

Учредитель:  
Шатенштейн А.А.

### Редакционный совет:

**Власов П.Н.**, д. м. н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии МГМСУ  
**Гехт А.Б.**, д. м. н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии РГМУ  
**Зенков Л.Р.**, д. м. н., профессор кафедры нервных болезней ММА им. И.М. Сеченова  
**Калинин В.В.**, д. м. н., руководитель отдела экзогенно-органических расстройств и эпилепсии МИП МЗ РФ  
**Незнанов Н.Г.**, д. м. н., профессор, директор института им. В.М. Бехтерева, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии СПб ГМУ им. ак. И.П. Павлова, главный психиатр Ленинградской области  
**Мухин К.Ю.**, д.м.н., профессор, руководитель ФУВ при кафедре неврологии и нейрохирургии педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

### Редакция журнала:

**Главный редактор:** Петрухин А.С.  
**Научный редактор:** Менделевич В.Д.  
Ответственный секретарь: Пылаева О.А.  
Верстка: Котова О.В.

### Адрес редакции:

125445, г. Москва  
Ленинградское шоссе, 114-57  
т. (495) 457-1362  
www.epilepsyhelp.ru.

### Подготовка к печати и выпуск осуществлены

в издательстве «Советский писатель»  
123995, Москва, Поварская, 11, стр. 1  
Заказ № 57

Номер подписан к печати: 22 марта 2008 г.

Тираж: 1 500 экз.

Перепечатка опубликованных материалов разрешается только по согласованию с редакцией.

Мнение редакционного совета и редакции может не совпадать с мнением авторов.

Слово главного редактора.....2

### СТАТЬИ И ОБЗОРЫ

**Пылаева О.А., Воронкова К.В.**  
Алкоголизм и эпилепсия (обзор литературы).....3

**Калинин В.В.**  
Аффективные и тревожные расстройства у больных эпилепсией: вопросы феноменологии и адекватной терапии.....13

**Пылаева О.А., Воронкова К.В., Холин А.А.**  
Риск суицидального поведения при эпилепсии. Роль антиэпилептической терапии (обзор литературы).....18

**Носкова Т.Ю.**  
Когнитивные функции при эпилепсии.....28

### ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ

**Авакян Г.Н., Авакян Г.Г., Аксенова М.Г., Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Качалин Е.Ю., Савенков А.А., Тertyшник О.Ю., Юцкова Е.В.**  
Причины неэффективности антиэпилептической терапии и возможности их преодоления: взгляд из Москвы.....33

**Сивкова С.Н., Карпова Е.О.**  
Практические аспекты работы кабинета по лечению эпилепсии и пароксизмальных состояний в г. Казани.....36

### ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ

**Пылаева О.А.**  
Эпилепсия и злоупотребление психоактивными веществами в «историях болезни» великих людей.....41

### ЭПИЛЕПСИЯ ГЛАЗАМИ ХУДОЖНИКОВ

**Пылаева О.А.**  
Описание эпилептических приступов и проблема безопасности антиэпилептической терапии в романе Уилки Коллинз «Бедная мисс Финч».....44

### НОВОСТИ ОБЩЕСТВЕННОЙ ЖИЗНИ

Общероссийский благотворительный общественный фонд «СОДРУЖЕСТВО».....48

«При реализации проекта используются средства государственной поддержки, выделенные в качестве гранта в соответствии с распоряжением Президента Российской Федерации от 30 июня 2007 года №367-рп».



## Уважаемые читатели !

Вашему вниманию представляется очередной выпуск журнала «Вестник эпилептологии». Как вы, надеюсь, помните, этот журнал издавался с 2003 года. К сожалению, в последние годы журнал не выходил из-за отсутствия финансовых возможностей: «Вестник эпилептологии» всегда был бесплатным, а найти другие источники финансирования не удавалось. Благодаря выходу в свет «Русского журнала детской неврологии» под редакцией профессоров А.С. Петрухина и К.Ю. Мухина, читатели и авторы могли, тем не менее, полностью удовлетворить свой интерес к эпилептологии.

Возобновление издания «Вестника эпилептологии» стало возможным благодаря Общероссийскому благотворительному общественному фонду «Содружество». Фонд получил средства государственной поддержки на издание двух номеров журнала. Грантодателя больше всего интересовали роль алкоголизма и наркомании в развитии неврологических и психических заболеваний (в том числе, эпилепсии) у детей и подростков и их ранней инвалидизации. Поэтому основным направлением двух ближайших тематических выпусков «Вестника эпилептологии» будут профилактика алкоголизма и наркомании, как важных факторов риска неврологических заболеваний, снижение инвалидизации детей и молодежи, увеличение процента трудоспособного населения в стране, пропаганда здорового образа жизни. Данный номер журнала посвящен, преимущественно, проблеме алкоголизма, а вопросы наркомании будут подробно рассматриваться в следующем номере «Вестника эпилептологии». Эта тема ранее широко не освещалась на страницах нашего журнала, однако, в настоящее время взаимосвязь алкоголизма, наркомании, неврологических и психических заболеваний очень актуальна, и, мы надеемся, что, прочитав журнал, вы узнаете что-то новое и интересное.

Солидный обзор, посвященный проблеме алкоголизма и наркомании в нашей стране, влиянию алкоголизма на функционирование нервной системы, взаимосвязи между хроническим употреблением алкоголя и развитием наиболее тяжелых неврологических заболеваний, представлен в самом начале журнала. Основное внимание в рамках обзора уделяется связи между алкоголизмом и эпилепсией; подробно рассматриваются патогенез и механизмы развития эпилептических приступов у лиц, страдающих алкоголизмом, подходы к лечению и вопросы профилактики.

В статьях В.В. Калинина и Т.Ю. Носковой обсуждаются проблемы психических, аффективных и когнитивных расстройств у больных эпилепсией. Статья В.В. Калинина посвящена аффективным и тревожным расстройствам у пациентов с эпилепсией (в том числе, рассматриваются вопросы патогенеза и лечения этих нарушений). Статья О.А. Пылаевой и соавт. посвящена проблеме суицида при эпилепсии. Рассматриваются основные факторы риска суицидальных явлений, в том числе, роль антиэпилептической терапии.

Две статьи посвящены вопросам организации помощи больным эпилепсией. В статье большой группы авторов из Москвы (Г.Н. Авакян и соавт.) рассматриваются причины неэффективности антиэпилептической терапии и возможности их преодоления; а авторы из Казани (Сивкова С.Н. и Карпова Е.О.) делятся опытом лечения эпилепсии в своем городе.

И в заключительной части журнала мы, как обычно, предлагаем вам интересные материалы о мотивах эпилепсии в произведениях мировой литературы и в «историях болезни» великих людей. На этот раз мы подготовили для вас истории жизни и болезни известных исторических личностей (художников, писателей, военных деятелей), страдавших эпилепсией и злоупотреблением психоактивными веществами.

Мы надеемся, что вы будете рады новой встрече с «Вестником эпилептологии»!

С наилучшими пожеланиями, профессор А.С. Петрухин



## АЛКОГОЛИЗМ И ЭПИЛЕПСИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.А. Пылаева, К.В. Воронкова  
Кафедра нервных болезней и нейрохирургии  
педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

**А**лкоголизм и наркомания являются наиболее социальными из медицинских проблем и наиболее «медицинскими» из социальных проблем. По мнению Freedland E.S. и соавт. (1993), алкоголизм — это третья по значимости социальная проблема после войн и голода [19].

К сожалению, и в нашей стране проблема алкоголизма на настоящий момент не теряет своей актуальности. Алкоголизм широко распространен практически во всех категориях населения страны: не только у трудоспособных мужчин среднего возраста, но также и у женщин, в пожилом возрасте и, что наиболее опасно, — в среде детей, подростков и молодежи. В последние годы алкоголизм привлекает к себе меньше внимания, так как на передний план выходит проблема наркомании: неуклонно растет количество больных наркоманиями, в том числе, подростков, лиц молодого возраста и женщин; отмечается увеличение смертности, как непосредственно связанной с наркоманией, так и за счет сопутствующих заболеваний — гепатиты, ВИЧ-инфекция, венерические и другие инфекционные заболевания, отравления, травматизм [1, 2]. Точные статистические данные в отношении распространенности алкоголизма отсутствуют, так как регистрируется только число пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении по поводу алкогольной зависимости и поступающих в стационар в состоянии алкогольного психоза. Однако в настоящее время лечением алкоголизма занимаются врачи разных специальностей. Больные часто отказываются от обращения к наркологу — специалисту в сфере лечения алкоголизма, и предпочитают обращаться за помощью к терапевтам, реже — к психиатрам; в состоянии алкогольного опьянения больные поступают в отделение реанимации. Лица, страдающие алкоголизмом, но не обращающиеся за медицинской помощью, нигде не учитываются. К 2003 году на диспансерном наблюдении состояло более 95 тыс. больных, страдающих хроническим алкоголизмом. По данным экспертных оценок истинная распространенность наркологических заболеваний среди населения значительно выше (приблизительно в 7 раз), чем имеющиеся статистические данные. Тем более, невозможно точно определить количество людей, регулярно употребляющих алкоголь без развития алкогольной зависимости. По существующим данным, в России злоупотребляют алкоголем до 70% мужчин и 47% женщин. Безусловно, одной из серьезнейших проблем остается высокая распространенность алкоголизма (а также наркомании и токсикомании) в популяции детей и подростков. В 2001 году процент подростков с диагнозом «алкоголизм» в возрастной группе 12-16 лет составил 5%, 17-25 лет — 10%, причем многие из них впервые попробовали алкогольные напитки еще в детстве, в 8-9 летнем возрасте. Только в Москве число подростков, стоящих на профилактическом наблюдении с диагнозом «Эпизодический алкоголизм», составило 5351 человек в 2000 году, увеличившись практически в 2,5 раза по сравнению с предыдущими годами. В 2002 году на диспансерный учет впервые было поставлено 7 подростков и двое детей с «пивным алкоголизмом»; в последние годы число детей с этой патологией неуклонно росло, чему способствовала реклама пива в СМИ, доступность и низкая цена этого слабого алкогольного напитка (который, тем не менее, при регулярном применении приводит к развитию психологической и физической зависимости), и его популярность в среде молодежи. Кроме того, в последние годы злоупотребление пивом было обнаружено у подавляющего большинства вновь зарегистрированных подростков и молодых людей, как в случаях хронического алкоголизма, так и в случаях наркомании.

Длительное злоупотребление алкоголем вызывает серьезные осложнения со стороны многих систем органов. И особенно уязвима в этом отношении нервная система. Среди многочисленных осложнений хронического алкоголизма со стороны центральной и периферической нервной системы (синдром Вернике-Корсакова, алкогольный делирий — «белая горячка» или delirium tremens, алкогольный галлюциноз, тремор,



алкогольная дегенерация мозжечка, атрофия коры большого мозга, личностные изменения при хроническом алкоголизме, кома, алкогольная полиневропатия и миопатия, алкогольная амблиопия и др.) особенное положение занимают эпилептические приступы [17, 44].

### **Распространенность**

Эпилептические приступы часто встречаются у пациентов, страдающих алкоголизмом [7, 39], и представляют собой одно из наиболее тяжелых осложнений алкоголизма [19]. По данным некоторых авторов, эпилепсия — самое распространенное осложнение алкоголизма [20]. Распространенность эпилепсии среди лиц, страдающих алкоголизмом, по крайней мере, в три раза выше, чем в общей популяции [9, 26]. Распространенность алкоголизма также более высока среди пациентов с эпилепсией, чем среди населения в целом [9]; однако, по данным некоторых авторов, этот показатель лишь не намного выше в популяции пациентов с эпилепсией, чем в общей популяции [26]. Высокая частота встречаемости эпилепсии у лиц с хроническим алкоголизмом, а также высокая распространенность алкогольной зависимости у пациентов с эпилепсией представляет серьезную медико-социальную проблему [20].

Хотя эпилептические приступы, связанные с приемом алкоголя, известны со времен античности, противоречия в отношении их патофизиологии, классификации и подходов к лечению сохраняются и до настоящего времени [6]. Термин «алкогольная эпилепсия» в разных исследованиях применяется в различных значениях, в связи с чем необходим единый подход к определению этой патологии, позволяющий свести к минимуму ошибки при сравнении результатов исследований [9]. Существует необходимость четкого определения критериев диагноза алкогольной эпилепсии, так как правильная диагностика играет важную роль при выборе лечения [20, 13, 53].

### **Патогенез и этиология приступов**

Примерно у 1/3 пациентов, госпитализированных в связи с развитием эпилептического приступа, в анамнезе имелось указание на употребление алкоголя перед возникновением приступа [6]. Однако, описано лишь немного случаев, когда прием алкоголя был единственным провоцирующим фактором, в большинстве случаев он сочетается с другими факторами (например, черепно-мозговая травма, инфаркт мозга, алкогольная абстиненция и неблагоприятное метаболическое действие алкоголя) [9].

Вместо ранее распространенного диагноза «алкогольная эпилепсия» в настоящее время предлагается термин «приступы, связанные с отменой алкоголя»; по определению, — это приступы, начинающиеся во взрослом возрасте и возникающие в рамках хронической алкогольной зависимости. Однако, прекращение приема алкоголя (синдром абстиненции) — причина возникновения эпилептических приступов лишь в одной из подгрупп пациентов с алкогольной эпилепсией [48, 49]. Deisenhammer E. и соавт. (1984) предлагают выделять две принципиально различные группы пациентов с хроническим алкоголизмом и эпилептическими приступами, на основании клинических данных и картины ЭЭГ. У пациентов первой группы приступы возникают только в период полной или частичной отмены алкоголя, и синдром алкогольной абстиненции служит единственным провоцирующим фактором приступов. Во второй группе приступы возникают спонтанно, (в том числе, они могут возникать и в период алкогольной абстиненции); в патогенезе приступов, вероятно, играют роль другие эпилептогенные факторы (резидуальное поражение мозга, эпилептические приступы в анамнезе и семейный анамнез эпилепсии), выявляемые в процессе сбора анамнеза и при обследовании больного [12].

Большинство авторов подчеркивают, что связь между приемом алкоголя и эпилептическими приступами сложная и многокомпонентная [20, 23, 25, 26]. Приступы при хроническом алкоголизме могут иметь различную этиологию: они могут развиваться на высоте острой алкогольной интоксикации или быть связаны с острым абстинентным синдромом, могут в качестве одного из компонентов входить в структуру таких комплексных осложнений алкоголизма, как синдром SESA (подострая энцефалопатия и эпилептические приступы при алкоголизме) или болезнь Маркиафава-Биньями, могут сочетаться с другими осложнениями длительного употребления алкоголя со стороны нервной системы; возможно формирование эпилепсии *de novo* с развитием спонтанных непровоцируемых эпилептических приступов. Соответственно, эпилептические приступы при хроническом



алкоголизме могут иметь в основе различные патофизиологические механизмы и могут возникать на разных стадиях алкогольной зависимости [20]. Механизм развития приступов может быть как прямым — обусловленным непосредственно воздействием алкоголя (интоксикация или синдром отмены), так и непрямым (инфекционные заболевания ЦНС, черепно-мозговая травма, инсульт, метаболические нарушения), то есть, обусловленным сопутствующими патологическими состояниями. При этом возможно сочетание нескольких механизмов развития эпилептических приступов у одного больного. Например, сочетание клинических признаков алкогольной интоксикации или синдрома абстиненции и проявлений менингита или субдуральной гематомы. Кроме того, у больного, одновременно злоупотребляющего несколькими психоактивными веществами, могут быть выражены симптомы интоксикации одним из препаратов (например, симптомы алкогольной интоксикации), которые могут сочетаться с симптомами отмены других психоактивных веществ [7].

Алкоголь оказывает воздействие на головной мозг посредством нескольких механизмов, включая влияние на приток кальция и хлора через ионные каналы NMDA- и ГАМК-зависимых рецепторов [26]. Негативное влияние алкоголя на поведение связано, главным образом, с его воздействием на нейромедиаторы головного мозга [4]. Хроническое применение алкоголя, как и длительный прием таких препаратов, как бензодиазепины и барбитураты, оказывает воздействие на ГАМКергическую передачу. ГАМК — основной тормозной нейромедиатор головного мозга. В контексте злоупотребления психоактивными веществами, эти препараты на первом этапе служат объектом получения удовольствия, в более позднем периоде вызывают толерантность и в итоге — физическую и психологическую зависимость. Индивидуальный ответ на алкоголь может изменяться под влиянием многих факторов — наследственная предрасположенность, концентрация алкоголя в плазме после приема алкогольных напитков, стресс, социальные факторы и др. [4]. Данные экспериментальных исследований позволяют предположить, что хроническое и острое воздействие алкоголя на ЦНС принципиально отличается [1]. Результаты исследований на животных показали, что алкоголь может выступать в роли как проконвульсанта, так и антиконвульсанта в различных экспериментальных моделях эпилепсии [34]. Между приемом алкоголя и развитием эпилептических приступов, вероятно, существует причинно-следственная и дозо-зависимая связь [26]. Порог судорожной готовности повышается под воздействием алкоголя и снижается при отказе от приема алкоголя (в рамках синдрома алкогольной абстиненции) [26]. При длительной алкогольной интоксикации ЦНС адаптируется к эффектам алкоголя, что приводит к развитию толерантности; однако этот адаптационный эффект бывает транзиторным и исчезает после прекращения приема алкоголя [26]. Адаптация к снижению активации ЦНС в процессе хронического употребления алкоголя может, по крайней мере, отчасти объяснить некоторые проявления алкогольной абстиненции. Синдром отмены развивается при резком прекращении или сокращении приема психоактивного вещества. Прекращение приема алкоголя или значительное сокращение количества употребляемого алкоголя после его длительного приема в больших количествах на фоне сформированной физической зависимости индуцирует синдром алкогольной абстиненции или синдром отмены алкоголя — состояние гипервозбудимости ЦНС (противоположное первоначальному действию препарата), характеризующееся такими проявлениями, как вегетативная гиперактивация, тремор, тошнота и рвота, галлюцинации, психомоторное возбуждение, тревога, страх, мышечная ригидность и тонико-клонические судороги, имеющие характеристики эпилептических приступов. По характеру приступы, возникающие в рамках алкогольной абстиненции, являются генерализованными. В состоянии алкогольной абстиненции предрасположенность к развитию эпилептических приступов резко повышается. В результате, приступы могут возникать обычно в течение 6-48 часов после прекращения приема алкоголя [6, 23, 26].

Клинические проявления обычно претерпевают обратное развитие в течение одной недели, однако более тяжелые формы, ассоциированные с генерализованными судорогами, галлюцинациями и развитием делирия, могут завершаться летальным исходом. Нередко синдром алкогольной абстиненции развивается на фоне острых заболеваний, так как в этой ситуации больные вынуждены прекращать привычное употребление алкоголя или значительно сокращать его количество [51]. Эпилептические приступы в рамках алкогольной абстиненции сходны по своим характеристикам с приступами, зарегистрированными в экспериментальных исследованиях эпилепсии на животных с применением



моделей киндлинга или синдрома отмены. Возможная связь между этими моделями и синдромом алкогольной абстиненции позволяет улучшить понимание клеточных и молекулярных эффектов, которые алкоголь оказывает на головной мозг [4]. В соответствии с существующим предположением, повторное развитие синдрома алкогольной абстиненции может приводить к еще большему повышению возбудимости головного мозга, что способствует активации процессов эпилептогенеза, по типу модели киндлинга [52].

