

© Костюкова Е.Г. и др., 2022

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.895.8; 616.895.84; 616-00

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-14-26>

## Открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности рисперидона и вальпроата натрия для вторичной профилактики рецидивов биполярного аффективного расстройства I типа в течение 24 месяцев

Е.Г. Костюкова<sup>1</sup>, П.В. Рывкин<sup>1</sup>, П.В. Алфимов<sup>2</sup>, А.А. Шафаренко<sup>3</sup>, Л.А. Андрейчик<sup>4</sup>, Л.А. Бuryгина<sup>4</sup>, С.Н. Мосолов<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>Клиника «MHS Mental Health Service», Ереван, Армения; <sup>3</sup>ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия; <sup>4</sup>ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; <sup>5</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Елена Григорьевна Костюкова, [ekostukova@gmail.com](mailto:ekostukova@gmail.com)

### Резюме

**Обоснование:** сравнительных исследований эффективности монотерапии антипсихотиков второго поколения (АВП) и нормотимиков при вторичной профилактике рецидивов, в том числе с психотической симптоматикой, биполярного аффективного расстройства (БАР) не проводилось. **Цель:** сравнительное изучение особенностей клинического действия рисперидона (РИС) и вальпроата натрия (ВН) при профилактике рецидивов БАР. **Пациенты и методы:** включены 96 больных с БАР I типа (F31, МКБ-10), длительностью заболевания не менее двух лет, наличием не менее двух аффективных эпизодов (в том числе с психотической симптоматикой). Дизайн — открытое сравнительное исследование длительностью 24 месяца. Пациенты были последовательно распределены в группы РИС и ВН, сопоставимые по числу пациентов, клиническим и социодемографическим показателям. Эффективность терапии определялась путем сравнения показателей динамики течения заболевания за два года, предшествующие началу терапии (контрольный период), и за два года после начала терапии (лечебный период). **Результаты:** 14 больных выбыли в первый месяц после начала терапии в связи с нежелательными явлениями (НЯ), 82 (41 в каждой группе) завершили исследование. Суммарная длительность эпизодов сокращалась на 40–60%, частота — на 37,2–43,3% ( $p \leq 0,05$ ). Доля респондеров в группе РИС составляла 78,1%, при приеме ВН — 68,3%. Полное подавление фазообразования наблюдалось у 43,75% в группе РИС, у 10,7% в группе ВН. В группе РИС суммарная длительность депрессивных эпизодов сократилась на 38,3% (NS), маниакальных — на 65,2% ( $p \leq 0,001$ ), в группе ВН — на 31,9% (NS) и на 52,9% ( $p \leq 0,05$ ) соответственно. При БАР с психотическими симптомами в группе РИС было 85% респондеров, среди получавших ВН — 50%. Среднее число НЯ на одного больного в группе ВН составило 0,9, РИС — 2,1. **Выводы:** ВН и РИС сопоставимы по эффективности при лучшей переносимости ВН. При БАР с психотическими симптомами эффективность РИС была выше, чем ВН.

**Ключевые слова:** биполярное аффективное расстройство, профилактика рецидивов, вальпроат натрия, рисперидон

**Для цитирования:** Костюкова Е.Г., Рывкин П.В., Алфимов П.В., Шафаренко А.А., Андрейчик Л.А., Бuryгина Л.А., Мосолов С.Н. Открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности рисперидона и вальпроата натрия для вторичной профилактики рецидивов биполярного аффективного расстройства I типа в течение 24 месяцев. *Психиатрия*. 2022;20(4):14–26. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-14-26>

### RESEARCH

UDC 616.895.8; 616.895.84; 616-00

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-14-26>

## An Open Comparative Randomized Study of the Effectiveness and Safety of Risperidone and Sodium Valproate for Secondary Prevention of Relapses of Bipolar Disorder I for 24 Months

E.G. Kostyukova<sup>1</sup>, P.V. Ryvkin<sup>1</sup>, P.V. Alifimov<sup>2</sup>, A.A. Shafarenko<sup>3</sup>, L.A. Andreychik<sup>4</sup>, L.A. Burygina<sup>4</sup>, S.N. Mosolov<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of the FSBI “V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology”, Ministry of Health, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Clinic “MHS Mental Health Service”, Yerevan, Armenia

<sup>3</sup>Psychiatric Hospital no. 1 named after N.A. Alexeev of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Psychiatric Clinical Hospital No. 4 named after P.B. Gannushkin of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Elena Grigorievna Kostyukova, [ekostukova@gmail.com](mailto:ekostukova@gmail.com)

### Summary

**Background:** Comparative studies of monotherapy with second-generation antipsychotics (SGA) or mood stabilizers in the prevention therapy of Bipolar Disorder (BD) relapses, including those with psychotic symptoms, have not been conducted. **Objective:** a comparative study of the clinical features of risperidone (RIS) and sodium valproate (SV) in the prevention of relapses of BD. **Patients and methods:** 96 patients with BD-I (F31, ICD-10) were included, the duration of the disease was at least

2 years, the presence of at least two affective episodes (including psychotic symptoms). Design — open comparative randomized study. Study duration was 24 months. Patients were sequentially divided into groups of RIS and SV, comparable in the number of patients, clinical and sociodemographic indicators. The effectiveness of therapy was determined by comparing the indicators of the dynamics of the course of the disease for 2 years preceding the start of therapy (control period) and 2 years after the treatment beginning. **Results:** 14 patients dropped out in the first month after the start of therapy due to adverse events, 82 completed the study. The total duration of episodes decreased by 40–60%, the frequency — by 37.2% — 43.3% ( $p \leq 0.05$ ). The proportion of responders in the RIS group was 78.1%, SV — 68.3%. Complete suppression of phase formation was observed in 43.75% in the RIS group, in 10.7% — in the SV group. In the RIS group, the total duration of depressive episodes decreased by 38.3% (NS), manic by 65.2% ( $p \leq 0.001$ ), in the SV group — by 31.9% (NS) and by 52.9% ( $p \leq 0.05$ ), respectively. As to BD with psychotic symptoms, 85% of respondents were in the RIS group, and 50% were in the SV group. The average number of adverse events per patient in the group of SV was 0.9, RIS — 2.1. **Conclusions:** SV and RIS are comparable in effectiveness with better tolerance of SV. In patients with psychotic symptoms, the effectiveness of RIS was higher than that of SV.

**Keywords:** Bipolar disorder, relapse prevention, sodium valproate, risperidone

**For citation:** Kostyukova E.G., Ryvkin P.V., Alfimov P.V., Shafarenko A.A., Andreychik L.A., Burygina L.A., Mosolov S.N. An Open Comparative Randomized Study of the Effectiveness and Safety of Risperidone and Sodium Valproate for Secondary Prevention of Relapses of Bipolar Disorder I for 24 Month. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):14–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-14-26>

## ВВЕДЕНИЕ

Биполярное аффективное расстройство (БАР) — хроническое заболевание с большой частотой рецидивов, являющихся главным фактором снижения или утраты социальной адаптации пациентов [1–5]. Известно, что приблизительно у 40–50% пациентов заболевание носит прогрессирующий характер с учащением и утяжелением рецидивов и присоединением коморбидных расстройств, которые существенно увеличивают риск суицида. Обязательной и, наверное, самой важной и сложной частью терапии БАР является длительная вторичная профилактика рецидивов, которая позволяет сохранить социальную адаптацию, а подчас и жизнь людей, страдающих этим заболеванием. Арсенал средств для профилактической терапии постоянно пополняется. Внедрение в клиническую практику антипсихотиков второго поколения (АВП) открыло новые перспективы в терапии БАР [6, 7]. Уже сейчас можно говорить, что АВП представляют собой альтернативу антипсихотикам первого поколения при купировании острых маниакальных состояний, психомоторного возбуждения и психотической симптоматики в рамках БАР и используются наряду с препаратами нормотимического действия в различных клинических ситуациях.

