

И.А. Марценковский, д.м.н., Я.Б. Бикшаева, к.м.н., И.И. Марценковская, к.м.н.,
Украинский научно-исследовательский институт социальной и судебной психиатрии и наркологии, г. Киев

Биполярное и коморбидные расстройства психики у детей

(Являются ли соли вальпроевой кислоты главной терапевтической альтернативой?)

Термин «биполярное расстройство» (БПР) – современное название патологии, ранее широко известной как маниакально-депрессивный психоз. Первые описания похожих случаев содержатся в трудах Гиппократ и Аретея. Определение БПР как болезни дал Falret в 1851 г. В настоящее время различают два типа БПР – БПР-I и БПР-II, общая распространенность которых составляет 3,7% популяции. Оба типа БПР приводят к нетрудоспособности. Лечение направлено на устранение симптомов, психосоциальную реабилитацию и профилактику рецидивов. У каждого третьего пациента расстройство манифестирует в детском возрасте. По данным R. Hirschfeld и соавт. (2003), 35% пациентов с БПР устанавливают корректный диагноз через 10 и более лет после первичного обращения к врачу. Данные анамнеза свидетельствуют, что у 20% этих больных диагностировать БПР было возможно еще в дошкольном возрасте.

В Украине БПР у детей диагностируется небоснованно редко. Из 70 опрошенных нами детских психиатров 69 были уверены, что маниакальные эпизоды у детей младше 10 лет не встречаются. Несколько специалистов, описавших случаи мании у детей, были убеждены, что их наблюдения относятся к области клинической казуистики. В 70% случаев при первичном обращении ошибочно ставят диагноз гиперкинетического, тревожно-фобического или поведенческого расстройства.

Депрессии у детей в препубертатном и пубертатном возрасте диагностируются чаще, но трактуются украинскими специалистами как обусловленные органическим поражением мозга или психической травмой. При этом диагноз депрессивно-гиперкинетического расстройства обычно не выставляется.

По данным многоцентрового исследования М.А. Fuge и соавт. (2005), ошибочная диагностика БПР на этапе первичной медицинской помощи врачами общей практики и психологами имела место у 60,4 и 48,9%, психиатрами – у 44% обратившихся за медицинской помощью больных. Корректная диагностика БПР была проведена менее чем у четверти пациентов врачей общей практики и менее чем у половины больных, обследованных психиатрами.

Для БПР у детей характерна тенденция к континуальному течению, смешанным аффективным состояниям, нередко наблюдается течение с быстрой сменой фаз. Такие состояния сложны для клинической квалификации. Нередко вместо БПР у детей ошибочно диагностируются тревожно-фобические расстройства, оппозиционно-вызывающие и кондуктивные расстройства поведения. В дошкольном возрасте в структуре аффекта могут преобладать неустойчивость внимания, неусидчивость и импульсивность, ассоциируемые с тяжелыми формами гиперкинетического расстройства.

Биполярное и гиперкинетическое расстройства у детей и подростков

Особую сложность представляет дифференциальная диагностика расстройства с дефицитом внимания и гиперактивностью (РДВГ) и БПР.

В начале тысячелетия во многом благодаря трудам представителей Бостонской школы (США) начала наблюдаться тенденция к гипердиагностике расстройства. Наиболее часто БПР диагностировалось в США. Катамнестические исследования не подтвердили обоснованность практики расширительной трактовки диагностических критериев БПР в детском возрасте. Тем не менее проблема клинической квалификации детей с гиперактивностью и импульсивностью, парадоксальным образом реагирующих на терапию психостимуляторами и отвечающими на лечение солями вальпроевой кислоты и атипичными нейролептиками, осталась нерешенной. В настоящее время предпринимаются попытки ввести в перечень диагностических категорий

международных классификаций новую дефиницию – расстройство эмоциональной регуляции (как вариант – разрушительная эмоциональная дисрегуляция).

Е. Mick и коллеги, используя в качестве диагностического инструментария Child Behavior Checklist (Регистрационный лист детского поведения), установили, что дети с БПР отличались от детей с гиперкинетическим расстройством более высоким уровнем тревоги, дефицитом внимания, раздражительностью и агрессивным поведением. Раздражительность как важный диагностический признак мании при БПР у детей качественно отличалась от импульсивности при гиперкинетическом расстройстве, приводила к более выраженным и стабильным поведенческим нарушениям.

В ходе специального катамнестического исследования J. Biederman и соавт. (2003) изучили распространенность и проанализировали клинико-динамические особенности БПР и маниакальных эпизодов у детей. Были рандомизированы 22 ребенка (средний возраст составил 6,3±4,7 года). На протяжении более длительных периодов оцениваемых отрезков жизни у них наблюдались субдепрессии, смешанные состояния и гипомании. Об эутимии можно было говорить в течение не более 10% анализируемого времени. Согласно данным другого продольного исследования, проведенного R.T. Joffe и соавт. (2004), у взрослых пациентов с БПР об эутимии можно было говорить на протяжении 53,2%, субдепрессии – 24,6%, гипомании – 5,8%, мании, соответствующей диагностическим критериям маниакального эпизода, – 0,2% времени контролируемого наблюдения.

