

Вальпроаты: нетрадиционное применение в психиатрии

В.В.Калинин✉

ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России. 107076, Россия, Москва, ул. Потешная, д. 3

✉doct.kalinin@mail.ru

Данная обзорная работа знакомит с историей внедрения препаратов в неврологии и психиатрии. Традиционно вальпроаты являются препаратами 1-го выбора для лечения припадков при эпилепсии и профилактики и лечения биполярного аффективного расстройства. Тем не менее значение этих соединений при лечении других психопатологических состояний (органические психические расстройства, шизофрения, шизоаффективный психоз, посттравматическое стрессовое расстройство) тоже достаточно высоко.

Ключевые слова: вальпроаты, органические психические расстройства, шизофрения, шизоаффективный психоз, посттравматическое стрессовое расстройство.

Для цитирования: Калинин В.В. Вальпроаты: нетрадиционное применение в психиатрии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2017; 19 (3):

Valproates: nontraditional use in psychiatry

V.V.Kalinin✉

Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health Ministry of the Russian Federation. 107076, Russian Federation, Moscow, ul. Poteshnaia, d. 3

✉doct.kalinin@mail.ru

This review work describes the history of the introduction of these drugs in neurology and psychiatry. Traditionally valproates are the first choice drugs for the treatment of seizures in epilepsy and for the prevention and treatment of bipolar affective disorder. Nevertheless, the importance of these compounds in the treatment of other psychopathological conditions (organic mental disorders, schizophrenia, schizoaffective psychosis, posttraumatic stress disorder) is also quite high.

Key words: valproates, organic mental disorders, schizophrenia, schizoaffective psychosis, posttraumatic stress disorder.

For citation: Kalinin V.V. Valproates: nontraditional use in psychiatry. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2017; 19 (3):

Вальпроевая кислота и ее натриевая соль (вальпроаты) на протяжении последних 40 лет широко используются в практике психиатрии и неврологии не только для лечения различных типов припадков, но и ряда других психических расстройств. Сам по себе факт столь длительного применения препаратов во всем мире однозначно свидетельствует об их эффективности и надежности. Вальпроаты, несмотря на появление на фармацевтическом рынке в течение последних лет ряда новых антиэпилептических препаратов, остаются своего рода «золотым стандартом» в эпилептологии, выполняя функцию базисного препарата при лечении многих форм припадков.

Данная обзорная работа знакомит с историей внедрения препаратов в неврологии и психиатрии. Здесь следует подчеркнуть, что традиционно вальпроаты, как правило, являются препаратами 1-го выбора для лечения практически всех типов припадков при эпилепсии и для профилактики и лечения биполярного аффективного расстройства (БАР). Тем не менее значение этих соединений при лечении других психопатологических состояний тоже достаточно высоко и переоценить их невозможно.

История появления вальпроатов как антиконвульсантов берет свое начало в 1962 г. В частности, имеются указания на то, что Eumard и Meunier (1963 г.) применяли вальпроевую кислоту для растворения некоторых производных келлина, которые они испытывали с целью изучения у них противосудорожных свойств в так называемом пентилентетразоловом судорожном тесте. К удивлению исследователей, противосудорожными свойствами обладала и сама вальпроевая кислота (W.Löscher, 1999).

В последующем появились сообщения, что вальпроаты оказывают противосудорожное действие при моделировании в эксперименте судорожных состояний с помощью электрошока, стрихнина, пикротоксина и при аудиоген-

ных судорогах (W.Löscher, 1999). Исходя из этого был сделан вывод об универсальном противосудорожном действии вальпроата, и вскоре препарат был впервые испытан в клинических условиях на больных эпилепсией.

Первые результаты клинического противосудорожного эффекта вальпроата натрия были получены G.Carriz и соавт. (1964 г.), и в 1967 г. во Франции препарат был внедрен на фармацевтический рынок для лечения больных эпилепсией. В настоящее время он применяется более чем в 100 странах мира и справедливо сохраняет позицию «золотого стандарта» в лечении эпилепсии.