Приступы, развивающиеся как проявление алкогольной абстиненции, в настоящее время изучены наиболее хорошо. Именно алкогольную абстиненцию в последние годы рассматривают, как основной фактор провокации эпилептических приступов [25], однако это лишь один из многих возможных механизмов, лежащих в основе взаимосвязи между эпилептическими приступами и злоупотреблением алкоголем [25]. Редкие, однако очевидные, не вызывающие сомнения ситуации, когда алкоголь выступает в качестве проконвульсанта, требуют дальнейшего изучения, и механизм, при помощи которого долговременные нейротоксические эффекты алкоголя приводят к развитию эпилепсии *de novo* с длительным хроническим течением, также в настоящее время требует прояснения [25]. Алкоголь может также провоцировать приступы, не связанные с алкогольной абстиненцией, нарушать контроль над приступами при эпилепсии и провоцировать возникновение эпилепсии *de novo* [5, 6]. Сопутствующие факторы риска, включая эпилепсию в анамнезе, структурное поражение мозга, и сопутствующее употребление нелегальных препаратов (наркотиков), вносят вклад в развитие приступов во многих случаях [49]. Другие разновидности эпилептических приступов у лиц, страдающих алкоголизмом, могут включать сопутствующие приступы метаболической, токсической, инфекционной этиологии, приступы, вызванные неопластическим поражением, черепно-мозговыми травмами и цереброваскулярными заболеваниями; как правило, по характеру это парциальные приступы [26].

Эпилептические приступы, патогенетически связанные с употреблением алкоголя, могут входить в структуру сложных синдромов — осложнений алкоголизма со стороны ЦНС. Подострая энцефалопатия и эпилептические приступы при алкоголизме (SESA синдром — *Subacute encephalopathy with seizures in alcoholics*) — редкий судорожный синдром, описанный в зарубежной литературе. Это заболевание нервной системы рассматривается, как осложнение хронического алкоголизма [3, 15, 16, 27, 28, 43, 50]. Синдром SESA может принимать острое или подострое течение и характеризуется множественными и обратимыми неврологическими нарушениями, включая развитие гемипареза, гемипарезии, нарушения речи по типу афазии Вернике и эпилептические приступы в сочетании с периодическими латерализованными эпилептиформными разрядами (ПЛЭР) на ЭЭГ [3, 16, 43], а также такими соматическими осложнениями хронического алкоголизма, как гепатомегалия и рабдомиолиз [43]. Эпилептические приступы могут дебютировать впервые в рамках синдрома SESA, по характеру они могут быть генерализованными или парциальными, а также парциальными с вторичной генерализацией; в том числе, описано развитие статуса сложных парциальных приступов [16].

Заболевание известно с 1981 года; синдром был впервые описан Niedermeyer и соавт. В настоящее время в зарубежной литературе имеются описания лишь отдельных случаев данного синдрома, среди которых обращает на себя внимание ряд необычных клинических ситуаций. Fernandez-Torre J.L. и соавт. (2006) описали случай синдрома SESA, отличающийся сочетанием судорожных (генерализованных) и бессудорожных (сложных парциальных) приступов. Otto F.G., Kozian R. (2001) и Boroogerdi B. и соавт. (1998) представили описание дебюта заболевания в пожилом возрасте. Fernandez-Torre J.L. и соавт. (2007) описали развитие бессудорожного эпилептического статуса — статуса сложных парциальных приступов, исходящих из лобной доли и приводящих к изменению психического статуса больного.

При обследовании больного с синдромом SESA определяется характерная картина ЭЭГ: эпилептиформные изменения в виде периодических латерализованных эпилептиформных разрядов (ПЛЭР). МРТ выявляет повышение сигнала в затылочных областях в T2-взвешенных изображениях, эти изменения носят обратимый характер и исчезают параллельно с клиническими нарушениями [50]; на МРТ описаны изменения по типу генерализованной атрофии и микроангиопатии [3]. Это заболевание принципиально отличается от всех других известных осложнений хронического алкоголизма со стороны ЦНС, включая синдром Вернике-Корсакова, центральный понтинный миелинолиз и болезнь Маркиафава-Биньями, а также от проявлений синдрома алкогольной абстиненции, включая алкогольный де-



лирий и судорожные приступы, связанные с синдромом отмены алкоголя [43]. Прогноз относительно благоприятный [43], так как клинические проявления могут претерпевать обратное развитие, однако, возможен летальный исход на фоне интеркуррентных заболеваний [3].

Болезнь Маркиафава-Биньями — другой редкий синдром при хроническом алкоголизме, в структуре которого возможно развитие судорожных приступов. Синдром известен, как разновидность алкогольной энцефалопатии с образованием очагов некроза в мозолистом теле. Патоморфологической основой заболевания служит прогрессирующая демиелинизация и некроз мозолистого тела. Процесс может распространяться на перекрест зрительных нервов (хиазму) и зрительные тракты, ножки мозжечка, подкорковые структуры, близлежащие зоны белого вещества и, в редких случаях, захватывать серое вещество коры большого мозга [32]. Клиническая картина полиморфна. Характерны как очаговые, так и общемозговые симптомы; часто встречаются нарастающая деменция, спутанность сознания, бред, галлюцинации, тремор, повышение мышечного тонуса (ригидность), глазодвигательные нарушения, достигающие офтальмоплегии, дизартрия, астазия-абазия и эпилептические приступы. Летальному исходу обычно предшествует выключение сознания и судорожные приступы. Заболевание описано, преимущественно, у больных хроническим алкоголизмом; однако в литературе встречаются и описания случаев у пациентов, не злоупотребляющих алкоголем [32].

#### **Осложнения алкогольной эпилепсии**

При тяжелом течении острого абстинентного синдрома возможно сочетание судорожных приступов и проявлений алкогольного делирия, который регистрируется приблизительно в 5% случаев алкогольной абстиненции [54]. В настоящее время смертность от алкогольного делирия снизилась и достигает менее 3-5%, благодаря ранней диагностике, хорошему уходу, адекватному лечению сопутствующих заболеваний, агрессивной фармакотерапии, и постоянному мониторингу жизненно-важных функций [54].

Злоупотребление алкоголем — важный провоцирующий фактор для развития эпилептического статуса: 9-25% всех случаев эпилептического статуса были индуцированы приемом алкоголя; при этом эпилептический статус может быть даже первым проявлением заболевания у лиц с хроническим алкоголизмом [26]. Для предотвращения эпилептического статуса необходима быстрая адекватная терапия приступов, вызванных синдромом отмены [26]. В большинстве случаев описан эпилептический статус генерализованных судорожных приступов. Однако встречаются и описания бессудорожного эпилептического статуса сложных парциальных приступов [21]. Развитие эпилептического статуса описано также в рамках синдрома SESA [16].

В медицинской литературе часто упоминается смерть в результате эпилептического приступа, связанного с приемом алкоголя. Причина летального исхода редко устанавливается на основании данных осмотра, однако такие признаки, как прикусывание языка или непроизвольное выделение мочи и кала (в момент приступа), могут указывать на эпилептическую природу приступа. Смерть может наступить как от приступов, индуцированных приемом алкоголя, так и от приступов, вызванных синдромом абстиненции [10]. Известно, что алкоголизм очень часто недооценивается и не указывается в документах как причина смерти, и этот факт приводит к ошибочной оценке показателей летальности, связанной с алкоголизмом [35, 45, 46].

#### **Диагноз**

При проведении дифференциального диагноза между приступами, связанными с отменой алкоголя, и «истинными» эпилептическими приступами могут возникать серьезные затруднения [39]. Так как эпилептические приступы — это синдром, а не заболевание, во многих случаях сложно отличить эпилептические приступы, возникающие спонтанно и независимо от синдрома отмены, от приступов, развивающихся только в рамках алкогольной абстиненции [9]. Между тем, правильное установление причины приступов необходимо для назначения адекватной терапии; поэтому для правильной оценки этиологии приступов у пациента с хроническим алкоголизмом необходимо детальное обследование [23], а также знание дифференциального диагноза и действия алкоголя на ЦНС. Диагностические трудности еще более осложняются, когда проявления алкогольной абстиненции сочетаются с соматическими и психиатрическими осложнениями длительного употребления алкоголя [51]. Правильное установление диагноза в этих случаях основывается на тщательном сборе анамнеза.



Дебют или новый характер приступов, связанных с употреблением алкоголя, например, появление фокальных приступов или развитие эпилептического статуса, требует быстрой и подробной диагностической оценки. С другой стороны, если подробное обследование уже было проведено, а клинические характеристики соответствуют приступам, возникшим ранее, необходимость в повторном обследовании после каждого приступа отсутствует [49].

Из лабораторных анализов, безусловно, определяющую роль играет определение уровня алкоголя в крови. Важное значение имеет проведение тестов для оценки функции печени и определение уровня глутаматаминотрансферазы в крови.

Изменения на ЭЭГ могут носить неспецифический характер. Эпилептиформные изменения соответствуют типу эпилептических приступов. Возможно выявление как генерализованных (чаще), так и фокальных эпилептиформных изменений (чаще при симптоматических приступах, обусловленных структурными нарушениями) [12]. Многие авторы считают, что диагностическое значение ЭЭГ в установлении алкогольной эпилепсии ограничено [6]. Однако описаны также специфические изменения на ЭЭГ, чаще встречающиеся у пациентов с эпилепсией при алкоголизме. К ним относятся периодические латерализованные эпилептиформные разряды (ПЛЭР), диагностированные у пациентов с хроническим алкоголизмом, которые могут быть одним из компонентов синдрома SESA или представлять отдельный электроэнцефалографический феномен [18]. Fitzpatrick W., Lowry N. (2007) обследовали 96 последовательно отобранных пациентов с ПЛЭР на ЭЭГ различной этиологии. Авторы отметили, что синдром алкогольной абстиненции служит важным этиологическим фактором возникновения ПЛЭР на ЭЭГ, и в 6 случаях синдром отмены алкоголя был единственной причиной появления этого феномена на ЭЭГ. Авторы отметили также, что данный ЭЭГ-паттерн, вероятно, указывает на серьезное поражение ЦНС, так как ассоциируется с высокой летальностью. Летальный исход зарегистрирован у 27% в общей популяции пациентов с ПЛЭР и в 52% случаев — у пациентов с билатеральными изменениями на ЭЭГ по типу ПЛЭР [18].

Методы нейровизуализации (КТ, МРТ) выявляют атрофические изменения вещества головного мозга, отличающиеся генерализованным характером [40].

### Лечение

Сложность лечения эпилептических приступов в популяции пациентов с хроническим алкоголизмом обусловлена сложностью дифференциального диагноза [7, 23]. Большинство врачей в отделениях неотложной терапии хорошо знакомы с особенностями клинических проявлений у пациентов с хроническим алкоголизмом, госпитализированных в связи с развитием эпилептического приступа. Однако не следует забывать, что у некоторой части этих пациентов в основе эпилептических приступов может лежать патологический процесс, не связанный напрямую с употреблением алкоголя, который может вызвать серьезные осложнения и даже стать причиной летального исхода, при отсутствии быстрой и адекватной диагностики [55]. Необходимо установить этиологию поражения, так как лечение зависит от причины приступов. Следует отличать приступы, обусловленные прямым действием алкоголя (терапевтические подходы будут различаться при приступах, вызванных алкогольной интоксикацией и абстиненцией), от приступов, вызванных сопутствующими заболеваниями (которые в некоторых случаях могут представлять угрозу для жизни и потребовать специфического лечения, в том числе хирургического — например, при субдуральной гематоме). При этом у одного больного возможно сочетание клинических признаков алкогольной интоксикации или синдрома абстиненции и проявлений менингита или субдуральной гематомы [7]. Особую сложность представляет лечение приступов при полинаркомании (одновременном злоупотреблении несколькими психоактивными веществами, в том числе, алкоголем). Такой больной может страдать от симптомов интоксикации одним из препаратов и, одновременно, от симптомов отмены других психоактивных веществ [7]. Безусловно, такие ситуации сложны для диагностики и подбора терапии, и успешное лечение таких пациентов нередко далеко выходит за рамки простого назначения антиэпилептических средств [7]. Необходим правильный и своевременный выбор методов медикаментозного и хирургического лечения, в которых нуждается конкретный больной, а также адекватная терапевтическая коррекция других симптомов интоксикации или абстиненции (кроме судорожных приступов), в том числе, лечение соматических последствий хронического алкоголизма [7].





Оценка состояния и лечение больного с эпилептическим статусом должны проводиться по стандартному протоколу, независимо от того, страдает ли пациент алкоголизмом или нет. В других клинических ситуациях (за исключением эпилептического статуса) существуют многочисленные нюансы и до сих пор не разрешимые противоречия в отношении оценки и лечения пациента с хроническим алкоголизмом и эпилептическими приступами; в том числе, это касается показаний для проведения КТ, назначения седативных препаратов и антиконвульсантов и показаний к госпитализации. Однако не следует забывать, что врач должен всегда защищать интересы пациента [55].

Наиболее частой (и хорошо изученной) причиной эпилептических приступов при хроническом алкоголизме является острый абстинентный синдром. Так как отмена алкоголя (и снижение его уровня в крови) у пациентов с хроническим алкоголизмом сопряжена с выраженным проконвульсивным эффектом, на практике, пациент с алкогольной зависимостью, планирующий отказ от приема алкоголя, нуждается в психологической поддержке и тщательном наблюдении для выявления ранних признаков синдрома отмены.

На ранних стадиях синдрома абстиненции в большинстве случаев возможно успешное лечение в амбулаторных условиях [54]. У большинства пациентов с легкими проявлениями алкогольной абстиненции можно ограничиться нефармакологической поддерживающей терапией, за исключением пациентов с приступами, связанными с синдромом отмены алкоголя, в анамнезе; в этих случаях возможно назначение карбамазепина или диазепама [29].

Пациенты с тяжелыми проявлениями алкогольной абстиненции (признаки тяжелого синдрома отмены включают тревогу, агитацию, тремор, избыточное потоотделение, изменение сознания, галлюцинации), в том числе, с развитием эпилептических приступов, или с сопутствующими заболеваниями, должны быть госпитализированы [54]. Лечение в стационаре предпочтительнее, так как необходимо исключить другие причины приступов, возникающих впервые во взрослом возрасте, а также и в связи с тем, что у пациентов этой категории достаточно высок риск повторных приступов и развития алкогольного делирия (в 5% случаев) [42]. Основные факторы риска тяжелого течения синдрома алкогольной абстиненции включают множественные эпизоды детоксикации в анамнезе; хронический тяжелый алкоголизм; генерализованные судороги в анамнезе; алкогольный делирий в анамнезе. Больные с отягощенным анамнезом должны быть госпитализированы на ранней стадии развития абстинентного синдрома [54].

Так как дефицит витамина В1 встречается часто и может привести к развитию серьезных осложнений у пациентов с алкогольной зависимостью, заместительная пероральная терапия витамином В1 (тиамин в дозе 100 мг внутримышечно или внутривенно, возможна пероральная терапия) широко рекомендуется, несмотря на отсутствие результатов сравнительных исследований. Необходимость введения высоких доз тиамина обусловлена высокой вероятностью плохой абсорбции. Внутривенное введение предпочтительно при выраженных нарушениях питания или при таких тяжелых осложнениях, как энцефалопатия Вернике (которая является неотложным состоянием), даже, несмотря на сообщения о редких анафилактических реакциях на инъекции витамина В1.

Программа лечения синдрома острой алкогольной абстиненции включает также инфузионную терапию, в том числе, введение декстрозо-содержащих растворов, растворов электролитов. Специфические рекомендации по поводу проведения дегидратации отсутствуют; однако, избыточное введение жидкостей повышает риск развития отека легких у пациентов с заболеваниями сердца.

Большинство авторов считает, что бензодиазепины (особенно, диазепам и хлордиазепоксид) в сочетании с легкой седативной терапией — метод выбора в лечении синдрома алкогольной абстиненции с умеренными или тяжелыми проявлениями [29, 42, 54]. При этом бензодиазепиновые препараты должны назначаться как после возникновения судорожных приступов, так и с профилактической целью. Лечение бензодиазепиновыми препаратами в периоде детоксикации после острого алкогольного опьянения имеет как терапевтическую, так и профилактическую направленность, в том числе, и в отношении предотвращения судорожных приступов в рамках синдрома абстиненции. Пероральная терапия бензодиазепинами рассматривается, как наиболее эффективный метод лечения в случае единичного эпизода генерализованных судорог или галлюцинаций во время синдрома алкогольной абстиненции. Лечение приступов в остром периоде не отличается от лечения эпилептических приступов другой этиологии [5]; при этом быстрая и адекватная терапия приступов,



вызванных синдромом отмены, с применением препаратов бензодиазепинового ряда рекомендуется для предотвращения эпилептического статуса [26]. Эти препараты рекомендуется применять не более 7 дней, в этих случаях риск побочных эффектов обычно не высок. Это связано с тем, что бензодиазепиновые препараты имеют многочисленные побочные эффекты и при длительном применении способствуют формированию зависимости, а после прекращения терапии возможно развитие синдрома отмены. Поэтому длительность их применения ограничена. Другие АЭП менее эффективны, чем бензодиазепины, при лечении остро возникших приступов, и преимущества их сочетанного применения сомнительны. По мнению Rathlev N.K. и соавт. (2002), после развития приступа необходима агрессивная терапия, направленная на подавление эпилептической активности с последующим профилактическим применением АЭП во время 6-часового периода высокого риска с целью предотвращения рецидива или прогрессирования до эпилептического статуса [49]. В рандомизированных сравнительных исследованиях бензодиазепины были более эффективны, чем нейролептики, для профилактики летальности, ассоциированной с делирием. Однако прием бензодиазепиновых препаратов не всегда позволяет предотвратить развитие приступов, и частота возникновения судорожных приступов на фоне профилактического лечения препаратами бензодиазепинового ряда в некоторых исследованиях достигала 1-3% (Mayo-Smith M.F. и соавт., 1995; Hillbom M.E., Hjelm-Jager M., 1984).

Барбитураты, антипсихотики и бета-блокаторы обычно не рекомендуются в качестве препаратов первого выбора [14]. Назначения нейролептиков следует избегать в связи с повышением риска судорог. Однако применение галоперидола возможно с целью купирования галлюцинаций и тяжелой ажитации; в этих случаях галоперидол необходимо назначать в комбинации с препаратами бензодиазепинового ряда [29]. Бета-блокаторы повышают риск развития галлюцинаций, а клонидин повышает риск ночных кошмаров, и эффективность этих препаратов в лечении острой алкогольной абстиненции не доказана. При необходимости бета-блокаторы могут применяться в сочетании с бензодиазепиновыми препаратами [14]. Ряд исследователей указывают на эффективность карбамазепина и клонидина [14]. Мета-анализ контролируемых исследований, посвященных первичной и вторичной профилактике приступов в рамках синдрома алкогольной абстиненции, продемонстрировал достоверное снижение риска развития приступов на фоне приема препаратов бензодиазепинового ряда и АЭП других групп, и повышение риска при приеме нейролептиков [26].

Большинство авторов придерживается мнения о том, что длительное профилактическое лечение антиэпилептическими препаратами (АЭП) обычно не показано в тех случаях, когда синдром алкогольной абстиненции или алкогольная интоксикация является единственной причиной приступов, и другие виды приступов у больного не наблюдаются [5, 6, 7, 9, 26, 42]. «Методом выбора» в данных случаях служит полный отказ от приема алкоголя. Это связано с тем, что при длительном отказе от приема алкоголя приступы, возникшие в рамках синдрома абстиненции, в дальнейшем не имеют тенденцию к рецидивированию [26]. Также и приступы, возникающие только на фоне интоксикации алкоголем, не возобновляются при длительном прекращении приема алкоголя. После возникновения первого приступа, не связанного с синдромом алкогольной абстиненции, назначение длительной терапии АЭП, как правило, также не рекомендуется, в связи с низкой комплаентностью и высокой вероятностью ремиссии [26]. Многие авторы придерживаются мнения о том, что при сочетании эпилепсии и злоупотребления алкоголем следует соблюдать осторожность при длительном назначении АЭП [5]. Факторы риска, ассоциированные с длительной антиэпилептической терапией, у пациентов этой категории включают неправильное употребление препаратов, фармакологические взаимодействия между алкоголем и АЭП, изменение метаболизма и злоупотребление антиконвульсантами с седативным действием. Приоритетной задачей в данном случае становится лечение алкогольной зависимости, что имеет большее значение в данном контексте, чем предотвращение развития дальнейших приступов [26].