Данные о длительности маниакального эпизода при БПР у детей достаточно противоречивы. Различия в оценках в значительной степени обусловлены разнообразием применяемых методологических подходов.

Среднюю длительность эпизода детской мании рекомендуется оценивать, определяя разницу между возрастом манифестации расстройства и наступления ремиссии. Время наступления ремиссии можно определять с применением различных методологических подходов:

- ориентируясь на качественную клинико-динамическую (симптоматическую) оценку состояния ремиссии;
- используя синдромологическую оценку, предполагающую достижение состояния редукции мании и невыполнение критериев, используемых для диагностики БПР;

- с помощью функциональной оценки ремиссии, которая предполагает комбинацию критериев симптоматической оценки и выполнения критерия редукции показателя GAF «Интегрального показателя шкалы общего функционирования» до уровня менее 65 баллов;

- ориентируясь на оценку ремиссии как эутимии (состояния невыполнения критериев для диагностики депрессии и мании).

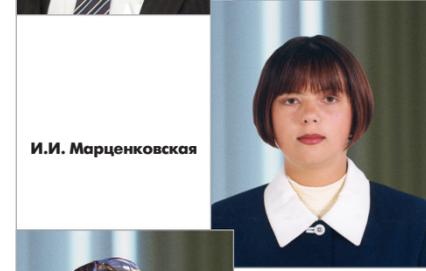
В катамнестическом исследовании, проведенном под руководством Р.М. Lewinsohn (2003), наряду с описанием клинико-динамических особенностей БПР у детей анализировалось влияние маниакальных эпизодов на глобальное и социальное функционирование детей. Как и в исследовании J. Biederman, было показано, что маниакальные эпизоды у детей имеют тенденцию к затяжному, хроническому течению. После диагностирования мании или гипомании состояния ремиссии, оцениваемой по синдромальным критериям, удавалось достичь только у 50% пациентов. Функциональная ремиссия наблюдалась не более чем у 20% детей, эутимия – только у 7% пациентов. Таким образом, было показано, что полная ремиссия не может быть достигнута у 80% детей с маниакальным эпизодом в рамках БПР.

БПР в детско-подростковом возрасте значительно нарушает качество жизни и относительно плохо поддается терапии. Качественная и продолжительная ремиссия наблюдается не часто. По данным катамнестического исследования L.L. Judd (2002), после диагностики БПР в детском возрасте симптомы расстройства наблюдались в среднем на протяжении 47% времени последующей жизни больных. При этом депрессивные и субдепрессивные симптомы отмечались в течение более продолжительного периода по сравнению с маниакальными и гипоманиакальными.

По данным Р.М. Lewinsohn (2003), в отличие от подростков, страдающих рекуррентной депрессией, у детей с БПР наблюдались более высокая распространенность коморбидных психических расстройств, склонность к безремиссионному течению, худшие показатели общего и социального функционирования.



И.А. Марценковский



И.И. Марценковская



Я.Б. Бикшаева

Продолжается дискуссия о возможности одновременной диагностики БПР и РДВГ. По мнению С.А. Galanter (2003), у детей БПР и РДВГ часто встречаются как сочетанные расстройства. На рисунке 1 представлены основные критерии, которые целесообразно использовать при дифференциальной диагностике расстройства. При РДВГ с преимущественными нарушениями внимания диагностические критерии мании или гипомании выполняются в 10% случаев, при РДВГ с преобладанием гиперактивности и импульсивности – в 45% случаев. В отличие от импульсивности раздражительность не устраняется при применении психостимуляторов (метилфенидата) и атомоксетина. Аффинность нарушений поведения к терапии солями вальпроевой кислоты позволяет получить дополнительные аргументы в пользу диагностики БПР.

J. Wozniak и соавт. (2001-2005) среди детей с БПР обнаружили высокий (до 27%) удельный вес пациентов с быстрой сменой фаз. Некоторые больные имели более 20 маниакальных эпизодов в год. Было описано течение заболевания у детей с ультрабыстрой сменой фаз, родители которых сообщали о более чем 300 маниакальных эпизодах в течение года. У многих пациентов с БПР наблюдались симптомы, ассоциированные с дефицитом

Биполярное расстройство и расстройство с дефицитом внимания и гиперактивностью: критерии для дифференциальной диагностики

Общие клинические особенности

- Трудно различимые импульсивность и раздражительность
- Дефицит внимания
- Поведенческие проблемы
- Академические проблемы в учебном заведении
- Проблемы во взаимоотношениях со сверстниками
- Зависимость от психоактивных веществ

Биполярное расстройство

- Манифестация после 5-6 лет
- Манифестация с дистимией или депрессии
- Фазность течения;
- Аффективные расстройства в семейном анамнезе
- Вариативная или негативная реакция на терапию метилфенидатом
- Аффинность к терапии; тимоизолептиками (солями вальпроевой кислоты).

