

# Расстройства психики при эпилепсии

## Сообщение II

В.А. Карлов

Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва

*В статье представлен анализ разнообразных хронических расстройств психики при эпилепсии — характерных изменений личности, агрессии, нарушений когнитивных функций. Дана оценка соответствующих факторов риска и механизмов возникновения хронических психических расстройств при различных клинических вариантах эпилепсии. Обобщен собственный большой опыт автора и данные литературы, касающиеся ургентной терапии острых психотических проявлений и тяжелых депрессивных расстройств у больных эпилепсией. Подробно рассмотрены психические синдромы, имеющие причинно-следственную связь с проведением медикаментозной терапии эпилепсии и назначением конкретных антиэпилептических препаратов.*

**Ключевые слова:** эпилепсия, расстройства психики, ургентная терапия, противоэпилептические препараты.

### 1. Изменения личности

**С** практической точки зрения наиболее удобно разделить изменения психики при эпилепсии на пароксизмальные, периодические и хронические [9]. Главными из хронических являются *изменения личности*.

Изменения личности при эпилепсии были детально изучены классиками-психиатрами, в частности, Э. Крепелиным. Он был сторонником этиологической специфичности психопатологии и в связи с этим поддерживал концепцию специфических для эпилепсии изменений личности, но в то же время включал в эпилептическое помешательство широкий регистр расстройств — немотивированную агрессию, сутяжничество, депрессию и др. Известна дискуссия Э. Крепелина и Л. Крафт-Эбинга. Последний отрицал концепцию этиологического толкования специфических психопатологических изменений личности и предложил конституционально-логическую концепцию, согласно которой эпилептическое помешательство выявляет скрытые конституциональные изменения, свойственные данной личности. Как не вспомнить в этой связи «величайшего учителя человечества» (слова лауреата Нобелевской премии П. Капицы) Зигмунда Фрейда с его концепцией бессознательного.

Важнейшим методологическим направлением изучения психопатологии стала идентификация мозговых структур, ответственных за нарушение тех или иных психических функций, т.е. клинико-морфологическое направление. Блестящими примерами здесь являются открытия Джессона, связавшего пароксизмы «dream states» с поражением крючка гиппокампа, работы А.С. Шмарьяна и М.О. Гуревича, описавших интерпариетальный синдром, исследования Папеца, идентифицировавшего ответственные за эмоции церебральные структуры и т.д. Нетрудно видеть: большинство этих открытий были сделаны именно на модели эпилепсии, и они, таким образом, имеют к психопатологии эпилепсии самое непосредственное отношение. Сложнее обстоят дела с расстройствами таких «общих» функций

мозга, как сознание и мышление. Здесь существенным вкладом в проблему стало изучение функционального значения неспецифических структур мозга, так же, как концепция нервной сети и эпилептического мозга.

Что касается характерных изменений личности при эпилепсии, то высказываются суждения, что эти расстройства были не вполне оправданно возведены классиками эпилептологии в абсолют: они наблюдались у тяжелых больных эпилепсией, годами находившихся в психиатрических клиниках и постоянно принимавших большие дозы фенобарбитала. Сегодня установлено значение многих факторов в происхождении расстройств психики при эпилепсии. С.А. Громов с соавторами [4] перечисляют следующие гипотезы: конституциональную, органическую, лекарственную, психогенную. На самом деле имеется вклад всех этих составляющих, не подлежит сомнению также роль формы эпилепсии и прогрессивности эпилептического процесса.

В литературе отсутствуют репрезентативные популяционные исследования частоты хронических изменений личности при эпилепсии. Так, среди наблюдаемых нами больных эпилепсией доля пациентов с эпилептической деменцией не превышает 7%. Однако, по данным Б.А. Казаковцева [6], она составляет 51,8%! Такие различия связаны с разным контингентом больных эпилепсией, обращающихся к неврологу, попадающих в неврологический стационар, состоящих на учете в психиатрических диспансерах и госпитализируемых в психиатрические больницы. Эти цифры, несомненно, зависят также от типа припадков, их частоты, приуроченности к циркадному ритму и других факторов. Отдельную проблему составляют интеллектуальные и поведенческие нарушения у детей, связанные с персистированием эпилептических разрядов — вплоть до «электрического эпилептического статуса».