В последующем были обнаружены и психотропные свойства вальпроатов, направленные на нормализацию аффективных колебаний у больных маниакально-депрессивным психозом (Lambert и соавт., 1966; A.Marneros, 2004). Это позволило применять соединения вальпроевой кислоты в качестве стандартной терапии при лечении маниакально-депрессивного психоза, особенно маниакальных фаз (H.Emrich и соавт., 1981, 1985). Более того, анализ 16 неконтролируемых исследований с участием 633 больных с острой маниакальной симптоматикой, проведенный McElroy и соавт. (1992 г.), показал, что хороший эффект достигается в 63% случаев (A.Marneros, 2004). При этом терапевтический антиманиакальный эффект развивался не позднее 2 нед с момента начала терапии при достижении концентрации препарата в плазме не менее 50 мг/мл (A.Marneros, 2004).

Механизм действия вальпроатов заслуживает специального рассмотрения, поскольку это имеет значение для предсказания их эффективности в клинических условиях.

Принципиально, что вальпроаты показали эффективность в плане устранения практически всех типов припадков в клинических условиях, что априорно позволяет говорить о них как об антиконвульсантах широкого спектра действия.

Механизм действия и серотонинергические эффекты антиконвульсантов					
Антиконвульсант	Na+	Ca++	ГАМК-рецепторы	NMDA (глутаматергические рецепторы)	5-НТ (серотонин)
Фенobarбитал	-	-	+	-	-
Фенитоин	+	- (?)	-	-	-
Карбамазепин	+	-	-	-	+
Окскарбазепин	+	+	-	-	+ (?)
Вальпроаты	+	+	+	-	+
Топирамат	+	+	+	+	-
Габапентин	+	?	+	-	-
Тиагабин	-	-	+	-	-
Вигабатрин	-	-	+	-	-
Ламотриджин	+	+	-	+	+
Леветирацетам	-	+	-	-	-
Зонисамид	+	+	-	-	+
Фелбамат	+	?	+	++	-

Примечание. + – доказанный положительный эффект; - – отсутствие эффекта; ? – неизвестно; + (?) – предположительный эффект; - (?) – предположительное отсутствие эффекта. Таблица составлена по статье Löscher (1999 г.) и данным V.Kalinin (2007 г.).

Механизм действия вальпроатов включает несколько компонентов. Основные данные по этим закономерностям представлены в таблице.

Считается, что в основе собственно антиконвульсивного эффекта препаратов лежит способность предотвращать развитие повторных потенциалов действия в нейронах, что, в свою очередь, осуществляется за счет блокады вольтажзависимых натриевых каналов. Воздействие на ГАМКергическую систему лежит в основе как антиконвульсивного эффекта, так и определенных психотропных эффектов, связанных с устранением психомоторного возбуждения и наступлением седации, тогда как влияние на N-метил-D-аспаратат-рецепторы – NMDA (глутаматергическую систему) предопределяет стимулирующий и антидепрессивный эффекты (T.Ketter и соавт., 1999).

Данная схема носит весьма условный характер, но из нее вытекает, что механизм действия вальпроатов включает по меньшей мере 3 компонента.

Сопоставление старых и новых антиконвульсантов по механизму действия показывает, что принципиального различия между этими двумя генерациями препаратов нет. Вальпроаты относятся к старой генерации препаратов с противосудорожной активностью и согласно этой схеме разделяют общий механизм действия с таким препаратом, как габапентин, и приближаются по механизму действия к топирамату и фелбамату. Несмотря на это, вальпроаты принципиально отличаются от габапентина по эффективности в клинических условиях, поскольку в отличие от последнего оказывают эффект в отношении припадков практически любого типа. Топирамат, который по механизму действия несколько отличается от вальпроатов, по спектру противосудорожной активности приближает-

Равновесие достигнуто!