Расстройство с дефицитом внимания и гиперактивностью

- Клинические проявления с 3-4 летнего возраста
- Манифестация с чрезмерной двигательной активностью и импульсивности
- Непрерывное (континуальное) течение;
- Расстройства с разрушительным поведением в семейном анамнезе
- Хороший терапевтический ответ на терапию метилфенидатом
- Отсутствие терапевтического ответа на терапию тимоизолептиками (солями вальпроевой кислоты)

Yatham LN, et al. *Bipolar Disord* 2005; 7(Suppl 3): 5-69.

Рис. 1. Основные критерии при дифференциальной диагностике

внимания и гиперактивностью, поведенческие, депрессивные, тревожно-фобические симптомы.

БПР и пограничное расстройство личности

Описания текущих маниакальных эпизодов в детском возрасте немногочисленны и нередко противоречивы. Наиболее часто описываемым отличительным признаком детской мании при БПР считается преобладание в структуре аффекта раздражительности или гневности, а не витально приподнятого настроения, как у взрослых.

Еще одной клинической особенностью мании у детей, преимущественно девочек в возрасте 12-15 лет, является нарушение полоролевого поведения: раннее начало половой жизни, промискуитет, сексуальная расторможенность, неразборчивость в сексуальных связях, нарушение дистанции в отношениях с лицами противоположного пола. Без учета данных продолжительного катамнеза такие нарушения нередко первоначально расцениваются как расстройство личности или проявления извращенного пубертатного криза.

При БПР с быстрой сменой фаз в детском возрасте в ряде случаев необходимо проводить дифференциальную диагностику с пограничными расстройствами личности (рис. 2). Сложности дифференциальной диагностики в этих случаях обусловлены различными подходами к концептуализации наблюдающихся у таких детей поведенческих расстройств. Необходимо различать поведенческие нарушения при БПР с быстрой сменой фаз и поведенческие нарушения в рамках пограничного расстройства личности.

Аргументы в пользу введения особой диагностической категории — БПР детского возраста

J. Wozniak с коллегами (2001) обосновали целесообразность выделения как отдельной диагностической рубрики особого детского типа БПР (ДБПР). Исследователи описали 262 клинических случая рекуррентной или континуальной мании/гипомании у детей в возрасте не старше 12 лет (средний возраст 7,9 года). У большинства пациентов маниакальная симптоматика наблюдалась с дошкольного возраста и сочеталась с полиморфными нарушениями поведения. В дошкольном возрасте у детей преобладали проявления импульсивности, трактуемые в рамках представлений о расстройстве с дефицитом внимания и гиперактивностью. В возрасте 10-12 лет аффективные и поведенческие симптомы у детей нередко расценивались как проявления пограничного личностного расстройства.

Формализованная оценка этих детей с помощью структурированного диагностического интервью, построенного на диагностических критериях DSM-IV, принятых во взрослой практике, позволила авторам подтвердить диагноз БПР только у 16% рандомизированных пациентов. Диагностические критерии РДВГ и пограничного расстройства личности выполнялись менее чем у 10% детей.

Исследователи сделали вывод, что для диагностики ДБПР требуется использование отличных от взрослой практики диагностических критериев.

Ряд исследований, выполненных под руководством E. Hollander (2001-2007), продемонстрировали эффективность солей вальпроевой кислоты при широком спектре поведенческих нарушений у детей, которые оценивались как проявления пограничного расстройства личности (рис. 3). Вальпроат натрия вызывал

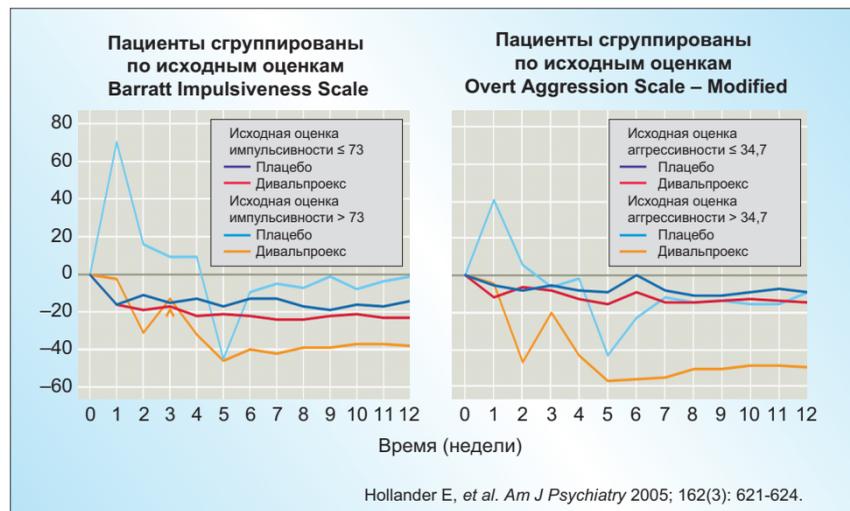


Рис. 3. Влияние солей вальпроевой кислоты на импульсивность и агрессивность у детей с биполярным расстройством

редукцию поведенческих симптомов, ассоциированных как с импульсивностью, так и с агрессивностью. Полученные данные являются еще одним аргументом в пользу квалификации описанных расстройств в рамках представлений о БПР.

