

В. О. Рудь, канд. мед. наук, О. С. Телюков, канд. мед. наук
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)
Полтавська обласна клінічна психіатрична лікарня ім. О. Ф. Мальцева

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВИКОРИСТАННЯ ЛАМОТРИНУ У ЛІКУВАННІ БІПОЛЯРНОГО АФЕКТИВНОГО РОЗЛАДУ II ТИПУ

Проблема розладів настрою залишається однією з найбільш значущих у сучасній психіатрії, зважаючи на їх надзвичайну поширеність у популяції, тенденцію до зростання, пов'язаний з ними ризик аутоагресивних дій, низку соціальних та соціально-психологічних наслідків. Класифікаційне розуміння афективної патології в останній час суттєво змінилось та продовжує змінюватись, що відбивається як в МКХ-10 та DSM-IV, так і в проєктах їх нових редакцій. Означене має не тільки номенклатурно-облікове значення, а й відображає еволюцію клінічного розуміння афективних порушень, системний пошук їх етіологічних джерел, а відповідно, й диференційованих стратегій терапії.

Термін «біполярний розлад II типу» вперше було використано більше тридцяти років тому з метою диференціації розладу з рекурентними депресивними епізодами та гіпоманіакальними станами, класичного біполярного розладу (біполярний розлад I типу з депресивними і маніакальними епізодами), а також рецидивуючого важкого (великого) депресивного розладу [1].

Концепція трихотомії розладів настрою — біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу і уніполярний депресивний розлад — підтверджується в дослідженнях, де знайдено характерну структуру симптомів біполярного розладу II типу і виявлено особливий тип сімейного успадкування цього захворювання [2].

У низці досліджень з використанням методів візуалізації нервової системи та біохімічних аналізів, в яких окремо вивчались пацієнти з біполярним розладом I та II типів відповідно, отримано результати, які свідчать про відмінності в цих групах, що додатково підтверджує думку про біполярний розлад II типу як окрему діагностичну одиницю [3, 4].

Незважаючи на включення цієї діагностичної одиниці до DSM та МКХ, даний розлад діагностується недостатньо, що, найскоріше, пов'язано з проблемами діагностування підпорогових проявів маніакального стану, оскільки незначно виражений маніакальний стан (гіпоманія) може бути егосинтонним і не супроводжуватись суб'єктивним неспокоєм у пацієнтів [2]. Крім того, гіпоманіакальний стан особливо часто залишається непоміченим, якщо він розвивається у пацієнтів з атиповою депресією, незважаючи на те, що вона набагато частіше спостерігається при біполярному розладі II типу, ніж при уніполярному депресивному розладі [5, 6]. Слід зазначити, що у пацієнтів з біполярним розладом II типу відзначаються більш часті епізоди депресії, а їхня кількість при біполярному розладі може бути більш значущим предиктором психосоціальних наслідків, ніж маніакальний стан [7]. Поєднання означеного факту з низьким рівнем діагностування даного типу біполярного розладу пояснює надзвичайно високий ризик самогубств серед пацієнтів з такою патологією [8].

Все вищезазначене підкреслює важливість своєчасної діагностики та вибору адекватних схем лікування біполярного розладу II типу, як такого, що має високий потенціал суїцидогенезу та відрізняється недостатнім

охопленням хворих, що страждають на нього, спеціалізованою психіатричною допомогою.

Стосовно терапії біполярного афективного розладу II типу варто підкреслити домінуюче значення застосування нормотимічних засобів, оскільки антидепресанти призначаються традиційно під час терапії депресивного епізоду, що діагностується в рамках рекурентної депресії. Попередні дані свідчать про високу ефективність терапії хворих на біполярний розлад II типу ламотриджином, причому ефективність цього засобу доводиться в депресивній фазі розладу, а також при швидкій зміні циклів [9, 10]. Однак, ці результати отримано тільки на незначних вибірках пацієнтів, що потребує проведення подальших мультицентрових досліджень.

Серед сучасних нормотимічних засобів, діючою речовиною яких є ламотриджин, привертає увагу препарат вітчизняного виробництва Ламотрин, що випускається ТОВ «Фарма Стар», зареєстрований наказом МОЗ України № 572 від 18.08.2006. Препарат відрізняється високою якістю виготовлення та адекватною ціною доступністю навіть малозабезпеченим верствам пацієнтів.