ВАЛЬПАРИН® ХР
ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА

ЛАМИТОР®
ЛАМОТРИДЖИН

ВАЛЬПАРИН® ХР, ЛАМИТОР® - ОСНОВА ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ БИПОЛЯРНЫХ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

ся в большей степени к вальпроатам, чем габапентин. Из этого следует, что представленные схемы механизма действия антиэпилептических препаратов не могут полностью объяснить всего клинического многообразия эффектов.

Влияние на ГАМКергическую систему является едва ли не основным в сложном механизме действия вальпроатов. При этом твердо установлено, что они повышают концентрацию g-аминоасляной кислоты (ГАМК) в клинически адекватных дозах, но функциональный смысл этого эффекта еще далек от понимания. Так, повышение уровня ГАМК при действии вальпроатов на пресинаптическом уровне может быть объяснено за счет 3 механизмов:

- а) тормозного влияния вальпроатов на распад ГАМК;
- б) усиления синтеза ГАМК;
- в) непрямого влияния вальпроатов на синтез и распад ГАМК.

Непрямое влияние вальпроатов на пресинаптический уровень ГАМК осуществляется за счет прямого потенцирования постсинаптических ГАМКергических функций. Это приводит по механизму обратной связи к торможению кругооборота ГАМК и тем самым к возрастанию концентрации ГАМК в нервных терминалах (W.Löschner, 1999).

Именно этому компоненту в механизме действия вальпроатов придается едва ли не основная роль в плане оказания своеобразного спектра психотропных эффектов, связанных с устранением психомоторного возбуждения (вне рамок эпилептических припадков) и наступления выраженной седации (Т.Ketter и соавт., 1999).

Влиянию антиконвульсантов на серотонинергическую систему при анализе их механизмов действия до недавнего времени уделялось гораздо меньше внимания. Тем не менее именно это позволяет объяснить определенную общность патогенеза эпилепсии и депрессий и специфику действия некоторых антиконвульсантов в плане влияния на депрессивную симптоматику.

При этом в экспериментальных условиях на животных было однозначно показано, что под влиянием вальпроатов возрастает содержание серотонина в экстрацеллюлярном пространстве (С.Biggs и соавт., 1992; Р.Whitton и соавт., 1985). Этому в поведенческом плане у животных соответствует возникающая дрожь, которая получила название "Wet dog shakes". Этот феномен рассматривается в эксперименте как аналог так называемого серотонинового синдрома (W.Löschner, 1999, 2002).

Основные данные по влиянию различных препаратов на депрессию, когнитивные нарушения и суицидальное поведение были установлены, обобщены и представлены нами ранее (V.Kalinin и соавт., 2005; V.Kalinin, 2005, 2007). Именно эта особенность механизма действия вальпроатов и позволяет их использовать по так называемым нетрадиционным показаниям в психиатрии, выходящим за рамки всех форм эпилепсии и БАР.

Наряду с этим следует иметь в виду, что вальпроаты оказывают влияние и на дофаминергическую (ДА) систему (J.Ichikawa и соавт., 1999; W.Löschner, 1999, 2002; R.Zimmer и соавт., 1980). Данный механизм не связан с собственно антиэпилептическим эффектом, но его связывают с наступлением антипсихотического эффекта вальпроатов (W.Löschner, 1999, 2002). В пользу этого говорит возрастание уровня гомованилиновой кислоты в ликворе больных шизофренией (J.Ichikawa и соавт., 1999; W.Löschner, 1999, 2002; R.Zimmer и соавт., 1980).

Клиническая эффективность вальпроатов

Основными показаниями для назначения препаратов являются практические все формы эпилепсии с многообразием семиотики припадков и БАР. Это, однако, выходит за рамки настоящей работы. Ниже будут рассмотрены другие

психопатологические и неврологические расстройства, при которых целесообразно их применение.