Введение диагностической категории ДБПР позволяет решить еще одну проблему детской психиатрии: разграничение БПР с РДВГ, пограничным расстройством личности, гиперактивностью при аутизме, оппозиционно-вызывающим расстройством поведения, а также отказаться от необходимости диагностики у этих детей множественных коморбидных психических расстройств.

Тем не менее катамнестические исследования демонстрируют, что большинство детей, которым в детстве может быть

поставлен диагноз ДБПР, во взрослом возрасте не отвечают диагностическим критериям БПР. Многим из таких пациентов во взрослом возрасте может быть выставлен диагноз пограничного расстройства личности, кондуктивного поведенческого расстройства. Результатом дискуссии является введение в DSM-IV и МКБ-11 новой диагностической категории — разрушительная эмоциональная дисрегуляция.

Клинические особенности депрессий при БПР в педиатрической практике

Понимание клинических особенностей маниакальных и смешанных эпизодов при БПР в педиатрической практике важно дополнить описанием особенностей течения депрессивных эпизодов, прежде всего их отличий от депрессивных эпизодов при рекуррентной депрессии.

Биполярная депрессия у детей имеет существенные отличия от рекуррентной.

M. Strober и G. Carlson (1982) установили, что по меньшей мере у 20% детей, первоначально оцененных как пациенты, страдающие рекуррентной депрессией, в дальнейшем было диагностировано БПР. В качестве предиктора биполярного течения депрессии авторы выделили тяжесть манифестного эпизода, выраженность в его структуре психомоторной ретардации.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что большая тяжесть первого эпизода депрессии у детей коррелирует с более высокой вероятностью последующей диагностики у них БПР. У 77% детей с биполярной депрессией в отличие от 43% детей с рекуррентной депрессией рано или поздно диагностируют тяжелый депрессивный эпизод (тяжелое депрессивное расстройство в соответствии с критериями DSM-IV).

Основные предикторы биполярного течения депрессии в детско-подростковом возрасте

Психотические симптомы
Случаи биполярного расстройства в семейной истории
Гиперактивность, злоупотребление алкоголем, эпизодическое употребление психоактивных веществ, асоциальное поведение в препубертатном возрасте
Рекуррентные вегетативные симптомы
Ранний возраст манифестации первого депрессивного эпизода
Когнитивные нарушения в структуре депрессии, резидуальные симптомы психомоторной ретардации после достижения ремиссии
Пароксизмальные тревожные расстройства
Повторные эпизоды депрессии в личном анамнезе
Терапия антидепрессантами приводила к появлению гипоманиакальных и маниакальных состояний

Важное прогностическое значение имеют ассоциированные с эпизодом депрессии нарушения когнитивного функционирования. Еще до первого обращения к детскому психиатру по поводу аффективных расстройств от 31 до 36% детей с БПР имели серьезные проблемы с обучением, которые сопровождалась переводом ребенка в специализированные учебные заведения или дублированием класса. Серьезная социальная дисфункция, как в школе, так и в семье, при отношениях с родителями, сиблингами, сверстниками также была более характерна для детей с биполярными депрессиями.

Не менее важным прогностическим признаком биполярного течения депрессии является наличие коморбидного тревожно-фобического расстройства. Тревожно-фобическая симптоматика при БПР амальгамирована с симптомами депрессии и проявляет значительную аффинность к терапии солями вальпроевой кислоты (рис. 4).

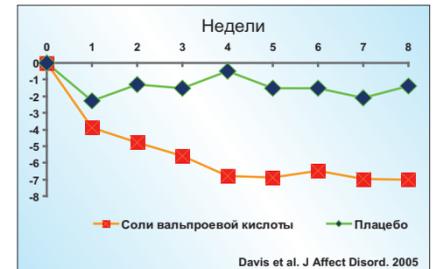


Рис. 4. Соли вальпроевой кислоты вызывают редукцию тревожно-фобической симптоматики у пациентов с биполярной депрессией

Критерии дифференциальной диагностики биполярного расстройства с быстрой сменой фаз с бодерлайн расстройствами личности

Биполярное расстройство

Двухфазная дисрегуляция настроения;
Аффективные симптомы в разные периоды времени соответствуют критериям депрессивного, маниакального, смешанного эпизода;
Отсутствие поведенческих нарушений в периоды эутимии;
Случаи биполярного расстройства в семейной истории

Расстройства личности

Дисрегуляция настроения депрессивного спекта;
Аффективные симптомы не соответствуют критериям депрессивного, маниакального смешанного эпизода;
Поведенческие нарушения сохраняются в периоды эутимии;
Случаи эмоциональной депривации и зависимости от психоактивных веществ в семейной истории

Yatham L.N. et al. Bipolar Disord 2005; 7(Suppl 3): 5-69.