Следует помнить, что у больных эпилепсией наблюдаются не только эмоциональные падения, но и взлеты. Возможно, именно эмоциональный взлет у ряда одаренных больных эпилепсией обеспечивал творческую энергию, позво-

лившую создавать великие творения. Примерами могут служить знаменитый фараон Эхнатон (Эхнаот), совершивший солнцепоклоннический переворот, писатель Ф.И. Достоевский, художник Винсент Ван Гог, пророк Магомед и другие.

Во многих случаях, несмотря на патологическую обстоятельность мышления, речи, действий, тугоподвижность и вязкость, снижение кругозора и уровня обобщений, сосредоточение интересов «вокруг себя», в целом уровень интеллекта при эпилепсии может оставаться достаточно высоким и пациент способен успешно выполнять профессиональную деятельность.

Конечно же, указанные нарушения психики затрудняют использование имеющегося опыта и знаний и тем более препятствуют их накоплению, ограничивают возможности пациента в интеллектуальной и социальной сферах и в конечном итоге могут приводить к развитию эпилептического слабоумия. В то же время в исследованиях школы Янца, начатых еще в 1950-х годах XX в. [71] и продолженных в последующие 50 лет [70–73], показана зависимость изменений психики от формы эпилепсии (идиопатическая, симптоматическая, эпилепсия сна, эпилепсия пробуждения и т.д.), причем, спектр возможных нарушений весьма широк: от сохранности «живого ума» в сочетании с впечатлительностью, сниженной самооценкой, неуверенностью при первично генерализованной эпилепсии до тяжелых изменений при височной эпилепсии. Один из вариантов последних – синдром Waxman–Gerschwind: эмоциональное напряжение, повышенная ранимость, падение сексуальной активности и гиперграфия как интруктальный поведенческий синдром [135].

В настоящее время признано, что подобные изменения психики, как правило, связаны с лимбической эпилепсией. Однако на этом фоне ярким контрастом могут быть состояния форсированного мышления. Можно полностью поддержать мнение А.С. Петрухина [17], который полагает, что благодаря форсированному мышлению возникают неожиданные ассоциации, оперирование глобальными категориями, прилив интеллектуальной энергии.

Каков же механизм изменений личности у больных эпилепсией в аспекте онтогенеза? При рассмотрении вопроса целесообразно начать с типичного паттерна имеющихся изменений. Подобно тому, как в случаях паркинсонизма экстрапирамидный дефект лишает больного индивидуальных черт моторики, делая всех больных паркинсонизмом похожими друг на друга, так и при хронической прогрессивной эпилепсии формируется совершенно определенный тип изменений личности больного. При этом также в значительной степени утрачиваются индивидуальные особенности характера и развивается свойственный только этому заболеванию психический облик больного. Главные черты последнего могут быть сведены к двум основополагающим проявлениям: с одной стороны, патологическая обстоятельность, тугоподвижность мышления, а с другой – амбивалентность, биполярность эффективных проявлений. Удивительно, что в одном человеке уживаются такие, казалось бы, противоположные качества, как: вежливость, доведенная до степени слащавости, и грубость, доходящая до вспышек злобного аффекта; жалость, возведенная в степень сентиментальности, и бессмысленная жестокость; скромность, утрированная до самоуничтожения, и необуз-

данное самомнение. Не менее демонстративны резонерство, графетность и стереотипность речи, трудная переключаемость, невозможность выделения главного, излишняя детализация. Характерны такие проявления, как сверхпунктуальность, педантизм, формализм.

В настоящей статье мы остановимся только на механизмах изменений личности при хронической прогрессивной эпилепсии. К ним можно отнести: лежащее в основе заболевания органическое поражение головного мозга; навязывание нейронам специфического эпилептического нейрофизиологического паттерна; реактивные изменения в ответ на шоковый диагноз эпилепсии и социальные последствия этого заболевания; неблагоприятное влияние антиэпилептических препаратов (АЭП). Роль этих механизмов неоднозначна. Так, развитие генерализованной эпилептической дизритмии клинически проявляется картиной *эпилептической энцефалопатии* в современном понимании этого термина. Ключевые особенности этой энцефалопатии (а именно, в том варианте, когда эпилептические припадки отсутствуют и имеющиеся расстройства можно полностью отнести к последствиям влияния на мозг эпилептиформной активности): развитие в детском возрасте (3–7 лет), задержка психического развития, речевые нарушения (афазия, мутизм, аутизм и др.), широкий диапазон поведенческих расстройств. Очевидно, что данные нарушения имеют иную качественную характеристику, нежели общепринятые черты так называемой эпилептической личности. Это же следует сказать и о расстройствах, являющихся следствием воздействия на личность больного самого диагноза эпилепсии с неблагоприятными, а иногда катастрофическими для него социальными последствиями, что накладывает отпечаток на его жизнь и проявляется в основном симптомами депрессивного и тревожного ряда.