Органические психические расстройства представляют обширную группу расстройств и включают несколько относительно самостоятельных диагностических категорий (Т.Wetterling, 2002) Основные разновидности этих категорий согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра представлены ниже. Они включают:

1. Амнестический синдром.
2. Делирий.
3. Деменцию.
4. Органическое аффективное расстройство.
5. Органический галлюциноз.
6. Органическое бредовое или шизофреноформное расстройство.
7. Органическое кататоническое расстройство.
8. Органическое эмоционально-лабильное расстройство.
9. Легкие когнитивные нарушения.

Не останавливаясь подробно на дефинициях каждой категории, необходимо подчеркнуть, что роль вальпроатов особенно высока при терапии всего многообразия разновидностей, входящих в категорию органического аффективного расстройства. При этом наибольшую эффективность вальпроаты оказывают при лечении органического маниакального расстройства – F06.30 и органического биполярного расстройства – F06.31, несколько меньшую при лечении органических депрессий – F06.32 (R.Post, 1999; A.Marneros, 2004).

Тем не менее недооценивать роль вальпроатов при лечении больных с органической депрессией будет неверным (McElroy и соавт., 1988; R.Post, 1999; Puzynski и соавт., 1984). Здесь же следует подчеркнуть, что вальпроаты сами по себе не усугубляют депрессию, а способствуют снижению ее проявлений. Это касается и больных с суицидальными тенденциями. При этом имеется отрицательная корреляция между уровнем суточной дозы вальпроатов и суицидальными тенденциями (V.Kalinin и соавт., 2005; V.Kalinin, 2005, 2007). Это позволяет назначать вальпроаты больным с органической депрессией с суицидальной готовностью.

Состояния психомоторного возбуждения и агрессии часто встречаются в рамках органического аффективного и эмоционально-лабильного расстройства (Т.Wetterling, 2002) и достаточно хорошо реагируют на монотерапию вальпроатами в диапазоне доз от 500 до 2250 мг/сут.

Одна обзорная работа (J.Lindenmayer и соавт., 2000), обобщающая результаты 17 исследований, выполненных на материале 164 больных, показала, что примерно у 75% пациентов с симптоматикой агрессии удалось достигнуть по крайней мере не менее 50% редукции агрессии.

В данном контексте также заслуживает упоминания исследование S.Donovan и соавт. (2000 г.), в котором авторам удалось показать, что вальпроаты снижают уровень агрессивности и лабильность аффекта у больных подросткового возраста с симптоматикой выраженной агрессии и аффективной лабильностью, не удовлетворяющих критериям БАР.

Лобно-височная (фронтотемпоральная) деменция соответствует в классическом понимании болезни Пика и помимо грубых изменений личности и слабоумия характеризуется состояниями выраженного психомоторного возбуждения с импульсивностью и агрессией. Указывается, что в подобных случаях также целесообразно использовать вальпроаты (J.Niedermier и соавт., 1998; H.Förstl, 2005).

Поздняя дискинезия (ПД) относится к тяжелому осложнению, возникающему при длительной нейролептической терапии больных шизофренией преимущественно препаратами с выраженной ДА-блокирующей активностью. Данная патология характеризуется наличием выраженных не-

произвольных движений преимущественно в области головы и лица (С. Miller и соавт., 2000).

Обоснованием для назначения вальпроатов при этой патологии является факт тормозного влияния ГАМК на ДА-систему, чрезмерная активация которой рассматривается как основной механизм в возникновении непроизвольных движений при ПД (С. Miller и соавт., 2000).

Вальпроаты в дозе 900–2500 мг/сут оказывают терапевтический эффект при хорейформных гиперкинезах при ПД (М. Linnoila и соавт., 1976; С. Gualtieri, 1991; С. Miller и соавт., 2000). Интересно, что наиболее выраженный эффект при ПД вальпроаты оказывают при продолжающейся нейролептической терапии (N. Nair и соавт., 1980; A. Swann, 2002).