Рис. 2. Дифференциальная диагностика с пограничными расстройствами личности

Ее обычно описывают как более меланхолическую. В качестве меланхолических признаков P.V. Mitchell и соавт. называют:

- психомоторные нарушения;
- утрату интереса к деятельности, которая прежде всегда была приятной;
- ранее не свойственную ребенку нерешительность;
- аффективную ареактивность (отсутствии эмоциональных реакций на события или действия, которые до заболевания вызывали активный отклик);
- суточную периодичность нарушений настроения;
- потерю веса (аппетита).

G.A. Carlson и J.N. Kashani (1988) при сравнении сопоставимых по тяжести случаев биполярной и рекуррентной депрессий у детей описали качественные различия между ними. На основании критериев шкалы депрессий Гамильтона (Hamilton Depression scale) авторы показали, что дети с биполярной депрессией отличались от сверстников с рекуррентной депрессией большей выраженностью ангедонии, суточной периодичности, тоскливости, психомоторной заторможенности и голотимных нарушений мышления.

По данным S.V. Faraone (1997-2005), дети с депрессивным эпизодом в рамках БПР чаще (74% наблюдений), чем пациенты с депрессивным эпизодом в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (54% рандомизированных пациентов), жалуются на сочетание грусти и раздраженности. Дети с биполярной депрессией характеризовались более высоким, чем у пациентов с рекуррентной депрессией, уровнем психомоторного возбуждения, пессимизма и чувства безысходности. У них также отмечались более высокие уровни аутоагрессивности, суицидального риска и коморбидных расстройств.

Продолжение на стр. 50.

И.А. Марценковский, д.м.н., Я.Б. Бикшаева, к.м.н., И.И. Марценковская, к.м.н.,
Украинский научно-исследовательский институт социальной и судебной психиатрии и наркологии, г. Киев

Биполярное и коморбидные расстройства психики у детей

(Являются ли соли вальпроевой кислоты главной терапевтической альтернативой?)

Продолжение. Начало на стр. 48.

В качестве возможных предикторов детской биполярной депрессии рассматриваются также невнимательность, гиперактивность и импульсивность. Эти симптомы как в МКБ-10, так и в DSM-IV являются ключевыми для диагностики расстройства с дефицитом внимания (гиперкинетического расстройства). Вопрос о правомерности одновременной диагностики БПР и РДВГ в настоящее время остается открытым.

Клинические особенности БПР по данным отдела медико-социальных проблем терапии психических расстройств Украинского НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии

В течение 2000–2011 гг. БПР было диагностировано у 90 детей (средний возраст 12,6 года). В возрасте 11–18 лет были рандомизированы 30 пациентов, 12–14 лет – 20, 7–10 лет – 12, младше 7 лет – 28. За период исследования нами были изучены клинико-динамические особенности

30 маниакальных, 66 смешанных, 96 депрессивных эпизодов.

У рандомизированных в нашем исследовании детей с БПР в качестве форпост-симптомов отмечались раздражительность – у 89%, психомоторная ретардация, регрессивная симптоматика – у 30%, опрометчивое, безрассудное или игнорирующее общепринятые нормы поведение – у 69%, нарушения полового поведения, сексуальная расторможенность – у 58%.

Средняя продолжительность расстройства с момента появления манифестных симптомов до обращения к врачу составляла 2,2 года, до диагностики БПР – 6,6 года. Рандомизированным нами детям с БПР в возрасте до 12 лет наиболее часто выставляли диагнозы смешанных специфических расстройств развития школьных навыков, речи и двигательных функций, органических психических и

гиперкинетического расстройств. В подростковом возрасте ошибочно диагностировали органическое/пограничное личностное, тревожно-фобическое расстройство, рекуррентную депрессию.

Специфической клинико-динамической особенностью маниакальных и смешанных эпизодов у детей было наличие гебоидной симптоматики с карикатурным заострением и патологическим искажением психологических особенностей, свойственных подростковому возрасту, грубостью, негативизмом, ослаблением самоконтроля, извращенным характером эмоциональных реакций и влечений, что приводило к труднообъяснимому для детей этого возраста антиобщественному поведению и выраженной социальной дезадаптации. Создавалось впечатление, что поведенческие нарушения детей обусловлены преждевременной извращенной социализацией с фенокопированием асоциальных форм поведения взрослых. В 14 случаях мы имели дело с ранним началом половой жизни, сексуальной расторможенностью, невротическим промискуитетом; в 6 – с гомосексуальными и эксгибиционистскими эксцессами в школе. В одном случае мальчик в возрасте 10 лет пытался возбудить уголовное дело против отца, неоднократно обращаясь в правоохранительные органы с жалобами на неправильную уплату родителями налогов.

Поведенческие нарушения у детей с БПР развивались на фоне нарушений когнитивного функционирования и прежде всего эмоциональной и социальной перцепции. Дети плохо понимали эмоции других людей, не испытывали эмоциональной привязанности к членам семьи.