Таким образом, можно полагать, что в развитии характерного паттерна хронических расстройств личности при эпилепсии определяющими являются два основополагающих и взаимосвязанных момента: сами припадки с их повреждающим действием на мозг и находящиеся в основе эпилепсии органические церебральные поражения. Действительно, характерные изменения психики наблюдаются в основном при симптоматической, и в особенности мезиальной височной, эпилепсии, в основе которых лежат органические поражения (в последнем случае – поражение структур лимбической системы, имеющей непосредственное отношение к памяти, эмоциям, вегетативной регуляции). Широкое внедрение в последнее десятилетие методов функциональной нейровизуализации подтвердило установленные еще классическими неврологами факты прогрессирующих сосудисто-гипоксических изменений в эпилептическом очаге. Так, безусловное подтверждение получила концепция превышения метаболического спроса над предложением в эпилептическом очаге и, как следствие этого, прогрессивности имеющихся сосудистогипоксических изменений: с помощью методов функциональной нейровизуализации было показано развитие гиперметаболизма в момент припадка и гипометаболизма в межприступном периоде, причем, не только в очаге регистрации эпилептиформной активности, но и за его пределами.

В связи с представленными соображениями важную роль могут играть характер и частота припадков. Предпринятый нами анализ [8] подтвердил наличие корреляции между, с

одной стороны, частотой генерализованных судорожных припадков и длительностью заболевания эпилепсией и, с другой стороны, степенью выраженности ригидности и чрезмерной обстоятельности мышления. Следует добавить, что сами по себе генерализованные судорожные приступы вызывают крайнее напряжение гомеостаза, в результате чего компенсаторные возможности церебральных гомеостатических механизмов могут уменьшаться.

А теперь вернемся к нейрофизиологии. Поскольку, как уже отмечалось, генерализованная эпилептическая дизритмия проявляется иной клинической картиной, нежели хронические изменения личности, значимость характерного для эпилепсии паттерна функционирования эпилептического нейрона в механизме изменений личности при эпилепсии может быть поставлена под сомнение. Подчеркнем: лишь поставлена под сомнение, но не более. Следует отметить, что высокоамплитудная эпилептическая дизритмия и указанные выше ее клинические проявления характерны для детского возраста (т.е. для определенного периода онтогенеза), а у детей с возраст-зависимой эпилепсией имеют место характерные клинко-электрографические паттерны припадков [10]. Все это дает основание не исключать, а, наоборот, учитывать значение нейрофизиологического паттерна эпилептического нейрона, перекодирующего информацию специфическим электрическим образом. Однако клинические последствия этого в значительной степени зависят от стадии онтогенеза и могут иметь широкий диапазон как пароксизмальных эпилептических проявлений, так и непароксизмальных (хронических) – от свойственной детям эпилептической энцефалопатии до характерных изменений личности в более старшем возрасте.

## 2. Агрессия при эпилепсии

Образ больного эпилепсией в представлении населения, а нередко и врачей, включает в себя, в частности, высокую вероятность агрессивного поведения. Действительно, полярность аффектов и их взрывной характер, казалось бы, предрасполагают к агрессии, тем более что подобные случаи известны. Однако в действительности нет современных репрезентативных исследований, однозначно подтверждающих превалирование агрессии у больных эпилепсией. Агрессия называется в числе психических расстройств иктального, интериктального и постиктального периодов. В то же время, как справедливо подчеркивает Р. Fenwick [53], установление частоты агрессии при эпилепсии затруднено прежде всего в связи с методологическими трудностями. Так, частота агрессии у госпитальных больных существенно отличается от данных, полученных на материалах обследования поликлинических пациентов. Репрезентативные популяционные данные скудны. Сведения ряда авторов, сравнивших результаты исследования госпитального и внегоспитального контингентов, показывают, что в больничных условиях случаи агрессии редки. Так, например, в одном из репрезентативных исследований с применением видео-ЭЭГ мониторинга агрессия была отмечена всего лишь у 19 из 5400 больных [42].

