

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2014 Том 6 №3



Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов  
и изданий ВАК

# ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Липатова Л.В., Сивакова Н.А.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

О том, что больным эпилепсией (БЭ) свойственны особые черты характера, писал в медицинских трактатах Гиппократ еще за 400 лет до н.э. Клиническое описание «эпилептической личности» было сделано Falret, B. Morel., P. Samt во второй половине XIX в. По мнению известного психиатра В.П. Сербского (1887), расстройства настроения являются характерными признаками «психической эпилепсии». Н.В. Каннабих (1938) так представлял патогенез изменений личности при эпилепсии: «эпилептический процесс оказывает особое влияние на личность больного, постепенно изменяя ее здоровое ядро и приводя ее к тому болезненному состоянию, складу и выражению, которое представляется хроническим и известно под названием эпилептического характера». С.А. Громов (2008) предложил эволюционно-патогенетическую концепцию изменений личности при эпилепсии, в основу которой положено три критерия: анатомо-физиологические механизмы развития эпилептизации мозга, эволюция (филогенез) развития поведенческих реакций человека и млекопитающих и конституциональные особенности личности (типы высшей нервной деятельности в трактовке И.П. Павлова).

Согласно классификации МКБ-10 выделяют следующие виды непсихотических психических расстройств (НПР) при эпилепсии: F 06.362 – непсихотическое депрессивное расстройство в связи с эпилепсией; F 06.352 – непсихотическое биполярное расстройство; F 06.372 – смешанное аффективное органическое непсихотическое расстройство; F 06.42 – органическое тревожное расстройство в связи с эпилепсией; F06.62 – эмоционально-лабильное расстройство; F06.72 – легкое когнитивное расстройство.

Среди психических нарушений непсихотического уровня, сопутствующих эпилепсии, наиболее часто встречаются депрессивные и тревожные расстройства. Эпилепсия и аффективные расстройства являются коморбидными заболеваниями, что обусловле-

но наличием общих патогенетических механизмов их развития. У пациентов с височной формой эпилепсии они занимают первое место и оказывают существенное влияние на психоэмоциональное состояние больных (Mazarati A. и соавт., 2006). Наличие депрессии снижает качество жизни в большей степени, чем частота и тяжесть эпилептических приступов (Gilliam F. и соавт., 2004). Депрессия уносит жизни около 1 млн человек ежегодно из-за совершенного суицида, причем, на один заверченный суицид приходится 20 незавершенных (Kessler R.C. с соавт., 2004). Частота суицида при сочетании депрессии и эпилепсии в 5-10 раз выше, чем в общей популяции. Этот показатель в 5 раз выше (возрастает до 25 раз) у больных парциальной височной эпилепсией (Blumer D. и соавт. 2002). Суицид имеет наибольший стандартизованный индекс смертности среди всех летальных случаев больных эпилепсией (Gilliam F. и соавт., 2004).

Возникновение НПР при эпилепсии может быть обусловлено как особенностями течения самого заболевания (формой эпилепсии, фармакорезистентностью, прогрессивностью патологического процесса), так и ятрогенными причинами. К последним следует отнести класс применяемых антиэпилептических препаратов (АЭП), механизм действия, дозу, темп титрования применяемых АЭП, межлекарственные взаимодействия, индивидуальную чувствительность и побочные эффекты терапии АЭП.

Следует отметить, что АЭП могут оказывать различные психотропные эффекты на БЭ: негативные и позитивные (нормотимические). В плацебо-контролируемых исследованиях были установлены следующие позитивные психотропные эффекты АЭП: ламиктал достоверно эффективен при депрессии; карбамазепин, окскарбазепин, вальпроаты – при мании; карбамазепин, вальпроаты, ламотриджин – при биполярно-аффективных расстройствах; прегабалин и габапентин – при тревожных расстройствах (Bettina Schmitz, 2006).

Эти эффекты объяснимы с позиций теории Ketter T.A. (1999) и соавт., которые разделили АЭП – модуляторы настроения – на два класса:

1. Оказывающие деактивирующее действие вследствие потенциации ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты). Эти препараты могут вызывать усталость, когнитивное замедление, увеличение веса, потенциально обладают депрессогенным, анксиолитическим и антимикийным эффектами. В частности, фенобарбитал, клобазам, клоназепам, тиагабин, вигабатрин, примидон (и его метаболит фенобарбитал), вальпроевая кислота, фелбамат, ламотриджин, топирамат, и зонисамид усиливают ГАМК-ергическую трансмиссию путем модуляции ГАМКА-рецептора или посредством повышения уровня ГАМК в синаптической щели (Porter R.J., Dhir A., Macdonald R.L., Rogawski M.A., 2012). Дисфункция ГАМК-ергических синапсов может быть причиной развития агрессивного поведения и шизофрении (Comai S., Tau M., Gobbi G., 2012). ГАМК-ергические препараты оказывают позитивный эффект на пациентов с бессонницей, ажитацией, тревогой, снижением веса; негативный – на больных с сонливостью (усиливается седация), вялостью, апатией, депрессией, снижением когнитивных функций, увеличением веса.

