg J.F., Ketter T.A., Suppes T., Frye M., White R., Veauugh-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.

75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Vieta E., Grunze H. Bipolar disorder – a focus on depression // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 1581.
79. Maj M. The impact of lithium prophylaxis on the course of bipolar disorder: a review of the research evidence // *Bipolar Disord.* – 2000. – Vol. 2. – P. 93–101.
80. 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.
81. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Биполярное аффективное расстройство. Диагностика и терапия. – М.: Медпресс-информ, 2008.
82. 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.
83. 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.
84. Мосолов С.Н. Применение солей лития в психиатрической практике. – М., 1983. – 38 С.
85. 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.
86. 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. – No 4. – С. 78–83.
87. Мосолов С.Н. хронобиологические аспекты нормотимического действия антиконвульсантов и солей лития (экспериментальное и клиническое полисомнографические исследования) // Вейн А.М., Мосолов С.Н., ред. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. – М.: Медицинское информационное агентство, 1994. – С. 129–252.
88. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии // *Восток.* – 1996. – 374 С.
89. Мосолов С.Н. Применение карбамазепина и вальпроата натрия у больных эндогенными психозами, осложненными непрерывным течением колебаний и резистентными к терапии солями лития // V Всероссийский съезд невропатологов и психиатров: тез. докл. – М., 1985. – № 3. – С. 297–299.
90. Мосолов С.Н. Клиника и терапия затяжных (стационарных и лабильно-континуальных) форм фазнопротекающих психозов (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992. – Т. 2. – С. 307–322.
91. Emrich H.M., Dose M., Von Zerssen D. The use of sodium valproate, carbamazepine and oxcarbazepine in patients with affective disorders // *J Affect Disord.* – 1985. – No 8. – P. 243–250.
92. McElroy S.L., Dossain E.C., Pope H.G. Jr. Mixed states and bipolar rapid cycling and their treatment with valproate // *Am J Psychiatry.* – 1994. – No 151. – P. 825–835.
93. Calabrese J.R., Shelton M.D., Bowden C.L. et al. Bipolar rapid cycling: Focus on depression as its hallmark // *J Clin Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62 (Suppl. 14). – P. 34–41.
94. Schneck C.D. Bipolar Disorder in Neurologic Illness // *Curr Treat Options Neurol.* – 2002. – Vol. 4. – P. 477–486.
95. Goncalves N., Stoll K.-D. Carbamazepin bei manischen Syndromen. Eine kontrollierte Doppel-blind-Studie // *Nervenarzt.* – 1985. – Vol. 56. – P. 43–47.
96. Elphick M. An open clinical trial of carbamazepine in treatment-resistant bipolar and schizo-affective psychotics // *Br J Psychiatry.* – 1985. – Vol. 147. – P. 198–200.
97. Федотов Д.Д., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость вальпроата натрия, ламотриджина и топирамата при профилактической терапии биполярного и шизоаффективного расстройств // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2010. – № 2. – С. 72–79.
98. Федотов Д.Д., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Дифференцированный прогноз эффективности профилактической терапии ламотриджином, вальпроатом и топираматом у больных с частыми рецидивами БАП первого и второго типов // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2014. – Т. 24, № 3. – С. 77–83.

Possibilities of the individualized approach to normothymic therapy in bipolar affective disorder

Kostyukova E.G.

Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of Ministry of health of the Russian Federation

SUMMARY: The article is devoted to the analysis of the literature data concerning the features of clinical action of traditionally used normothymics for the purpose of creation of the individualized approach to maintenance therapy of bipolar affective disorder. The results of studies of lithium and normothymics-antikonvulsants showing the comparable efficiency of preventive action, but various spectrums of normothymic activity which can be used as a reference point for primary choice depending on a clinical picture and a course of a patient's disease. Also the results of own research showing that the type of bipolar disorder is the main prognostic factor of efficacy of preventive therapy with antikonvulsants.

KEY WORDS: bipolar affective disorder, normothymic, sodium valproate, carbamazepine, lamotrigine, topiramate, lithium carbonate, spectrum of normothymic action, prognosis of efficacy.

CONTACTS: ekostukova@gmail.com