Однако эти данные относятся к иктальной агрессии. Если же принимать во внимание и интериктальную агрессию, то, по данным различных эпилептологических центров, она встречается значительно чаще, но конкретные цифры сильно варьируют. Очевидно, разброс связан с особенно-

стями анализируемых контингентов больных и, возможно, методическими различиями. Так, необычно высокие цифры в работе Н. Gastaut с сотрудниками [58] были получены на материале височной эпилепсии и относились к «пароксизмальному гневу». Значение височной эпилепсии показано и в других исследованиях. Авторы, указывающие на роль височной доли в агрессии при эпилепсии, подчеркивают также значение левополушарных поражений, что показано главным образом при обследовании тяжелых больных эпилепсией, госпитализированных для хирургического лечения [51]. Однако даже при височной эпилепсии факторами, способствующими агрессии, являются билатеральные, глубокие или более диффузные церебральные поражения. Указывается также на более частое проявление ее среди лиц мужского пола, преобладание психической заболеваемости и психосоциальных проблем в детстве [92]. Заслуживает отдельного упоминания публикация J.L. Herzberg и Р. Fenwick [68], где в качестве причинных факторов агрессии называются поведенческие нарушения в детском возрасте. В прошлые годы этот фактор, видимо, заслуживал только упоминания, однако в настоящее время в связи с разработкой проблемы эпилептических энцефалопатий он может приобретать весомую значимость.

В целом признается этиологическая многофакторность агрессии при эпилепсии, причем, социо-экономические факторы могут иметь существенное, если не главное значение. Многие авторы подчеркивают, что пациенты, совершающие агрессию, чаще происходят из более низких социально-экономических групп с более высоким уровнем перинатальной заболеваемости, инфекций и травм, у них более часты случаи насилия в семье. Типичный портрет такого пациента: это чаще мужчина около 40 лет с изменениями в ЭЭГ, мягкой неврологической симптоматикой и когнитивными нарушениями.

Агрессивные эпизоды могут быть различной степени выраженности и длительности, наиболее мягкие они в тех случаях, когда связаны с иктальными проявлениями. По данным А. Delgado-Escueta [42], чаще всего имеет место вербальная агрессия, реже – физическая (ее объектом, как правило, являются неодушевленные предметы). При сложных парциальных припадках агрессия может быть спровоцирована извне вмешательством окружающих в связи с нелепым поведением больных. Спонтанная же агрессия стереотипна, нецеленаправленна.

Постиктальная агрессия чаще встречается после генерализованных тонико-клонических припадков, хотя она возможна и после парциальных приступов на фоне помраченного сознания. Нами среди 217 больных, поступивших в 6-ю клиническую больницу г. Москвы с генерализованными тонико-клоническими припадками, постпароксизмальная агрессия была отмечена в 12 случаях (5,5%); фактором риска явилось предшествующее алкогольное опьянение. Среди 100 больных, прослеженных катамнестически на протяжении двух лет, эпизоды межиктальной агрессии наблюдались только у троих.

Конечно, эти данные имеют относительное значение, и наверняка в материалах психиатрических клиник будут представлены другие, более высокие цифры. Тем не менее можно полагать, что у больных эпилепсией без выраженных изменений психики эпизоды агрессии – явление редкое, а факторами провокации могут быть генерализован-

ные тонико-клонические припадки и алкогольные эксцессы (постиктальная агрессия).

### 3. Нарушение познавательных функций

При эпилепсии такое нарушение может быть серьезной проблемой, особенно у детей, что существенно затрудняет обучение в школе. Так, у наблюдавшихся нами 136 детей, посещавших массовую школу, плохая успеваемость отмечена у 62 (38,2%). Хотя это довольно высокий процент, наши данные все же показывают, что когнитивные нарушения наблюдаются у меньшей части страдающих эпилепсией детей.

В основе когнитивных нарушений лежат различные процессы: изменение функций нейронов, перекодирующих информацию определенным, специфическим образом; снижение памяти, внимания; брадипсихизм, неспособность к длительному поддержанию активного бодрствования; отсутствие эффекта от фармакотерапии либо, наоборот, перегрузка АЭП (*overtreatment*).

Факторы, влияющие на развитие когнитивных нарушений, весьма многообразны: форма эпилепсии, характер припадков (в т.ч. их тяжесть и частота), величина и расположение эпилептогенного поражения, возраст к моменту дебюта припадков, коморбидность, условия внешней среды, влияние АЭП и др. [113].

