

*I. O. Parpaley, R. V. Osadchuk, M. O. Volodiy*

**An efficacy of usage of Neuromidine injective forms in a complex therapy of diseases of the peripheral nervous system**

*National medical University named after O. O. Bogomolets (Kyiv)*

The aim of investigation was to test the effectiveness of Neuromidin injections in treatment of peripheral nervous system diseases combined with musculoskeletal pathology. Testing involved 36 patients (age 38—46). Among them patients with compression ischemic neuropathy of peripheral nerves (72 %) formed the biggest part, 69 % of them had vibration etiology. The rest (28 %) had facial nerve neuropathy.

Testing group consisting of 11 patients took daily dose (10—20 mg) of Neuromidin twice a day intramuscularly. Every injection contained 2 ml of 0,5 % Neuromidin solution. The duration of hospital treatment lasted  $10 \pm 2$  days. All patients were examined at the beginning of hospital treatment and on the 10—12<sup>th</sup> day of hospital treatment.

Patients of the control group took proserin according to standard prescribing practice. Hospital treatment lasted in average  $24,4 \pm 1,4$  days. All patients were examined at the beginning of hospital treatment and on the 21<sup>st</sup>—23<sup>rd</sup> day of hospital treatment.

The results of detailed clinical instrumental examinations of the carried out testing proved high efficacy of neuromidin injections in treatment of peripheral nervous system pathology. High efficacy of Neuromidin injections in a short space of time of hospital treatment was proved what is very important for clinical situations when effective recovery on the first therapy stage plays decisive role.

Therapeutic effect of Neuromidin injections give grounds to recommend it to be used as a treatment medication by all specialists dealing with peripheral nervous system pathology. The most effective way is to combine Neuromidin injections on the first stage of treatment and after it use tablet form of Neuromidin.

УДК 616.895.2-08

**В. С. Подкорытов**

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины (г. Харьков)

**КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ МАНИАКАЛЬНОЙ ФАЗЫ БИПОЛЯРНОГО РАССТРОЙСТВА**

Биполярное расстройство (БР) представляет собой одну из наиболее трудных для курации клинических форм психических заболеваний. Оно характеризуется маниакальными или гипоманиакальными проявлениями, чередующимися с депрессивными состояниями. Однако, по данным ряда авторов [1], примерно у 1 % таких больных БР протекает в форме только периодических повторяющихся маниакальных состояний (так называемая униполярная мания). Риск развития БР оценивается в 0,5—1 %, а число вновь заболевших в течение года составляет 0,01 % для мужчин и 0,01—0,03 % для женщин [2]. Заболевание обычно проявляется впервые на третьем десятилетии жизни, но может развиваться как раньше, так и позже [3, 4]. В некоторых публикациях указывается, что оно нередко может наблюдаться не только в подростковом, но и в детском возрасте [5].

Данные о распространенности БР в населении различных стран носят трудносопоставимый, а порой и противоречивый характер. Это обусловлено, прежде всего, отсутствием у исследователей не только единых критериев диагностики БР, но и единого мнения по поводу его нозологической принадлежности. В последние годы все большую поддержку у психиатров получает концепция о генетической и клинической самостоятельности уни- и биполярных аффективных расстройств [3, 6]. Существенное влияние на показатели распространенности БР в населении оказывает и то обстоятельство, что в большинстве эпидемиологических исследований в основном обращалось внимание на случаи с более выраженными и тяжелыми формами этого заболевания. Это обусловлено тем, что пациенты с гипоманиакальными его проявлениями обычно за помощью к психиатрам не обращаются. По данным некоторых исследователей [7], 6,3 % пациентов даже с тяжелыми формами биполярных расстройств никогда не госпитализируют-

ся, а 30,2 % получают стационарное лечение только 1 раз в жизни. В то же время, по другим данным, пациенты с БР составляют в психиатрических стационарах от 2 до 6 % общей численности госпитализированных [8]. Распространенность биполярного расстройства в различных регионах России в среднем составляет 1,2 на 10 тыс. населения [9]. Как показал метаанализ результатов большого числа эпидемиологических исследований распространенности БР в населении разных стран мира, проводившихся на протяжении более чем 30 лет, их усредненный показатель также составляет 1,2 на 10 тыс. населения [10].