У даній роботі подано результати подвійного сліпого дослідження ефективності та переносимості препарату ламотрин у дозі 100 мг на добу порівняно з депакіном у лікуванні депресивного епізоду при біполярному афективному розладі II типу.

Первинною метою дослідження було доведення ефективності застосування ламотрину (100 мг) у терапії депресивного епізоду в рамках біполярного розладу II типу для перевірки такої робочої гіпотези: ламотрин в дозі 100 мг на добу перевищує ефективність депакіну в дозі 1000 мг щоденно в якості нормотимічного засобу при лікуванні біполярного афективного розладу II типу.

Вторинною метою дослідження було вивчення переносимості та безпеки ламотрину означеного дозування у хворих на біполярний розлад порівняно з депакіном, шляхом реєстрації побічних проявів та терапевтичних ускладнень.

Дослідження було рандомізованим, порівняльним в паралельних групах у стаціонарних пацієнтів з депресивним епізодом при біполярному розладі II типу.

Дослідження проводилось протягом вересня-листопада 2008 року. Тривалість складала 6 тижнів. Дослідження включало скринінговий етап, прерандомізаційний період тривалістю 7 днів, рандомізацію пацієнтів у дві паралельні групи та 6-тижневий період прийому досліджуваного препарату.

На етапі скринінгу пацієнти оцінювались за основними критеріями включення та виключення і проходили попереднє обстеження за запланованими шкалами.

Під час прерандомізаційного періоду пацієнтам, які відповідали критеріям включення, було відмінено попередню терапію антидепресантами та нормотимічними препаратами та, за необхідності, проводилась інфузійна терапія за традиційними схемами.

Рандомізація пацієнтів проводилась на 8-й день після скринінгового дослідження шляхом випадкового

відбору у дві паралельні групи по 19 осіб кожна. Пацієнти першої групи отримували ламотрин 100 мг на добу в два прийоми (09.00 та 20.00); пацієнти другої групи приймали депакін-хроно 1000 мг в два прийоми, аналогічно досліджуваним першої групи.

Протягом 6-тижневого періоду прийому досліджуваного препарату обстеження пацієнтів здійснювались 1 раз на тиждень. Останнє (завершальне) обстеження проводилось в останній день 6-го тижня.

Під час скринінгу, рандомізації та подальших обстежень, окрім загальної клінічної оцінки, використовувались шкали, які дозволяли об'єктивно оцінювати динаміку психічного стану пацієнтів: HAMD-21 (шкала Гамільтона для оцінки вираженості симптомів депресії), YMRS (шкала Янга для оцінки вираженості симптомів манії), ISST (шкала оцінки наявності та важкості суїцидальних думок), CGI-S (загальне клінічне враження важкості симптомів психічного розладу) та CGI-I (загальне клінічне враження динаміки симптомів психічного розладу).

Основними критеріями включення були наявність у пацієнта поточного депресивного епізоду в рамках біполярного розладу II типу (за DSM-IV) і усвідомлена згода пацієнта на участь у дослідженні. Критеріями виключення були вік до 18 років, психічні розлади I осі, інші, ніж біполярний розлад II типу, гостра і важка хронічна соматична патологія в стадії декомпенсації, підвищена чутливість до препаратів групи вальпроєвої кислоти та ламотриджину, відмова від участі у дослідженні.

Було обстежено 38 пацієнтів Полтавської обласної клінічної психіатричної лікарні ім. О. Ф. Мальцева. Вік пацієнтів складав від 21 до 63 років (середній вік — $41 \pm 2,17$ рік). Чоловіків було 18 (47,37%) осіб, жінок — 20 (52,63%).