Некоторые авторы полагают, что вальпроаты могут оказывать эффект при лечении эндогенных депрессий, особенно протекающих с атипичной картиной (гиперсомния), и при лечении резидуальной депрессивной симптоматики при неполном эффекте традиционных антидепрессантов (R. Pies и соавт., 1989; L. Kemp, 1992; A. Swan, 2002).

В проспективном исследовании, выполненном с участием больных с большим депрессивным расстройством, показано, что большинство пациентов реагировали на вальпроаты (снижение суммарной оценки по шкале Гамильтона не менее 50%) через 4 нед терапии и 2/3 больных показали улучшение через 8 нед (L. Davis и соавт., 1996).

Тревожные расстройства, в частности паническое расстройство, также изучались в плане целесообразности применения вальпроатов. Так, в исследовании М. Vaetz и соавт. (1998 г.) вальпроаты также привели к значительному улучшению состояния у 10 из 13 больных с симптоматикой панического расстройства через 8 нед терапии. Доза препарата составила от 500 до 2250 мг/сут.

Имеются также указания на эффективность вальпроатов при лечении посттравматического стрессового расстройства (R. Clark и соавт., 1999; A. Swann, 2002).

Шизоаффективный психоз, или шизоаффективное расстройство (ШАР), по своим психопатологическим характеристикам примыкает к БАР. В этой связи правомерно ожидать хорошего терапевтического эффекта вальпроатов, тем более что диагноз ШАР отличается нестабильностью и может часто трансформироваться в диагноз БАР и диагноз так называемого острого переходящего психотического расстройства (A. Marneros, 2004).

В этой связи понятно, что вальпроаты оказывают положительный эффект при его терапии. Так, в работах А. Bogan и соавт. (2000 г.) и М. DelBello и соавт. (2000 г.) установлен положительный терапевтический эффект вальпроатов у 75% больных. С нашей точки зрения, эти данные говорят как о феноменологической, так и о патогенетической близости БАР и ШАР.

Шизофрения формально не является прямым показанием для назначения вальпроатов, как и антиконвульсантов вообще. Тем не менее с конца 1990-х годов стали появляться публикации о применении вальпроатов в качестве дополнительных назначений к нейролептической терапии у больных шизофренией. Здесь следует подчеркнуть преимущество вальпроатов перед карбамазепином в том смысле, что в отличие от последнего вальпроаты не снижают концентрацию нейролептических препаратов, применяемых для лечения шизофрении (A. Swann, 2002).

В этой связи следует указать на исследования А. Wassef и соавт. (2000, 2001 гг.) с участием больных шизофренией и принимающих терапию галоперидолом. Существенно, что дополнительное применение вальпроатов приводило к гораздо более выраженному улучшению психического состояния в отличие от назначения плацебо.

Представленные в настоящем обзоре данные показы-

вают терапевтические возможности вальпроатов, позволяющие достигнуть положительных результатов не только у больных эпилепсией и БАР, но и при других диагностических категориях. Эффективность этих соединений не всегда была доказана в условиях двойного слепого метода. Тем не менее при подтверждении их эффекта при терапии всех рассмотренных состояний в строгих условиях двойного слепого метода и рандомизации с плацебо практическая психиатрия обретет новые подходы к лечению рассмотренных расстройств.