2. Оказывающие «активирующие» эффекты за счет антиглутаматергического действия: имеют потенциально анксиогенный и антидепрессивный эффект, могут вызвать активизацию, возбуждение пациента, снижение массы тела. Антагонистами ионотропных глутаматных рецепторов типа AMPA (Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)/каинатного рецептора, ответственного за быстрое возбуждение нейрона, являются фенобарбитал, ламиктал, перампанел и топирамат. Кроме того, карбамазепин, вальпроевая кислота, ламиктал, окскарбазепин и фелбамат ингибируют NMDA (N-methyl-D-aspartate)-рецепторы, ответственные за медленный компонент возбуждения нейрона, процессы памяти и нейропластичности (Porter R.J., Dhir A., Macdonald R.L., Rogawski M.A., 2012). В настоящее время существуют представления о том, что аберрантная регуляция глутаматергических синапсов может лежать в основе шизофрении и, возможно, нарушений настроения (Coyle J.T., Basu A., Benneyworth M. и соавт., 2012). В исследовании Altamura C.A. и соавт. (1993) было показано, что уровень глутамата в плазме крови у больных с большой депрессией и биполярными расстройствами был выше, чем у контрольной группы здоровых.

Кроме нейромедиаторной существуют другие теории, объясняющей психотропные эффекты АЭП, основанные на воздействии АЭП на вольтажзависимые каналы нейрональных мембран.

В ряде исследований было показано, что гомеостаз  $Ca^{2+}$  важен для настроения и поведения. Некото-

рые генетически детерминированные варианты строения вольтажзависимых  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа ассоциированы с повышенным риском биполярно-аффективных расстройств, депрессии и шизофрении, кроме того, они могут быть ответственны за поведенческие нежелательные явления (Bhat S., Dao D.T., Terrillion C.E. и соавт., 2012). К АЭП – блокаторам низковольтажных  $Ca^{2+}$ -каналов T-типа, имеющих значение для возникновения абсансов, относятся этосуксимид, вальпроевая кислота, ламотриджин и зонисамид. Карбамазепин, фенобарбитал, фелбамат, габапентин, ламиктал, леветирацетам, окскарбамазепин, прегабалин, топирамат, зонисамид, и, вероятно, фенитоин блокируют высокоамплитудные вольтажзависимые  $Ca^{2+}$ -каналы (L-, R-, P/Q-, and N-типа), которые ответственны за облегчение нейротрансмиттерной передачи (Porter R.J., Dhir A., Macdonald R.L., Rogawski M.A., 2012). В нескольких экспериментальных моделях было установлено, что  $Ca^{2+}$ -блокаторы вольтажзависимых каналов обладают антидепрессивной активностью, а некоторые антидепрессанты по своему механизму действия являются ингибиторами активности каналов  $Ca^{2+}$  (Galeotti N., Bartolini A., Ghelardini C., 2006; Kim H.J., Kim T.H., Choi S.J., и соавт. 2013).

Существует ряд доказательств о влиянии транспорта ионов  $Na^+$  и гомеостаза  $Na^+$  на поведение и настроение. В ряде исследований было показано, что для пациентов с аффективными нарушениями характерно наличие высокого уровня  $Na^+$  в плазме крови, а диета с низким содержанием  $Na^+$  оказывает позитивный эффект на настроение (Ramsey T.A., Frazer A., Mendels J., 1979; Torres S.J., Nowson C.A., Worsley A., 2008). Кроме того, большинство препаратов-стабилизаторов настроения с антидепрессивными свойствами имеют механизм действия, связанный с блокадой  $Na^+$ -каналов (El-Mallakh R.S., Huff M.O., 2001).

Ряд авторов отдает предпочтение применению АЭП с множественным механизмом действия, чем лечению несколькими АЭП с различными механизмами действия. Преимущества заключаются в более легком титровании дозы, снижении потенциала для фармакодинамической толерантности и вероятности межлекарственного взаимодействия (White S., 1997). Один АЭП с мультимодальным механизмом действия может быть эффективен при коморбидных заболеваниях у БЭ: депрессии, тревоге, мигрени, биполярных расстройствах, боли и других заболеваниях ЦНС (Jim Thigpen, Pharm D., Stacy E. Miller, Brooks V. Pond, 2013).

При выборе АЭП следует учитывать описанные психотропные эффекты для того, чтобы избежать усиления существующих поведенческих и аффективных нарушений и добиться достижения позитивного поведенческого действия.