Усі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні з діагнозом біполярного афективного розладу за МКХ-10. За діагностичними критеріями DSM-IV даний афективний розлад належав до II типу. Поточна госпіталізація була пов'язана з наявною депресивною симптоматикою і коливалась від 3 до 15 днів (середній час перебування в стаціонарі на момент скринінгу склав $5,3 \pm 1,14$ днів). Тривалість біполярного розладу в обстежуваних коливалась від 3 до 12 років, складаючи в середньому $6,12 \pm 0,23$ років. Жоден з пацієнтів не проходив стаціонарного лікування з приводу маніакальної симптоматики, однак анамнестичні дані чітко свідчили про наявність гіпоманіакальних розладів у минулому. У більшості пацієнтів (22 особи — 57,89%) раніше діагностувався рекурентний депресивний розлад, який в подальшому було переглянуто на біполярний афективний. Відповідно, всі обстежувані в минулому отримували нормотимічні засоби (23 пацієнти — препарати літію і 15 осіб — препарати вальпроєвої кислоти). На момент включення в дослідження активну комбіновану терапію антидепресантами та нормотимічними засобами отримували 32 (84,21%) пацієнти. Згідно з дизайном дослідження на момент скринінгу всім пацієнтам було припинено прийом поточного лікування.

Результати скринінгового обстеження за обраними шкалами були такими: за HAMD-21 середній бал склав $23,7 \pm 1,43$ бали; за YMRS — $8,3 \pm 2,02$ бали; за ISST — $16,6 \pm 0,14$ балів; за CGI-S середній бал був $4,67 \pm 1,25$, що відповідало вираженій важкості психічного розладу.

Протягом 7 днів після скринінгу пацієнти не отримували медикаментозного лікування, і за необхідністю проводилась крапельна інфузійна терапія. На 8 день

дослідження було проведено рандомізацію у дві паралельні групи, причому обстежуваних було розподілено порівну (19 осіб в кожній групі). Результати рандомізаційного обстеження за шкалами виглядали таким чином: за HAMD-21 середній бал склав $25,1 \pm 0,32$ балів; за YMRS — $7,14 \pm 1,52$ бали; за ISST — $17,5 \pm 0,12$ балів; за CGI-S середній бал склав $4,87 \pm 3,67$. Таким чином, суттєвих, статистично значущих змін за основними оціночними шкалами не відбулось, однак простежувалась тенденція до погіршення психічного стану усіх пацієнтів.

Аналіз динаміки основних показників протягом 6-тижневого періоду лікування надається окремо за кожною з обраних шкал.

На рисунку 1 наведено динаміку вираженості симптомів депресії за HAMD-21 протягом 6 тижнів дослідження.

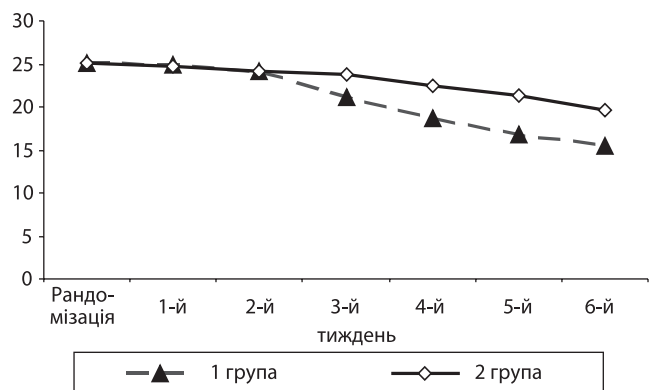


Рис. 1. Динаміка симптоматики у пацієнтів за HAMD-21

З цього графіку видно, що протягом 6-тижневого періоду лікування показники депресивної симптоматики у пацієнтів обох груп практично не змінювались до третього тижня. Так, на 2-му тижні вони склали в 1 та 2 групі $24,1 \pm 1,33$ та $24,2 \pm 1,13$ відповідно. Чітке розходження показників за означеною шкалою між пацієнтами обох груп було виявлено на 3-му тижні, коли середній бал за HAMD-21 знизився в обстежуваних 1-ї групи до $21,2 \pm 1,15$, а у пацієнтів 2 групи — до $23,8 \pm 0,08$ ($p > 0,05$). Протягом наступних тижнів терапії розходження набуло статистичної достовірності і на момент останнього оцінювання показники були $15,4 \pm 0,11$ у пацієнтів 1 групи і $19,7 \pm 1,54$ у пацієнтів 2 групи ($p < 0,05$).

Динаміку показників за шкалою YMRS наведено на рисунку 2.