У наблюдаемых нами больных в возрасте от 6 до 40 лет нарушения памяти были одной из наиболее частых жалоб (79,9% случаев); это особенно характерно для мезиальной височной эпилепсии, когда нарушения памяти могут катастрофически прогрессировать (мезиальные височные структуры, и прежде всего гиппокамп, имеют ключевое значение в организации мнестических процессов). В то же время в процессах запоминания важнейшую роль играет внимание, которое в наибольшей степени страдает при поражении префронтальной коры. При использовании нейрорпсихологических исследований выявлена зависимость нарушений внимания от пароксизмальной активности в лобных долях, но не от частоты припадков [26]. В то же время показано, что при некоторых формах локализованной эпилепсии, в частности, при эпилепсии с центро-темпоральными спайками, нарушения внимания выявляются в основном у пациентов с правополушарной эпилептиформной активностью [108].

Особое значение в нарушениях психики у детей (включая прежде всего расстройства внимания) придается субклинической эпилептической активности [60]. Так, С. Vinne et al. [31] четко показали не только связь нарушения внимания со спайкволновой активностью в ЭЭГ, но и зависимость нарушений исполнения заданий от латерализации эпилептической активности — преимущественно вербальных при левополушарных очагах и пространственно-зрительных при правополушарных. Эти авторы подтвердили, что субклинические эпилептиформные разряды бывают причиной проблем с обучением.

Относительно недавно показано, что пролонгирование эпилептиформной активности в ЭЭГ может вызывать обширный спектр нарушений психики — когнитивных,

поведенческих и других. Было подтверждено, что латерализация эпилептиформной активности может определять преимущественное нарушение тех или иных функций (соответственно, функциональной специализации больших полушарий головного мозга), хотя некоторые результаты можно считать неожиданными. Например, по некоторым данным [77], при левополушарной эпиактивности по функции чтения дети отставали на 2 года от своих сверстников, тогда как с точки зрения арифметических способностей отставание было более выраженным при правополушарных очагах. Исследование долгосрочной памяти показало максимальные нарушения при височной эпилепсии и значительную сохранность при других ее формах. По данным невербальных тестов, изменения выявлялись у всех обследованных детей в возрасте 6–11 лет при наличии субклинической эпилептиформной активности (независимо от латерализации очага), в то время как при предъявлении вербальных тестов изменения обнаружены лишь у большинства пациентов [31]. Эти данные показывают участие правого полушария в символических процессах, а левого — в несимволических.

Роль нарушений памяти особенно значима при их сочетании со снижением интеллекта. Интеллектуально-мнестические нарушения могут зависеть от формы эпилепсии, типа и частоты припадков и других расстройств. В наибольшей степени они проявляются при эпилептических энцефалопатиях у детей, которые часто называют *катастрофическими эпилепсиями*. У детей старшего возраста и у взрослых интеллектуально-мнестические нарушения чаще развиваются при лимбической эпилепсии (мезиальные височные эпилепсии), чем при идиопатической и других ее формах [127]. При этом показано преобладание нарушений памяти у больных с гиппокампальной атрофией, в то время как при поражении миндалин мнестические расстройства не выражены [63]. Установлено, что при одностороннем гиппокампальном склерозе могут возникать нарушения вербальной и невербальной памяти, хотя преимущественность симптоматики в соответствии с функциональной дифференциацией гемисфер сохраняется [49].

Еще один значимый фактор — особенности припадков. Более чем у 2/3 пациентов с интеллектуально-мнестическими нарушениями, находившихся под нашим наблюдением, отмечено сочетание судорожных и бессудорожных (обычно сложных парциальных) приступов. Следовательно, дело не только в судорожном характере припадков, с которыми обычно связываются нарушения психических функций. Очевидно, большое значение имеет наличие эпилептогенного поражения (симптоматические эпилепсии) и его локализация. Еще W.G. Lennox [90] выявил четкую зависимость снижения интеллекта не только от частоты генерализованных судорожных припадков, но и от степени органического поражения мозга.

Важнейшее значение в характере познавательной деятельности при эпилепсии имеет эффект проводимого лечения. Так, у наблюдавшихся нами детей плохая успеваемость в массовой школе встречалась в 2,8 раз чаще в случае отсутствия стойкого эффекта от лечения по сравнению с детьми, имевшими хороший результат терапии. R. Caplan et al. [37], подчеркивая, что легкий вербальный когнитивный дефицит является предиктором поведенческих нарушений, установили негативное влияние на когнитивную сферу

следующих факторов: пролонгированных припадков, их высокой частоты, фебрильных судорог и политерапии АЭП.

#### 4. Неотложная терапия

Лечение психотических нарушений при эпилепсии проводится по общим синдромальным правилам. Поэтому в статье мы кратко обобщим только наш опыт в области состояний, требующих ургентной терапии.