Длительная регулярная терапия АЭП показана в тех случаях, когда эпилепсия принимает хроническое течение и приступы возникают спонтанно, самопроизвольно, а четкая зависимость от интоксикации алкоголем или абстиненции не прослеживается. Если решается вопрос о назначении длительной терапии АЭП, следует выбирать препарат не только в зависимости от типа приступов, но и исходя из особенностей метаболизма и соматических осложнений у больных алкоголизмом. Хронический алкоголизм часто служит причиной нарушения функции печени. Большинство АЭП метаболизируются в пече-



ни и оказывают влияние на ферменты печени (индукция или ингибирование). В связи с этим, метаболизм АЭП при алкоголизме может быть изменен, что может стать причиной недостаточной эффективности или токсического действия АЭП. Поэтому, длительную терапию АЭП следует назначать только после полноценного исследования функции печени и в сочетании с гепатопротекторной терапией. На фоне лечения необходимо контролировать как функцию печени, так и концентрацию АЭП в плазме. Назначение АЭП, обладающих гепатотоксическими побочными эффектами (прежде всего, вальпроаты), может быть опасным для пациентов с хроническим алкоголизмом и поражением печени. Поэтому, перспективным представляется применение АЭП, не имеющих выраженного гепатотоксического действия и практически не влияющих на ферменты печени (например, топирамат, ламотриджин, леветирацетам). Кроме того, следует отдавать предпочтение АЭП, оказывающим положительный эффект на настроение и поведение (например, ламотриджин, карбамазепин). В последние годы появились данные о том, что некоторые АЭП могут играть «двойную роль» в лечении эпилепсии при хроническом алкоголизме: они не только обладают противосудорожным действием, но также уменьшают выраженность патологического влечения к алкоголю, эффективны в лечении алкогольной зависимости и синдрома алкогольной абстиненции, и могут быть эффективны у пациентов с хроническим алкоголизмом, даже при отсутствии приступов. Наиболее перспективными АЭП в этом отношении в настоящее время считаются топирамат, окскарбазепин и габапентин.

Традиционно, в лечении острой алкогольной абстиненции применяются бензодиазепиновые производные, однако многочисленные побочные эффекты ограничивают возможности применения этих препаратов. В настоящее время ведется поиск других ГАМКергических препаратов, не относящихся к группе бензодиазепиновых производных, а также препаратов с другими механизмами действия, которые могли бы служить равноценно эффективной альтернативой бензодиазепинам, но отличаться лучшей переносимостью, менее выраженными побочными эффектами. Уже много лет назад практические врачи отметили благоприятный эффект карбамазепина, вальпроата и фенитоина при алкоголизме. А сейчас появляется все больше данных об эффективности новых АЭП (топирамата, окскарбазепина и габапентина) в лечении алкогольной зависимости [36].

Эффективность АЭП в лечении алкоголизма подтверждается как данными, полученными в исследованиях на животных [8, 24], так и в клинических исследованиях: доказан положительный эффект топирамата [31, 32, 41], окскарбазепина [11, 33, 37] и габапентина [22]. В литературе имеются данные об эффективности топирамата в лечении кокаиновой зависимости [47].

С одной стороны, подобные наблюдения эффективности АЭП в лечении алкогольной зависимости еще раз подтверждают существование близкой связи между эпилепсией и алкоголизмом, с другой — эти обнадеживающие результаты позволяют надеяться на то, что новые эффективные методы борьбы с алкоголизмом могут завершиться победой над одной из наиболее тяжелых «болезней общества».

### Библиография

1. Менделевич В.Д. Наркозависимость и коморбидные расстройства поведения. — М., МЕДпресс-информ. — 2003. — 328 с.
2. Тазетдинов И. М., Менделевич В. Д., Фаттахов Ф. З. Маркеры эффективности реабилитации больных наркоманией // Казанский медицинский журнал. — 2005. — Том 86, N 5. — С. 410-411.
3. Boroojerdi B., Hungs M., Biniek R., Noth J. [Subacute encephalopathy with epileptic seizures in a patient with chronic alcoholism (SESA syndrome)] // *Nervenarzt*. — 1998 — 69(2) — P. 162-5.
4. Brailowsky S., Garcia O. Ethanol, GABA and epilepsy // *Arch Med Res*. — 1999 — 30(1) — P. 3-9.
5. Brethen G. Alcohol and epilepsy // *Tidsskr Nor Laegeforen*. — 2003 — V. 123(11) — P. 1536-8.
6. Brethen G., Brodtkorb E., Helde G., Sand T., Bovim G. The diversity of seizures related to alcohol use. A study of consecutive patients // *Eur J Neurol*. - 1999 - V. 6(6) - P. 697-703.
7. Brust J.C. Seizures and substance abuse: treatment considerations // *Neurology*. — 2006 — V. 67(12 Suppl 4) — P. 45-8.
8. Cagetti E., Baicy K.J., Olsen R.W. Topiramate attenuates withdrawal signs after chronic intermittent ethanol in rats // *Neuroreport*. — 2004 — V. 15(1) — P. 207-10.
9. Chan A.W. Alcoholism and epilepsy // *Epilepsia*. — 1985 — 26(4). — P. 323-33.
10. Christoffersen S. Death from seizures induced by chronic alcohol abuse-does it exist? // *Seizure*. — 2007 — P. 16(5) — 379-83.
11. Croissant B., Diehl A., Klein O., Zambrano S., Nakovics H., Heinz A., Mann K. A pilot study of oxcarbazepine versus acamprosate in alcohol-dependent patients // *Alcohol Clin Exp Res*. — 2006 — V. 30(4) — P. 630-5.
12. Deisenhammer E., Klingler D., Trdgner H. Epileptic seizures in alcoholism and diagnostic value of EEG after sleep deprivation // *Epilepsia*. — 1984 -25(4) — P.526-30.
13. Devetag F., Mandich G., Zaiotti G., Toffolo G.G. Alcoholic epilepsy: review of a series and proposed classification and etiopathogenesis // *Ital J Neurol Sci*. — 1983 — V. 4(3) — P. 275-84.



14. Erstad B.L., Cotugno C.L. Management of alcohol withdrawal // *Am J Health Syst Pharm.* — 1995 — V. 52(7) — P. 697-709.
15. Fernandez Torre J.L., Agirre Z., Martinez Martinez M., Rodriguez E. Subacute encephalopathy with seizures in alcoholics (SESA syndrome): report of an unusual case // *Clin EEG Neurosci.* — 2006 — V. 37(3) — P. 215-8.
16. Fernandez Torre J.L., Hernandez Hernandez J.L., Jimenez Bonilla J., Gonzalez Mandly A., Garcia Regata O. Complex partial status epilepticus is an unrecognised feature in SESA syndrome: new insights into its pathophysiology // *Epileptic Disord.* — 2007 — 9(2) — P. 134-9.
17. Feuerlein W. Neuropsychiatric disorders of alcoholism // *Nutr Metab.*—1977 — 21(1-3) — P. 163-74.
18. Fitzpatrick W, Lowry N. PLEDs: clinical correlates // *Can J Neurol Sci.* — 2007 — 34(4) — P. 443-50.
19. Freedland E.S., McMicken D.B. Alcohol-related seizures, Part I: Pathophysiology, differential diagnosis, and evaluation // *J Emerg Med.* — 1993 — V. 11(4) — P. 463-73.
20. Fryze C., Korwin-Piotrowska T., Nocon D. Epileptic seizures and alcoholism // *Pol Tyg Lek.* — 1994 — V. 49(4-5) — P. 104-7.
21. Fujiwara T., Watanabe M., Matsuda K., Senbongi M., Yagi K., Seino M. Complex partial status epilepticus provoked by ingestion of alcohol: a case report. // *Epilepsia.* — 1991 — V. 32(5) — P. 650-6.
22. Furieri F.A., Nakamura-Palacios E.M. Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry.* — 2007 — V. 68(11) — P. 1691-700.
23. Gordon E., Devinsky O. Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy // *Epilepsia.* — 2001 — 42(10) — P. 1266-72.
24. Hargreaves G.A., McGregor I.S. Topiramate moderately reduces the motivation to consume alcohol and has a marked antidepressant effect in rats // *Alcohol Clin Exp Res.* — 2007 -31(11) — P. 1900-7.
25. Hauser W.A., Ng S.K., Brust J.C. Alcohol, seizures, and epilepsy // *Epilepsia.* — 1988 — 29 Suppl 2 — P. 66-78.
26. Hillbom M., Pieninkeroinen I., Leone M. Seizures in alcohol-dependent patients: epidemiology, pathophysiology and management // *CNS Drugs.*—2003.- 17(14). — P. 1013-30.
27. Hund E. [Neurologic sequelae of chronic alcoholism] // *Anaesthesiol Reanim.* — 2003 — 28(1) — P. 4-7.
28. John U., Hapke U., Rumpf H.J. A new measure of the alcohol dependence syndrome: the severity scale of alcohol dependence. // *Eur Addict Res.* — 2003 — 9(2) — P. 87-93.
29. Johnsen J., Morland J. (Alcohol withdrawal — biological background, diagnosis and treatment) // *Tidsskr Nor Laegeforen.* — 1990 — V. 110(12) — P. 1528-32.
30. Johnson B.A.; Ait-Daoud N.; Akhtar F.Z.; Ma J. Oral Topiramate Reduces the Consequences of Drinking and Improves the Quality of Life of Alcohol-Dependent Individuals: A Randomized Controlled Trial // *Arch Gen Psychiatry.*— 2004 — V. 61 — P. 905-912.
31. Johnson B.A.; Rosenthal N.; Capece J.A. et al. Topiramate for Treating Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Trial // *JAMA.*— 2007. — V. 298. — P. 1641-1651.
32. Kim M.J., Kim J.K., Yoo B.G., Kim K.S., Jo Y.D. Acute Marchiafava-Bignami disease with widespread callosal and cortical lesions // *J Korean Med Sci.* — 2007 — 22(5) — P. 908-11.
33. Koethe D., Juelicher A., Nolden B.M. Et al. Oxcarbazepine-efficacy and tolerability during treatment of alcohol withdrawal: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter pilot study // *Alcohol Clin Exp Res.* — 2007 — V. 31(7) — P. 1188-94.
34. Kozan R., Ayyildiz M., Yildirim M., Agar E. The effects of ethanol intake and withdrawal on penicillin-induced epileptiform activity in rats // *Brain Res Bull.* — 2006 — V. 71(1-3) — P. 111-5.
35. Kristenson H., Osterling A., Nilsson J.A., Lindgarde F. Prevention of alcohol-related deaths in middle-aged heavy drinkers // *Alcohol Clin Exp Res.* — 2002 — 26(4) — P. 478-84.
36. Landmark J. C. Antiepileptic Drugs in Non-Epilepsy Disorders : Relations between Mechanisms of Action and Clinical Efficacy // *CNS Drugs.* — 2008—V. 22(1) — P. 27-47.
37. Martinotti G., Di Nicola M., Romanelli R., Andreoli S., Pozzi G., Moroni N., Janiri L. High and low dosage oxcarbazepine versus naltrexone for the prevention of relapse in alcohol-dependent patients // *Hum Psychopharmacol.* — 2007—V. 22(3) — P. 149-56.
38. Mayo-Smith M.F., Bernard D. Late-onset seizures in alcohol withdrawal // *Alcohol Clin Exp Res.* — 1995. — V.19(3). — P. 656-9.
39. McMicken D. Seizures in the alcohol-dependent patient: a diagnostic and therapeutic dilemma // *J Emerg Med.* — 1984 — V. 1(4) — P. 311-6.
40. Meyer-Wahl J.G., Braun J. Epileptic seizures and cerebral atrophy in alcoholics // *J Neurol.* — 1982. — 228(1). — P. 17-23.
41. Miranda F.J., Gonzalez M., Perez M.M., et al. Topiramate as add-on therapy in non-responsive alcohol dependant patients: a 12 month follow-up study *Actas Esp Psiquiatr.* — 2007 — V. 35(4) — P. 236-42.
42. Morris J.C., Victor M. Alcohol withdrawal seizures // *Emerg Med Clin North Am.* — 1987 — V. 5(4) — P. 827-39.
43. Otto F.G., Kozian R. Subacute encephalopathy with epileptic seizures in alcoholism (SESA): case report // *Clin Electroencephalogr.* — 2001 — V. 32(4) — P. 184-5.
44. Packard R.C. The neurologic complications of alcoholism // *Am Fam Physician.* — 1976 — 14(3) — P. 111-5.
45. Perola M., Vuori E., Penttila A. Abuse of alcohol in sudden out-of-hospital deaths in Finland // *Alcohol Clin Exp Res.* — 1994 — 18(2) — P. 255-60.
46. Pieninkeroinen I.P., Telakivi T.M., Hillbom M.E. Outcome in subjects with alcohol-provoked seizures // *Alcohol Clin Exp Res.* — 1992 — 16(5) — P. 955-9.
47. Preti A. New developments in the pharmacotherapy of cocaine abuse // *Addict Biol.* — 2007 — V. 12(2) — P. 133-51.
48. Rathlev N.K., Ulrich A.S., Delanty N., D'Onofrio G. Alcohol-related seizures // *Emerg Med.* — 2006 — V. 31(2) — P. 157-63.
49. Rathlev N.K., Ulrich A., Shieh T.C., Callum M.G., Bernstein E., D'Onofrio G. Etiology and weekly occurrence of alcohol-related seizures // *Acad Emerg Med.* — 2002 — V. 9(8) — P. 824-8.
50. Rothmeier J., Friese M., Willemsen F., Froescher W. Subacute encephalopathy with seizures in chronic alcoholism (SESA syndrome) // *Clin Electroencephalogr.* — 2001 — V. 32(4) — P. 186-90.
51. Saitz R. Recognition and management of occult alcohol withdrawal // *Hosp Pract (Minneap).* — 1995 — V. 30(6) — P. 49-54, 56-8.
52. Wojnar M., Bizon Z., Wasilewski D. Assessment of the role of kindling in the pathogenesis of alcohol withdrawal seizures and delirium tremens // *Alcohol Clin Exp Res.* — 1999 — V. 23(2) — P. 204-8.
53. Yamane H., Katoh N. Alcoholic epilepsy. A definition and a description of other convulsions related to alcoholism // *Eur Neurol.* — 1981 — V. 20(1) — P. 17-24.
54. Yost D.A. Alcohol withdrawal syndrome // *Am Fam Physician.* — 2000 — V. 62(5) — P. 954-957.
55. Young G.P. Seizures in the alcoholic patient // *Emerg Med Clin North Am.* -1990 — 8(4) — P. 821-33.



## АФФЕКТИВНЫЕ И ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ: ВОПРОСЫ ФЕНОМЕНОЛОГИИ И АДЕКВАТНОЙ ТЕРАПИИ

В.В. Калинин

Отделение экзогенно-органических расстройств и эпилепсии  
Московского НИИ психиатрии Росздрава

Эпидемиологические исследования показывают, что эпилепсия представляет одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний с определенными психическими нарушениями. Заболеваемость эпилепсией в Европейских странах и США составляет около 40-70 случаев на 100000 населения, тогда как в развивающихся странах заболеваемость гораздо выше.

Распространенность (болезненность) эпилепсии составляет 0,5-1% в общей популяции [2]. В некоторых зарубежных эпидемиологических исследованиях установлено, что индекс так называемой кумулятивной распространенности эпилепсии составляет 3,1% к возрасту 80 лет. Иными словами, если бы все население доживало до возраста 80 лет, эпилепсия могла бы возникнуть на протяжении жизни у 31 человека из каждой тысячи населения [20].

Как заболевание, эпилепсия представляет собой пример междисциплинарной проблемы. Являясь формально неврологическим заболеванием, эпилепсия, тем не менее, сопряжена с большой гаммой психопатологических расстройств. Среди них, в первую очередь, следует назвать аффективные расстройства, включающие депрессию и тревожные состояния. Литературные данные говорят о том, что депрессия при эпилепсии встречается не менее чем у 30-50% больных [5-8], что само по себе говорит против случайного сочетания этих заболеваний. Именно депрессия и тревога, как показывают результаты многих исследований, относятся к основным факторам риска суицидального поведения при эпилепсии [1, 3, 5-8]. Немаловажно, что риск суицидального поведения при эпилепсии в 5-6 раз выше такового в общей популяции, тогда как при височной эпилепсии — в 25-30 раз выше, чем в общей популяции [1, 3, 5-8].

Сравнительно недавно были получены принципиально новые данные, которые свидетельствуют о том, что между эпилепсией и депрессией существуют двусторонние связи. Иначе говоря, не только депрессия может возникать в результате эпилепсии, но и, наоборот, эпилепсия в 2,5-3 раза чаще возникает у больных, у которых в анамнезе были указания на депрессию [18, 21, 22]. Это говорит об общих патогенетических механизмах, лежащих в основе этих двух заболеваний, что, в свою очередь, следует принять в расчет при выборе терапии, как антиэпилептическими препаратами (АЭП), так и антидепрессантами.

Аффективная симптоматика в форме депрессий встречается наиболее часто, хотя в клинических условиях эти состояния своевременно не распознаются, что объясняется размытостью клинических и психопатологических проявлений этих расстройств у больных эпилепсией [5-8, 12, 19, 23-28]. Следует отметить, что все многообразие аффективной симптоматики (преимущественно депрессивной) принято подразделять на несколько подтипов. При этом исходят из времени появления депрессии по отношению к приступу. В данном контексте выделяют относительно самостоятельные подтипы — преиктальные депрессии (появляются до начала приступа); иктальные депрессии (представляющие, фактически, простые парциальные приступы); постиктальные депрессии (возникают в пределах 120 часов после последнего приступа) и интериктальные депрессивные расстройства, которые возникают независимо от эпилептических приступов [24-28].

Преиктальные депрессии характеризуются преимущественно дисфориями и максимально выражены за 72 часа до появления приступа. Преобладающим аффектом при этом будет дисфорический. Под дисфорией здесь понимаются элементы недовольства, досады, угрюмости, раздражительности, скорби, озлобленности (на весь окружающий мир) и ожесточенности (против всех). Для дисфорий характерна экстрапунитивная направленность переживаний больного, что принципиально отличает их от собственно депрессивного аффекта [24-28].



Иктальные депрессии, как указывалось, являются примером простого парциального припадка, т.е. возникают при сохраненном сознании [24-28]. Это довольно частый вид расстройства; и, как показали результаты одного исследования, психические феномены в рамках простых парциальных припадков или аур могут встречаться не реже чем в 25% случаев, тогда как на долю собственно аффективной (депрессивной) симптоматики приходится не менее 15% от всех простых парциальных приступов [30].

Иктальные депрессии характеризуются короткой продолжительностью, стереотипностью проявлений. Данные депрессии, обычно, развиваются одновременно с другими проявлениями припадков (вегетативная симптоматика, висцеросенсорная аура). Сама симптоматика включает часто чувство вины, идеи самообвинения и самоуничужения, ангедонию (неспособность радоваться и испытывать удовольствие) и суицидальные переживания. В случае перерастания простого парциального припадка в сложный парциальный припадок, собственно депрессивный аффект снижается и исчезает, поскольку наступает помрачение сознания [24-28].