Несмотря на то, что характерным проявлением БР выступает маниакальный (гипоманиакальный) синдром, диагностика и дифференциальная диагностика этого заболевания могут представлять определенные трудности. Это связано с тем обстоятельством, что заболевание состоит из эпизодов не только мании, но и депрессии или их сочетания. Причем следует учитывать, что депрессивная фаза БР по своим клиническим проявлениям практически идентична униполярному депрессивному расстройству, однако адекватное ее лечение имеет более сложный характер. Необходимо отметить, что у части больных с БР нередко сначала развивается один или несколько депрессивных эпизодов и только вслед за этим появляются маниакальные или смешанные состояния. Поэтому развитие у пациента первичного депрессивного эпизода еще не позволяет поставить ему окончательный диагноз ни униполярного депрессивного расстройства, ни БР. Вероятность диагноза БР возрастает в случаях наличия в семейном анамнезе больного данных о родственниках, страдающих БР [1].

Именно характер взаимоотношений между манией и депрессией является ключом к пониманию биполярного расстройства.

Так, депрессия может:

- предшествовать эпизоду гипомании или мании;
- смешиваться с признаками мании в рамках острого состояния (так называемый эпизод смешанного состояния);
- следовать за гипоманиакальным или маниакальным состоянием;
- быть самостоятельным эпизодом в рамках периодического течения заболевания, перемежаясь (хотя и не обязательно регулярно) с эпизодами гипомании или мании.

Эти обстоятельства имеют важное значение для лечения БР, поскольку неадекватная терапия его депрессивной фазы, может спровоцировать переход заболевания в маниакальную фазу или способствовать более злокачественному его течению [11].

Не меньшие трудности возникают и при лечении собственно маниакальной фазы БР. Как известно, мания характеризуется состоянием повышенного или раздражительного настроения с явлениями экспансивности и некоторыми другими симптомами на протяжении определенного периода времени [12]. Мания не ограничивается понятием эйфории, а является синдромом, который может возникать при различных заболеваниях и включать в себя как эмоциональные нарушения, так и изменения поведения и мышления. К другим клиническим проявлениям этого синдрома обычно относят: а) гиперактивность; б) ускоренную речь (речевой напор); в) ускорение темпа мышления (полет идей); г) переоценку собственной

личности; д) снижение потребности во сне; ж) повышенную отвлекаемость; з) чрезмерное стремление к деятельности, которое может иметь для больного отрицательные социальные последствия [13].

Длительность острого нелеченного маниакального эпизода обычно составляет 4—13 месяцев (иногда — несколько дней или несколько лет) [14].

Гипомания является менее выраженной формой маниакального состояния.

К проявлениям гипомании могут относиться:

- повышенная деловая активность (до определенной степени может быть продуктивной);
- усиленная восприимчивость к различным внешним факторам;
- неустойчивость возникающей аффективной симптоматики;
- изменение отношения к близким, друзьям и другим окружающим.

Некоторые специалисты [1] говорят о едином континууме маниакальных проявлений: от легких и умеренных изменений в познавательной сфере, восприятии и поведении при гипомании до наиболее тяжелых проявлений при выраженной мании, вплоть до делириозного расстройства сознания, возникающего при длительном существовании маниакального состояния. Carlson и Goodwin [15], описали различные стадии маниакального состояния и предложили дифференциально-диагностические критерии для каждой из них (табл. 1). Такой подход позволяет охарактеризовать тяжесть эпизода и подобрать соответственно этому необходимое лечение.