Первым в истории обсервационным исследованием применения антипсихотиков для длительной профилактической терапии БАР было наблюдение за пациентами, посещающими клинику резистентных к терапии аффективных расстройств и получающими клозапин [8]. В 2017 г. был проведен метаанализ исследований АВП при профилактике рецидивов БАР, включавший 15 рандомизированных клинических исследований (РКИ) продолжительностью от 6 мес. до 2 лет и одно обсервационное исследование продолжительностью 4 года [9], в котором АВП (оланзапин, кветиапин, РИС и ziprasidon) использовались в качестве монотерапии и как дополнение к литию, вальпроату натрия или ламотридину. Метаанализ показал, что антипсихотическая монотерапия превосходит плацебо по снижению общего риска рецидива. Все включенные в метаанализ

АВП оказались эффективными в качестве дополнения к нормотимикам (литий/вальпроат/ламотриджин) для профилактики рецидивов после успешного купирования острого эпизода. Для всех АВП эффективность была доказана в отношении предотвращения маниакальных фаз. Только одно исследование по изучению инъекционной формы РИС длительного действия при БАР I типа с быстроциклическим течением (четыре или более эпизода в предыдущем году) не показало статистической значимости по предотвращению рецидивов мании или депрессии. Однако было обнаружено преимущество РИС в 52-недельном наблюдении по сравнению с плацебо в качестве дополнения к нормотимику с более чем двукратным снижением риска рецидива любого эпизода изменения настроения [10]. Кветиапин был единственным препаратом, который в комбинации с нормотимиком оказывал противорецидивное действие как на маниакальные, так и депрессивные эпизоды [11].

Большая часть свидетельств профилактического действия РИС преимущественно в отношении предотвращения маниакальных эпизодов была получена в клинических исследованиях инъекционной пролонгированной формы препарата [12, 13], использование которой обосновывается возможностью лучшего контроля приема терапии [10]. В то же время в повседневной клинической практике для пациентов, обладающих достаточной критичностью к заболеванию и заинтересованностью в лечении, использование таблетированных форм лекарственных препаратов во многих случаях может быть удобнее, чем инъекционных. Однако исследований эффективности таблетированной формы РИС при длительной профилактической или поддерживающей терапии БАР не проводилось. Имеются данные лишь одного 6-месячного открытого многоцентрового исследования [14]. В нем оценивалась эффективность и безопасность монотерапии РИС при маниакальных (YMRS  $\geq 20$ ), гипоманиакальных (YMRS  $\geq 7$ ), депрессивных (HAM-D  $> 7$ ) или смешанных (YMRS  $\geq 7$ ) эпизодах БАР или при шизоаффективном расстройстве. У пациентов, получавших РИС, отмечалось значительное

улучшение ( $p < 0,0001$ ) по показателям YMRS и HAM-D как через 6 нед., так и через 6 мес., а также по показателям CGI и PANSS как через 4 нед., так и через 6 мес. Наиболее частыми нежелательными явлениями, о которых сообщалось, были двигательные побочные эффекты и увеличение веса.

Противоречивые данные о целесообразности длительной терапии АВП РИС и оланзапином содержит двойное слепое рандомизированное исследование по определению оптимальной продолжительности поддерживающей терапии РИС и оланзапином в сочетании с нормотимиками после купирования маниакального эпизода [15]. В этом исследовании использовались таблетированные формы препаратов. Длительность исследования составляла 52 нед. В него включались больные, достигшие ремиссии после купирования маниакального эпизода РИС или оланзапином, которые добавлялись к литию или ВН. Результаты исследования показали, что дополнительная терапия РИС или оланзапином эффективна в течение 24 нед. после купирования маниакального эпизода, но продолжение приема РИС после этого периода не снижает риск рецидива. Результаты исследования не позволили ответить на вопрос, снижает ли продолжение приема оланзапина после этого периода риск рецидива, однако авторы указывают, что потенциальную пользу продолжения терапии оланзапином необходимо сопоставлять с повышенным риском прибавки веса. Эффективность профилактической терапии с использованием таблетированной формы РИС была описана в нескольких клинических случаях [16–19].

Таким образом, результаты имеющихся исследований указывают на потенциальную возможность проведения успешной длительной противорецидивной терапии РИС, особенно в отношении фаз маниакального полюса. В то же время профилактическое воздействие препарата на фазы депрессивного полюса остается малоизученным. Длительность исследований охватывает период не более 52 нед., поэтому оценить эффективность длительной терапии и ее переносимость не представляется возможным. Сравнительных исследований эффективности монотерапии АВП и классических нормотимиков до настоящего времени не проводилось. Также в научных публикациях не удалось обнаружить данных об исследованиях профилактического действия каких-либо лекарственных препаратов при БАР с психотической симптоматикой, возникающей в периоды рецидивов. До настоящего времени остается неясным, в каких клинических ситуациях целесообразно использование АВП в качестве альтернативы традиционным нормотимикам. Все вышесказанное определяет актуальность настоящего исследования.

В исследовании в качестве препарата сравнения был выбран ВН в связи с тем, что он обладает широким спектром профилактического эффекта. Его способность предотвращать рецидивы мании и депрессии доказаны многочисленными исследованиями [20–23].

Также по спектру своего нормотимического действия он, вероятно, схож с РИС, так как обладает большей эффективностью в отношении профилактики маниакальных фаз по сравнению с депрессивными. Кроме того, из всех нормотимиков он обладает наибольшим потенциалом при профилактике рецидивов БАР I типа с психотическими симптомами [20–23].

**Целью** настоящего исследования было сравнительное изучение особенностей клинического действия РИС и ВН при длительной противорецидивной монотерапии БАР I типа.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование отбирались пациенты с диагнозом БАР (F31) по МКБ-10, длительностью заболевания к моменту начала профилактической терапии не менее двух лет и наличием не менее двух аффективных эпизодов за последний год.

Критериями не включения были беременность и период лактации у женщин; высокий суицидальный риск; наличие декомпенсированных заболеваний почек, печени, сердечно-сосудистой системы; онкологические заболевания, эпилепсия, органические заболевания ЦНС, коморбидные психические заболевания, удовлетворяющие критериям МКБ-10, клинически значимые отклонения от нормы лабораторных показателей, лекарственная или алкогольная зависимость в анамнезе. Также не включались больные, получавшие вторичную профилактическую терапию в последний год или депрессивные формы нейролептиков в последние 4 нед. перед началом исследования.

### Этические аспекты

Все пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с правилами Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2003 гг., о надлежащей клинической практике. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом Московского НИИ психиатрии МЗ РФ 08.09.2014 (протокол № 18).

### Ethic approval

All patients signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Moscow Research Institute of Psychiatry (protocol # 18 from 08.09.2014). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Дизайн исследования — открытое рандомизированное сравнительное исследование длительностью 24 месяца.

Исследуемые препараты назначались в период очередного обострения или сразу по его окончании. В период ремиссии не допускалось применение какой-либо сопутствующей терапии психотропными препаратами, за исключением временного использования гипнотиков для коррекции нарушений сна и анксиолитиков с целью купирования тревоги.