Литература/References

- Abbott F, Anari M. *Chemistry and biotransformation. Valproate*. Ed. by W. Lösber, 1999; p. 47–75.
- Baetz M, Bowen RC. *Efficacy of divalproex sodium in patients with panic disorder and mood instability who have not responded to conventional therapy. Can J Psychiatry* 1998; 43: 73–7.
- Biggs CS, Pearce BR, Fowler LJ et al. *Regional effects of sodium valproate on extracellular concentrations of 5-hydroxytryptamine, dopamine, and their metabolites in the rat brain: an in vivo microdialysis study. J Neurochem* 1992; 59: 1702–8.
- Bogan AM, Brown ES, Suppes T. *Efficacy of divalproex therapy for schizoaffective disorder. J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 520–2.
- Bowden C, Brugger A, Swann A et al. *Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. JAMA* 1994; 271: 918–24.
- Calabrese J, Delucchi G. *Phenomenology of rapid cycling manic depression and its treatment with valproate. J Clin Psychiatry* 1989; 50: 30–4.
- Calabrese J, Woysville M, Kimmel S et al. *Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 280–3.
- Carraz G, Darbon M, Lebreton S et al. *Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique et de ses dérivés. Therapie* 1964; 19: 468–76.
- Clark RD, Canive JM, Calais LA et al. *Divalproex in posttraumatic stress disorder: an open-label clinical trial. J Trauma Stress* 1999; 12: 395–401.
- Davis LL, Kabel D, Patel D et al. *Valproate as an antidepressant in major depressive disorder. Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 647–52.
- DelBello MP, Lopez-Larson MP, Getz GE et al. *Treatment of schizoaffective disorder with divalproex sodium. Schizophr Res* 2000; 46: 77–9.
- Donovan SJ, Susser ES, Nunes EV et al. *Divalproex treatment of disruptive adolescents: a report of 10 cases. J Clin Psychiatry* 1997; 58: 12–5.
- Emrich H, von Zerssen D, Kissling W et al. *Effect of sodium valproate in mania. The GABA hypothesis of affective disorders. Arch Psychiatr Nervenkr* 1980; Bd. 229: 1–16.
- Förstl H. *Neurodegenerative und verwandte Erkrankungen. Frontal-lirn. Funktionen und Erkrankungen. 2 Auflage. Berlin: Springer Medizin Verlag, 2005; s. 144–75.*
- Fountain N, Dreifuss F. *The future of valproate. Valproate. Ed. by W. Lösber, 1999; p. 265–76.*
- Gualtieri CT. *Neuropsychiatry and behavioral pharmacology. Berlin: Springer-Verlag, 1991.*
- Hirsch E, Schmitz B, Carreño M. *Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. Acta Neurologica Scand* 2003; 108 (Suppl. 180): 23–32.
- Hollander E, Allen A, Lopez RP et al. *A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. J Clin Psychiatry* 2001; 62: 199–203.
- Hooper W, Franklin M, Glue P et al. *Effect of felbamate on valproic acid disposition in healthy volunteers: inhibition of b-oxidation. Epilepsia* 1996; 37: 91–7.
- Icbikawa J, Meltzer HY. *Valproate and carbamazepine increase prefrontal dopamine release by 5-HT1A receptor activation. Eur J Pharmacol* 1999; 380: R1–R3.
- Janz D. *"Auchwach"-epilepsien (als Ausdruck einer den "nacht"*