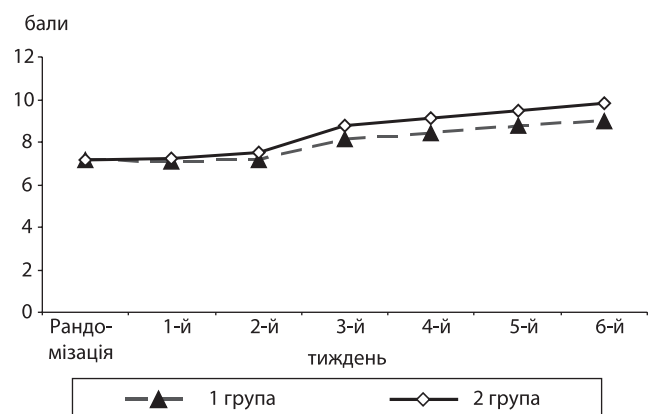


Рис. 2. Динаміка симптоматики у пацієнтів за YMRS

Оцінка за означеною шкалою пацієнтів обох груп не виявила суттєвих відмінностей, проте, слід зазначити, що починаючи з третього тижня середній бал за YMRS мав тенденцію до більш вираженого зростання у пацієнтів другої групи. На момент останнього візиту середній бал за шкалою Янга склав $8,95 \pm 1,32$ в першій групі та $9,79 \pm 0,72$ в другій. Різниця в 0,84 бали не є статистично значущою, однак емпірично може свідчити про гіпотетично меншу здатність депакіну до утримання афекту на рівні суб'єктивної стабільності.

Важливим завданням дослідження було вивчення потенційної «антисуїцидогенної» дії ламотрину, що обумовило застосування в процесі оцінювання шкали ISST. Динаміку оцінки вираженості суїцидальної симптоматики за цією шкалою на протязі 6 тижнів терапії показано на рисунку 3.

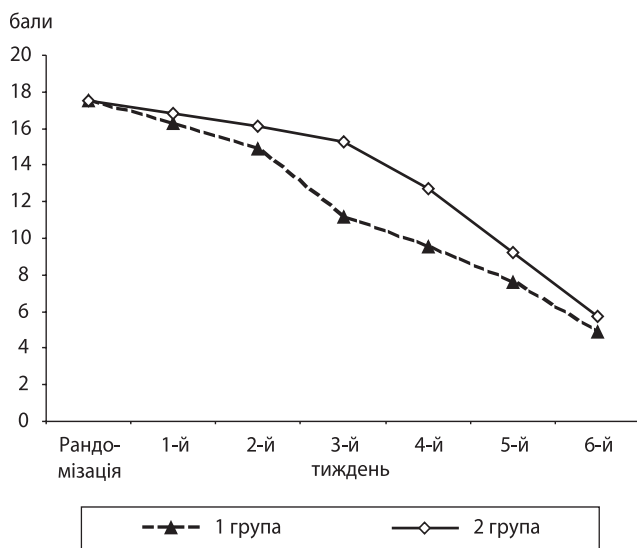


Рис. 3. Динаміка суїцидальної симптоматики пацієнтів за ISST

Аналіз наведеного графіку демонструє більш стабільну та ранню позитивну динаміку усунення суїцидальної налаштованості у пацієнтів першої досліджуваної групи. Починаючи з першого тижня терапії, середній бал за ISST знижувався, досягнувши $4,9 \pm 2,17$, порівняно з $17,5 \pm 0,12$ на момент рандомізації ($p < 0,001$). У пацієнтів другої групи також мала місце позитивна динаміка за означеною шкалою, але вона починалась з 4 тижня прийому препарату і не досягала, відповідно, мінімальних балів на 6-му тижні.

Динаміку оцінки тяжкості психічного розладу та динаміку покращання за шкалами CGI-S та CGI-I у пацієнтів першої та другої групи наведено на рисунку 4.

За шкалою CGI-S вираженість психопатологічної симптоматики у пацієнтів першої групи почала суттєво знижуватись з 3-го тижня і досягла мінімального значення в $2,2 \pm 2,09$ бали на 6-му тижні дослідження, що відповідало клінічним ознакам виходу з депресивного стану. У пацієнтів другої групи покращання психічного стану відбувалось більш повільно і не досягло рівня першої групи ($2,84 \pm 0,17$ на 6-му візиті). Такий середній бал відповідав клінічним ознакам легкої депресивної симптоматики.