Таблица 1

Стадии маниакального состояния (по Carlson, Goodwin)

Стадия	Дифференциальный диагноз
1. Гипомания характеризуется: повышенной энергичностью и активностью, экстравертированностью, явлениями упрямства и повышенной настойчивости	Представление об идеальной норме Расстройства вследствие употребления психоактивных веществ Пограничное личностное расстройство Нарушение активности внимания Последствия соматических заболеваний
2. Мания характеризуется: эйфорическими проявлениями, неадекватной переоценкой собственной личности, возможностью развития параноидной симптоматики с повышенной раздражительностью, непродуктивной гиперактивностью	Шизофрения Расстройства вследствие употребления психоактивных веществ Нарушения обмена Нарушение активности внимания Последствия соматических заболеваний
3. Мания с психотическими признаками характеризуется: психомоторным возбуждением, выраженной параноидной или галлюцинаторно-бредовой симптоматикой с явлениями расстроенного сознания	Шизофрения Расстройства вследствие употребления психоактивных веществ Нарушения обмена Последствия соматических заболеваний

Согласно МКБ-10, маниакальные проявления, развивающиеся в рамках БР, в зависимости от степени своей выраженности и сочетанности с депрессивной симптоматикой, классифицируются следующим образом:

1. биполярное аффективное расстройство, текущий гипоманиакальный эпизод (F 31.0);
2. биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод мании без психотических симптомов (F 31.1);
3. биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод мании с психотическими симптомами (F 31.2);

4. биполярное аффективное расстройство, текущий смешанный эпизод (F 31.6).

Следует подчеркнуть, что если в первых трех случаях (F 31.0, F 31.1 и F 31.2) в диагнозе отражена степень выраженности маниакальной симптоматики, то в четвертом (F 31.6) — ее одновременное сосуществование с депрессивными проявлениями или же их быстрое чередование.

Некоторые авторы [17] предлагают более детальную классификацию вариантов проявления маниакальной и депрессивной симптоматики в рамках БР, с выделением 6 его типов (табл. 2).

**Классификация первичного биполярного расстройства  
(G. Klerman)**

Расстройство (тип)	Отличительные характеристики	DSM-IV диагностические категории
Биполярное I	Маниакальные и депрессивные состояния	Биполярное расстройство I
Биполярное II	Гипоманиакальные и депрессивные состояния	Биполярное расстройство II
Биполярное III	Циклотимические особенности личности	Циклотимия
Биполярное IV	Гипомания или маниакальное состояние, спровоцированные приемом антидепрессантов	Аффективное расстройство вызванное приемом психоактивных веществ
Биполярное V	Указания на биполярное расстройство в семейном анамнезе	Депрессивное расстройство
Биполярное VI	Маниакальные состояния без депрессии	Аффективное расстройство, БДУ

Терапия БР в основном базируется на фармакологических и биологических способах. При этом необходимо также проводить индивидуально подобранные социально-психологические реабилитационные мероприятия, значительно повышающие общую эффективность лечения.

Современная схема лечения БР предполагает использование следующих видов терапии:

- препаратов — стабилизаторов настроения (литий, вальпроаты, карбамазепин, а также ламотриджин и топиромат);
- антипсихотических препаратов;
- анксиолитических препаратов;
- антидепрессантов;
- различных комбинаций этих лекарственных препаратов;
- электросудорожной терапии;
- интенсивных социально-психологических терапевтических мероприятий (семейная терапия; групповая терапия; когнитивно-поведенческая терапия; различные реабилитационные программы).

Следует отметить, что в связи с успешностью разработки в последние годы новых антидепрессантов, антипсихотиков и других психотропных препаратов, фармакотерапия БР находится на этапе больших изменений.

После обнаружения в 1949 г. австралийским врачом J. Cade антиманиакальных свойств лития [18] в течение более чем 25 лет этот препарат был стандартным лекарственным средством в терапии БР, прежде всего — благодаря большому числу накопленных данных о его эффективности при поддерживающем и профилактическом лечении этого расстройства. Именно литий явился родоначальником нового класса фармпрепаратов — стабилизаторов настроения.

Терапевтическая эффективность лития для больных БР была установлена в пределах терапевтического диапазона уровня концентрации препарата в крови (как в смысле оптимальной терапевтической реакции, так и минимальных побочных явлений и токсических осложнений). Причем литий может использоваться как стабилизатор настроения при лечении больных БР и в маниакальной, и в депрессивной фазе БР. Его можно применять как в виде монотерапии, так и в виде дополнения к другим психотропным препаратам. Он эффективен и при лечении тера-

певтически резистентных больных с маниакальным состоянием в комбинации с вальпроатами или карбамазепином.