- oder "schlaf"-epilepsien gegenuberstehenden verlaufsform epileptischer erkrankungen. *Arch Psychiat Nervenkr* 1953; Bd. 191: 73–98.
22. Kalinin VV. Suicidality and antiepileptic drugs. Is there a link? *Drug Safety* 2007; 30 (2): 123–42.
 23. Kalinin V, Polyanskiy D. Gender differences in risk factors of suicidal behavior in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 6 (3): 424–9.
 24. Kalinin V, Polyanskiy D. Gender and suicidality prediction in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 7 (4): 657–63.
 25. Kavoussi RJ, Coccaro EF. Divalproex sodium for impulsive aggressive behavior in patients with personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 676–80.
 26. Keck P, Taylor V, Tugrul K et al. Valproate treatment of panic disorders and lactate-induced panic attacks. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 542–6.
 27. Kemp LI. Sodium valproate as an antidepressant. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 121–3.
 28. Ketter T, Post R, Theodore W. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999; 53 (Suppl. 2): S53–S67.
 29. Lindenmayer JP, Kotsaftis A. Use of sodium valproate in violent and aggressive behaviors: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 123–8.
 30. Linnoila M, Viukari M, Hietala O. Effect of sodium valproate on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1976; 129: 114–9.
 31. Lösber W. Pharmacological effects and mechanisms of action. Valproate. Ed. by W Lösber. Basel: Birkhäuser Verlag, 1999; p. 7–45.
 32. Lösber W. The discovery of valproate. Valproate. Ed. by W Lösber, 1999; p. 1–3.
 33. Lösber W. Valproic acid. Mechanisms of action. In: *Antiepileptic Drugs, fifth edition* Ed. by R Levy, R Mattson, B Meldrum, E Perucca. Philadelphia: LWW, 2002; p. 767–79.
 34. Marneros A. Das Neue Handbuch der Bipolaren und Depressiven Erkrankungen. Georg Thieme Verlag 2004; 781.
 35. Meunier H, Carraz G, Meunier Y et al. Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique. 1er memoire: Propriétés antiepileptiques. *Therapie* 1963; 18: 435–8.
 36. Miller CH, Fleischhacker WW. Neurologische Neuroleptika-Nebenwirkungen. *Klinische Neuro-Psychiatrie. Neurologie psychischer Störungen Psychiatrie neurologischer Erkrankungen*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2000; S. 449–78.
 37. Nair NP, Lal S, Schwartz G et al. Effect of sodium valproate and baclofen in tardive dyskinesia: clinical and neuroendocrine studies. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1980; 24: 437–41.
 38. Niedermier JA, Nasrallah HA. Clinical correlates of response to valproate in geriatric inpatients. *Ann Clin Psychiatry* 1998; 10: 165–8.
 39. Pies R, Adler DA, Ebbert BL. Sleep disorders and depression with atypical features: response to valproate. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 352–7.
 40. Post R. Valproate use in psychiatry: a focus on bipolar illness. Valproate. Ed. by W Lösber, 1999; p. 167–201.
 41. Schmidt D. Adverse effects and interactions with other drugs. Valproate. Ed. by W Lösber, 1999; p. 224–64.
 42. Swann AC. Valproic acid. Clinical efficacy and use in psychiatric disorders. In: *Antiepileptic Drugs, 5th edition*. Ed. by R Levy, R Mattson, B Meldrum, E Perucca. Philadelphia: LWW, 2002; p. 828–36.
 43. Wassef AA, Dott SG, Harris A et al. Randomized, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment acute exacerbations of chronic schizobrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 357–61.
 44. Wassef AA, Hafiz NG, Hampton D et al. Divalproex sodium augmentation of haloperidol in hospitalized patients with schizobrenia: clinical and economic implications. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 21–6.
 45. Wetterling T. Organische psychische Störungen. Hirnorganische Psychosynrome. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 2002.
 46. Whitton PS, Oreskovic D, Jernej B et al. Effect of valproic acid on 5-hydroxytryptamine turnover in mouse brain. *J Pharm Pharmacol* 1985; 37: 199–200.
 47. Winsberg M, Degolia S, Strong C et al. Divalproex in medication naive bipolar II depression. *APA New Research Program and Abstracts* 1997; Abstr. NR113: 97.
 48. Yuen A, Land G, Weatherley B et al. Sodium valproate acutely inhibits lamotrigene metabolism. *Brit J Clin Pharmacol* 1992; 33: 511–3.
 49. Zimmer R, Teelken AW, Gündürewa M et al. Effect of sodium valproate on CSF GABA, cAMP, cGMP and homovanillic acid levels in men. *Brain Res Bull* 1980; 5 (Suppl. 2): 585–8.

Сведения об авторе

Калинин Владимир Вениаминович – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ МНИИП. E-mail: doct.kalinin@mail.ru