**Таблица 1.** Распределение больных по полу, возрасту и длительности заболевания в терапевтических группах  
**Table 1.** Distribution of patients by sex, age and duration of the disease in therapeutic groups

| Терапевтическая группа/Groups                  | Мужчины/Males<br>(абс. число/%<br>от общего числа<br>в группе) | Женщины/Females<br>(абс. число/%<br>от общего числа<br>в группе) | Средний возраст/<br>Mean age ( $M \pm m$ ) | Длительность<br>заболевания<br>в годах/Illness<br>duration (y) ( $M \pm m$ ) |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Вальпроат натрия/Valproate sodium ( $n = 41$ ) | 10 (24,4)                                                      | 31 (75,6)                                                        | 45,9 $\pm$ 3,2                             | 11,9 $\pm$ 2,4                                                               |
| Рisperидон/Risperidon ( $n = 41$ )             | 11 (26,8)                                                      | 30 (73,2)                                                        | 40,5 $\pm$ 2,9                             | 13,2 $\pm$ 2,7                                                               |

РИС в период профилактической терапии использовался в дозах от 1 до 6 мг/сут (средняя доза  $3,1 \pm 1,2$  мг/сут). Доза корректировалась в процессе терапии в зависимости от эффективности и переносимости терапии. Для ВН использовалась стандартная тактика подбора дозировок, независимо от того, начиналась ли терапия в период очередной фазы или в период ремиссии. ВН применяли три раза в сутки (в таблетках по 300 мг). Нарастивание дозы на 1 таблетку в сутки (300 мг) производилось постепенно, каждые 2–3 дня. При появлении побочных эффектов возвращалась предыдущая доза, которая сохранялась неизменной в период дальнейшего лечения. Больные принимали препарат в дозах от 300 до 1800 мг/сут (средняя суточная доза  $910 \pm 76,1$  мг/сут).

Для больных, включенных в исследование в период очередной фазы или приступа, терапевтическая тактика была различной в зависимости от имевшей место психопатологической симптоматики. При назначении РИС в период маниакальной фазы использовались терапевтические дозировки 2–6 мг/сут, которые по мере становления ремиссии сохранялись неизменными или при наличии побочных эффектов снижались до максимально переносимой дозы.

Купирующая терапия рецидивов заболевания, возникавших в период исследования, проводилась на фоне назначенного для профилактики препарата. После достижения ремиссии все использованные для купирования препараты отменяли.

Оценка состояния пациентов, участвующих в исследовании, осуществлялась ежемесячно. На каждого больного по месяцам строился график течения заболевания с учетом длительности и выраженности аффективных и аффективно-бредовых состояний, а также их синдромальной квалификации в соответствии с методикой, предложенной R.M. Post [24]. В период ремиссии регистрировалась спонтанные жалобы больных и побочные эффекты.

Для оценки эффективности профилактической терапии проводилось сравнение показателей динамики течения заболевания у каждого больного за равные по продолжительности отрезки времени («зеркальный» дизайн), обозначенные как контрольный (непосредственно перед началом терапии) и лечебный (с момента начала терапии) периоды. Длительность контрольного и лечебного периодов составляла два года.

Кроме того, в конце лечебного периода эффективность терапии у каждого пациента оценивалась

по разработанной авторами 3-балльной шкале врачебной оценки [25]:

1 — значительный эффект, полные респондеры (ПР) — отсутствие рецидивов БАР или значительное (более чем на 75%) сокращение их суммарной длительности;

2 — частичный эффект, частичные респондеры (ЧР) — сокращение суммарной длительности и выраженности аффективных эпизодов от 50% до 75%;

3 — незначительный эффект, нон-респондеры (НР): сокращение суммарной длительности и выраженности аффективных эпизодов менее чем на 50% и/или увеличение их степени тяжести.

В каждой группе подсчитывалось количество больных с той или иной степенью выраженности профилактического эффекта. Оценка выраженности аффективных и аффективно-бредовых расстройств (амплитуда аффективных колебаний) также производилась по 3-балльной шкале [25]. Отдельно анализировались показатели динамики течения заболевания в подгруппах с наличием психотической симптоматики в период аффективных эпизодов и без нее.

При анализе результатов исследования межгрупповые статистические различия для количественных признаков, выраженных в абсолютных значениях, рассчитывались по ординарному t-критерию Стьюдента, для относительных величин — по критерию Фишера (F-критерию), для качественных признаков — по тесту хи-квадрат.

В исследование были включены 96 пациентов, которые последовательно распределялись в одну из терапевтических групп (ВН и РИС) по 48 пациентов в каждой. Каждый второй пациент, удовлетворявший критериям включения после купирования острой симптоматики, распределялся в группу принимавших РИС. В первый месяц терапии 14 пациентов (семь из группы ВН и семь из группы РИС) были исключены из исследования в связи с нежелательными явлениями (НЯ).

82 пациента (по 41 пациенту в каждой группе) завершили исследование. Характеристики сравниваемых групп по полу, возрасту, длительности заболевания к моменту начала профилактической терапии указаны в табл. 1. По этим показателям группы не имели статистически достоверных различий, что позволило исключить влияние этих факторов на эффективность профилактической терапии и дало возможность провести статистически корректную сравнительную оценку препаратов.

**Таблица 2.** Показатели эффективности профилактической терапии рисперидоном и вальпроатом натрия  
**Table 2.** Indicators of the effectiveness of preventive therapy with risperidone and sodium valproate

| Период наблюдения/Period of observation                                                                                                               | Показатель/Parameters | Рисперидон/<br>Risperidon (n = 41) | Вальпроат натрия/<br>Valproate sodium<br>(n = 41) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Средняя суммарная длительность аффективной симптоматики (дней за год)/Mean duration of affective symptoms (days in year)                              |                       |                                    |                                                   |
| контрольный период/control period                                                                                                                     |                       | 161,8 ± 16,3                       | 181,33 ± 16,55                                    |
| лечебный период/treatment period                                                                                                                      |                       | 62,8 ± 18,7                        | 108,67 ± 9,56                                     |
| Сокращение длительности за год в процессе профилактической терапии/Decreasing of symptoms duration in a year of prevention                            |                       | 61,2%                              | 40,1%                                             |
| p                                                                                                                                                     |                       | 0,001                              | 0,05                                              |
| ПР/full responders                                                                                                                                    |                       | 14 (34,1%)                         | 3 (7,3%)                                          |
| ЧР/partial responders                                                                                                                                 |                       | 18 (43,9%)                         | 25 (60,9%)                                        |
| Р (ПР + ЧР)/Sum of full and partial responders                                                                                                        |                       | 32 (78,1%)                         | 28 (68,3%)                                        |
| НР/non-responders                                                                                                                                     |                       | 9 (21,9%)                          | 13 (31,7%)                                        |
| p P vs HP/R vs NR                                                                                                                                     |                       | 0,05                               | 0,05                                              |
| Наличие психотических симптомов при БАР и эффект превентивной терапии, абс. (%) /Psychotic symptoms in BD and effect of preventive treatment, abs (%) |                       |                                    |                                                   |
| БАР с психотической симптоматикой/BD with psychotic symptoms                                                                                          |                       | 20/17 (85)                         | 20/10 (50)                                        |
| БАР без психотической симптоматики/BD without psychotic symptoms                                                                                      |                       | 21/15 (71,4)                       | 21/18 (85,7)                                      |
| Суммарная длительность эпизодов маниакального полюса (дней за год)/Total duration of manic episodes (days in a year)                                  |                       |                                    |                                                   |
| контрольный период/control period                                                                                                                     |                       | 65,7 ± 11,5                        | 75,0 ± 14                                         |
| лечебный период/treatment period                                                                                                                      |                       | 22,8 ± 7,7                         | 35,3 ± 1,05                                       |
| изменение (%) /change (%)                                                                                                                             |                       | 65,2                               | 52,9                                              |
| p                                                                                                                                                     |                       | 0,001                              | 0,05                                              |
| Суммарная длительность эпизодов депрессивного полюса (дней в год)/Total duration of depressive episodes (days in a year)                              |                       |                                    |                                                   |
| контрольный период/control period                                                                                                                     |                       | 98,4 ± 7,5                         | 106,33 ± 21,19                                    |
| лечебный период/treatment period                                                                                                                      |                       | 60,7 ± 6,3                         | 72,33 ± 18,95                                     |
| изменение (%) /change (%)                                                                                                                             |                       | 38,3                               | 31,9                                              |
| p                                                                                                                                                     |                       | 0,05                               | 0,05                                              |
| Соотношение маниакальных и депрессивных эпизодов/The ratio of manic and depressive episodes                                                           |                       |                                    |                                                   |
| контрольный период/control period                                                                                                                     |                       | 0,67                               | 0,7                                               |
| лечебный период/treatment period                                                                                                                      |                       | 0,37                               | 0,5                                               |
| Среднегодовая частота всех эпизодов/Average annual frequency of all episodes                                                                          |                       |                                    |                                                   |
| контрольный период/control period                                                                                                                     |                       | 3,7 ± 1,1                          | 3,87 ± 1,19                                       |
| лечебный период/treatment period                                                                                                                      |                       | 2,1 ± 0,81                         | 2,47 ± 1,13                                       |
| изменение (%) /change (%)                                                                                                                             |                       | 43,3                               | 37,2                                              |
| p                                                                                                                                                     |                       | 0,05                               | 0,05                                              |
| Среднегодовая частота маниакальных эпизодов/Annual frequency of manic episodes                                                                        |                       |                                    |                                                   |
| контрольный период/control period                                                                                                                     |                       | 2,1 ± 0,5                          | 2,07 ± 0,68                                       |
| лечебный период/treatment period                                                                                                                      |                       | 1,1 ± 0,3                          | 1,27 ± 0,61                                       |
| изменение (%) /change (%)                                                                                                                             |                       | 47,3                               | 38,65                                             |
| p                                                                                                                                                     |                       | нд                                 | нд                                                |
| Среднегодовая частота депрессивного полюса/Annual frequency of depressive episodes                                                                    |                       |                                    |                                                   |
| контрольный период/control period                                                                                                                     |                       | 1,6 ± 0,8                          | 2,57 ± 0,7                                        |
| лечебный период/treatment period                                                                                                                      |                       | 1,09 ± 0,2                         | 1,6 ± 0,6                                         |
| изменение (%) /change (%)                                                                                                                             |                       | 31,5                               | 37,7                                              |
| p                                                                                                                                                     |                       | н/д                                | н/д                                               |
| Соотношение числа маниакальных и депрессивных эпизодов (М/Д)/Number ratio of manic and depressive episodes                                            |                       |                                    |                                                   |
| контрольный период/control period                                                                                                                     |                       | 1,3                                | 0,80                                              |
| лечебный период/treatment period                                                                                                                      |                       | 1,0                                | 0,79                                              |