Продолжительность депрессивных эпизодов у детей с БПР варьировала от 2 до 15 месяцев (в среднем 7,5 месяца). Большинство депрессивных эпизодов манифестировало с неожиданных для родителей и педагогов поведенческих нарушений, которые затрагивали все социальные сферы жизни, наблюдались как в семьях, так и в школах. Дети становились раздражительными, отказывались от посещения школы, бродяжничали, группировались с асоциальными ровесниками, употребляли алкоголь, посещали компьютерные клубы. Большинство эпизодов депрессии были квалифицированы как депрессии с поведенческими масками. Реже клиническую картину депрессии определяла психомоторная ретардация. У двух детей дошкольного возраста такие состояния были ошибочно оценены как проявления психического регресса в рамках травматического психического расстройства.

Опыт применения солей вальпроевой кислоты при БПР в педиатрической практике

Целью ограниченного контролируемого исследования, проведенного в Украинском НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии, было оценить эффективность солей вальпроевой кислоты у подростков с БПР (маниакальным/смешанным эпизодами) с коморбидными поведенческими, когнитивными, тревожно-фобическими нарушениями.

Под нашим наблюдением находились 9 подростков в возрасте от 14 до 18 лет (средний возраст 16,1 года). В соответствии с критериями DSM-IV у них было диагностировано БПР. У всех пациентов диагноз был выставлен впервые. Ранее подростки наблюдались детскими психиатрами с диагнозами личностного расстройства с частыми фазными декомпенсациями, органического личностного расстройства, рекуррентной депрессии.

До включения в настоящее исследование все подростки в течение 1,5–2 месяцев получали терапию антипсихотиками

Депакин*
вальпроат натрия/вальпроевая кислота

Нормотимик первой линии**

Депакин Хроно 500 мг
Вальпроат натрия
Вальпроєва кислота

Для перорального застосування

Зареєстровано в Україні
Регістраційне посвідчення
№ UA/10118/01/01

Депакин Хроно 300 мг
Вальпроат натрия
Вальпроєва кислота

Для перорального застосування

Зареєстровано в Україні
Регістраційне посвідчення
№ UA/2598/01/02

ЩОРІЧНИЙ КОНКУРС ПРОФЕСІОНАЛІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ ПАНАЦІЯ

ПРЕПАРАТ РОКУ 2011

Удобство для Вас и Ваших пациентов¹

SANOFI

* Депакин Хроно 300 мг (Р.С. МЗ України № UA/2598/01/02 от 15.07.2009). Депакин Хроно 500 мг (Р.С. МЗ України № UA/10118/01/01 от 13.10.2009).
** Yatham L.N., Kennedy S.H., Schaffer A. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009 / Bipolar Disord 2009; 11: 225–255.
¹ Инструкция для медицинского применения препарата Депакин Хроно 300 мг, Депакин Хроно 500 мг
Победитель в номинации «Препарат года» Ежегодного конкурса профессионалов фармацевтической отрасли Украины «Панацея-2011»
Приложение №1 от 31.08.2011 к Договору №01/17 от 31.08.2011
Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией для медицинского применения препарата Депакин Хроно 300 мг, Депакин Хроно 500 мг.
Информация предназначена для врачей. Хранить в недоступном для детей месте.
UA VPA.11.10.02
ООО «Санofi-Авентис Украина»
Киев, 01033, ул. Жилинская, 48–50а
Тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01
www.sanofi.ua

Таблиця 1. Характеристика пациентов, переключенных с терапии антипсихотиками на прием солей вальпроевой кислоты

№ пациента	Возраст, лет	Диагноз по DSM-IV	Длительность заболевания, лет	Дополнительная терапия
Первый пациент	18	Биполярное аффективное расстройство (маниакальный эпизод)	12	Зуклопентиксол
Второй пациент	16	Биполярное аффективное расстройство (депрессивный эпизод)	9	Рisperидон/сертралин
Третий пациент	15	Биполярное аффективное расстройство (смешанный эпизод)	7	Оланзапин/флуоксетин
Четвертый пациент	14	Биполярное аффективное расстройство (депрессивный эпизод)	6	Рisperидон/тианептин
Пятый пациент	18	Биполярное аффективное расстройство (смешанный эпизод)	9	Зуклопентиксол/миансерин
Шестой пациент	17	Биполярное аффективное расстройство (маниакальный эпизод)	12	Оланзапин/миансерин
Седьмой пациент	14	Биполярное аффективное расстройство (смешанный эпизод)	8	Рisperидон
Восьмой пациент	18	Биполярное аффективное расстройство (маниакальный эпизод)	12	Галоперидол
Девятый пациент	15	Биполярное аффективное расстройство (маниакальный эпизод)	8	Амисульприд