Однако у значительной части больных БР терапевтическая реакция на литий или отсутствует, или недостаточна. Причем у некоторых из них могут наблюдаться явления непереносимости его побочных свойств. По данным ряда авторов [1], около 75 % больных, принимающих это средство, испытывают побочные явления со стороны почек, желудочно-кишечной системы, тиреоидной системы и/или нервной системы.

Учитывая это обстоятельство, а также достаточно высокий уровень суицидов среди нелеченных или недостаточно леченных больных БР, по-прежнему актуальными являются дальнейший поиск и разработка других эффективных терапевтических средств, имеющих свойства стабилизаторов настроения.

Вальпроаты (ВПА) выступают единственными на сегодняшний день, кроме лития и ламотриджина, фармпрепаратами — стабилизаторами настроения, зарегистрированными в США, для лечения маниакальной фазы при БР. Эти препараты могут оказывать положительный эффект при лечении больных, устойчивых к терапии литием. Они противопоказаны больным с тяжелыми заболеваниями печени, в период беременности и при повышенной чувствительности к этому препарату. Частота формирования средней и выраженной терапевтической реакции у больных с БР на ВПА составляет около 56 % [1].

В настоящее время ВПА являются наиболее изученными и высокоэффективными препаратами — стабилизаторами настроения при лечении острого маниакального состояния, при необходимости заменяющими литий. Они также могут применяться на этапе поддерживающего и профилактического лечения. Однако в этом отношении, в отличие от лития, эти препараты менее изучены. Отмечено, что ВПА обладают благоприятным и относительно безопасным (в сравнении с другими препаратами) профилем побочных явлений. При комбинированном назначении ВПА с другими психотропными препаратами они не влияют на их метаболизм и уровень концентрации в крови [19]. Существуют отдельные сообщения о безопасности их применения у больных пожилого возраста.

Среди других препаратов, которые используются для лечения больных БР, находящихся в маниакальной фазе, следует выделить группу антипсихотиков. В нее входят как традиционные нейролептики (галоперидол, аминазин, клопиксол и др.), так и современные антипсихотические средства (рисперидон, оланзапин, кветиапин и др.). В последние годы в разных странах мира было проведено большое число клинических испытаний современных антипсихотиков с целью изучения возможности их безопасного и эффективного применения у больных БР в качестве стабилизаторов настроения.

В настоящее время при лечении больных БР более предпочтительным, с точки зрения минимизации побочных эффектов, является использование монотерапии тем или иным стабилизатором настроения. Однако в большинстве случаев для повышения эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий врачами применяется их комбинация как с некоторыми фармпрепаратами, так и с психосоциотерапевтическими воздействиями. Так, в 2000 г. в Европе монотерапия стабилизаторами настроения больным БР была применена только в 8 % случаев. В 75 % случаев они получали комбинированную фармакотерапию, которая включала в себя как собственно стабилизаторы настроения, так и антипсихотики и некоторые другие препараты. В 17 % случаев стабилизаторы настроения в их лечении не были использованы. Естественно, эффективность лечения больных, стабильность достигнутого улучшения состояния были разными. Поэтому дальнейший поиск более эффективных схем лечения больных БР продолжает оставаться актуальной задачей современной психиатрии.

Целью нашего исследования было изучение терапевтической эффективности препарата конвульсофин (дигидрат кальциевой соли вальпроевой кислоты) производства PLIVA в комплексной терапии больных с маниакальными проявлениями БР.

В исследование было включено 40 больных БР (14 мужчин, 26 женщин), имеющих разную степень выраженности маниакальной симптоматики (F 31.0—31.2). При этом пациенты с текущим эпизодом мании без психотических симптомов (F 31.1) составили большинство обследованных (24 чел.). Пациентов с гипоманиакальной симптоматикой (F 31.0) было 12 человек, а пациентов с психотическими проявлениями мании (F 31.2) — 4 человека. Больные со смешанной формой БР в исследование не включались. Возраст больных находился в диапазоне 18—62 года (средний — 32 года). Средняя продолжительность заболевания составила 12 лет. С целью объективизации оценки психического состояния больных БР нами, кроме клинко-психопатологического метода, в исследовании была использована шкала YMRS.