| Период наблюдения/Period of observation                                                                                     | Показатель/Parameters | Рisperidon/<br>Risperidon (n = 41) | Вальпроат натрия/<br>Valproate sodium<br>(n = 41) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Средняя длительность всех эпизодов (в днях)/Mean duration of all episodes (days)                                            |                       |                                    |                                                   |
| контрольный период/control period                                                                                           |                       | 44,3 ± 7,8                         | 44,7 ± 6,3                                        |
| лечебный период/treatment period                                                                                            |                       | 30,1 ± 6,3                         | 43,1 ± 4,6                                        |
| изменение (%) / change (%)                                                                                                  |                       | 32                                 | 3,6                                               |
| p                                                                                                                           |                       | н/д                                | н/д                                               |
| Средняя длительность маниакальных эпизодов/Mean duration of manic episodes                                                  |                       |                                    |                                                   |
| контрольный период/control period                                                                                           |                       | 31,3 ± 6,5                         | 34,2 ± 7,8                                        |
| лечебный период/treatment period                                                                                            |                       | 21,4 ± 5,8                         | 26,1 ± 6,3                                        |
| изменение (%) / change (%)                                                                                                  |                       | 31,6                               | 23,7                                              |
| p                                                                                                                           |                       | н/д                                | н/д                                               |
| Средняя длительность депрессивных эпизодов/Mean duration of depressive episodes                                             |                       |                                    |                                                   |
| контрольный период/control period                                                                                           |                       | 62,7 ± 10,5                        | 41,4 ± 9,4                                        |
| лечебный период/treatment period                                                                                            |                       | 55,7 ± 11,4                        | 42,8 ± 8,2                                        |
| изменение (%) / change (%)                                                                                                  |                       | 11,2                               | 3,4                                               |
| p                                                                                                                           |                       | н/д                                | н/д                                               |
| Амплитуда аффективной симптоматики (средняя сумма баллов за год)/The amplitude of affective symptoms (mean score in a year) |                       |                                    |                                                   |
| контрольный период/control period                                                                                           |                       | 9,8 ± 1,0                          | 10,7 ± 1,37                                       |
| лечебный период/treatment period                                                                                            |                       | 3,7 ± 0,5                          | 4,5 ± 1,17                                        |
| изменение (%) / change (%)                                                                                                  |                       | 62,2                               | 57,9                                              |
| p                                                                                                                           |                       | 0,01                               | 0,01                                              |

Примечание: Р — респондеры; ПР — полные респондеры; ЧР — частичные респондеры; НР — нонреспондеры, p — статистическая значимость

Note: R — responders; NR — non-responders, p — statistical significance

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Цифровые данные полученных результатов представлены в табл. 2.

По общей эффективности исследуемые препараты не имели статистически достоверных различий. Число больных с положительным эффектом терапии (суммарное число ПР и ЧР) по шкале врачебной оценки составляло в группе РИС 78,1%, в группе ВН — 68,3%.

Как видно из табл. 2, частичный эффект терапии, т.е. сокращение эпизодов по длительности и частоте, наблюдался чаще, чем полное подавление фазообразования, независимо от назначенного препарата. В то же время более детальный анализ показателей эффективности терапии позволил выявить ряд различий их клинического действия, проявляющихся прежде всего в способности полностью или частично подавлять фазообразование. В группе РИС почти у половины больных (43,75%) с положительным эффектом терапии наблюдалось полное подавление фазообразования (ПР). При лечении ВН ПР составляли лишь 10,7% от общего числа респондеров.

При делении всей группы обследованных пациентов на подгруппы ПР, ЧР и НР результаты анализа данных, полученных по шкале врачебной оценки эффективности терапии, показали, что среди ПР было больше пациентов, получавших РИС (82,3%), по сравнению с группой получавших ВН (17,6%). Несмотря

на существенные различия в значениях этого показателя, статистической значимости достигнуто не было, вероятно, вследствие малочисленности выборки. Среди ЧР (58,1% на ВН и 41,8% на РИС) и НР (59,1% на ВН и 40,9% на РИС) преобладали пациенты из группы ВН. Эти данные позволяют делать вывод о том, что для РИС в большей степени, чем для ВН, было характерно полное подавление аффективных фаз (рис. 1).

В обеих терапевтических группах статистически значимо сокращалась суммарная длительность (на 40–60%) и частота перенесенных эпизодов (от 37,2% до 43,3%) ( $p = 0,05$ ). Также наблюдалось сокращение средней длительности рецидивов, которое, однако, не достигало статистической значимости. В большей степени уменьшение этого показателя наблюдалось в группе РИС (на 32%) по сравнению с ВН, для которого этот показатель оставался практически неизменным (уменьшение на 3,6%).

Лечение каждым из исследуемых препаратов приводило к статистически значимому ( $p < 0,01$ ) уменьшению амплитуды аффективной симптоматики, т.е. к снижению тяжести развивающихся в период профилактики обострений.