Постиктальные депрессии лишь недавно были подвергнуты систематическому исследованию, хотя их существование признавалось многими исследователями на протяжении многих лет. Это исследование было выполнено Kanner и соавторами в 2004 году и проводилось с целью изучения распространенности такой постиктальной симптоматики, как депрессия, тревога, психоз, гипомания, нейровегетативные проявления и когнитивные нарушения, на материале 100 больных с плохо контролируруемыми припадками [28]. За постиктальный период принимался интервал времени, не превышающий 72 часа с момента восстановления у больного сознания после припадка. Исследование проводилось путем применения специально разработанного опросника, включающего 42 показателя. Анализу подвергались лишь симптомы, которые отмечались у больных постоянно более чем в половине случаев всех припадков. Анализировалась также длительность психопатологической симптоматики.

При этом оказалось, что у 43% больных встречалось не менее 5 привычных симптомов, у 35% — 2 постиктальных симптома и у 13 больных из этой группы встречалось не менее 7 симптомов, характеризующих картину большого депрессивного эпизода (т.е. глубокой депрессии). При этом длительность депрессивной симптоматики у 2/3 больных составляла не менее 24 часов [24, 28].

Суицидальные переживания были выявлены у 13% больных. У восьми больных отмечались как активные, так и пассивные суицидальные мысли, тогда как у остальных пяти — только пассивные суицидальные мысли. Немаловажно, что у 10 из 13 (77%) больных с суицидальными мыслями в анамнезе были указания на большой депрессивный эпизод или биполярное расстройство. Это также указывало на факт госпитализации в психиатрические стационары [28].

Постиктальная симптоматика депрессий была связана и с другой психопатологической симптоматикой, такой как тревога и психоз [28].

С нашей точки зрения, в данной работе является важным то, что установлены связи для постиктальных депрессий при эпилепсии с фактом наличия диагноза большого депрессивного эпизода и биполярного расстройства, что не позволяет отбросить значение этой психиатрической сопутствующей патологии в происхождении данного вида депрессии при эпилепсии.

Интериктальные депрессии по своему значению, наверное, представляют наибольшую проблему для психиатрической эпилептологии [24].

Среди большинства эпилептологов существует сходное мнение, что интериктальная (межприступная) депрессия при эпилепсии наиболее часто манифестирует многообразной симптоматикой в виде собственно депрессии, тревоги, раздражительности, суицидальных идей, соматовегетативных проявлений в виде снижения аппетита и либидо, и нарушений памяти [4-8, 24-28]. Нарушения памяти отличают депрессивные расстройства при эпилепсии от аффективной патологии вообще [24-28]. Депрессия характеризуется хроническим течением, которое периодически прерывается светлыми промежутками, длительностью от нескольких часов до нескольких суток.

Классические симптомы эндогенной депрессии в виде чувства вины, идей самообвинения, переживаний потери чувств и суточных колебаний настроения, при эпилепсии, обычно, встречаются редко, хотя бывают случаи именно с такими проявлениями. В этой связи большинство авторов подчеркивает, что клинические проявления депрессии при эпилепсии носят атипичный характер (по крайней мере, атипичные особенности встречаются не менее чем у 50% больных) [5-8, 24-28].



Как указывается в работах Blumer et al. [5-8], аффективные расстройства при эпилепсии характеризуются множественностью проявлений, среди которых можно выделить восемь ключевых симптомов. Они включают лабильные депрессивные симптомы (депрессивное настроение, анергия, болевая симптоматика, инсомния); лабильные аффективные симптомы (страх, тревога) и предположительно “специфические” симптомы в виде пароксизмальной раздражительности и эйфории.

Данная симптоматика характеризуется затяжным и даже хроническим течением с редкими светлыми интервалами, что позволило Каппег в этой связи говорить о расстройстве, подобном дистимии [24-28]. Автор находил подобное расстройство не менее чем у 70% больных эпилепсией с депрессией, которые нуждались в психофармакотерапии. Многие авторы в этой связи полагают, что при эпилепсии существует дистимическое или дисфорическое расстройство, хотя систематических исследований, которые могли бы подтвердить специфичность этого синдрома, выделенного эмпирическим путем для эпилепсии, выполнено не было.

Считается, что депрессивной симптоматике при височной эпилепсии сопутствует нарушение функций лобных отделов (состояние гипофронтальности), о чем можно судить по нарушению тестов на так называемые исполнительские функции [23]. В свою очередь, это встречается более часто при расположении фокуса в левой височной области. В связи с этим полагают, что депрессивное расстройство представляет скорее клиническое проявление отдаленного эффекта дисфункции левостороннего височного фокуса в пределах нейрональных сетей, а не результат локального эффекта в пределах медиотемпоральных структур мозга [24-28]. Вместе с тем, имеются данные, показывающие, что депрессии могут возникать и при правосторонних височных фокусах. Это, обычно, наблюдается при палеокортикальной (медиобазальной) височной эпилепсии [19, 21]. Таким образом, при этой форме эпилепсии сторона фокуса для возникновения депрессивной симптоматики роли вообще не играет.

Тем не менее, как показали работы, выполненные сотрудниками отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Московского НИИ психиатрии Росздрава, несмотря на сказанное, в психопатологическом отношении между депрессией, возникающей при правостороннем и левостороннем фокусе, имеются тонкие различия. Так, при височной эпилепсии с правосторонним фокусом наблюдаются более выраженные связи между собственно депрессией, тревогой и соматизацией. Напротив, при левостороннем фокусе связи между депрессией и тревогой практически нет. Иными словами, если при правостороннем височном фокусе правомерно говорить о том, что в основе депрессии и тревоги лежат единые механизмы, то этого нельзя сказать в отношении левосторонних фокусов. Здесь наблюдается разобщение между депрессией и тревогой, что позволяет предположить разные механизмы, лежащие в основе этих аффектов.

Это имеет непосредственное отношение к задачам терапии, т.к. лечение депрессии и тревоги при эпилепсии с правосторонним фокусом будет более эффективным при применении одного антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Напротив, в случае левосторонних височных фокусов терапия должна проводиться уже не одним препаратом и будет сопряжена с меньшим эффектом от одного из СИОЗС. В подобных случаях, предположительно, следует прибегать к препаратам, оказывающим влияние не только на серотонинергические, но и норадренергические структуры (венлафаксин, мirtазапин), хотя это предположение нуждается в специальном исследовании.

Тревожные расстройства, включающие собственно тревогу, панические атаки и фобическую симптоматику, могут встречаться в интериктальном периоде как при височной, так и при идиопатической генерализованной эпилепсии [4, 13, 14]. Полагают, что тревожные расстройства более часто встречаются при височной эпилепсии с фокусом слева, чем с фокусом в правом полушарии [4, 13, 14]. Здесь важно подчеркнуть, что в этих случаях тревога будет сочетаться с депрессией, о чем уже говорилось выше. Литературные данные других авторов в целом подтверждают эту закономерность.

Точная диагностика эпилепсии, протекающей в виде простых парциальных припадков с картиной панического расстройства, затруднена. В практических условиях точный диагноз эпилепсии может быть легко установлен после появления генерализованных тонико-клонических припадков. Тем не менее, анализ продолжительности икctalной паники в рамках височной эпилепсии показывает, что длительность панического пе-



риода практически никогда не превышает 30 секунд, тогда как при паническом расстройстве она может достигать получаса. Паника характеризуется стереотипной картиной и возникает вне какой-либо связи с предшествующими событиями. Наряду с этим следует указать на возможность наличия явлений спутанности различной продолжительности и автоматизмы, выраженность которых варьирует от малой интенсивности до значительной степени. Интенсивность переживаний паники редко достигает высокой степени, как наблюдается при паническом расстройстве [25].

Напротив, продолжительность интериктальных панических атак составляет не менее 15-20 минут и может достигать нескольких часов. По своим феноменологическим проявлениям панические интериктальные атаки мало отличаются от панического расстройства, возникающего у больных без эпилепсии. При этом чувство страха или паники может достигать крайне высокой интенсивности и связано с обилием вегетативной симптоматики (тахикардия, выраженная потливость, тремор, нарушения дыхания). При этом, однако, сохраняется сознание, и нет явлений спутанности, как бывает при сложных парциальных припадках [25].

Ошибочная диагностика панического расстройства у больных эпилепсией с иктальной паникой может отчасти быть обусловлена отсутствием специфических для эпилепсии изменений ЭЭГ во время простых парциальных припадков у больных с медиотемпоральной эпилепсией [25].

Следует помнить, что у больных с иктальной паникой могут встречаться и интериктальные панические атаки, которые наблюдаются у 25% больных эпилепсией [25]. Более того, наличие иктального аффекта страха и паники является предиктором развития панических атак также и в интериктальном периоде [21, 25].

Лечение депрессивных и тревожных состояний при эпилепсии следует проводить с помощью антидепрессантов. При этом необходимо соблюдать следующие правила [5]:

1. Терапию депрессии следует проводить, не отменяя АЭП;
2. Следует назначать антидепрессанты, не снижающие порог судорожной активности;
3. Предпочтение следует отдавать селективным ингибиторам обратного захвата серотонина;
4. Среди АЭП следует избегать назначения фенобарбитала, примидона (гексамидина), вигабатрина, вальпроатов, тиагабина и габапентина;
5. Среди АЭП рекомендовано применение топирамата и ламотриджина [9-11, 15-17, 23, 29];
6. Следует учитывать фармакокинетические взаимодействия АЭП и антидепрессантов.

При выборе конкретного антидепрессанта следует принимать во внимание, во-первых, влияние препарата на порог судорожной готовности и, во-вторых, его взаимодействие с АЭП.

Наибольшим проконвульсивным эффектом обладают антидепрессанты трициклической (имипрамин) и, особенно, тетрациклической структуры (мапротилин) [5]. Эти препараты вызывают судорожные припадки у 0,3-15% больных. Напротив, кломипрамин, который также относится к АТС, редко провоцирует судорожные припадки. С другой стороны, назначение антидепрессантов из группы ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) гораздо реже приводит к подобным побочным эффектам (за исключением циталопрама, в отношении которого существуют противоречивые данные).

Касаясь фармакокинетического взаимодействия, следует учитывать приведенные ниже рекомендации [5]:

1. Фармакокинетические взаимодействия между АЭП и антидепрессантами осуществляются в системе печеночных ферментов СР-450.
2. Фенобарбитал, фенитоин (дифенин) и карбамазепин приводят к снижению концентрации АТС и СИОЗС за счет индукции изоэнзима 2D6.
3. СИОЗС, напротив, приводят к повышению концентрации АЭП.
4. Флуоксетин наиболее часто повышает концентрацию карбамазепина и фенитоина (дифенина).
5. Следует избегать назначения АЭП с флуоксетином.
6. Препаратами 1-го выбора среди СИОЗС являются пароксетин, сертралин, феварин и циталопрам.

В то же время нужно помнить о проконвульсивном эффекте циталопрама, что требует осторожности при его применении. В целом, для лечения депрессий можно рекомендовать пароксетин в дозе 20-40 мг/сутки, сертралин (50-100 мг), феварин





(50-100мг) или кломипрамин (100-150 мг). Собственные клинические данные показывают, что наличие в структуре депрессивного состояния при эпилепсии обсессивно-фобических переживаний является индикатором, в целом, благоприятного эффекта СИОЗС [5].

Терапия больных эпилепсией с интериктальными паническими атаками подразумевает применение клоназепама (до 3-4 мг в сутки) с последующим присоединением СИОЗС (пароксетин, флувоксамин, сертралин) либо кломипрамина.

В заключение следует отметить, что факт патогенетической связи между эпилепсией и аффективными расстройствами на сегодняшний день уже не вызывает сомнений. Более того, появляется все больше сообщений о том, что терапия антидепрессантами, особенно СИОЗС, способствует не только устранению депрессии, но и снижает частоту припадков, что связывается с антиконвульсивным эффектом более высокого уровня серотонина, достигаемого под действием этих препаратов. Очевидно, что эпилепсия представляет интересную модель, также и для изучения аффективной патологии, и наши представления о патогенезе депрессий и аффективных расстройств вообще в ближайшее время будут расширены.

### Библиография

1. Калинин В.В., Полянский Д.А. Факторы риска развития суицидального поведения у больных эпилепсией // Ж. Неврол и психиатр им. С.С. Корсакова. — 2003. — Том 103, №3. — С. 18–21.
2. Киссин М.Я. Клиника и терапия парциальных вегетативно-висцеральных и “психических” припадков у больных эпилепсией. Учебно-методическое пособие /Под ред. Л.П. Рубиной, И.В. Макарова — СПб, 2003 — 53 с.
3. Полянский Д.А. Клинико-терапевтические факторы риска суицидального поведения у больных эпилепсией // Автореферат ...канд. мед. наук — М. — 2003 — 30 с.
4. Altschuler L.L., Devinsky O., Post R.M., Theodore W. Depression, anxiety and temporal lobe epilepsy: laterality of focus and symptomatology // Arch Neurology — 1990- Vol.47 — P. 284–288.
5. Barry J., Lembke A., Huynh N. Affective disorders in epilepsy // Psychiatric issues in epilepsy. A practical guide to diagnosis and treatment /A. Ettinger, A. Kanner (Eds.) — LWW, Philadelphia — 2001 — P. 45-71.
6. Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders // Harvard Rev. Psychiatry — 2000 — Vol. 8 — P. 8–17.
7. Blumer D. Epilepsy and suicide: a neuropsychiatric analysis // The neuropsychiatry of epilepsy /M. Trimble, B. Schmitz (Eds.) —Cambridge — 2002 —P. 107 – 116.
8. Blumer D., Altschuler L.L. Affective disorders // In: Engel J., Pedley T.A.(eds.) Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia, Lippincott Raven, 1998 — P. 2083-2099.
9. Brodie M.J., Richens A., Yuen A.W. for the UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. Double blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy // Lancet — 1995. — V. 345. — P. 476-479.
10. Cramer J.A., Hammer A.E., Kustra R.P. Improved mood states with lamotrigine in patients with epilepsy // Epilepsy & Behavior — 2004 — V. 5. — P. 702-707.
11. Cramer J.A., Hammer A.E., Kustra R.P. Quality of life improvement with conversion to lamotrigine monotherapy // Epilepsy & Behavior. — 2004. — V. 5. — P. 224-230.
12. Daly D. Ictal affect // American J Psychiatry. — 1958. — V. 115 — P. 97-108.
13. Devinsky O. Therapy for neurobehavioral disorders in epilepsy // Epilepsia — 2004 — Vol. 45 (Suppl. 2) — P. 34-40.
14. Devinsky O., D’Esposito M. Neurology of cognitive and behavioral disorders. Oxford, University Press, 2004 — 451 p.
15. Edwards K.R., Sackellares J.C. Vuong A. et al. Lamotrigine monotherapy improves depressive symptoms in epilepsy: a double-blind comparison with valproate // Epilepsy & Behavior. — 2001. — V. 2. — P. 28-36.
16. Ettinger A.B., Kustra R.P., Hammer A.E. Effect of lamotrigine on depressive symptoms in adult patients with epilepsy // Epilepsy & Behavior. — 2007. — V. 10. — P. 148–154.
17. Fakhoury T.A., Barry J.J., Miller M. et al. Lamotrigine in patients with epilepsy and comorbid depressive symptoms // Epilepsy & Behavior. — 2007. — V. 10. — P. 155-162.
18. Forsgren L., Nystrom L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults // Epilepsy Res. — 1990 — P.66-81.
19. Gilliam F.G., Santos J., Vahle V. et al. Depression in epilepsy: Ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? // Epilepsia — 2004 — Vol. 46 (Suppl. 2) — P. 28-33.
20. Hauser W.A. Incidence and prevalence. // Epilepsy: A Comprehensive Textbook / Engel J., Pedley T.A. (Eds.). Lippincott-Raven: Philadelphia. — 1998. — P. 47-57.
21. Herman B.P., Seidenberg M., Haltiner A. et al. Mood state in unilateral temporal lobe epilepsy // Biol. Psychiatry. — 1991.— V. 30. — P. 1205-1218.
22. Hesdorffer D.C., Hauser W.A., Annegers J.F. et al. Major depression is a risk factor for seizures in older adults // Ann Neurology — 2000. — V. 47 — P. 246-249.
23. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs. Is there a link? // Drug Safety. — 2007. — V. 30 (2). — P. 123–142.
24. Kanner A. Depression in neurological disorders. — Lundbeck Institute, Cambridge Medical Communication Ltd, 2005 — 161 p.
25. Kanner A. Recognition of the various expressions of anxiety, psychosis, and aggression in epilepsy // Epilepsia — 2004 — Vol. 45 (Suppl. 2) — P. 22-27.
26. Kanner A., Balabanov A. Depression in epilepsy: How closely related are these two disorders? // Neurology — 2002. — V.58 (Suppl 5) — P. 27-39.
27. Kanner A., Nieto J. Depressive disorders in epilepsy // Neurology — 1999 — Vol. 53 (Suppl.2) — P. 26–32.
28. Kanner A., Soto A., Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy // Neurology — 2004. — V. 62 — P. 708-713.
29. Ketter T.A., Post R.M., Theodore W.H. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders // Neurology — 1999. — V. 53 (Suppl.2). — P. 53–67.
30. Williams D. The structure of emotions reflected in epileptic experiences // Brain — 1956. — V. 79 — P. 29-67.



## РИСК СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ РОЛЬ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.А. Пылаева, К.В. Воронкова, А.А. Холин

Кафедра неврологии и нейрохирургии педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

Многие авторы указывают на существование связи между эпилепсией и повышенным риском суицида [15, 19, 27, 29, 34, 41, 42]. Частота суицидальных явлений у пациентов с эпилепсией достигает 8-12%, по сравнению с 1,1-1,2% среди населения в целом [27]. Риск суицида в 5 раз выше у пациентов с эпилепсией, чем в общей популяции; в то время как при височной эпилепсии и сложных парциальных приступах риск приблизительно в 25 раз выше, чем среди населения в целом [12, 29, 34]. В мета-анализе данных литературы, подготовленном Rompil M. и соавт. (2005), было выявлено 29 исследований, включающих 50.814 пациентов с эпилепсией, 187 из которых совершили суицид. Повышенный риск суицида констатирован не только у взрослых, но и у детей и подростков с эпилепсией [27]. Под суицидальным поведением понимают не только завершённый суицид, но и суицидальные мысли и попытки суицида; эти явления представляют разные состояния в рамках континуума, где суицидальные мысли можно поместить на одном конце спектра, попытки суицида — в его середине и завершённый суицид — на другом конце спектра [29]. У больных с эпилепсией повышена как частота завершённых суицидов, так и суицидальных мыслей и попыток. Суицидальные мысли и, тем более, попытки требуют серьёзного отношения, так как служат важным фактором риска завершённого суицида: граница между мыслями и действиями в некоторых случаях может отсутствовать [27]. Суицид — важная причина летального исхода у пациентов с эпилепсией, частота и значимость которой часто недооценивается [42].