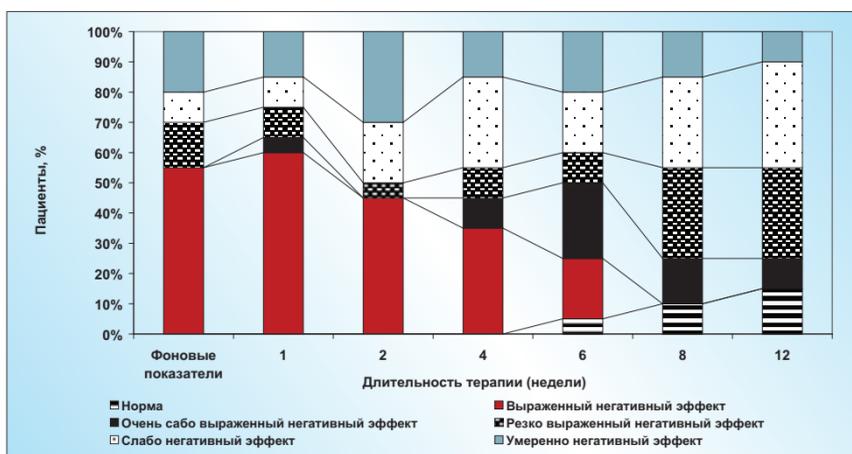


Рис. 5. Динамика показателей по шкале CGI у подростков с биполярным расстройством, переключенных с антипсихотиков на соли вальпроевой кислоты

(в трех случаях в комбинации с антидепрессантами). Одним из критериев рандомизации была недостаточная терапевтическая реакция на такую терапию в виде нестойкой или частичной редукции симптоматики, отказов от соблюдения назначений из-за плохой переносимости побочных эффектов.

В таблице 1 представлены характеристики подростков, рандомизированных для исследования эффективности солей вальпроевой кислоты при лечении БПР.

В процессе исследования после отмены антипсихотика дети получали терапию вальпроевой кислотой (препаратом Депакин Хроно). Начальная доза препарата Депакин составляла 600 мг/сут. Дозу постепенно повышали. Окончательная доза варьировала в пределах от 1500 до 2400 мг/сут. Длительность контролируемого исследования составляла 2-3 месяца. Завершили исследование 7 пациентов. Двое подростков были исключены из исследования в связи с несоблюдением режима терапии.

Перед началом и каждую неделю в процессе исследования пациенты подвергались комплексному психопатологическому обследованию.

Для оценки психопатологической симптоматики применялись: Clinical Global Impression (CGI), Young Mania Rating Scale (YMRS), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS21). Дополнительно фиксировались побочные эффекты терапии.

! Обработка результатов исследования продемонстрировала существенную редукцию аффективных расстройств у всех подростков, завершивших исследование, после их переключения с антипсихотиков на вальпроевую кислоту.

По данным CGI, слабое улучшение (slightly improved) наблюдалось у 1 (14,3%), умеренное улучшение (moderately improved) – у 3 (42,9%), значительное

улучшение (much improved) – у 2 (28,6%) рандомизированных пациентов. Только у одного подростка после переключения на вальпроевую кислоту оценка по CGI изменилась незначительно. Изменения по CGI-BP ≥ 2 пунктов наблюдались у 85,7% пациентов, переключенных с антипсихотиков на вальпроевую кислоту. Динамика показателей CGI представлена на рисунке 5.

Средние значения по YMRS уменьшились при переключении на вальпроевую кислоту с 12 (при разбросе показателей от 8 до 20 баллов) до 1 (при разбросе показателей от 0 до 2 баллов). У одного подростка с психотической манией снижение показателей по шкале YMRS составило 20 пунктов, у 2 – более 10 пунктов.

На рисунке 6 представлено распределение подростков по выраженности динамики показателей по шкале YMRS. Снижение показателей по шкале YMRS $\geq 50\%$ между начальным и заключительным обследованиями отмечалось у 71,4% пациентов.

Положительная динамика наблюдалась также по шкалам BPRS и HDRS. Снижение показателей по шкале HDRS $\geq 50\%$ между начальным и заключительным обследованиями отмечено у 57,1% подростков. У депрессивных подростков средние значения по шкале HDRS после переключения с антипсихотика/антидепрессанта снижались с 16 до 8 баллов ($p=0,027$), у больных с маниакальными и смешанными состояниями – с 10 до 4 баллов ($p=0,017$).

На рисунке 7 представлена динамика средних показателей по шкале HDRS с учетом выраженности в структуре аффективного эпизода депрессивных и маниакальных симптомов.