Важной характеристикой препарата является спектр его нормотимического действия, а именно: сравнительная сила его редуцирующего действия на фазы разного полюса. Эта характеристика позволяет строить дифференцированный подход к выбору препарата для

проведения профилактической терапии в зависимости от особенностей течения аффективного расстройства. Как видно из табл. 2, оба препарата значительно сокращали частоту и длительность как маниакальных, так и депрессивных эпизодов, что доказывает их истинное нормотимическое действие.

В то же время детальный анализ данных, полученных в результате исследования, показал, что РИС и ВН оказывали более выраженное редуцирующее влияние на мании по сравнению с депрессиями (рис. 2). Сокращение суммарной длительности депрессивных эпизодов при лечении РИС и ВН (на 38,3 и 31,9% соответственно) не имело статистически значимых различий. Сокращение суммарной длительности маниакальных эпизодов было выше в группе РИС (65,2%,  $p < 0,001$ ) по сравнению с ВН (52,9%,  $p < 0,05$ ). Межгрупповых различий по изменению показателя частоты маниакальных или депрессивных эпизодов выявлено не было. Оба препарата приблизительно одинаково (на 30–40%) сокращали частоту рецидивов обоих полюсов, хотя достоверность изменений не была достигнута для показателя редукции частоты депрессивных фаз в группе РИС.

Внутригрупповые и межгрупповые различия в изменении показателей средней длительности обострений не имели статистической значимости. При лечении РИС и ВН в большей или меньшей степени происходило уменьшение средней длительности маниакальных эпизодов. Некоторое увеличение (на 3,4%) средней

длительности депрессивных фаз в процессе терапии ВН является столь незначительным, что им можно пренебречь.

С целью уточнения профиля нормотимического действия каждого из препаратов был рассчитан коэффициент редукции маниакальной и депрессивной симптоматики в процессе профилактики ( $K$  = процентное изменение суммарной длительности маниакальной симптоматики/процентное изменение суммарной длительности депрессивной симптоматики). Для РИС он составил 1,7, для ВН — 1,6 (см. рис. 2).

Значения этого коэффициента наглядно демонстрируют, что мощность превентивного воздействия как РИС, так и ВН значительно выше в отношении маниакальной симптоматики по сравнению с депрессивной. Таким образом, эти данные позволяют полагать, что при дифференцированном подходе к назначению профилактической терапии в зависимости от характеристик течения заболевания РИС и ВН являются препаратами первого выбора при преобладании маниакальной симптоматики.

Анализ эффективности нормотимической терапии в подгруппах больных с психотической симптоматикой в приступах и без нее показал, что при БАР с психотическими симптомами эффективность РИС (85%) оказалась выше по сравнению с ВН (50%) (рис. 3).

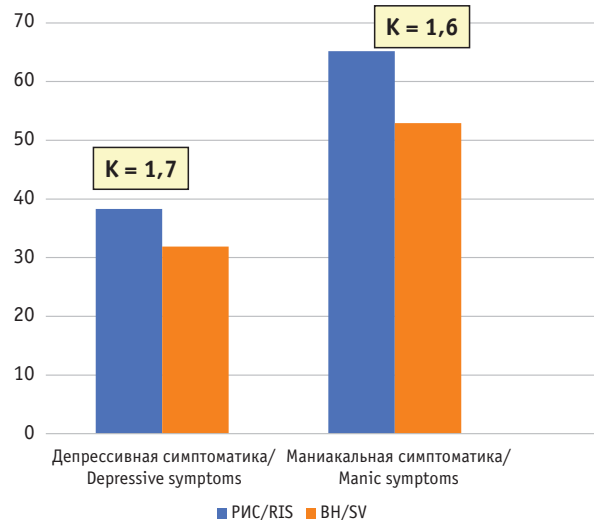
Отмечались также выраженные внутригрупповые различия по числу респондеров в этих диагностических подгруппах. ВН оказался более эффективным при БАР



**Рис. 1.** Распределение больных в зависимости от использованного для профилактики препарата в подгруппах полных респондеров, частичных респондеров и нон-респондеров по 3-балльной шкале врачебной оценки профилактической эффективности  
*Примечания:* РИС — рисперидон, ВН — вальпроат натрия

**Fig. 1.** Distribution of patients depending on the drug used for prevention in subgroups of full responders, partial responders and non-responders according to a 3-point scale of medical evaluation of preventive effectiveness

*Notes:* RIS — risperidone, SV — sodium valproate



**Рис. 2.** Сравнительное влияние нормотимиков на длительность маниакальной и депрессивной симптоматики (коэффициент сокращения среднегодовой длительности в процентах)

*Примечание:* РИС — рисперидон, ВН — вальпроат натрия

**Fig. 2.** Comparative influence of mood stabilizers on the duration of manic and depressive symptoms (reduction coefficient of average annual duration in percent)

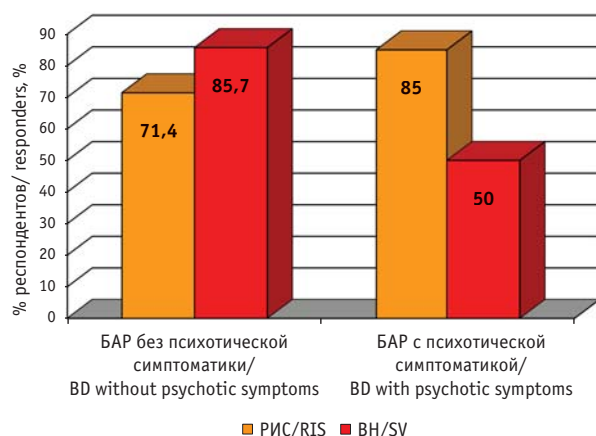
*Note:* RIS — risperidone, SV — sodium valproate

**Таблица 3.** Частота нежелательных явлений при профилактической терапии**Table 3.** Frequency of adverse effects during preventive therapy

| Побочные эффекты и спонтанные жалобы больных/<br>Side effects and spontaneous complaints of patients                                       | ВН/SV      | РИС/RIS           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------|
| Слабость, вялость, утомляемость, сонливость/Weakness, drowsiness, fatigue, sleepiness                                                      | 6 (12,5%)  | 2 (4,2%)          |
| Ухудшение памяти, внимания/Impairment of memory, attention                                                                                 | 1 (2,08%)  | –                 |
| Снижение двигательной активности/Decreased motor activity                                                                                  | 3 (6,25%)  | –                 |
| Повышение аппетита и увеличение массы тела/Increased appetite and body weight gain                                                         | 4 (8,33%)  | 35 (72,9%)        |
| Снижение полового влечения/Decreased libido                                                                                                | 2 (4,2%)   | 22 (45,8%)        |
| Головокружения, головные боли/Dizziness, headaches                                                                                         | 2 (4,2%)   | 2 (4,2%)          |
| Тремор/Tremor                                                                                                                              | 1 (2,08%)  | 4 (8,33%)         |
| Повышение потоотделения/Increased sweating                                                                                                 | 3 (6,25%)  | –                 |
| Диспептические жалобы (тошнота, рвота, гастралгия)/Dyspeptic complaints (nausea, vomiting, gastralgia)                                     | 10 (20,8%) | –                 |
| Ощущение жара («приливы»)/The feeling of heat (“tides”)                                                                                    | 2 (4,2%)   | –                 |
| Кардиалгии, колебания сосудистого тонуса/Cardialgia, fluctuations in vascular tone                                                         | 1 (2,08%)  | –                 |
| Диарея/Diarrhea                                                                                                                            | 3 (6,25%)  | –                 |
| Аллергические кожные реакции/Allergic skin reactions                                                                                       | 1 (2,08%)  | –                 |
| Оживление сновидений/Reviving dreams                                                                                                       | 2 (4,2%)   | –                 |
| Печеночные жалобы (повышение печеночных ферментов)/Hepatic complaints (increased liver enzymes)                                            | 2 (4,2%)   | 2 (4,2%)          |
| Нарушения менструального цикла/Menstrual cycle disorders                                                                                   | –          | 23 (62,5% женщин) |
| Галакторея/Galactorrhea                                                                                                                    | –          | 21 (43,7%)        |
| Усиление выпадения волос/Increased hair loss                                                                                               | 2 (4,9%)   | –                 |
| Гиперпролактинемия/Hyperprolactinemia                                                                                                      | Нет данных | 38 (79,2%)        |
| Общее число жалоб и побочных эффектов в группе/Total number of complaints and side effects in the group                                    | 45         | 101               |
| Среднее число жалоб и побочных эффектов в группе на одного больного/Average number of complaints and side effects in the group per patient | 0,9        | 2,1               |

Примечание: РИС — рisperидон; ВН — вальпроат натрия.