За шкалою CGI-I, яка вперше застосовувалась наприкінці 1-го тижня терапії, вираженість покращання психічного стану пацієнтів першої групи була достовірно більшою: на 6-му тижні середній бал за шкалою склав $1,8 \pm 3,11$ проти $2,4 \pm 0,23$ в другій групі ($p < 0,05$). Якісним еквівалентом вказаних балів у пацієнтів першої групи було визначення динаміки психічного стану як «значне покращання», в той час як в обстежених другої середній бал наближався до «мінімального покращання».

Аналіз переносимості та безпеки препаратів показав, що у пацієнтів першої групи за період дослідження побічних проявів та терапевтичних ускладнень зареєстровано не було. У 4 (10,52%) пацієнтів другої групи спостерігались побічні ефекти у вигляді шкірного висипу, що було усунуто додатковим призначенням фенкаролу.

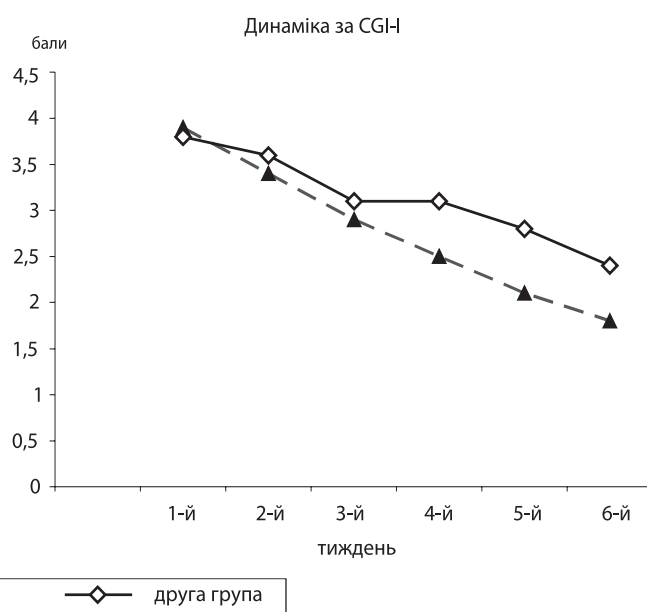
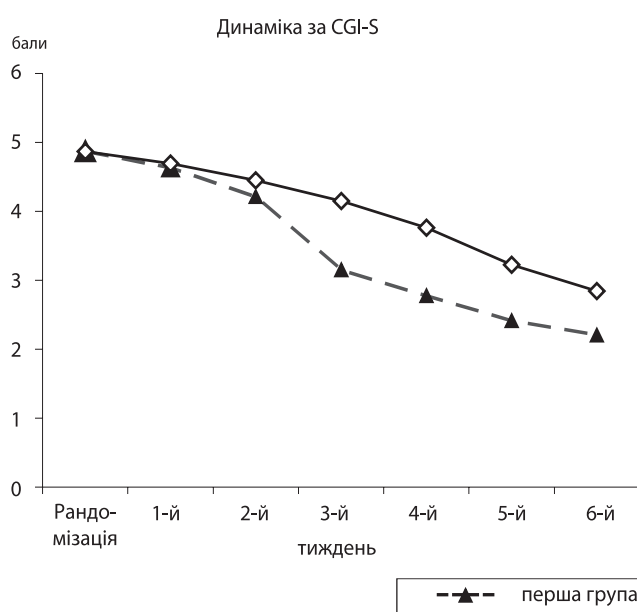


Рис. 4. Динаміка середнього балу у пацієнтів за CGI-S та CGI-I

Результати проведеного дослідження дозволили сформулювати такі висновки.

1. Аналіз отриманих даних підтверджує робочу гіпотезу дослідження: ламотрин у дозі 100 мг на добу статистично достовірно перевищує ефективність депакіну в дозі 1000 мг щоденно в якості нормотимічного засобу при лікуванні біполярного афективного розладу II типу ($p < 0,05$).

2. Початок активного усунення депресивної симптоматики під час терапії ламотрином розпочинається з третього тижня лікування та наближається до клінічної нормалізації на шостому тижні.

3. Ламотрин як нормотимічний засіб має більш стабільний вплив на попередження інверсії фази, що відбивається в утриманні показників вираженості маніакальної симптоматики в межах середньостатистичних коливань за шкалою YMRS.