На взаимосвязь между эпилепсией и повышенным риском суицида могут оказывать влияние психиатрические, демографические и социально-экономические факторы. Однако, даже после исключения этих факторов, риск суицидального поведения у людей с эпилепсией остаётся значительно более высоким, чем в общей популяции [19]. Исследователи предполагают целый ряд причин, вызывающих повышение риска суицида при эпилепсии. И наибольшее значение, по мнению многих авторов, играет повышение частоты сопутствующих психических нарушений, включая аффективные и тревожные расстройства, когнитивные нарушения, личностные нарушения и психозы [2, 3, 15, 19, 23, 29]. Каждое из этих заболеваний может спровоцировать суицид при эпилепсии. Риск суицида при этих расстройствах различен, однако точно не установлен [29]. Тем не менее, считается, что особенное значение имеют расстройства настроения (депрессия) и эпилептические психозы. Наиболее высокий риск суицида был идентифицирован у пациентов с эпилепсией и сопутствующими психическими заболеваниями (особенно, большим депрессивным расстройством) во многих исследованиях [19, 27, 29, 34, 41]. Депрессия в 10 раз чаще встречается у больных с эпилепсией, чем в общей популяции, и имеет мультифакториальную этиологию. Развитие депрессии коррелирует с более поздним дебютом эпилепсии (после 18 лет), длительностью заболевания более 8-10 лет, эпилептиформной активностью на ЭЭГ в височных отделах левого полушария, гипометаболизмом в лобных отделах, психогенией (фактом осознания болезни и социальной дезадаптацией), применением АЭП с ГАМКергическим механизмом действия (особенно часто депрессию вызывают барбитураты), феноменом Ландольта [1]. В последние годы была выявлена важная роль в процессе развития депрессии палеокортикальной височной эпилепсии [43]. Отмечено более частое развитие депрессии у больных со сложными парциальными приступами, особенно, исходящими из височной доли, а также у больных с полиморфизмом приступов. Эпизоды большой депрессии могут сочетаться с дистимией.

Риск возникновения психозов при эпилепсии ассоциирован с более ранним дебютом эпилепсии (после 11 лет), длительностью заболевания более 10 лет, эпилептиформной активностью на ЭЭГ в височных и лобных отделах левого полушария,



этиологией эпилепсии (мезиальный темпоральный склероз), тяжёлым течением заболевания, резистентностью к терапии, социальными факторами, терапией некоторыми АЭП (особенно, барбитураты, вигабатрин), феноменом Ландольта [1, 5].

В исследовании Christensen J. и соавт. (2007) наиболее высокий риск суицида был отмечен в первые полгода после установления диагноза эпилепсии ( $p < 0,0001$ ), и был особенно высок у пациентов с сопутствующими психиатрическими заболеваниями в анамнезе ( $p < 0,0001$ ). Результаты исследования Okubadejo N.U. и соавт. (2007) показали, что риск суицида повышен именно у пациентов с эпилепсией, страдающих депрессией, но не у пациентов с эпилепсией без признаков депрессии (в этой группе больных риск суицида был не выше чем у здоровых людей контрольной группы). Показатель частоты суицидальных мыслей был сходным для пациентов с эпилепсией, у которых были выявлены проявления депрессии, и у здоровых людей контрольной группы с симптомами депрессии ( $1.7 \pm 1.0$  по сравнению с  $1.5 \pm 1.0$ ;  $p > 0,05$ ), однако был достоверно выше у пациентов контрольной группы с большой депрессией ( $2.6 \pm 1.3$ ;  $p = 0,04$ ), не страдающих эпилепсией.

Другие потенциальные факторы риска суицидальных явлений при эпилепсии включают проблемы в семье, физическое здоровье, особенности личности, жизненный стресс, суицидальное поведение в прошлом и доступность оружия [27]. Калинин В.В. (2004) отмечает, что к важным факторам риска следует относить характеристики основного заболевания (эпилепсии): форму эпилепсии, семиологию приступов, их частоту и тяжесть. Риск суицидальных явлений значительно выше при височной эпилепсии, при высокой частоте и тяжести приступов и на ранней стадии заболевания [12], а также при высокой частоте первично-генерализованных приступов и при полиморфизме приступов [3].

Некоторые авторы указывают на существование половых различий в отношении факторов риска суицида у пациентов с эпилепсией [3, 28]. В исследовании Калинина В.В. (2005) риск суицида был выше у женщин, чем у мужчин. Ранний дебют эпилепсии и высокая частота вторично-генерализованных, простых парциальных приступов и высокая частота эпилептических приступов в целом были факторами риска суицидальных явлений у мужчин; в то время как фактором риска у женщин оказалась частота сложных парциальных приступов. Суточная доза фенобарбитала явилась фактором риска для пациентов с эпилепсией, независимо от пола. Суточные дозы карбамазепина и вальпроата находились в обратной зависимости от степени риска суицидального поведения у женщин, но не у мужчин [28].

Для всесторонней оценки риска суицида рекомендуется применение специализированных опросников, таких как Краткий международный нейропсихиатрический опросник — MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview) или Колумбийская шкала для оценки тяжести риска суицида (The Columbia Suicide-Severity Rating Scale — C-SSRS). Большую роль играет применение опросников для выявления симптомов депрессии (например, Шкала самооценки депрессии Цунга). Оценка тяжести риска очень важна, так как помогает обеспечить необходимые профилактические и терапевтические вмешательства и предотвратить появление суицидального поведения, представляющего угрозу для жизни больного [27].

Отдельного внимания заслуживает побочное действие антиэпилептических препаратов (АЭП), как фактор риска возникновения суицидальных мыслей и поведения при эпилепсии. В настоящее время изучению взаимосвязи между приемом АЭП и повышением риска суицида посвящено относительно мало работ. Большая часть статей представляет собой описание отдельных случаев или исследования, проведенные на небольших группах пациентов.

Так как суицид всегда должен рассматриваться, как результат действия сложной совокупности факторов, неверно утверждать, что АЭП могут быть непосредственной причиной суицида, скорее всего, они являются лишь одним из факторов в этой совокупности [29]. Известно, что практически все АЭП могут оказывать влияние на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение больных; однако, это влияние может быть, как позитивным, так и негативным. Исходя из этой точки зрения, наибольшим «просуицидальным действием» должны обладать АЭП, которые могут оказывать выраженное негативное влияние на настроение, поведение и когнитивные функции, и, особенно, антиконвульсанты, которые могут вызывать, в качестве побочных явлений, депрессию и психоз. По мнению Mula M., Sander J.W. (2007), существует несколько возможных причин формирования психиатрических расстройств у пациентов с эпилепсией, включая воздействие АЭП, и



нередко бывает трудно определить, связаны ли психопатологические проявления, особенно, симптомы депрессии, с медикаментозной терапией, или они обусловлены воздействием других факторов. В работе Mula M., Sander J.W. (2007) указывается, что наибольшая частота развития симптомов депрессии зарегистрирована на фоне терапии барбитуратами, вигабатрином и топираматом, достигая 10%, однако она еще более высока у пациентов из группы риска по развитию данных нарушений. На фоне приема зонисамида депрессия была зарегистрирована примерно у 7% пациентов с эпилепсией. Тиагабин, леветирацетам и фелбамат занимают промежуточное положение, распространенность депрессии — примерно 4% или ниже. Фенитоин, этосуксимид, карбамазепин, окскарбазепин, габапентин, вальпроат натрия, прегабалин и ламотриджин — все эти препараты ассоциируются с низким риском развития депрессии (<1%) [36]. Влияние АЭП на риск суицида зависит от механизма действия препарата. В соответствие с существующими представлениями, психотропные эффекты АЭП могут быть результатом взаимодействия препаратов с рецепторами двух типов — рецепторы ГАМК (ГАМКергическое действие) и рецепторы глутамата (антиглутаматергическое действие); другим механизмам придается меньшее значение. Считается, что наибольший риск развития когнитивных и поведенческих нарушений имеется при приеме препаратов, усиливающих ГАМКергическое торможение (барбитураты, бензодиазепиновые производные и некоторые другие АЭП, у которых ГАМКергический механизм преобладает). Однако, в патогенезе суицидального поведения, играет важную роль нарушение метаболизма серотонина. Нарушения метаболизма серотонина, по-видимому, лежат в основе взаимосвязей между эпилепсией, депрессией и суицидальными явлениями [29]. АЭП, обладающие серотонинергическими свойствами, могут уменьшать риск суицида, так как оказывают действие, сходное с эффектами антидепрессантов (таких, как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина). В тоже время АЭП, у которых серотонинергическое действие не выражено, по-видимому, не должны быть эффективны для профилактики суицидов. В рамках данной модели фенобарбитал и фенитоин — препараты с наиболее высоким риском суицида. С другой стороны, карбамазепин, окскарбазепин, вальпроат и ламотриджин могут рассматриваться как препараты с «антисуицидальными свойствами», в связи с тем, что они улучшают когнитивные функции и настроение у пациентов с эпилепсией, и имеют серотонинергический механизм действия [29]. Другие АЭП, включая топирамат, тиагабин вигабатрин, леветирацетам и зонисамид, могут оказывать негативные эффекты на настроение и когнитивные функции, хотя их влияние на суицидальность до настоящего времени не была подтверждена в доказательных исследованиях. Хотя зонисамид обладает серотонинергическими свойствами, он оказывает негативные психотропные эффекты, в то время как габапентин лишен серотонинергических свойств, однако оказывает позитивные психотропные эффекты — улучшает настроение и когнитивные функции [29]. По мнению Mula M., Sander J.W. (2007), основные механизмы, посредством которых АЭП могут оказывать негативное влияние на настроение и поведение, включают: потенцирование ГАМКергической активности, дефицит фолиевой кислоты, фармакодинамические взаимодействия с другими АЭП при политерапии и феномен насильственной нормализации (Ландольта).

### **Фенобарбитал**

Открытие противосудорожных свойств фенобарбитала в 1912 году произвело настоящую «революцию» в области лечения эпилепсии (оказалось, что это заболевание, ранее считавшееся некурабельным, подвластно лечению). Однако впоследствии выяснилось, что фенобарбитал оказывает негативное влияние на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение. В связи с этим, Международная противоэпилептическая лига рекомендовала значительно сузить показания к применению барбитуратов, особенно в детской эпилептологии [6, 9, 10, 24, 26, 46]. Однако, низкая цена и эффективность в отношении многих типов эпилептических приступов — основная причина того, что фенобарбитал до сих пор достаточно широко применяется в лечении эпилепсии. Частота поведенческих нарушений при приеме барбитуратов составляет 20-40% и может достигать 60% у детей с задержкой развития [11], факторами риска также являются: органическое поражение головного мозга, сложные парциальные приступы, височная и лобная формы эпилепсии. Барбитураты могут вызывать многочисленные неврологические и психиатрические побочные эф-



фекты, включая седативный эффект, снижение памяти и внимания, нарушение способности к обучению, агрессию и аутоагрессию, депрессию, гиперактивность, синдром гиперактивности с дефицитом внимания (у 20-40 % детей), раздражительность, лабильность настроения, нарушение сна, приступы гнева, оппозиционное поведение, снижение либидо, импотенцию, отказ от выполнения врачебных назначений [1, 6, 26]. Прием барбитуратов может быть ассоциирован с развитием тяжелой депрессии [11]. По данным Mula M., Sander J.W. (2007), частота депрессии на фоне приема барбитуратов может достигать 10%, и еще более высока у пациентов из группы риска.

Brent D.A. и соавт. (1987) изучали распространенность большой депрессии у детей, получающих лечение фенобарбиталом ( $n = 15$ ) и карбамазепином ( $n = 21$ ). Большое депрессивное расстройство было диагностировано у 40% детей, получавших фенобарбитал, и только у 4% детей, получавших карбамазепин. Частота появления суицидальных мыслей составила 47% и 4%, соответственно. Результаты исследования продемонстрировали статистически достоверное повышение риска депрессии и суицидальных мыслей у детей с эпилепсией на фоне терапии фенобарбиталом, по сравнению с лечением карбамазепином, особенно, у пациентов с аффективными нарушениями в анамнезе [16].

В исследовании Калинина В.В. (2005) суточная доза фенобарбитала явилась фактором риска развития суицидального поведения у пациентов с эпилепсией, независимо от пола [28].

### **Карбамазепин**

Основной механизм противосудорожного действия карбамазепина — блокирование вольтаж-зависимых натриевых каналов, однако препарат также повышает уровень серотонина в головном мозге и, следовательно, должен снижать риск депрессии и суицида при эпилепсии [29]. Активирующий психотропный эффект (улучшение настроения) отмечен во многих работах. Mula M., Sander J.W. (2007) относят карбамазепин к группе АЭП с наиболее низким риском развития депрессии ( $< 1\%$ ). По мнению большинства авторов, карбамазепин не оказывает существенного влияния на процессы памяти и другие когнитивные функции или вызывает их улучшение. В тех случаях, когда выявлялось отрицательное влияние карбамазепина на когнитивные функции, оно могло быть обусловлено различными факторами, например, лекарственными взаимодействиями при политерапии [17].

Карбамазепин (наряду с вальпроатами и ламотриджином) вызывает улучшение когнитивных функций и применяется как корректор настроения [1, 17]. Препарат с успехом применяется в лечении биполярных расстройств, в том числе, и для профилактики риска суицида в этой популяции пациентов [14, 48, 49].

В исследовании Калинина В.В. (2005) суточная доза карбамазепина находилась в обратной зависимости от степени риска суицидального поведения у женщин, страдающих эпилепсией. По мнению Калинина В.В. (2007), карбамазепин следует рассматривать как препарат, который может применяться для профилактики суицидального поведения при эпилепсии (у пациентов из группы риска) [29].

### **Оскарбазепин**

Механизм действия окскарбазепина сходен с таковым у карбамазепина, однако имеет некоторые отличия и преимущества. Однако, данные о влиянии окскарбазепина на уровень серотонина противоречивы, и в настоящее время нельзя с уверенностью утверждать, что окскарбазепин обладает серотонинергическими свойствами [29].

Данные о влиянии терапии окскарбазепином на риск суицидального поведения отсутствуют, однако отмечен положительный психотропный эффект препарата (улучшение настроения), в том числе, у детей с эпилепсией, и улучшение качества жизни больных эпилепсией на фоне терапии окскарбазепином.

В целом, окскарбазепин имеет благоприятный профиль побочных эффектов, сходный с таковым у карбамазепина, однако реже вызывает седативный эффект и связанные с ним другие негативные эффекты [1, 22]. По данным Mula M., Sander J.W. (2007), окскарбазепин, как и карбамазепин, может рассматриваться как АЭП с минимальным риском развития депрессии ( $< 1\%$ ) [36].



### **Препараты вальпроевой кислоты (вальпроаты)**

Вальпроаты сохраняют позицию «золотого стандарта» в лечении всех типов приступов.

Производные вальпроевой кислоты имеют комплексный механизм действия, основной компонент которого — усиление ГАМКергической функции на уровне головного мозга. В тоже время, вальпроаты повышают экстрацеллюлярный уровень серотонина в стриатуме и гиппокампе [29].

Вальпроаты в течение многих лет широко применяются в лечении биполярных расстройств. Имеются данные об их эффективности в лечении депрессии и пограничного расстройства личности с агрессивным поведением [14, 25, 48, 49]. Вальпроаты обладают низким потенциалом негативного влияния на когнитивную сферу, однако, в редких случаях могут вызывать развитие энцефалопатии, которая может носить обратимый характер [1]. По мнению Mula M., Sander J.W. (2007), риск развития депрессии на фоне приема вальпроатов минимальный (< 1%) [36]. По данным Калинина В.В. (2005), выявлена обратная зависимость между суточными дозами вальпроатов и риском суицидального поведения у женщин [28]. Таким образом, вальпроаты не оказывают выраженного негативного влияния на когнитивные функции, имеют антидепрессивный эффект и обладают антисуицидальными свойствами. В этом отношении имеется сходство между вальпроатами и карбамазепином (несмотря на различия по структуре и механизму действия), в основе которого, вероятно, лежат сходные серотонинергические свойства двух препаратов [29].

### **Ламотриджин**

Из АЭП последнего поколения ламотриджин стал применяться раньше других препаратов, поэтому к настоящему времени накоплен большой опыт применения этого антиконвульсанта, и механизм его действия также достаточно хорошо изучен. Ламотриджин блокирует вольтаж-зависимые натриевые и кальциевые каналы, препятствуя высвобождению возбуждающих медиаторов глутамата и аспартата. Вероятно, что этот механизм лежит в основе антидепрессивного эффекта ламотриджина. Кроме того, ламотриджин оказывает слабое влияние на обратный захват серотонина, обладая некоторой серотонинергической активностью [29].

По данным Mula M., Sander J.W. (2007), ламотриджин относится к антиэпилептическим препаратам с наиболее низким риском развития депрессии (< 1%) [36]. Ламотриджин оказывает выраженное позитивное влияние на когнитивную сферу, улучшает настроение и качество жизни пациентов [1]. Позитивное действие ламотриджина на высшие психические функции здоровых добровольцев и больных с эпилепсией доказано во многих двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (Hamilton и соавт., 1993, Meador и соавт., 2000, Aldenkamp и соавт., 2001, Smith и соавт., 1993).

Ламотриджин, как стабилизатор настроения, эффективен в лечении биполярного расстройства, в том числе, выявлены «антисуицидальные свойства» препарата у пациентов с этой патологией. Эффективность ламотриджина в отношении профилактики риска суицидального поведения у пациентов с биполярным расстройством сопоставима с эффективностью препаратов лития, а по данным некоторых исследований, ламотриджин может быть даже более эффективен, чем соли лития [14, 48, 49].

В связи с тем, что ламотриджин оказывает позитивные психотропные эффекты, как на настроение, так и на когнитивные функции пациентов с эпилепсией, можно предположить его охранительную (превентивную) роль в отношении риска суицида при эпилепсии. Однако специальных исследований, посвященных изучению этой проблемы, не проводилось [29].

### **Леветирацетам**

Леветирацетам — новый АЭП, механизм действия которого не полностью изучен, однако, по существующим представлениям, отличается от механизма действия других антиконвульсантов.

Специфического побочного влияния на когнитивную сферу леветирацетама в настоящее время не выявлено [1]. Наоборот, многие авторы отмечают позитивное влияние препарата на когнитивные функции [1]. В исследованиях Neuwirth M. и соавт. (2006) позитивный эффект леветирацетама на высшую психическую сферу был зарегистрирован у 30% пациентов [40]. Тем не менее, на фоне приема леветирацетама наруше-



ния поведения встречаются с частотой 10-15% и включают ажитацию, враждебность, тревогу, эмоциональную лабильность, невротические реакции, апатию, депрессию. Эти побочные эффекты в большинстве случаев развиваются в первые 4 недели терапии, не зависят от дозы препарата, легко или умеренно выражены и быстро прекращаются после отмены препарата или снижения дозы [1]. Серьезные психиатрические нарушения встречаются редко, однако в литературе имеются описание случаев развития психоза (Chouinard M.J. и соавт., 2006). Mula M. и соавт. (2004) обследовали 118 пациентов с эпилепсией и трудностями обучения, получающих леветирацетам. Побочные реакции со стороны поведения и аффективной сферы были отмечены в 12% случаев: аффективные нарушения (1,7%), агрессивное поведение (7,6%), эмоциональная лабильность (1,7%) и другие личностные изменения, такие как ажитация, гнев и враждебность (1,7%). Эти нарушения коррелировали с эпилептическим статусом и психиатрическими расстройствами в анамнезе [38]. По данным Mula M., Sander J.W. (2007), леветирацетам относится к группе АЭП со средним (промежуточным) риском развития депрессии (не более 4 %) [36].

Ряд авторов указывают на риск суицидальных явлений (преимущественно, суицидальных мыслей), ассоциированный с терапией леветирацетамом [18, 35]. Mula M., Sander J.W. (2007) провели ретроспективный анализ историй болезни 517 пациентов с эпилепсией, получавших леветирацетам. Суицидальные мысли были отмечены у 4 пациентов (0,7%). Все случаи были зарегистрированы в контексте расстройств настроения, развивающихся на раннем этапе во время терапии леветирацетамом и являющихся типичными проявлениями «межприступного дисфорического расстройства при эпилепсии» [35].