Note: RIS — risperidone; SV — sodium valproate.



**Рис. 3.** Сравнительная эффективность рisperидона и вальпроата натрия при биполярном расстройстве с и без психотической симптоматики (процент респондеров)

Примечание: РИС — рisperидон; ВН — вальпроат натрия; БАР — биполярное аффективное расстройство

**Fig. 3.** Comparative efficacy of risperidone and sodium valproate in bipolar disorder with and without psychotic symptoms (percentage of respondents)

Note: RIS — risperidone; SV — sodium valproate; BD — bipolar disorder

без психотической симптоматики (85,7% респондеров), чем при БАР с психотической симптоматикой (50%), однако различия не достигали статистической значимости, возможно, по причине малочисленности выборки. РИС оказался более эффективен при БАР с психотической симптоматикой (85%) по сравнению с БАР без психотической симптоматики (71,4%).

Клинико-психопатологический анализ показал, что при маниакальных эпизодах, развившихся в период проведения профилактической терапии, отмечалось смягчение идеомоторного возбуждения, гневливости, уменьшалась выраженность психотической симптоматики, повышалась критичность к болезни. Пациенты чаще самостоятельно обращались к врачу. При положительной эффективности профилактической терапии постепенно снижался регистр маниакальной симптоматики с переходом на амбулаторный уровень. Следует отметить, что при лечении РИС уменьшение выраженности симптоматики маниакальных обострений достигалось уже на начальных этапах терапии. При этом купирование маниакальной симптоматики в группе РИС было возможным в значительно более короткие сроки по сравнению с ВН, не требовало присоединения других препаратов и достигалось только увеличением

дозы РИС. Особенностью действия ВН на клиническую картину маниакальных эпизодов, развивавшихся в период профилактики, было то, что у больных с дисфорической окраской настроения и гневливостью в первую очередь редуцировались именно эти черты.

В депрессивных приступах в процессе профилактической терапии любым из исследуемых препаратов прежде всего отмечалось уменьшение степени тяжести симптоматики, выраженности идей отношения и самообвинения, редуцировались витальные ощущения тоски и суицидальные тенденции. Сверхценные и бредовые составляющие симптомокомплекса быстрее всего редуцировались при использовании РИС. В ряде случаев наблюдалась трансформация депрессивного симптомокомплекса в процессе профилактической терапии РИС. Классические тревожные депрессии и депрессивно-бредовые состояния часто, утрачивая остроту симптоматики, приобретали характер адинамических субдепрессий с достаточно выраженным компонентом идеаторной заторможенности. При этом больные жаловались на вялость, слабость, апатию, утрату активности и жизненных интересов. При лечении ВН развернутые депрессивные синдромы сменялись субдепрессиями, в структуре которых на первый план чаще выступали астенические проявления.

Под влиянием длительной терапии претерпевала изменение и развивавшаяся в период рецидивов психотическая симптоматика. У больных, получавших ВН, при обострениях в период профилактической терапии сохранялись острые иллюзорно-бредовые, галлюцинаторные переживания, которые купировались назначением антипсихотиков, а при лечении РИС такая симптоматика, если и возникала, то в редуцированном виде по сравнению с периодом до начала терапии, и быстро купировалась временным увеличением дозы препарата.

У больных, получавших РИС, критика к болезни формировалась в более ранние сроки. Даже в периоды обострений пациенты, получавшие РИС, длительно сохраняли способность контролировать свои болезненные переживания и в большинстве случаев своевременно обращались за медицинской помощью. Развитие обострений при лечении РИС быстрее приобретало более плавный характер, а симптоматика приступа, утрачивая остроту, становилась незавершенной с рудиментарными галлюцинаторно-бредовыми включениями. Аналогичная трансформация клинической картины эпизодов с психотической симптоматикой наблюдалась при лечении ВН на более поздних этапах профилактической терапии.

Перечень нежелательных явлений (НЯ) с указанием частоты встречаемости представлен в табл. 3. Количество жалоб было значительно выше в группах РИС по сравнению с ВН. Для РИС наиболее характерными были нейроэндокринные побочные эффекты, связанные с развитием гиперпролактинемии, а для ВН — диспептические жалобы. Перечисленные НЯ при применении ВН наблюдались лишь на начальных этапах

терапии в период наращивания дозировок и легко корректировались снижением дозы препарата или рекомендацией принимать его во время еды.

Причинами преждевременного выбывания из исследования были повышение уровня печеночных ферментов (два пациента в группе РИС, два в группе ВН), тремор (два — в группе РИС), кожные аллергические реакции (три в группе ВН), алопеция (два — ВН), нарушения менструального цикла/галакторея (три — РИС).

Показатель частоты жалоб на одного больного позволяет заключить, что ВН по сравнению с РИС обладал лучшей переносимостью.

Таким образом, сравнительный анализ особенностей клинического действия ВН и РИС при БАР показал их сопоставимую эффективность. В то же время РИС оказался более эффективным, чем ВН, при наличии психотической симптоматики в структуре аффективных эпизодов. По переносимости ВН превосходил РИС.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование показало, что исследуемые препараты различаются между собой по спектру нормотимической активности и по переносимости. Обращает на себя внимание низкий процент ПР в группе ВН, который составил 7,3%, что существенно ниже, чем в других исследованиях. Так, в исследовании С.Н. Мосолова [25] процент ПР при лечении ВН составлял 30%. Это можно объяснить тем, что в выборке пациентов, принимавших участие в настоящем исследовании, было 48,7% пациентов БАР с психотическими симптомами, при котором РИС продемонстрировал большую эффективность, в том числе и по количеству ПР, по сравнению с ВН. В исследовании М.В. Кузавковой [27], в которое включались больные БАР с психотической симптоматикой, число ПР в группе ВН составляло 6,67%, что согласуется с результатами настоящего исследования.

Превентивное воздействие РИС и ВН оказалось значительно более выраженным в отношении маниакальной симптоматики по сравнению с депрессивной, что согласуется с данными литературы [11, 12, 21, 22, 25]. Эти результаты указывают на то, что оба исследуемых препарата могут быть отнесены к препаратам первого выбора у больных с преобладанием маниакальных эпизодов в течении заболевания.

В настоящем исследовании продемонстрированы преимущества РИС перед ВН при профилактической терапии пациентов с наличием психотической симптоматики в период рецидивов (85 и 50% респондеров соответственно). Это указывает на перспективность использования АВП при длительной профилактической терапии больных БАР с психотической симптоматикой. Однако этот вопрос нуждается в дополнительных широкомасштабных исследованиях.

К ограничениям исследования относится его относительно небольшая длительность. Она достаточна для того, чтобы оценить краткосрочные эффекты профилактической терапии. Однако решение таких

вопросов, как стабильность эффекта, возможность его нарастания с течением времени или, наоборот, снижения, выявление клинических маркеров утраты первоначальной эффективности препарата и, наконец, долгосрочная толерантность, требует, конечно, более длительного наблюдения.