Наличие мощного арсенала современных психотропных препаратов значительно облегчило купирование острых психотических расстройств при эпилепсии. Указанную терапию следует рассматривать как дополнение к основному лечению – фармакотерапии эпилептических припадков.

У больных с выраженными дисфорическими состояниями, протекающими с напряженностью и чувством страха, препаратом выбора может быть признан сонапакс (тиоридазин). К сожалению, сонапакс не выпускается в ампулированной форме, что ограничивает его использование в ургентной ситуации.

При выраженных дисфорических или сумеречных состояниях с возбуждением, злобностью, агрессией показаны нейролептики: фенотиазиновые производные, бутирофеноны, клозапин, тioxантены. Многие нейролептики (в частности, фенотиазины) усиливают синхронизацию на ЭЭГ и таким образом могут способствовать активации эпилептической активности. Следует еще раз подчеркнуть, что при эпилепсии эти препараты можно применять только на фоне АЭП. Родоначалник фенотиазинов – аминазин – находит свое применение и в наши дни. В ургентной ситуации он назначается внутримышечно или внутривенно (в последнем случае на 5%-ном растворе глюкозы или физиологическом растворе). Вводят 1 мл 2,5%-ного раствора, а при необходимости и больше. У пожилых больных с сосудистыми заболеваниями аминазин следует применять крайне осторожно (опасность тахикардии, падения артериального давления). Кроме того, аминазин усиливает депрессивную симптоматику, поэтому его не следует назначать при депрессии.

Другое производное фенотиазина – левомепромазин. При его применении побочное действие в отношении сердечно-сосудистой системы выражено меньше, а эффект по сравнению с аминазином, как правило, более значителен. Его преимуществом является также отсутствие усиления депрессии. Применяют препарат на 0,5%-ном растворе новокаина внутримышечно или на 20–40%-ном растворе глюкозы внутривенно (вводят медленно). Доза на инъекцию – 1–3 мл 2,5%-ного раствора.

При дисфорических состояниях с тяжелой напряженностью аффекта весьма действенны нейролептики, являющиеся производными бутирофенона. Наиболее употребляемым является, пожалуй, галоперидол. Эти препараты показаны также при галлюцинаторных и бредовых состояниях. Купируя возбуждение, бред и галлюцинации, они (в отличие от аминазина) не вызывают вялости и апатии. В ургентной ситуации применяют внутримышечно галоперидол по 0,5–1 мл 0,5%-ного раствора либо трифлуперидол по 0,5–1,5 мл 0,25%-ного раствора. С той же

целью (устранение психомоторного возбуждения при эпилептических психозах, купирование галлюцинаторно-параноидных, онейроидных и других продуктивных психопатологических синдромов) может быть успешно применено производное фенотиазина – тизерцин (левомепромазин): внутривенно вводят 2–3 мл 2,5%-ного раствора препарата на 40%-ном растворе глюкозы.

Атипичный нейролептик клозапин хорош тем, что он не вызывает экстрапирамидных расстройств; это важное преимущество обосновывает его применение как препарата выбора в хронических случаях. Однако при тяжелых психозах клозапин малоупотребим из-за отсутствия форм для парентерального введения.

По мере улучшения состояния больного парентеральное применение нейролептиков заменяют введением per os. Больным эпилепсией с полярными колебаниями настроения назначают сонапакс, который в малых дозах подавляет ипохондрические проявления.

Одним из трудных и угрожающих жизни состояний является тяжелая депрессия, поскольку она многократно повышает риск суицида. J.J. Barry [27] считает оправданным «подозревать» наличие дистимических расстройств у каждого больного эпилепсией. Если таковые подтверждаются, необходимо оценить тяжесть расстройств. Наличие выраженной депрессии может потребовать неотложных действий. Если медикаментозное лечение оказывается неэффективным, может быть применена электроконвульсивная терапия, которая у больных эпилепсией безопасна [79, 111].

S.C. Schacter [115] для купирования медикаментозно резистентной депрессии у больных эпилепсией успешно использовал вагус-стимуляцию: положительный эффект отмечался у 40% пациентов в острой фазе депрессии, у 46% – в течение первого года, улучшение сохранялось в течение 2 лет. Полная ремиссия в течение первого года после вагус-стимуляции, по данным L.V. Marangelli et al. [94], имеет место у 17–29% больных.