Все больные были разделены на 2 группы (в каждой по 20 чел.), которые были сопоставимы как по распространенности клинических форм БР, так и по возрастным, половым и другим характеристикам. Пациенты первой группы в качестве основного лечебного препарата получали рисперидон в дозе 2—6 мг/сут. Больным второй группы, кроме аналогичных доз рисперидона, в комплексную терапию был включен вальпроат конвульсофин в суточной дозе

600—1200 мг/сут. Доза обоих препаратов больным подбиралась индивидуально, в зависимости, прежде всего, от выраженности маниакальных проявлений и переносимости лечения.

Результаты сравнительного анализа динамики болезненных проявлений у двух групп пациентов с БР показали, что в первой группе снижение маниакальных проявлений достигало статистической достоверности в среднем на 15—20 день лечения. В то же время у пациентов второй группы, которые кроме рисперидона получали и конвульсофин, значительный терапевтический эффект отмечался уже на 8—12 день лечения. При этом на фоне постепенной нормализации настроения у больных происходило улучшение сна, снижение двигательного беспокойства и темпа речи, повышение продуктивности и целенаправленности деятельности, устойчивости внимания, коррекция завышенной самооценки, уменьшение конфликтности, редукция галлюцинаторно-бредовой симптоматики.

В большинстве случаев у больных БР имел место дозозависимый эффект терапии: чем более выраженными у них были маниакальные проявления, тем в больших дозах рисперидона и конвульсофина они нуждались. При этом степень эффективности терапии оценивалась по 3-балльной системе: высокая, умеренная и незначительная. В первой группе соответствующие показатели составили 40 %, 45 % и 15 %, во второй — 50 %, 45 % и 5 %. Следует также отметить, что у 15 % больных БР первой группы имела место так называемая инверсия фазы, когда маниакальная симптоматика у них сменялась депрессивной. У больных второй группы таких осложнений лечения не было. Каких-либо значимых побочных эффектов от проводимого лечения у больных обеих групп практически не отмечалось. Средняя продолжительность стационарного курса лечения у больных первой группы составила 68 дней, а у пациентов второй — 54 дня.

После выписки из стационара больным БР рекомендовалось продолжить лечение в амбулаторных условиях, как с целью стабилизации состояния, так и профилактики рецидива заболевания. При этом в первый месяц дозы препаратов обычно сохранялись прежними. В последующем их назначение зависело, с одной стороны, от состояния пациента, с другой — от его желания дальнейшего сотрудничества с лечащим врачом. Как показал анализ катamnестических данных, уровень комплаентности у второй группы больных был существенно выше (55 %), чем у первой (45 %). Соответственно, если в течение года у больных второй группы рецидивы заболевания наблюдались в 10 % случаев, то в первой группе они имели место в 20 % случаев.

Таким образом, как показало наше исследование, сочетанное назначение конвульсофина в дозе 600—1200 мг/сут. и рисперидона в дозе 2—6 мг/сут. высокоэффективно при лечении больных с маниакальной фазой БР. При этом у них достаточно быстро купируется маниакальная симптоматика, отсутствует тенденция к инверсии фазы, практически не наблюдаются побочных эффектов и осложнений, устанавливается комплаенс, уменьшается возможность рецидива заболевания.