Различные побочные эффекты наблюдались у всех пациентов, получавших терапию вальпроевой кислотой. Тем не менее среднее количество побочных эффектов, приходящихся на одного больного, после переключения детей

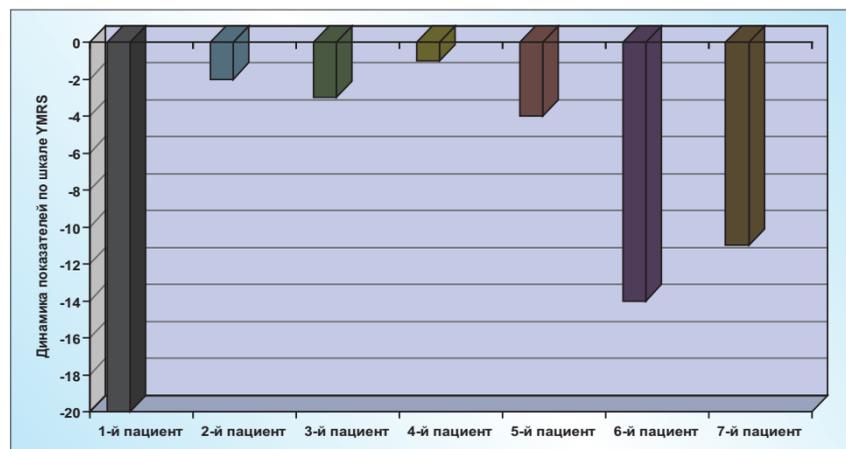


Рис. 6. Распределение пациентов по выраженности динамики показателей шкалы YMRS

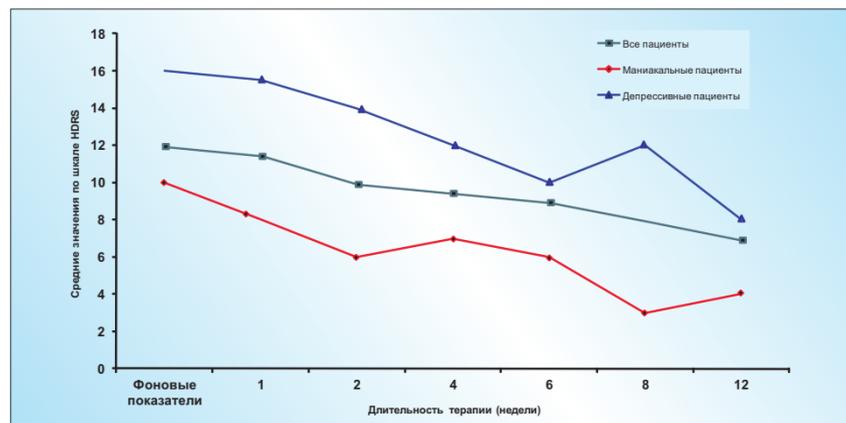


Рис. 7. Динамика средних показателей по шкале HDRS у подростков с биполярным расстройством текущим маниакальным (смешанным) / депрессивным (смешанным) эпизодом

Таблиця 2. Сравнительная характеристика распространенности побочных эффектов при терапии нейролептиком и солями вальпроевой кислоты

Побочные эффекты	Пациенты на антипсихотиках до переключения на соли вальпроевой кислоты (n)	Пациенты после переключения с антипсихотиков на соли вальпроевой кислоты (n)
Агрессивность	1	1
Усталость (слабость)	2	—
Сонливость	1	3
Потеря аппетита	1	2
Рвота	1	1
Тревога (беспокойство)	2	1
Нарушение концентрации внимания	1	2
Нарушение памяти	2	—
Снижение полового влечения	3	—
Утрата яркости переживаний и безразличие	3	—
Прибавка в весе более 10 кг	2	1
Желудочный дискомфорт	2	1
Тошнота	1	1
Диарея	1	1
Дизурия	1	—
Отеки	2	—
Тремор	3	4
Агранулоцитоз	1	—
Изменения на ЭКГ (снижение пика Т, увеличение интервала PQ, синусовая аритмия)	2	—
Экстрапирамидные расстройства	—	—
Гиперсаливация	—	2
Средняя нагрузка на 1 больного	4,57	2,86

с антипсихотиков на вальпроевую кислоту снижались с 4,57 до 2,86 (табл. 2).

Все зарегистрированные нами побочные эффекты описаны в литературе как дозозависимые.

Заключение

Соли вальпроевой кислоты – единственный кроме лития класс препаратов, зарегистрированный на сегодняшний день FDA для лечения маниакального эпизода при БПР. Частота формирования средней и выраженной терапевтической реакции на вальпроаты по CGI варьирует от 48 до 61%, литий – от 40 до 58%, карбамазепин – от 25 до 39%. Терапевтическая эффективность солей вальпроевой кислоты одинакова у больных с быстрой сменой фаз и у пациентов с обычной периодичностью эпизодов депрессии и мании. Терапевтическая реакция в одинаковой степени проявляется

как у больных с маниями, ранее устойчивыми к терапии литием, так и у лиц, положительно реагировавших на литий. Соли вальпроевой кислоты эффективны при терапии смешанных состояний, биполярных депрессий, коморбидных тревожно-фобических расстройств.

! Обсуждая результаты нашего исследования, можно констатировать, что вальпроевая кислота (Депакин Хроно) в дозе 1000-2500 мг/сут эффективна при лечении БПР у подростков, резистентного к терапии антипсихотиками. Препарат эффективен при лечении маниакальных, смешанных и депрессивных эпизодов расстройства. Предварительное исследование показывает, что Депакин Хроно является приемлемой альтернативой антипсихотической терапии БПР в детско-подростковом возрасте.

UA.VPA.12.03.01