При дисфорических состояниях с преобладанием депрессии применяют антидепрессанты. Одновременно на ночь следует назначать нейролептики, не обладающие депрессивным влиянием (например, левомепромазин). Классическими антидепрессантами являются трициклические соединения – имизин (мелипрамин), амитриптилин (триптизол). Они дают выраженный тимолептический эффект, устраняют подавленное настроение и двигательную заторможенность. Эти препараты нельзя комбинировать с антидепрессантами – ингибиторами моноаминооксидазы. Такие комбинации потенциально летальны.

За последние десятилетия созданы десятки новых антидепрессантов, в том числе неселективных (флюоксетин) и селективных (паксил, коаксил и др.) ингибиторов обратного захвата серотонина, ключевая роль которого в механизмах развития депрессии является установленным фактом. При выборе конкретного антидепрессанта важно уточнить характер депрессии (например, сочетание с тревогой или астенией).

При тревожной депрессии одним из наиболее эффективных препаратов является классический антидепрессант амитриптилин, а из средств последних поколений – пак-

сил, коаксил, золофт (сертралин) и др. Эти препараты не следует назначать кормящим матерям (либо необходимо прекратить кормление грудью). В urgentной ситуации препаратом выбора является амитриптилин, для которого имеется ампулированная форма. В острых случаях препарат вводят внутримышечно или внутривенно, медленно, в дозе 2–4 мл 1%-ного раствора 3–4 раза в день. Следует помнить, что амитриптилин обладает выраженной холинолитической активностью, в связи с чем его нельзя применять при задержке мочи, глаукоме, гипертрофии предстательной железы.

При астенической депрессии в обычной ситуации принято назначать антидепрессанты с психоактивирующими свойствами, ведущим из которых является мелипрамин. В то же время психоактивирующие препараты считаются противопоказанными при эпилепсии. В urgentной ситуации под прикрытием современных АЭП их применение допустимо: например, мелипрамин назначается внутримышечно (в стационаре) в дозе 2 мл 1,25%-ного раствора 2–3 раза в сутки. Стимулирующим эффектом также обладают флюоксетин (прозак), меклобемид, продеп, фрамек, но они не выпускаются в ампулированной форме.

## 5. Психические синдромы, имеющие отношение к медикаментозной терапии эпилепсии

Все АЭП могут провоцировать у пациентов проявления психических реакций – как позитивных, так и негативных. Этот психотропный эффект зависит от силы антиконвульсивного воздействия, генетических факторов и индивидуального предрасположения. Психические побочные эффекты связывают с политерапией, дефицитом фолатов, форсированной нормализацией ЭЭГ, лекарственной интоксикацией и другими факторами, а также с синдромом отмены [118].

Помимо этого риск психических нарушений под влиянием АЭП значительно повышается у пациентов с предшествующей психической патологией (см. таблицу 1).

таблица 1: Риск психиатрических осложнений при назначении АЭП у пациентов с предшествующими психотическими проблемами [118]

Предшествующая психопатология	АЭП риска	Возможный побочный эффект
Дистимия	Фенобарбитал, вигабатрин, топирамат, тиагабин	Большая депрессия
Паранойя	Фенитоин, вигабатрин, топирамат	Шизофренические психозы
Ажитация	Ламотриджин	Инсомния, тревога
Гипермоторное поведение	Ламотриджин	Гипомания, синдром Туретта
Дисфория	Леветирацетам	Агрессия
Трудности обучения	Все АЭП	Поведенческие нарушения

Согласно гипотезе Т.А. Ketter et al. [80], поддержанной В. Schmitz [118], позитивный или негативный вектор влияния АЭП на психический статус пациентов зависит от основного механизма их действия. Так, препараты с ГАМК-ергическими механизмами (барбитураты, бензодиазепины, вальпроаты, вигабатрин, тиагабин и габапентин) обладают седативным и анксиолитическим свойствами; средства, обладающие главным образом антиглутамат-

ным механизмом (фелбамат, ламитриджин), имеют антидепрессивный и анксиогенный эффект. Топирамат занимает промежуточное положение в связи с несколькими механизмами действия. Леветирацетам и зонизамид имеют тенденцию оказывать в большей степени седативное, нежели активирующее влияние [43]. Следовательно, пациенты с явлениями возбуждения испытывают облегчение от АЭП с седативным эффектом и могут почувствовать ухудшение под влиянием активирующих АЭП, и наоборот. Это упрощенная схема, но она должна приниматься во внимание при оценке психического статуса больных и выборе АЭП [116]. Огромным достижением современной фармакологии является создание АЭП, способных оказывать положительное психогенное влияние, однако описан и противоположный результат при применении карбамазепина [48], вальпроатов [86], клозама [28]. Правда, когнитивные нарушения, которые могут вызывать новые АЭП, как правило, отличаются легкостью проявлений.