Другим недостатком исследования является малая численность выборки, что, вероятно, стало причиной отсутствия статистической достоверности различий ряда показателей.

В исследовании не применялись плацебо-контроль и слепая оценка. Также не использовались фиксированные дозировки. Дозы препаратов подвергались коррекции в зависимости от переносимости. Таким образом, условия проведения терапии в рамках исследования были максимально приближены к практике, что является, скорее, его достоинством, чем недостатком. Поскольку в этом исследовании ставилась задача сравнительного изучения особенностей клинического действия препаратов, такая методика представляется правомерной и позволяющей установить закономерности, существующие в реальной клинической практике. Плацебо-контроль и ослепление требуются обязательно в тех случаях, когда ставится цель установить наличие или отсутствие эффекта препарата, что предполагает необходимость исключения любого плацебо-эффекта. В данном случае все пациенты сравниваемых групп находились в идентичных условиях. Поэтому нам представляется возможным пренебречь плацебо-эффектами. Более того, использование плацебо-контроля в длительном исследовании противорецидивной монотерапии невозможно по этическим соображениям.

Очевидно, что терапия, направленная на непрерывный длительный прием препарата, требует особенно пристального внимания к переносимости. Различные проявления интолерантности могут существенно повлиять на успех профилактики, формируя у больных негативное отношение к лечению, и приводят к нарушениям режима приема препарата. При выборе препарата для профилактической терапии наряду со спектром его нормотимического действия необходимо учитывать и возможные его соматотропные и нейротропные эффекты. В связи с этим оценка спонтанных жалоб и побочных эффектов исследуемых препаратов представляется важной в данной работе. Результаты исследования показали, что максимальное число НЯ наблюдалось в группе РИС, что может поставить под сомнение целесообразность использования этого препарата для длительной профилактической терапии БАР, несмотря на его высокую эффективность у пациентов, имеющих психотическую симптоматику. В то же время следует отметить, что в группе РИС наибольшее число НЯ носило нейроэндокринный характер. Экстрапирамидные проявления были незначительны, возникали чаще при подборе дозировки и в большинстве случаев корректировались снижением дозы. В связи с этим представляется важным изучение эффективности

и переносимости при противорецидивной терапии БАР других АВП, не обладающих выраженными нейроэндокринными НЯ.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord.* 1994;31(4):281–294. doi: [10.1016/0165-0327\(94\)90104-x](https://doi.org/10.1016/0165-0327(94)90104-x) PMID: 7989643
2. Мосолов СН, Костюкова ЕГ, Кузавкова МВ. Биполярное аффективное расстройство. Диагностика и терапия. М.: Медпресс-информ, 2008. Mosolov CN, Kostyukova EG, Kuzavkova MV. Bipolyarnoe affektivnoe rasstroistvo. Diagnostika i terapiya. M: Medpress-inform, 2008. (In Russ.).
3. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, McElroy SL, Rush AJ, Kupka R, Frye MA, Bickel M, Post RM. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord.* 2001;67(1–3):45–59. doi: [10.1016/s0165-0327\(01\)00432-3](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(01)00432-3) PMID: 11869752
4. Морозова МА, Потанин СС, Бурминский ДС, Рупчев ГЕ, Бениашвили АГ, Лепилкина ТА. Проблема импульсивности при биполярном аффективном расстройстве: частота и коморбидность. *Психиатрия.* 2022;20(1):97–109. doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-1-97-109](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-97-109) Morozova MA, Potanin SS, Burminskiy DS, Rupchev GE, Beniashvili AG, Lepilkina TA. Impulsivity in Bipolar Affective Disorder: Prevalence and Comorbidity. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2022;20(1):97–109. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2022-20-1-97-109](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-97-109)
5. Gignac A, McGirr A, Lam RW, Yatham LN. Recovery and recurrence following a first episode of mania: a systematic review and meta-analysis of prospectively characterized cohorts. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(9):1241–1248. doi: [10.4088/JCP.14r09245](https://doi.org/10.4088/JCP.14r09245) PMID: 25845021
6. Костюкова ЕГ. Расширение показаний антипсихотиков второго поколения: от шизофрении к биполярному аффективному расстройству. *Современная терапия психических расстройств.* 2020;(3):29–37. doi: [10.21265/PSYPH.2020.79.73.004](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.79.73.004) Kostyukova EG. Rasshiren timer pokazanii antipsikhotikov vtorogo pokoleniya: ot shizofrenii k bipolyarnomu affektivnomu rasstroistvu. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* 2020;(3):29–37. (In Russ.). doi: [10.21265/PSYPH.2020.79.73.004](https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.79.73.004)
7. Мосолов СН. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи. В кн.: Новые достижения в терапии психических заболеваний. М., 2002:47–81. Mosolov SN. Polveka neirolepticheskoi terapii: osnovnye itogi i novye rubezhi. V kn.: *Novye*