4. Ефективність ламотрину в корекції антивітальних переживань та суїцидальних думок перевищує таку у депакіну, але без статистичної достовірності. В той же час, швидкість антисуїцидальної дії ламотрину достовірно перевищує таку у депакіну і починається вже з першого тижня прийому.

5. Динаміка загального покращання психічного стану на тлі лікування ламотрином відрізняється більшою інтенсивністю та досягає більшого кінцевого ефекту, порівняно з застосуванням депакіну ($p < 0,05$).

6. Добра переносимість та безпека терапії ламотрином у хворих на біполярний розлад II типу дозволяє рекомендувати його як препарат першої лінії серед засобів нормотимічної дії.

Список літератури

1. Dunner D. L., Gershon E. S., Goodwin F. K. Heritable factors in the severity of affective illness // *Biological Psychiatry* 11, 31—42, 1976.
2. Cassano G. B., Dell-Osso L., Frank E. et al. The bipolar spectrum: a clinical reality in search of diagnostic criteria and an assessment methodology // *Journal of Affective Disorders*. — 54: 319—328, 1999.
3. Altshuler L. L., Curran J. C., Hauser P. et al. T2 hyperintensities in bipolar disorder: magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis // *American Journal of Psychiatry*. — 152:1139—1144, 1995.
4. Kato T., Kunugi H., Nanko S. et al. Association of bipolar disorder with 5178 polymorphism in mitochondrial DNA // *American Journal of Medical Genetics*. — 96: 182—186, 2000.
5. Benazzi F. Depression with DSM-IV atypical features: a marker for bipolar II disorder // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. — 250: 53—55, 2000.
6. Benazzi F., Rihmer Z. Sensitivity and specificity of DSM-IV atypical features for bipolar II disorder diagnosis // *Psychiatry Research*. — 94: 257—262, 2000.
7. MacQueen G. M., Young L. T., Jofle R. T. Effect of number of episodes on well-being and functioning with bipolar disorder // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. — 101:374—381.
8. Ghaemi S. N., Bohman E. E., Goodwin F. K. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study // *Journal of Clinical Psychiatry*. — 61, 804—808, 2000.
9. Fatemi S. H., Rappaport D. J., Calabrese J. R. et al. Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder // *Ibid*. — 58, 522—527, 1997.
10. Calabrese J. R., Bowden C. L., McElroy S. L. et al. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder // *American Journal of Psychiatry*. — 156: 1019—1023, 1999.

Надійшла до редакції 04.12.2008 р.

В. А. Рудь, О. С. Телуков

Сравнительный анализ применения Ламотрина в лечении биполярного аффективного расстройства II типа

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтавская областная клиническая психиатрическая больница им. А. Ф. Мальцева (г. Полтава)

В работе представлены результаты сравнительного исследования применения препарата Ламотрин в качестве нормотимического средства в терапии депрессивного эпизода при биполярном аффективном расстройстве II типа.

Использованы две параллельные группы пациентов, получавших Ламотрин и Депакин. Оценка эффективности проводилась с использованием шкал HAMD-21, YMRS, ISST, CGI-S, CGI-I. Показана более высокая эффективность Ламотрина в лечении депрессивного синдрома в рамках биполярного расстройства II типа.

Ламотрин обнаружил удовлетворительную переносимость на протяжении периода исследования. Выявлено его положительное действие на суицидальные мысли пациентов и более стабильное влияние на предупреждение инверсии фазы.

V. O. Rud', O. S. Telukov

Comparative analysis of the using lamotrine in the treatment of bipolar affective disorder of type II

HSEIU "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava regional clinical mental Hospital named after A. F. Mal'cev (Poltava)

In the article the results of comparative trial of the using Lamotrine (lamotrigine) as normothymic drug in the therapy of Bipolar II Disorder were showed.

Two parallel groups of patients which received Lamotrine and Depacine were used. The estimation of efficacy was fulfilled by using HAMD-21, YMRS, ISST, CGI-S and CGI-I scales. High efficacy of Lamotrine in the treatment of depression in Bipolar II Disorder was showed.

Lamotrine revealed good tolerability during all period of trial. Positive influence of them to correction of suicidal ideations and more stable influence to prevention of phase inversion were established.