Cramer J.A. и соавт. (2003) провели анализ поведенческих побочных реакций, зарегистрированных у взрослых пациентов, получавших леветирацетам (или плацебо), которые участвовали в кратковременных плацебо-контролируемых исследованиях леветирацетама при эпилепсии (n=1023), когнитивных расстройствах (n=719), и тревожных расстройствах (n=1510), а также у пациентов с эпилепсией в исследованиях длительной терапии леветирацетамом (n=1393). Авторы выявили, что аффективные нарушения, психотические проявления и суицидальные симптомы достоверно чаще встречались у пациентов с эпилепсией, чем у пациентов с когнитивными проблемами и аффективными нарушениями, как в исследованиях кратковременной терапии, так и на фоне длительного лечения (p=0,022). Аффективные симптомы чаще ( $\geq 1\%$ ) встречались на фоне терапии леветирацетамом, чем при приеме плацебо в плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с эпилепсией, включая симптомы депрессии (3,8% леветирацетам; 2,1% плацебо), нервозность (3,8%-1,8%), враждебность (2,3%-0,9%), тревогу (1,8%-1,1%), и эмоциональную лабильность (1,7%-0,2%). У пациентов с когнитивными и тревожными расстройствами частота этих побочных реакций была значительно выше [18]. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что некоторые характеристики, связанные с основным заболеванием (эпилепсией), играют более важную роль, как причина многих поведенческих нарушений, чем действие специфических антиэпилептических препаратов.

### **Топирамат**

Топирамат — новый АЭП, имеющий сложный многокомпонентный механизм действия (включая блокаду вольтаж-зависимых натриевых и кальциевых каналов, ГАМКергическое действие, ингибирование карбоангидразы, антиглутаматергические свойства), что, вероятно, обуславливает эффективность препарата в отношении различных типов приступов; однако топирамат лишен серотонинергических свойств [29].

Частота когнитивных и поведенческих нарушений на фоне приема топирамата, по данным некоторых авторов, достаточно высока: 23,9% (Mula M. и соавт., 2003), 41,5% (Kanner A.M. и соавт., 2003), 49% (Huppertz H.J., 2001), 57% (Mohamed K. и соавт., 2000). Частота депрессии по данным Mula M., Sander J.W. (2007) достигает 10%, и может быть выше у пациентов из группы риска по развитию аффективных нарушений [36]. Однако, многие авторы подчеркивают, что неблагоприятное побочное действие на когнитивную сферу и поведение, в том числе, и симптомы депрессии, наиболее выражено в начале терапии и при быстром повышении дозы, и может значительно уменьшаться при продолжении лечения и при медленном титровании дозы [1, 21, 45]. «Когнитивное замедление» и сонливость объясняются ГАМКергическим седативным механизмом топирамата, а уменьшение



этих проявлений на этапе стабилизации суточной дозы возникает за счёт антиглутаматергического эффекта активации [44]. В обзоре Levinsohn P.M. (2000) сообщается, что наиболее частыми побочными действиями топирамата со стороны высших психических функций являются нарушения концентрации внимания, дисмнестический синдром, изменения поведения [32]. В исследовании Kanner A.M. и соавт. (2003), включавшем 596 пациентов в возрасте 16 лет и старше, когнитивные нарушения на фоне приёма топирамата выявлялись у 247 (41,5%) пациентов, поведенческие и аффективные нарушения — у 75 (12,6%) пациентов, у 9 пациентов отмечено развитие психоза (1,5%) [30]. Основные факторы риска развития когнитивных нарушений включали психиатрические нарушения в анамнезе и пожилой возраст. Другие авторы считают важными факторами риска также психиатрические нарушения в анамнезе больного и в семейном анамнезе, фебрильные судороги в анамнезе и наличие тонических и атонических приступов (Mula M. и соавт., 2003). По мнению этих авторов, благоприятными прогностическими факторами, снижающими риск развития психиатрических побочных эффектов при приеме топирамата, является низкая частота приступов до начала приема топирамата и одновременный прием ламотриджина. Некоторые исследователи отмечают, что важным фактором риска развития когнитивных и поведенческих нарушений у больных с височной эпилепсией на фоне приема топирамата служит мезиальный височный склероз [37, 39]. Когнитивные и поведенческие нарушения могут служить основной причиной отмены топирамата, однако они носят, преимущественно, транзиторный и обратимый характер, наблюдаясь в период титрации, многие из них являются дозозависимыми и чаще возникают при политерапии [1, 21, 37].

В литературе встречается описание суицидального поведения на фоне терапии топираматом [8, 20]. Однако, изолированных описаний случаев не достаточно для того, чтобы сделать убедительное заключение о риске суицида на фоне приема топирамата.

Высокая вероятность развития психиатрических побочных реакций у пациентов с мезиальной височной эпилепсией и гиппокампальным склерозом, получающих топирамат, позволяет предположить, что при височной эпилепсии с гиппокампальным склерозом дефицит серотонина играет центральную роль в развитии депрессии и, вероятно, последующем повышении вероятности суицида. Вероятно, что развитие депрессии может быть проявлением естественного течения заболевания в этой популяции больных, а топирамат играет лишь дополнительную роль, так как не уменьшает симптомы депрессии в связи с дефицитом серотонинергических свойств. В связи с этим, с целью предотвращения суицидальных явлений топирамат не должен назначаться больным височной эпилепсией с гиппокампальным склерозом, хотя требуется проведение исследований, посвященных этому вопросу [29].

### **Зонисамид**

Механизм действия зонисамида сходен с таковым у топирамата (блокада вольтаж-зависимых натриевых и кальциевых каналов, ГАМКергическое действие, ингибирование карбоангидразы). Однако, в отличие от топирамата, зонисамид оказывает влияние на обратный захват серотонина в области стриатума и гиппокампа [29]. Психотропные свойства зонисамида изучены не достаточно, и имеющиеся данные противоречивы. По данным обзора Калинина В.В. (2007), описаны эпизоды психоза на фоне терапии зонисамидом; в клинических исследованиях зонисамида побочные эффекты, встречающиеся чаще, чем при приеме плацебо, включали бред, галлюцинации, тревогу, депрессию, и раздражительность. Mula M., Sander J.W. (2007) сообщают, что расстройства настроения могут возникать примерно у 7% пациентов, получающих высокие дозы зонисамида [36]. В большинстве случаев применение монотерапии и медленное титрование дозы может значительно уменьшить частоту развития расстройств настроения.

Указание на связь между риском суицидальных явлений и терапией зонисамида встречается в работе Mago R. и соавт. (2006). Авторы описали появление суицидальных мыслей на фоне приема препарата [33].

### **Вигабатрин**

Вигабатрин — новый АЭП с ГАМКергическим механизмом действия; препарат тормозит обратный захват ГАМК и усиливает ГАМКергическую активность.





Данные о психотропных эффектах вигабатрина достаточно противоречивы. Некоторые авторы отмечают отсутствие негативных психотропных эффектов, в то время как по данным Trimble M. (2002), вигабатрин можно рассматривать как препарат с «пропсихотическими» свойствами; приём вигабатрина ассоциирован с агрессивным поведением, дисфорией, депрессией и развитием психоза [47]. В обзоре Levinson D.F., Devinsky O. (1999), включавшем двойные слепые плацебо-контролируемые исследования вигабатрина, на фоне приема вигабатрина, по сравнению с плацебо, достоверно повышалась частота депрессии (12,1% по сравнению с 3,5%,  $p < 0,001$ ) и психоза (2,5% по сравнению с 0,3%,  $p = 0,028$ ). Психоз обычно носил транзиторный характер, и его проявления претерпевали обратное развитие после отмены препарата, снижения дозы или назначения нейролептиков; депрессия в типичных случаях характеризовалась как легкая [31]. Mula M., Sander J.W. (2007) относят вигабатрин к одному из трех АЭП, на фоне приема которых риск развития депрессии наиболее высок, и частота появления симптомов депрессии не ниже 10%, и может быть еще выше у пациентов из группы риска по формированию расстройств настроения [36].

Риск суицида на фоне терапии вигабатрином не определен, хотя, исходя из основного ГАМКергического механизма действия препарата и возможного негативного влияния на аффективную сферу и когнитивные функции, можно предположить «просуицидальные свойства» вигабатрина. В обзоре Levinson D.F., Devinsky O. (1999) сообщается, что тяжелая депрессия, приводящая к исключению пациента из исследования, отмене терапии или ассоциированная с суицидальными попытками, была выявлена у 9 из 49 пациентов, у которых на фоне терапии вигабатрином было зарегистрировано развитие депрессии [31].

В противовес существующим опасениям, что терапия АЭП может стать непосредственной причиной суицида, существуют научные данные о том, что некоторые АЭП эффективны, как препараты для профилактики суицида. Многие АЭП, обладающие свойствами стабилизаторов настроения, широко применяются в лечении биполярных расстройств и других аффективных нарушений. Результаты целого ряда исследований указывают на то, что антиконвульсанты, являющиеся стабилизаторами настроения (преимущественно, карбамазепин, вальпроаты, ламотриджин) не менее эффективны для профилактики суицида у пациентов с биполярными расстройствами, а иногда и даже более эффективны (особенно, ламотриджин), чем традиционно применяющиеся с этой целью препараты лития [14, 48, 49]. В исследовании Born C. и соавт. (2005) участвовало 128 пациентов с биполярным расстройством; изучалась частота появления суицидальных мыслей и профилактическое действие различных АЭП (по сравнению с препаратами лития). Продолжительность лечения различными стабилизаторами настроения была не менее 3 мес. В процессе проспективного катамнестического наблюдения, продолжительностью в среднем  $13.3 \pm 12.1$  лет, в данной группе пациентов суицидальных попыток или случаев завершеного суицида зарегистрировано не было. По сравнению с литием, относительный риск суицидальных мыслей был незначительно выше у пациентов, получавших вальпроат, карбамазепин, а также в небольшой группе пациентов, получавших леветирацетам, окскарбазепин или топирамат, однако ниже у пациентов, получавших ламотриджин (хотя различия не достигали статистически достоверных значений) [14]. Yerevanian B.I. (2003) и соавт. провели анализ историй болезни 140 пациентов с биполярным расстройством, получавших лечение (в клинической практике) не менее 6 месяцев во время 23-летнего периода наблюдения. Пациенты получали в качестве стабилизаторов настроения препараты лития или антиконвульсанты. За период наблюдения (продолжительностью 23 года) был зарегистрирован только один случай завершеного суицида (во время терапии литием) у исследуемых пациентов. Частота эпизодов суицидального поведения, не завершающегося летальным исходом, не различалась во время терапии литием по сравнению с антиконвульсантами. Терапия стабилизаторами настроения явилась важным профилактическим фактором в отношении суицидального поведения. Авторы сделали вывод о том, что лечение, как препаратами лития, так и антиконвульсантами, ассоциируется с уменьшением риска суицидального поведения у пациентов с биполярным расстройством. Различия по протективному эффекту между двумя классами стабилизаторов настроения (препараты лития и АЭП) зарегистрированы не были [48]. Результаты исследования, опубликованные той же группой авторов в 2007 году, также показали отсутствие достоверных различий в отношении



профилактики суицидальных явлений у 405 пациентов с биполярным расстройством на фоне монотерапии препаратами лития, карбамазепином или вальпроатами; продолжительность наблюдения составила не менее 3 лет [49].

Несмотря на то, что антиэпилептические препараты, без сомнения, существенно отличаются по степени риска возникновения суицидальных явлений, точный риск для каждого из АЭП не определен. Поэтому, в соответствии с рекомендациями FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США), все пациенты, получающие антиэпилептическую терапию, должны находиться под тщательным наблюдением для выявления суицидальных мыслей и поведения, и других необычных изменений поведения. Следует иметь в виду, что такие симптомы, как тревога, агитация, враждебность, мания и гипомания, могут быть предшественниками суицидальных явлений. Mula M., Sander J.W. (2007) рекомендуют тщательное наблюдение за пациентами, у которых выявлялась депрессия в прошлом или в семейном анамнезе, после начала терапии антиэпилептическим препаратом, особенно, если у больного выявлены аномалии структуры мозга, такие как гиппокампальный склероз. Наиболее внимательно следует контролировать риск суицидального поведения в процессе терапии новыми АЭП, появившимися в последние годы, так как частота негативных психотропных эффектов, ассоциированных с приемом этих препаратов, не достаточно изучена, и риск суицидального поведения, связанный с терапией, не определен [29].

### Библиография

1. Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А., Холин А.А. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия. — М: Бином, 2007 — 275 с.
2. Калинин В.В. Эпилепсия как нейропсихиатрическая проблема // Психиатрия и фармакотерапия — 2004 — Т 06 (1).
3. Калинин В.В., Полянский Д.А. Факторы риска развития суицидального поведения у больных эпилепсией // Ж. Неврол и психиатр им. С.С. Корсакова — 2003 — Том 103, №3 — С. 18–21.
4. Менделевич В. Д., Скиданенко Т. В. Структура невротических расстройств при эпилепсии и прогностическая компетентность пациентов // Российский психиатрический журнал : научно-практический журнал. — 2002. — N 5 . — С. 16–19.
5. Пылаева О.А. Проблемы безопасности антиэпилептической терапии: влияние барбитуратов на психическое состояние, поведение и социальную адаптацию // Вестник эпилептологии — № 1 — 2003. — С. 8–11.
6. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. Эффективность и безопасность антиэпилептической терапии у детей (сравнительная оценка препаратов вальпроевой кислоты и барбитуратов) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2004 — Т. 104 — №8 — С. 61–65.
7. Скиданенко Т. В. Пограничные психические расстройства при эпилепсии и их связь с антиципационными особенностями психической деятельности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2003.
8. Abraham G. Topiramate-induced suicidality // Can J Psychiatry. — 2003—V. 48(2)—P. 127–8.
9. Alvarez N. Barbiturates in the treatment of epilepsy in people with intellectual disability // J Intellect Disabil Res. — 1998 — V.42 Suppl 1 — P.16–23.
10. Arzimanoglou A. Treatment options in pediatric epilepsy syndromes.// Epileptic disorders. — 2002. — V. 3. — P. 217–225.
11. Barabas G., Matthews W.S. Barbiturate anticonvulsants as a cause of severe depression// Pediatrics. — 1988. — V. 82 — P. 284.
12. Barraclough B.M. The suicide rate of epilepsy. Acta Psychiatr Scand — 1987 — V. 76 — P. 339–45.
13. Ben-Menachem E. Levetiracetam: treatment in epilepsy // Expert Opin Pharmacother. — 2003 — V. 4(11) — P. 2079–88.
14. Born C., Dittmann S., Post R.M., Grunze H. Newer prophylactic agents for bipolar disorder and their influence on suicidality // Arch Suicide Res. — 2005 — V. 9(3) — P. 301–6.
15. Boro A., Haut S. Medical comorbidities in the treatment of epilepsy // Epilepsy Behav. — 2003 — 4 Suppl 2 — P. 2–12.
16. Brent D.A., Crumrine P.K., Varma R., и соавт. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. Pediatrics — 1987 — V. 80 — P. 909–917.
17. Brodie M.J., Johnson F.N. Carbamazepine in the treatment of seizure disorders: efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile // Rev. Contemp. Pharmacother. — 1997. — V.8. — P.87–122.
18. Cramer J.A., De Rue K., Devinsky O., Edrich P., Trimble M.R. A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials // Epilepsy Behav. — 2003 — V. 4(2) — P. 124–32.
19. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study // Lancet Neurol. — 2007 — V. 6(8) — P. 693–8.
20. Christman D.S., Faubion M.D. Suicide attempt following initiation of topiramate // Am J Psychiatry. — 2007. — V. 164(4) — P. 682–3.
21. Coppola G., Caliendo G., Terracciano M.M., Buono S., Pellegrino L., Pascotto A. Topiramate in refractory partial-onset seizures in children, adolescents and young adults: a multicentric open trial// Epilepsy Res. — 2001. — V.43. — № 3. — P.255–60.
22. Donati F., Gobbi G., Campistol J., Rapatz G., Daehler M., Sturm Y., Aldenkamp A.P.; on behalf of The Oxcarbazepine Cognitive Study Group. The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures // Seizure. — 2007 Jun 15.



23. Dudra-Jastrzebska M., Andres-Mach M.M., Luszczki J.J., Czuczwar S.J. Mood disorders in patients with epilepsy. // *Pharmacol Rep.* — 2007. — V. 59(4). — P. 369-78.
24. Glauser T.A. Behavioral and psychiatric adverse events associated with antiepileptic drugs commonly used in pediatric patients // *J Child Neurol.* — 2004 — V. 19 Suppl 1—P.25–38.
25. Guerrini R., Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy // *Paediatr Drugs* — 2006 — V. 8(2) — P. 113–129.
26. Harbord M.G. Significant anticonvulsant side-effects in children and adolescents // *J-Clin-Neurosci.* — 2000. — V.7. — №3. — P.213–216.
27. Jones J.E., Hermann B.P., Barry J.J., Gilliam F.G., Kanner A.M., Meador K.J. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. // *Epilepsy Behav.* — 2003 — Suppl 3 — P. 31–8.
28. Kalinin V.V., Polyanskiy D.A. Gender differences in risk factors of suicidal behavior in epilepsy patients with a diagnosis of Major Depression // *Epilepsy Behav.* — 2005 — V.6(3) — P. 424–9.
29. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? // *Drug Saf.* — 2007 — V. 30(2) — P. 123–42.
30. Kanner A.M., Wuu J., Faught E., Tatum W.O. 4th, Fix A, French JA; The PADS Investigators. A past psychiatric history may be a risk factor for topiramate-related psychiatric and cognitive adverse events // *Epilepsy Behav.* — 2003—V. 4(5)—P. 548–52.
31. Levinson DF, Devinsky O. Psychiatric adverse events during vigabatrin therapy // *Neurology.* — 1999 — V. 53(7) — P. 1503–11.
32. Levinsohn P.M. Safety and tolerability of topiramate in children// *J Child Neurol.* — 2000. — V. 15. — P. 22–26.
33. Mago R., Huege S., Ahuja N., Kunkel E.J. Zonisamide-induced suicidal ideation // *Psychosomatics.* — 2006 — 47(1) — P. 68–9.
34. Mazza M., Orsucci F., De Risio S., Bria P., Mazza S. Epilepsy and depression: risk factors for suicide? // *Clin Ter.* — 2004 — V. 155(10) — P. 425–7.
35. Mula M., Sander J.W. Suicidal ideation in epilepsy and levetiracetam therapy // *Epilepsy Behav.* — 2007 — V. 11(1) — P. 130–2.
36. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. // *Drug Saf.* — 2007. — V. 30(7). — P. 555–67.
37. Mula M., Trimble M.R., Lhatoo S.D., Sander J.W. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy // *Epilepsia.* — 2003 — V.44(5) — P. 659–63.
38. Mula M., Trimble M.R., Sander J.W. Psychiatric adverse events in patients with epilepsy and learning disabilities taking levetiracetam // *Seizure.* — 2004 — V.13(1) — P.55–7.
39. Mula M., Trimble M.R., Sander J.W. The role of hippocampal sclerosis in topiramate-related depression and cognitive deficits in people with epilepsy // *Epilepsia.* — 2003 — V.44(12) — P. 1573–7.
40. Neuwirth M., Saracz J., Hegyi M., Paraicz E., Kollar K., Moser J., Rosdy B., Herczegfalvi A., Fogarasi A. [Experience with levetiracetam in childhood epilepsy] // *Ideggyogy Sz.* — 2006 — V.59(5–6) — P.179–82.
41. Okubadejo N.U., Danesi M.A., Aina O.F., Ojini F.I., Adeyemi J.D., Olorunshola D.A. Prospective case-control study of interictal depression and suicidal ideation in Nigerians with epilepsy // *Niger Postgrad Med J.* — 2007 — V.14(3) — P. 204–8.
42. Pompili M., Girardi P., Ruberto A., Tatarelli R. Suicide in the epilepsies: a meta-analytic investigation of 29 cohorts // *Epilepsy Behav.* — 2005 — V. 7(2) — P. 305–10.
43. Quiske A. et al. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy res.* — 2000 — V. 39 — P. 121–125.
44. Sachdeo R.C. et al. Topiramate monotherapy for partial onset seizures//*Epilepsia.* — 1997. — V.38. — P.294–300.
45. Shorvon S.D. Safety of Topiramate: Adverse events and relationships to dosing// *Epilepsia.* — 1996. — V.37. — № 2. — P. 18–22.
46. Trimble M.R., Cull C. Children of school age: The influence of antiepileptic drugs on behavior and intellect// *Epilepsia.* — 1988. — V. 29 (Suppl). — P. 15–19.
47. Trimble M.R., Schmitz B. *Seizures, Affective Disorders and Anticonvulsant Drugs.* — Clarus Press Ltd, Guildford, UK, 2002. — 199 p.
48. Yerevanian B.I., Koek R.J., Mintz J. Lithium, anticonvulsants and suicidal behavior in bipolar disorder // *J Affect Disord.* — 2003 Feb;73(3) — P. 223–8.
49. Yerevanian B.I., Koek R.J., Mintz J. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior. Part I: Lithium, divalproex and carbamazepine // *J Affect Disord.* — 2007 — V. 103(1-3) — P. 5–11.



## КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Носкова Т.Ю.

ГУ Научный центр неврологии РАМН

**К**огнитивные нарушения при эпилепсии являются важной медицинской и социальной проблемой. Под когнитивными функциями понимают процессы восприятия, анализа, хранения, передачи информации, обуславливающие способность к обучению, формированию и реализации сложных жизненных программ. Как и при других неврологических заболеваниях, когнитивные расстройства нередко приводят к социальной дезадаптации пациентов [2].

Прогноз ухудшения когнитивных функций значительно зависит от формы заболевания. Как известно, идиопатические формы эпилепсии чаще отличаются благоприятным прогнозом, хорошим ответом на антиэпилептическую терапию. Тем не менее, легкие и умеренные нарушения отдельных когнитивных параметров при парциальной и идиопатической генерализованной эпилепсии не являются клиническим раритетом. Так, при доброкачественной эпилепсии с центрo-темпоральными спайками описаны чаще легкие и умеренные нарушения памяти, мелкой моторики, зрительного восприятия, речи, которые могут иметь, как транзиторный и реактивный характер вследствие субклинических эпилептиформных разрядов, так и наблюдаться постоянно. Более выраженное когнитивное снижение при роландической эпилепсии может быть обусловлено развитием электрического статуса во время медленного сна [15, 16]. При доброкачественной затылочной эпилепсии возможно развитие нарушений памяти, внимания, интеллекта, а также зрительного восприятия [10]. У больных детской абсансной эпилепсией и эпилепсией с генерализованными судорожными приступами описано нарушение концентрации внимания, у больных ювенильной миоклонической эпилепсией — умеренные нарушения функции лобных долей [35]. Однако при неблагоприятном течении заболевания когнитивная дисфункция становится более очевидной.

Среди фокальных форм наибольший интерес у исследователей вызывают височная и лобная эпилепсии; эти формы заболевания встречаются наиболее часто и нередко резистентны к терапии. Известно активное участие медиальных отделов височных долей в процессах памяти, регуляции состояний бодрствования, эмоций. Поэтому не удивительно, что при височной эпилепсии наиболее уязвима память. При левосторонней височной эпилепсии наблюдаются нарушения вербальной эпизодической памяти, при правосторонней височной эпилепсии — нарушения невербальной памяти и зрительного восприятия [1, 33, 46]. Однако в работе Grant A.C. и соавт. (2008) не подтверждено нарушения зрительного восприятия у больных височной эпилепсией [17]. Как правосторонняя, так и левосторонняя височная эпилепсия могут ассоциироваться с нарушением семантической памяти, слухового восприятия. Кроме того, при височной эпилепсии описаны нарушения исполнительных функций и снижение интеллекта. Патологической основой нарушения исполнительных функций являются метаболические нарушения во фронтостриарных нейрональных сетях с образованием зоны гипометаболизма в префронтальных отделах [8, 30, 43]. Выявлены корреляции нарушений исполнительных функций с ранним возрастом начала приступов, экстратемпоральными электрофизиологическими нарушениями, наличием вторично-генерализованных судорожных приступов; данные о влиянии гиппокампального склероза противоречивы [30]. У детей с височной эпилепсией была выявлена связь лобной дисфункции со структурным изменением в височной доле, поражением медиальных отделов; причем в 83-87% нарушения достигли умеренной или тяжелой степени. Ранний возраст дебюта, длительность заболевания и политерапия коррелировали с исполнительной дисфункцией [41]. Проведя кластерный анализ у больных с височной эпилепсией, Hermann B. и соавт. (2007) обнаружили, что 47% больных имеют минимальные нарушения когнитивных функций, у 24% преобладают нарушения памяти, у 29% выявлено существенное нарушение памяти, исполнительных функций, психомоторной скорости [22]. Помимо перманентных нарушений памяти в рамках височной эпилепсии выделяют мнестические нарушения в структуре эпилептических



приступов, например, транзиторная эпилептическая амнезия в рамках височной эпилепсии. Ее характеризует короткая продолжительность внезапной потери памяти (менее часа), возникновение амнестических эпизодов при пробуждении, диспропорционально тяжелый ретроградный компонент нарушения памяти, межприступные изменения на ЭЭГ в височных отделах, урежение или исчезновение эпизодов амнезии на фоне антиэпилептической терапии [27].

Ядром когнитивных нарушений при лобной эпилепсии является нарушение исполнительных функций разной степени тяжести: от нарушений внимания до нарушения сложных поведенческих актов, включающих нарушения выбора цели, планирования, составления программ и инициации действий. Также имеет место снижение памяти и интеллекта [40].

Облигатные когнитивные нарушения в виде выраженного прогрессирующего снижения интеллекта, нарушения памяти, развития поведенческих расстройств наблюдаются при генерализованных криптогенных и идиопатических эпилепсиях, включая синдром Веста и Леннокса-Гасто, и приводят к полной социальной дезадаптации больных [33].

Поражения головного мозга являются известным фактором неблагоприятного течения эпилепсии. В работе Yuars A.W. и соавт. (2007) показано, что уже в дебюте эпилепсии у детей с выявленными структурными аномалиями по данным МРТ наблюдается более значимое снижение уровня интеллекта, нарушение языковых, речевых и исполнительных функций, вербальной памяти, по сравнению с детьми без структурных изменений [9]. Структурные изменения головного мозга остаются фактором риска когнитивного снижения даже у пациентов, находящихся в ремиссии [25].

Мезиальная височная эпилепсия с гиппокампальным склерозом является естественной моделью изучения патофизиологических процессов эпилепсии. В проспективном исследовании Hermann В.Р. и соавт., посвященном изучению когнитивного прогноза при височной эпилепсии, выявлены следующие предикторы нарушения когнитивных функций: уменьшение объема левого гиппокампа: изначально низкий уровень интеллекта, длительность заболевания, уменьшение объемов других отделов мозга, пожилой возраст. Не подтверждено значение характеристик эпилептических приступов и антиэпилептических препаратов (АЭП), как предикторов когнитивного снижения, что позволило считать когнитивные нарушения отражением нейродегенеративного процесса при эпилепсии, а гиппокампальную гипотрофию — структурным маркером когнитивного снижения [24]. Также Bernasconi N. и соавт. (2006) при мезиальной височной эпилепсии наблюдали прогрессивное снижение объема не только гиппокампа, но и амигдаллярной и энторинальных областей ипсилатерально очагу [6]. Исследование памяти у больных височной эпилепсией с гиппокампальным склерозом выявило, что повышенная активация пораженного гиппокампа коррелирует с наиболее высокими показателями тестов, а активация противоположного гиппокампа, наоборот, — с самыми низкими показателями, что является предиктором ухудшения вербальной памяти в послеоперационном периоде. На основании этих данных был сделан вывод о неэффективности реорганизационных процессов пластичности в непораженном гиппокампе, не предупреждающих нарушения памяти [37, 39]. Также показана зависимость между когнитивным снижением и пролиферацией гранулярных клеток в зубчатой извилине в результате так называемого нейрогенеза, индуцируемого припадками, на каинатной модели у приматов [26]. Таким образом, медикаментозно-резистентная парциальная височная эпилепсия рассматривается, как прогрессирующее заболевание, приводящее к структурному повреждению и когнитивному снижению [32].

В литературе уделено большое внимание возрастному аспекту эпилепсии, в том числе, вопросам, связанным с началом заболевания в детском или пожилом возрасте. Как известно, именно в эти временные промежутки наблюдается рост заболеваемости, а сама эпилепсия нередко приводит к значимому ухудшению качества жизни. У детей с эпилепсией в 10-25% случаев выявляются значимые когнитивные нарушения. Раннее начало приступов, особенно, на первом году жизни ассоциируется с более тяжелым поражением когнитивных функций [46]. Эпилепсия у пожилых часто развивается на фоне церебральной и соматической патологии. Поэтому нередко приступы являются дополнительным фактором риска когнитивного снижения. Получены данные о том, что ранние эпилептические приступы при ишемическом инсульте могут служить предиктором развития деменции в течение 3 лет даже при отсутствии развития эпилепсии как таковой [12]. Продемонстрированы менее высокие результаты при выполнении нейропсихологических тестов у пожилых больных эпилепсией, по сравнению с ровесниками, не страдающими эпилепсией [34]. Нарушение исполнительных



когнитивных функций у пожилых пациентов с эпилепсией, возможно, связано с ускоренным старением [18]. Также для пожилого возраста характерна большая чувствительность к негативным когнитивным эффектам АЭП [14]. Высокая частота приступов и наличие генерализованных тонико-клонических судорожных приступов ассоциированы с когнитивными нарушениями [13].

Влияние длительности заболевания на ухудшение когнитивных функций неоднозначно. Cheung M.C. и соавт. выявили прогрессивное ухудшение памяти у больных с течением времени, что сопровождалось снижением активации по данным фМРТ, как на стороне очага, так и на противоположной стороне. По данным других авторов, у детей с криптогенной локализационно-обусловленной эпилепсией в течение длительного времени не было выявлено изменения уровня интеллекта [45].

В ряде исследований доказано развитие умеренного когнитивного дефицита у больных с медикаментозно-резистентной эпилепсией [46]. В работе Thompson P.J., Duncan J.S. (2005) главным фактором, влияющим на нарушения когнитивных функций, признаны эпилептические приступы. Причем частота генерализованных тонико-клонических приступов являлась четким предиктором когнитивного снижения. Сложные парциальные приступы вызывали нарушение памяти, исполнительных функций, но не уровня интеллекта. Ранний возраст начала и продолжительность заболевания не влияли на когнитивное снижение при резистентной эпилепсии. Важно отметить, что медикаментозная ремиссия после периода резистентности сопровождается улучшением когнитивных функций.

Межприступная эпилептиформная активность на ЭЭГ вызывает транзиторные когнитивные расстройства во время разрядов, выражающиеся в снижении внимания и скорости реакции, но имеет место и кумулятивный эффект, который с годами выливается в проблемы обучения и снижение уровня интеллекта [5]. Однако нормализация биоэлектрической активности не всегда приводит к улучшению когнитивных процессов. Так, Wirrell E. и соавт. (2008) обнаружили, что снижение количества межприступных разрядов на ЭЭГ на фоне приема сульиама при роландической эпилепсии сопровождается ухудшением когнитивных функций, а именно чтения, памяти, внимания и математических способностей [47]. Прогрессирующее выраженное нарушение когнитивных функций вследствие эпилептиформных разрядов на ЭЭГ характеризует такие формы эпилептической энцефалопатии, как синдром Ландау-Клеффнера и эпилептической статус медленного сна. В первом случае наблюдается преимущественное нарушение речевых функций, во втором — снижение интеллекта [33].

Распространенность депрессии среди больных эпилепсией превышает популяционную в 3-5 раз, что, несомненно, является важным фактором, ухудшающим качество жизни больных. Аффективные нарушения могут приводить к ухудшению когнитивных функций. В литературе имеются как данные об ухудшении когнитивных функций при сочетании височной эпилепсии и депрессии, так и об отсутствии взаимосвязи между нейрокогнитивными функциями и депрессией [44]. Выявлены корреляции между развитием депрессии и нарушением вербальной и образной памяти у больных латеральной левосторонней височной эпилепсией [21].

Антиэпилептическая терапия также является самостоятельным фактором риска развития когнитивной дисфункции. Побочные когнитивные эффекты АЭП включают: нарушение концентрации внимания, памяти, замедленность мышления, нарушения речи, чаще носящие дозозависимый характер. Следует отметить потенциальное негативное воздействие препаратов на эмоционально-волевую сферу [46]. Поэтому на выбор антиэпилептического препарата влияет его потенциальный эффект на когнитивные функции. Известно, что стандартные и новые АЭП обладают сравнимой эффективностью при лучшей переносимости последних.

Одним из первых АЭП нового поколения, зарегистрированных в 90-х годах прошлого столетия, является ламотриджин. На сегодняшний день накоплен огромный опыт по применению данного препарата. Основной механизм действия ламотриджина связан с блокированием натриевых каналов. Кроме того, описано воздействие на кальциевые каналы, ГАМКергический и серотонинергический компонент. Вероятно, комплексный механизм действия обуславливает широкий спектр действия при эпилепсии и положительное влияние на настроение, что используется в лечении биполярных расстройств. В нашей стране ламотриджин зарегистрирован для применения в моно- и дополнительной терапии при парциальных, генерализованных судорожных приступах, а также в монотерапии типичных абсансов.

В экспериментах на животных доказан нейропротективный эффект ламотриджина при назначении при эпилептическом статусе, вызванном повреждением мозга крыс [19].



В сравнительном исследовании ламотриджина и топирамата, проведенном на здоровых добровольцах, продемонстрирован положительный когнитивный профиль ламотриджина [4], такие же выводы получены при сравнении ламотриджина с карбамазепином [31]. Исследование нейрофизиологических эффектов ламотриджина у больных идиопатической эпилепсией показало нормализацию спектральных характеристик фоновой биоэлектрической активности, снижение таламо-кортикальной нейрональной синхронизации, что является нейрофизиологической основой благоприятного нейрокогнитивного профиля ламотриджина с умеренным психостимулирующим эффектом [11]. У детей и подростков уменьшение приступных и межприступных эпилептиформных разрядов на фоне терапии ламотриджином коррелировало с клиническим улучшением [3].

У пациентов с рефрактерной парциальной эпилепсией было показано улучшение концентрации внимания на фоне терапии ламотриджином за счет улучшения реактивности альфа-ритма и повышения мощности бета-ритма во время тестирования [29]. Нормализующее влияние ламотриджина на сон при отсутствии дневной сонливости обусловлено уменьшением межприступной эпилептиформной активности при сохранности характеристик REM-сна [36]. Важно, что на фоне приема ламотриджина не выявлено негативного воздействия на стволовые, зрительные, сомато-сенсорные вызванные потенциалы, что подтверждает отсутствие нейротоксического эффекта [28].

Подтверждено преимущество ламотриджина, по сравнению с топираматом, в качестве дополнительной терапии парциальной эпилепсии, как хорошо переносимого препарата, не вызывающего когнитивных расстройств [7]. Исследование когнитивных функций на фоне терапии ламотриджином у детей в качестве дополнительной терапии в рамках плацебо-контролируемого исследования не показало негативного эффекта ламотриджина [38]. Показана лучшая переносимость ламотриджина в группе больных с постинсультной эпилепсией и при впервые диагностированной эпилепсии у пожилых, по сравнению с карбамазепином [14].

Таким образом, ламотриджин является эффективным, хорошо переносимым препаратом широкого спектра действия, обладающим положительным эффектом на когнитивные функции и настроение.

К сожалению, возможности применения специфических препаратов, используемых для коррекции когнитивных расстройств, при эпилепсии ограничены ввиду риска аггравации эпилептических приступов. В 2007 г. опубликованы результаты рандомизированного контролируемого двойного слепого исследования донепезила, ингибитора ацетилхолинэстеразы (обычно применяемого для лечения болезни Альцгеймера) в суточной дозе 10 мг, для улучшения памяти у больных эпилепсией. К сожалению, не показано улучшение памяти и других когнитивных и психологических параметров, но, с другой стороны, очень важно, что препарат не вызывал учащение припадков. Возможно, в будущих исследованиях допезезила в более высоких дозах или в исследованиях других ингибиторов ацетилхолинэстеразы будут получены положительные результаты [20].

Таким образом, несмотря на обилие нейропсихологических и нейровизуализационных исследований когнитивных нарушений при эпилепсии, механизмы, лежащие в их основе, остаются недостаточно ясными. Также не разработаны вопросы профилактики и медикаментозной коррекции [23]. Поэтому оптимизация антиэпилептической терапии является практически единственным доступным методом коррекции когнитивных функций при эпилепсии.

### Библиография

1. Казаковцев Б.А. Психические расстройства при эпилепсии. — М., 1999. — 416 с.
2. Менделевич В. Д., Скиданенко Т. В. Структура невротических расстройств при эпилепсии и прогностическая компетентность пациентов // Российский психиатрический журнал: научно-практический журнал. — 2002. — N 5. — С. 16-19.
3. Akman C.I., Holmes G.L. The effect of lamotrigine on the EEGs of children and adolescents with epilepsy // *Epilepsy Behav.* — 2003 — V. 4(4) — P. 420-3.
4. Aldenkamp A.P., Arends J., Bootsma H.P., Diepman L., Hulsman J., Lambrechts D., Leenen L., Majoie M., Schellekens A., de Vocht J. Randomized double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers // *Epilepsia.* — 2002 — V. 43(1) — P. 19-26.
5. Aldenkamp A.P., Arends J. Effects of epileptiform EEG discharges on cognitive function: is the concept of “transient cognitive impairment” still valid? // *Epilepsy Behav.* — 2004 — V.5 Suppl 1 — P. 25-34.
6. Bernasconi N., Natsume J., Bernasconi A. Progression in temporal lobe epilepsy: differential atrophy in mesial temporal structures // *Neurology.* — 2005 — V. 65(2) — P. 223-8.
7. Blum D., Meador K., Biton V., Fakhoury T., Shneker B., Chung S., Mills K., Hammer A., Isojarvi J. Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy // *Neurology.* — 2006 — V. 67(3) — P. 400-6.
8. Bocková M., Chládek J., Jurák P., Haláček J., Rektor I. Executive functions processed in the frontal and lateral temporal cortices: intracerebral study // *Clin Neurophysiol.* — 2007 — V. 118(12) — P. 2625-36.