**Список літератури**

1. Яничак Ф. Дж., Девис Дж. М., Прескорн Ш. Х., Айд Ф. Дж. Принципы и практика психофармакотерапии. — К.: Ника-Центр, 1999. — 728 с.
2. Weissman M., Boyd J. The epidemiology of affective disorders: rate and risk factor // *Psychiatry Update*. — 1983; 2; p. 406—426.
3. Медведев А. В., Курмышов А. Н. Биполярные и униполярные депрессии позднего возраста (сравнительное исследование) // *Журнал соц. и клин. психиатрия*. — 2001. — Т. 3. — С. 36—31.
4. Каплан Г. И., Сэдок Б. Дж. Клиническая психиатрия, М.: Медицина, 2002. — Т. 1 — 672 с.
5. Joyce P. R. Age of onset in bipolar affective disorder and misdiagnosis as schizophrenia // *Psychol. Med.* — 1984; 14; p. 145—149.
6. Бардштейн Л. М. Современные подходы к разграничению монополярной и биполярной депрессии // XIV съезд психиатров России. — М., 2005. — С. 96.
7. Киселев С. А., Сочнева З. Г. Закономерности начала течения и исходов основных психических заболеваний (статистическое исследование). — Рига: Зинатне, 1988. — 236 с.
8. Кутько І. І., Напрєєнко О. К., Козидубова В. М. Афективні розлади. В кн.: Психіатрія / За ред. проф. О. К. Напрєєнко. — К., 2001. — С. 353—371.
9. Паничева Е. В. Популяционное исследование периодических эндогенных психозов (демографические данные и сравнительная характеристика течения) // *Журнал невропатологии и психиатрии*. — 1982. — Т. 82, № 4. — С. 557—564.
10. Руководство по психиатрии: в 2-х т. / Под ред. А. С. Тиганова. — М.: Медицина, 1999. — Т. 1. — 712 с.
11. Solomon R. L., Rich C. L., Darko D. F. Antidepressant treatment and the occurrence of mania in bipolar patients admitted for depression // *J. Affect. Disord.* — 1990; 18; p. 253—257.
12. Altman E., Janicak P. G., Davis J. M. Mania, clinical manifestations and assessment. In: Howells J. G., ed. *Modern perspectives in the psychiatry of mood disorders*. — New York: Brunner/Mazel, 1989. — P. 292—302.
13. Tyrer S., Shopsin B. Symptoms and assessment of mania. In Paykel E. S. ed. *Handbook of affective disorders*. — New York: Guilford Press, 1982. — P. 2—23.
14. Goodwin F. K., Jamison K. R. *Manic-depressive illness*. — New York: Oxford University Press, 1990. — P. 138—140.
15. Carlson G. A., Goodwin F. K. The stages of mania: a longitudinal analysis of the manic episode // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1973; 28; p. 221.
16. Руководство по МКБ-10: Классификация психических и поведенческих расстройств (с глоссарием и исследовательскими диагностическими критериями) — К.: Сфера, 2000. — 464 с.
17. Klerman G. The classification of bipolar disorders // *Psychiatr. Ann.* — 1987; 17; p. 13—17.
18. Cade J. F. J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement // *Med. J. Aust.* — 1949, 36, s. 349—352.
19. Wassef A., Watson D. J., Morrison P., Bryant S., Flack J. Neuroleptic — valproic acid combination in treatment of psychotic symptoms: a three-case report // *J. Clin. Psychopharm.* — 1989, 9 (1), p. 45—48.

*Надійшла до редакції 26.09.2006 р.*

*V. S. Pidkorytov*

**Комплексна терапія маніакальної фази біполярного розладу**

*Інститут неврології, психіатрії та наркології  
АМН України (м. Харків)*

Сучасна терапія маніакальної фази біполярного розладу (БР) базується на застосуванні т. з. стабілізаторів настрою. Вони можуть призначатися як монотерапія, так і, частіше, разом з іншими фармпрепаратами. Було досліджено 40 пацієнтів з маніакальною фазою БР, що як базову терапію отримували 2—6 мг/добу рисперидону. При цьому 20 з них додатково була призначена терапія вальпроатом — конвульсофіном у дозі 600—1200 мг/добу. Ефективність лікування цієї групи пацієнтів за всіма показниками була суттєво вищою, ніж у хворих, що не отримували конвульсофін.

*V. S. Pidkorytov*

**Complex therapy of maniac phase of bipolar disorder**

*Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology  
of the AMS of Ukraine  
(Kharkiv)*

Modern therapy of maniac phase of bipolar disorder is based on using so called mood stabilizers. They are able to be prescribed like monotherapy and, more frequently, with other drugs. 40 patients with maniac phase of bipolar disorder were studied. As the base therapy 2—6 mg per day of risperidone were prescribed. Valproat — convulsofine in dosage 600—1200 mg per day was added to 20 patients. The efficacy of therapy of this group on all outcome measures was principally higher than at the patients that didn't receive.