- dostizheniya v terapii psikhicheskikh zabolevanii. M., 2002:47–81. (In Russ.).
8. Zarate CA Jr, Tohen M, Banov MD, Weiss MK, Cole JO. Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry*. 1995;56(3):108–112. PMID: 7883728
  9. Lindström L, Lindström E, Nilsson M, Höistad M. Maintenance therapy with second generation antipsychotics for bipolar disorder — A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;213:138–150. doi: [10.1016/j.jad.2017.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.02.012) Epub 2017 Feb 14. PMID: 28222360
  10. Macfadden W, Alphs L, Haskins JT, Turner N, Turkoz I, Bossie C, Kujawa M, Mahmoud R. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of maintenance treatment with adjunctive risperidone long-acting therapy in patients with bipolar I disorder who relapse frequently. *Bipolar Disord*. 2009;11(8):827–839. doi: [10.1111/j.1399-5618.2009.00761.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00761.x) PMID: 19922552
  11. Jauhar S, Young AH. Controversies in bipolar disorder; role of second-generation antipsychotic for maintenance therapy. *Int J Bipolar Disord*. 2019;7(1):10. doi: [10.1186/s40345-019-0145-0](https://doi.org/10.1186/s40345-019-0145-0) PMID: 30915592; PMCID: PMC6435763
  12. Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;68(2):156–162. doi: [10.1016/j.biopsych.2010.01.015](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.01.015) Epub 2010 Mar 15. PMID: 20227682
  13. Vieta E, Montgomery S, Sulaiman AH, Cordoba R, Huberlant B, Martinez L, Schreiner A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess prevention of mood episodes with risperidone long-acting injectable in patients with bipolar I disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(11):825–835. doi: [10.1016/j.euroneuro.2012.03.004](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.03.004) Epub 2012 Apr 12. PMID: 22503488
  14. Vieta E, Herraiz M, Parramon G, Goikolea JM, Fernández A, Benabarre A. Risperidone in the treatment of mania: efficacy and safety results from a large, multicentre, open study in Spain. *J Affect Disord*. 2002;72(1):15–19. doi: [10.1016/s0165-0327\(01\)00481-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(01)00481-5) PMID: 12204313
  15. Yatham LN, Beaulieu S, Schaffer A, Kauer-Sant’Anna M, Kapczinski F, Lafer B, Sharma V, Parikh SV, Daigneault A, Qian H, Bond DJ, Silverstone PH, Walji N, Milev R, Baruch P, da Cunha A, Quevedo J, Dias R, Kunz M, Young LT, Lam RW, Wong H. Optimal duration of risperidone or olanzapine adjunctive therapy to mood stabilizer following remission of a manic episode: A CANMAT randomized double-blind trial. *Molecular Psychiatry* 2016;21:1050–1056. doi: [10.1038/mp.2015.158](https://doi.org/10.1038/mp.2015.158) published online 13 October 2015.
  16. Ghaemi SN, Sachs GS. Long-term risperidone treatment in bipolar disorder: 6-month follow up. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12(6):333–338. doi: [10.1097/00004850-199711000-00006](https://doi.org/10.1097/00004850-199711000-00006) PMID: 9547135
  17. Fountoulakis KN, Nimatoudis I, Iacovides A, Kaprinis G. Report of three cases that received maintenance treatment with risperidone as a mood stabilizer. *Ann Gen Hosp Psychiatry*. 2004;3(1):10. doi: [10.1186/1475-2832-3-10](https://doi.org/10.1186/1475-2832-3-10) PMID: 15163347; PMCID: PMC420474
  18. Ghaemi SN, Hsu DJ, Rosenquist KJ, Katzow JJ, Goodwin FK. Long-term observational comparison of risperidone and olanzapine in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2004;16(2):69–73. doi: [10.1080/10401230490453103](https://doi.org/10.1080/10401230490453103) PMID: 15328900
  19. Yoshimura R, Ueda N, Shinkai K, Nakamura J. Two cases of bipolar disorder successfully stabilized for five years with a low dose of risperidone and lithium. *Pharmacopsychiatry*. 2006;39(6):233–234. doi: [10.1055/s-2006-951386](https://doi.org/10.1055/s-2006-951386) PMID: 17124648
  20. Мосолов СН, Костюкова ЕГ. Биполярное аффективное расстройство. В кн.: Национальное руководство. Психиатрия. Ред. Ю.А. Александровский, Н.Г. Незнанов. М.: Гэотар Медиа, 2018:704–799. Mosolov SN, Kostyukova EG. Bipolyarnoe affektivnoe rasstroistvo. V kn.: Natsional’noe rukovodstvo. Psikhiatrriya. Ed. Yu.A. Aleksandrovskiy, N.G. Neznanov. M.: Geotar Media, 2018:704–799. (In Russ.).
  21. Мосолов СН, Костюкова ЕГ, Кузавкова МВ. Профилактическое применение антиконвульсантов при фазнопротекающих эндогенных психозах (сравнительное изучение карбамазепина, вальпроата натрия и солей лития). В кн. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. Ред. АМ Вейн, СН Мосолов. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1994:72–128. Mosolov SN, Kostyukova EG, Kuzavkova MV. Profilakticheskoe primenenie antikonvul’santov pri fazno-protekayushchikh endogennykh psikhozakh (sравnitet’noe izuchenie karbamazepina, val’proata natriya i solei litiya). V kn. Antikonvul’santy v psikhiatrtricheskoi i nevrologicheskoi praktike. Ed. AM Vein, SN Mosolov. SPb.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 1994:72–128. (In Russ.).
  22. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, Pope HG Jr, Chou JC, Keck PE Jr, Rhodes LJ, Swann AC, Hirschfeld RM, Wozniak PJ. 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;57(5):481–489. doi: [10.1001/archpsyc.57.5.481](https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.5.481) PMID: 10807488
  23. Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, Calabrese JR, Petty F, Swann AC, Chou JC, Wassef A, Risch CS, Hirschfeld RM, Nemeroff CB, Keck PE Jr, Evans DL, Wozniak PJ. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(7):1374–1382. doi: [10.1038/sj.npp.1300190](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300190) Epub 2003 May 28. PMID: 12784116
  24. Post RM, Roy-Byrne PP, Uhde TW. Graphic representation of the life course of illness in patients with

- affective disorder. *Am. J. Psychiatry* 1988;145:844–848. doi: [10.1176/ajp.145.7.844](https://doi.org/10.1176/ajp.145.7.844)
25. Мосолов СН. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина, вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1991;(4):78–83.  
Mosolov SN. Sravnitel'naya effektivnost' profilakticheskogo primeneniya karbonata litiya, karbamazepina, val'proata natriya pri affektivnykh i shizoaffektivnykh psikhozakh. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1991;(4):78–83. (In Russ.).
  26. Мосолов СН. Хронобиологические аспекты нормотимического действия антиконвульсантов и солей лития (экспериментальное и клиническое полисомнографическое исследование). В кн. *Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике*. Ред. АМ Вейн, СН Мосолов. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1994:129–252.  
Mosolov SN. Khronobiologicheskie aspekty normotimicheskogo deistviya antikonvul'santov i solei litiya (eksperimental'noe i klinicheskoe polisomnograficheskoe issledovanie). V kn.: *Antikonvul'santy v psikhiatricheskoi i nevrologicheskoi praktike*. Ed. AM Vein, SN Mosolov. SPb.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 1994:129–252. (In Russ.).
  27. Кузавкова МВ. Клинико-фармакокинетический прогноз эффективности нормотимиков при вторичной профилактике фазнопротекающих эндогенных психозов: автореф. дис. ... к.м.н. М., 2001:17 с.  
Kuzavkova MV. Kliniko-farmakokineticheskii prognoz effektivnosti normotimikov pri vtorichnoi profilaktike faznoprotekayushchikh endogennykh psikhozov: avtoref. dis. ... k.m.n. M., 2001:17 p.

#### Сведения об авторах

Елена Григорьевна Костюкова, кандидат медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9830-1412>

[ekostukova@gmail.com](mailto:ekostukova@gmail.com)

Павел Владимирович Рывкин, кандидат медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6400-6661>

[pavelryvkin@gmail.com](mailto:pavelryvkin@gmail.com)

Павел Викторович Алфимов, врач-психиатр, клиника «MHS Mental Health Service», Ереван, Армения, <https://orcid.org/0000-0002-9212-489X>

[pavelalfimov@gmail.com](mailto:pavelalfimov@gmail.com)

Алексей Александрович Шафаренко, врач-психиатр, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №4 имени П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5911-9992>

[lapedot@yandex.ru](mailto:lapedot@yandex.ru)

Лада Анатольевна Андрейчик, врач-психиатр, «Психоневрологический диспансер № 5» ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

[pkb4@zdrav.mos.ru](mailto:pkb4@zdrav.mos.ru)

Лариса Андреевна Бурягина, кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 имени П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2613-8783>

[burygina@yandex.ru](mailto:burygina@yandex.ru)

Сергей Николаевич Мосолов, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; заведующий кафедрой психиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>

[profmosolov@mail.ru](mailto:profmosolov@mail.ru)

#### Information about the authors

Elena G. Kostyukova, Candidate of Medical Sciences, V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9830-1412>

[ekostukova@gmail.com](mailto:ekostukova@gmail.com)

*Pavel V. Ryvkin*, Candidate of Medical Sciences, V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6400-6661>  
pavelryvkin@gmail.com

*Pavel V. Alfimov*, Psychiatrist, Clinic "MHS Mental Health Service", Yerevan, Armenia, <https://orcid.org/0000-0002-9212-489X>  
pavelalfimov@gmail.com

*Alexey A. Shafarenko*, Psychiatrist, Psychiatric Clinical Hospital No. 4 named after P.B. Gannushkin of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5911-9992>  
lapedot@yandex.ru

*Lada A. Andreychik*, Psychiatrist, Psychoneurological Dispensary No. 5, Psychiatric Clinical Hospital No. 4 named after P.B. Gannushkin of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia  
pkb4@zdrav.mos.ru

*Larisa A. Burygina*, Candidate of Medical Sciences, Chief Physician, Psychiatric Clinical Hospital No. 4 named after P.B. Gannushkin of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2613-8783>  
burygina@yandex.ru

*Sergey N. Mosolov*, Dr. of Sci. (Med.), Professor, V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Psychiatry of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>  
profmosolov@mail.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*There is no conflict of interest.*

Дата поступления 15.07.2022  
Received 15.07.2022

Дата рецензии 18.09.2022  
Revised 18.09.2022

Дата принятия 27.09.2022  
Accepted for publication 27.09.2022