J. Vermeulen и A.P. Aldenkamp [133] провели метаанализ публикаций за 25-летний период. Один из важнейших выводов: всем традиционным АЭП присуще отрицательное влияние на когнитивные функции по сравнению с состоянием тех же больных при отсутствии применения АЭП. Большей выраженностью отрицательного влияния на когнитивные функции по сравнению с карбамазепином и вальпроатами обладают фенобарбитал и фенитоин. При этом фенобарбитал по негативному влиянию на когнитивную сферу превосходит все остальные АЭП.

Известно, что антидепрессанты могут сами по себе оказывать проконвульсивный эффект. Детальный анализ риска припадков при применении антипсихотических препаратов дан в работе S. Koch-Stoecker [81]. Подчеркивается трудность доказательства причинно-следственных отношений, еще труднее бывает определить риск развития припадков для того или иного АЭП [27]. У пациентов, не страдающих эпилептическими припадками, риск их возникновения ничтожен (<0,1%). Высокие дозы антидепрессантов увеличивают этот риск многократно. Однако у больных, страдающих эпилептическими припадками, антидепрессанты даже в низких дозах могут быть достаточными для триггерования припадков. M.V. Lambert и M.M. Robertson [87], анализируя проблему применения антидепрессантов при эпилепсии, указывают, что в случае возникновения припадков должны быть немедленно отменены препараты пароксетин и венталфан; кломипрамин должен применяться при эпилепсии с крайней осторожностью, назначения нортриптиamina и дотипина следует избегать, а флюоксетин может быть использован только при тщательном контроле за пациентом.

Эпидемиологические данные показывают, что при лечении имирамином и амитриптилином в дозах менее 200 мг/сут частота провокации припадков колеблется от 0 до 0,6%, при больших дозах – от 0,3 до 0,7% [87]. J.J. Barry [27] причисляет к факторам низкого риска флюоксетин, пароксетин, флувоксамин, сертралин; для имипрамина, нортриптиamina и амитриптилина риск оценивается от низкого до умеренного, что в значительной степени связано с дозой. Например, при дозе имипрамина менее 200 мг/сут риск составляет 0,1%, а при дозе более 200 мг/сут – 0,6–0,9%. Риск провокации припадков от флюоксетина и кломипрамина составляет 0,2–0,5%. Данные литературы, проанализированные F. Pisani et al. [109], указывают на следующие факторы риска припадков: полипрагмазия, атеросклероз,

аномальная ЭЭГ, электрошоковая терапия в анамнезе, повреждение мозга и неврологический дефицит, повреждения гематоэнцефалического барьера, уменьшение лекарственного клиренса, соматические заболевания, злокачественная гипертензия, печеночная энцефалопатия.

Таким образом, самые «старые» трициклические антидепрессанты амитриптилин и мелипрамин являются одними из наиболее адекватных препаратов выбора при лечении депрессии у больных эпилепсией.

В некоторых случаях антидепрессанты могут способствовать подавлению припадков. Еще в 1965 году J.C. Millichap опубликовал наблюдения о положительном влиянии мели-

прамина на абсансы и малые моторные припадки, что было затем подтверждено в двойном слепом исследовании. Вышеуказанные и другие данные, относящиеся к кломипрамину, флуоксетину и доксипину [109], с несомненностью свидетельствуют о возможности антиэпилептического действия антидепрессантов. Это может способствовать расширению терапевтического арсенала неврологов при ведении больных с различными формами эпилепсии, что имеет большое практическое значение.

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте издательства: [www.soveropress.ru](http://www.soveropress.ru)

## Psychiatric disorders in epilepsy. Communication II

V.A. Karlov

*Moscow State Medical-Stomatological University, Moscow*

**Key words:** epilepsy, psychiatric disorders, urgent therapy, antiepileptic drugs.

Analysis of various chronic psychiatric disturbances in epilepsy – characteristic personality changes, aggressiveness and cognitive abnormalities – is presented. Relevant risk factors and mechanisms of chronic psychiatric disorders in different clinical variants of epilepsy are assessed. An extensive personal experience of the author and literature data are summarized concern-

ing urgent therapy of acute psychotic manifestations and severe depressive disorders in patients with epilepsy. Psychiatric syndromes that are in cause-and-effect relation with current medication of epilepsy and with prescription of particular antiepileptic drugs are discussed in detail.