9. Byars A.W., deGrauw T.J., Johnson C.S., Fastenau P.S., Perkins S.M., Egelhoff J.C., Kalnin A., Dunn D.W., Austin J.K. The association of MRI findings and neuropsychological functioning after the first recognized seizure // *Epilepsia*. — 2007 — V. 48(6) — P. 1067-74.
10. Chilosi A.M., Brovedani P., Moscatelli M., Bonanni P., Guerrini R. Neuropsychological findings in idiopathic occipital lobe epilepsies // *Epilepsia*. — 2006 — V. 47 Suppl 2 — P. 76-8.
11. Clemens B., Piros P., Bessenyei M., Hollódy K. Lamotrigine decreases EEG synchronization in a use-dependent manner in patients with idiopathic generalized epilepsy // *Clin Neurophysiol*. — 2007 — V. 118(4) — P. 910-7.
12. Cordonnier C., Hénon H., Derambure P., Pasquier F., Leys D. Early epileptic seizures after stroke are associated with increased risk of new-onset dementia // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. — 2007 — V. 78(5) — P. 514-6.
13. Dodrill C.B. Progressive cognitive decline in adolescents and adults with epilepsy // *Prog Brain Res*. — 2002 — V. 135 — P. 399-407.
14. Faught E. Monotherapy in adults and elderly persons // *Neurology*. — 2007 — V. 69(24 Suppl 3) — P. 3-9.
15. Fonseca L.C., Tedrus G.M., Pacheco E.M. Epileptiform EEG discharges in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: reactivity and transitory cognitive impairment // *Epilepsy Behav*. — 2007 — V. 11(1) — P. 65-70.
16. Gilad R., Sadeh M., Rapoport A., Dabby R., Boaz M., Lampl Y. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure // *Clin Neuropharmacol*. — 2007 — V. 30(4) — P. 189-95.
17. Grant A.C., Donnelly K.M., Chubb C., Barr W.B., Kuzniecky R., Devinsky O. Temporal lobe epilepsy does not impair visual perception // *Epilepsia*. — 2008 — V. 49(4) — P. 710-3.
18. Griffith H.R., Martin R.C., Bambara J.K., Faught E., Vogtle L.K., Marson D.C. Cognitive functioning over 3 years in community dwelling older adults with chronic partial epilepsy // *Epilepsy Res*. — 2007 — V. 74(2-3) — P. 91-6.
19. Halonen T., Nissinen A., Pitkanen A. Effect of lamotrigine treatment on status epilepticus-induced neuronal damage and memory impairment in rat // *Epilepsy Res*. — 2001 — V. 46(3) — P. 205-23.
20. Hamberger M.J., Palmese C.A., Scarmeas N., Weintraub D., Choi H., Hirsch L.J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil to improve memory in epilepsy // *Epilepsia*. — 2007 — V. 48(7) — P. 1283-91.
21. Helmstaedter C., Sonntag-Dillender M., Hoppe C., Elger C.E. Helmstaedter C., Sonntag-Dillender M., Hoppe C., Elger C.E. Depressed mood and memory impairment in temporal lobe epilepsy as a function of focus lateralization and localization // *Epilepsy Behav*. — 2004 — V. 5(5) — P. 696-701.
22. Hermann B., Seidenberg M., Lee E.J., Chan F., Rutecki P. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy // *J Int Neuropsychol Soc*. — 2007 — V. 13(1) — P. 12-20.
23. Hermann B., Seidenberg M. Epilepsy and Cognition // *Epilepsy Currents* — 2007 — Vol.7 — N1 — P. 1-6.
24. Hermann B.P., Seidenberg M., Dow C., Jones J., Rutecki P., Bhattacharya A., Bell B. Cognitive Prognosis in Chronic Temporal Lobe Epilepsy // *Ann Neurol* — 2006 — V. 60 — P. 80-87.
25. Hessen E., Lossius M.I., Reinvang I., Gjerstad L. Predictors of neuropsychological impairment in seizure-free epilepsy patients // *Epilepsia*. — 2006 — V. 47(11) — P. 1870-8.
26. Jessberger S., Nakashima K., Clemenson G.D. Jr, Mejia E., Mathews E., Ure K., Ogawa S., Sinton C.M., Gage F.H., Hsieh J. Epigenetic modulation of seizure-induced neurogenesis and cognitive decline // *J Neurosci*. — 2007 — V. 27(22) — P. 5967-75.
27. Manes F., Horges J.R., Graham K.S., Zeman A. Focal autobiographical amnesia in association with transient epileptic amnesia // *Brain*. — 2001 — V. 124 — P. 499-509.
28. Marciani M.G., Spanedda F., Mattia D. Neurophysiologic and neuropsychologic profiles of lamotrigine in epilepsy // *Clin Neuropharmacol*. — 1999 — V. 22(3) — P. 159-63.
29. Marciani M.G., Stanzione P., Mattia D., Spanedda F., Bassetti M.A., Maschio M., Bernardi G. Lamotrigine add-on therapy in focal epilepsy: electroencephalographic and neuropsychological evaluation // *Clin Neuropharmacol*. — 1998 — V. 21(1) — P. 41-7.
30. Martin R.C., Sawrie S.M., Gilliam F.G., Palmer C.A., Faught E., Morawetz R.B., Kuzniecky R.I. Wisconsin Card Sorting performance in patients with temporal lobe epilepsy: clinical and neuroanatomical correlates // *Epilepsia*. — 2000 — V. 41(12) — P. 1626-32.
31. Meador K.J., Loring D.W., Ray P.G., Murro A.M., King D.W., Perrine K.R., Vazquez B.R., Kiolbasa. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine // *Neurology*. — 2001 — V. 56(9) — P. 1177-82.
32. Nearing K., Madhavan D., Devinsky O. Temporal lobe epilepsy: a progressive disorder? // *Rev Neurol Dis*. — 2007 — V. 4(3) — P. 122-7.
33. Panayiotopoulos C.P. The epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. — 2005. Bladon. Medical Publishing. — 541p.
34. Piazzini A., Canevini M.P., Turner K., Chifari R., Canger R. Elderly people and epilepsy: cognitive function // *Epilepsia*. — 2006 — V. 47 Suppl 5 — P. 82-4.
35. Piazzini A., Turner K., Vignoli A., Canger R., Canevini M.P. Frontal cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy // *Epilepsia*. — 2007 Dec 28 [Epub ahead of print].
36. Placidi F., Marciani M.G., Diomedes M., Scalise A., Pauri F., Giacomini P., Gigli G.L. Effects of lamotrigine on nocturnal sleep, daytime somnolence and cognitive functions in focal epilepsy // *Acta Neurol Scand*. — 2000 — V. 102(2) — P. 81-6.
37. Powell H.W., Richardson M.P., Symms M.R., Boulby P.A., Thompson P.J., Duncan J.S., Koepp M.J. Reorganization of verbal and nonverbal memory in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis // *Epilepsia*. — 2007 — V. 48(8) — P. 1512-25.
38. Pressler R.M., Binnie C.D., Coleshill S.G., Chorley G.A., Robinson R.O. Effect of lamotrigine on cognition in children with epilepsy // *Neurology*. — 2006 — V. 66(10) — P. 1495-9.
39. Richardson M.P., Strange B.A., Thompson P.J., Baxendale S.A., Duncan J.S., Dolan R.J. Pre-operative verbal memory fMRI predicts post-operative memory decline after left temporal lobe resection // *Brain* — 2004 — V. 127 — P. 2419-2426.
40. Risse G.L. Cognitive outcomes in patients with frontal lobe epilepsy // *Epilepsia*. — 2006 — V. 47 Suppl 2 — P. 87-9.
41. Rzezak P., Fuentes D., Guimarães C.A., Thome-Souza S., Kuczynski E., Li L.M., Franzon R.C., Leite C.C., Guerreiro M., Valente K.D. Frontal lobe dysfunction in children with temporal lobe epilepsy // *Pediatr Neurol*. — 2007 — V. 37(3) — P. 176-85.
42. Saetre E., Perucca E., Isojarvi J., Gjerstad L.; LAM 40089 Study Group. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly // *Epilepsia*. — 2007 — V. 48(7) — P. 1292-302.
43. Takaya S., Hanakawa T., Hashikawa K., Ikeda A., Sawamoto N., Nagamine T., Ishizu K., Fukuyama H. Prefrontal hypofunction in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy // *Neurology*. — 2006 — V. 67(9) — P. 1674-6.
44. Tracy J.L., Lippincott C., Mahmood T., Waldron B., Kanauss K., Glosser D., Sperling M.R. Are depression and cognitive performance related in temporal lobe epilepsy? // *Epilepsia*. — 2007 — V. 48(12) — P. 2327-35. Epub 2007 Aug 14.
45. van Mil S.G., Reijs R.P., van Hall M.H., Aldenkamp A.P. The effect of duration of epilepsy on IQ in children with CLRE; a comparison to SLRE and IGE // *Seizure*. — 2007 Nov 13.
46. Vingerhoets G. Cognitive effects of seizures // *Seizure*. — 2006 — V. 15(4) — P. 221-6.
47. Wirrell E., Sherman E.M., Vanmastrigt R., Hamiwka L.J. Deterioration in cognitive function in children with benign epilepsy of childhood with central temporal spikes treated with sulthiame // *Child Neurol*. — 2008 — V. 23(1) — P. 14-21.





## ПРИЧИНЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ: ВЗГЛЯД ИЗ МОСКВЫ

Г.Н. Авакян, Г.Г. Авакян, М.Г. Аксенова, О.Л. Бадалян, С.Г. Бурд, Е.Ю. Качалин, А.А. Савенков, О.Ю. Тertyшник, Е.В. Юцкова  
Кафедра неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО РГМУ, Москва

До появления современных антиэпилептических препаратов ремиссии эпилепсии отмечались лишь в 30%, что соответствует частоте спонтанных ремиссий.

Однако, еще в эру брома в 1898 г. В.М. Бехтерев предложил микстуру, включающую бромиды, наперстянку, горицвет и кодеин. Это была первая или одна из первых попыток создать лекарство от эпилепсии. Микстура Бехтерева, в соответствии с существовавшими тогда представлениями о патогенезе эпилепсии, содержала средства, снижающие активность коры большого мозга (бромид натрия) и регулирующие вазомоторные реакции, а также препарат, «облегчающий тоску и ослабляющий раздражительность» (кодеин). В.М. Бехтерев писал: «За многие годы своей практики я не видел собственно ни одного случая эпилепсии, где бы систематически проведенное лечение вышеназванной смесью не оказало бы своего благотворного влияния в том или ином отношении».

Принципы лечения эпилепсии основаны на следующих положениях: взвешенность принятия решения о начале терапии; индивидуальность; комплексность; преемственность; непрерывность; длительность. Качество жизни больного определяется, как основная стратегическая цель.

Современная концепция назначения антиэпилептических препаратов основана на клинико-нейрофизиологических показателях, в первую очередь, форме эпилепсии и типе приступов, также учитывается пол, возраст, наличие соматической патологии, прием других препаратов, образ жизни. Индивидуальный режим приема и дозирования препарата устанавливается врачом эмпирически, т.е. методом проб и ошибок; а подобный подход чреват опасностью возникновения серьезных побочных реакций.

Эффективность лечения оценивается по степени урежения приступов и изменению их структуры, однако даже при уверенном назначении антиэпилептического препарата, нет объективных критериев прогноза эффективности лечения. В настоящее время эффективным лечением эпилепсии считается показатель 60-70% ремиссий, однако он достижим лишь в лучших клиниках мира. Даже в развитых странах эффективность антиэпилептической терапии недостаточна. Фармакорезистентность определяется как неэффективность терапии при применении не менее двух схем различных комбинаций АЭП в предельных суточных дозах, не вызывающих выраженных побочных эффектов и существенного снижения качества жизни. 10-20% (по некоторым данным, до 40%) случаев оказывается резистентными к медикаментозной терапии. Около 10% пациентов имеют необратимые психические отклонения. Также, в настоящее время, невозможно предугадать возникновение идиосинкразических реакций и других побочных эффектов.

Невозможность достижения ремиссии бывает обусловлена, по нашему мнению, двумя группами факторов и их сочетаниями.

А. Объективные непреодолимые на сегодняшний день причины:

1. Истинная фармакорезистентность.

В настоящее время это понятие не обобщается. Говорят о конкретной резистентности на определенный АЭП, однако при плохом ответе на правильно назначенный препарат в адекватной дозе, возможность достижения ремиссии в дальнейшем многократно снижается. Фармакорезистентность генетически детерминирована, обусловлена каналопатиями, рецепторными и трансмиттерными особенностями.

В этой связи, рациональный подход к назначению препаратов может быть обеспечен путем изучения взаимоотношения лекарственных реакций и генетических особенностей. Эти знания помогут разрабатывать индивидуальную терапию на основе генетики конкретного пациента.



При рассмотрении влияние генетического полиморфизма на фармакокинетические процессы, должны быть затронуты все этапы, характеризующие кинетику лекарственных средств: всасывание препарата, транспортировку к различным мишеням и влияние на мощность и профиль его эффектов, способность организма к метаболизму, инактивации препарата.

За последнее десятилетие появилось большое количество данных, подтверждающих, что генетический полиморфизм ферментов, участвующих в метаболизме препаратов, транспортеров и мишеней препаратов, играет значительную роль в определении эффективности препарата или возможности развития клинического и токсического эффектов. Молекулярные механизмы, посредством которых ксенобиотики обуславливают свои эффекты, являются определяющими для фармакорезистентности эпилепсии.

Важной задачей является расширение базы препаратов, индивидуализированных для пациентов на основании их генотипической информации.

Также объективными причинами неэффективности антиэпилептической терапии могут являться:

2. Прогрессирование заболевания или грубого структурного дефекта головного мозга, злокачественное течение эпилепсии, катастрофические эпилепсии.

3. Наличие у больных необратимых психических отклонений, умственной отсталости, олигофрении и т.п.

Единых схем терапии при фармакорезистентной эпилепсии не существует. На практике в качестве дополнительного АЭП обычно используется вальпроевая кислота, исходя из широкого спектра ее действия и минимального риска парадоксального учащения припадков.

Хорошо зарекомендовали себя также топирамат и леветирацетам. Последний, в частности, являясь «неметаболизирующимся» препаратом и обладая минимальными побочными явлениями, позволил добиться медикаментозной ремиссии у 25% больных с истинной фармакорезистентностью.

Основной преодолимой причиной, по нашему мнению, является плохое знание основ фармакотерапии эпилепсии неврологами, психиатрами и врачами общей практики.

Если лечение назначено неверно, это может привести к обострению заболевания, провокации новых видов эпилептических припадков, развитию побочных явлений либо фармакорезистентности.

Б. Субъективные преодолимые причины неэффективности лечения:

- 1) Неправильная диагностика эпилепсии
- 2) Неправильный выбор препарата при впервые выявленной эпилепсии
- 3) Неправильная дозировка
- 4) Нерациональная политерапия.

Вышеперечисленные факторы лежат в основе ятрогенной псевдорезистентности к антиэпилептическим препаратам.

Также к фиаско в лечении эпилепсии приводят следующие факторы:

5) Плохая информированность пациентов о возможностях современной эпилептологии, «вера» в разного рода «целителей», знахарей и т.п.

Из этого вытекает:

6) Плохая комплаентность (низкая приверженность терапии, нарушение регулярности лечения).

Неблагоприятным фактором для повышения эффективности лечения эпилепсии также является:

- 7) Наличие в обществе предрассудков в отношении больных эпилепсией и
- 8) Желание пациентов скрыть свой диагноз.

Крайне неблагоприятным для прогноза является срыв медикаментозной ремиссии. Отметим высокую частоту ятрогенного фактора — внезапной временной отмены



АЭП на несколько дней перед очередной регистрацией ЭЭГ, быстрой отмены АЭП при многолетней ремиссии, резкого перехода от одного АЭП к другому.

Остальные причины группы Б — следствие системного дефекта в организации оказания медицинской помощи больным эпилепсией:

- 1) Отсутствие адекватной системы подготовки специалистов в области эпилептологии.
- 2) Отсутствие регламента времени приема эпилептолога в медицинских учреждениях. При первичном приеме эпилептолога, со сбором анамнеза, неврологическим осмотром, оценкой психического статуса, изучением данных нейрофизиологических и нейрорадиологических методов обследования, а также с учетом нейропсихологических особенностей части больных (брадипсихия, вязкость мышления), 15 минут, выделенных на прием, абсолютно недостаточно.
- 3) Отсутствие необходимого количества специализированных эпилептологических центров разных уровней (центры третьего высшего уровня с отделением нейрохирургического лечения эпилепсии).
- 4) Отсутствие необходимого оснащения медицинских учреждений, которые оказывают помощь больным эпилепсией (МРТ, видео-ЭЭГ мониторинга, лабораторий с возможностью определения концентрации АЭП в крови и т.п.).
- 5) Отсутствие в стандартах помощи при эпилепсии по ОМС видео-ЭЭГ мониторинга, МРТ.
- 6) Отсутствие в списке ДЛО новейших антиэпилептических препаратов (леветирацетама, окскарбамазепина, зонисамида и др.)

Необходимо отметить, что на этом фоне в г. Москве достигнуты значительные успехи в организации помощи больным эпилепсией.

Более трех лет функционируют кабинеты эпилептолога в окружных неврологических отделениях, в которых работают высококвалифицированные специалисты — сотрудники кафедр неврологии, доктора и кандидаты медицинских наук — ученики ведущих ученых в этой области (академика РАМН Е.И. Гусева, члена-корреспондента РАМН В.А. Карлова, профессора А.И. Федина и др.).

В соответствии с приказом Департамента здравоохранения города Москвы от 01.10.2007 №426, были организованы межокружные отделения пароксизмальных состояний на базе ГКБ№71, ГКБ№12 и ГКБ№81.

В штат МОПС входят:

- 1) Заведующий отделением
- 2) 2 невролога-эпилептолога
- 3) 2 специалиста по функциональной диагностике
- 4) Средний и младший медицинский персонал.

Научно-организационное руководство МОПС №1 и №2 осуществляется сотрудниками кафедры неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава (зав. кафедрой академик РАМН, профессор Е.И.Гусев), МОПС №3 курирует кафедра неврологии МГМСУ. Вся работа в целом проходит под эгидой Российской Антиэпилептической Лиги (президент Лиги, д.м.н., профессор Г.Н. Авакян). Общая координация проводится главным неврологом ДЗ г. Москвы профессором А.Н. Бойко, ОМО по неврологии (д.м.н. Т.Т. Батышева).

Хочется надеяться, что развитие эпилептологии, назначение антиэпилептических препаратов с учетом фармакогенетических особенностей пациентов, совершенствование диагностики с использованием современных медицинских технологий, более широкое применение нейрохирургических методов лечения эпилепсии, просвещение общества, социальная поддержка пациентов позволят в будущем поднять систему помощи больным эпилепсией на новый уровень и минимизировать число больных с устойчивой к лечению эпилепсией.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАБОТЫ КАБИНЕТА ПО ЛЕЧЕНИЮ ЭПИЛЕПСИИ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ В Г. КАЗАНИ

С.Н. Сивкова, Е.О. Карпова  
Детская городская больница № 8 г. Казани

Применение доступных в настоящее время антиэпилептических препаратов (АЭП) позволяет достичь удовлетворительного контроля над приступами у 70-80% пациентов, страдающих эпилепсией (Карлов В.А., 1990; Петрухин А.С., 2004). В детском возрасте процент излечения может достигать 85%. Однако известно, что существует ряд факторов, препятствующих успешному лечению эпилепсии: отсутствие единой терапевтической тактики, назначение антиэпилептического препарата без учета точной формы заболевания, необоснованная отмена или замена предшествующего лечения, иррациональная политерапия, использование неадекватных (малых или токсических) доз препаратов. Недооцениваются и несвоевременно выявляются возможные психические нарушения у больных, страдающих эпилепсией. Несмотря на значительные успехи в создании и внедрении в практическую медицину современных антиэпилептических препаратов, и до сих пор в терапии эпилепсии нередко используются устаревшие препараты с малой терапевтической эффективностью, но выраженными побочными эффектами. Вышеперечисленные ятрогенные и носерогенные факторы в 77,8% случаев могут служить причиной “псевдорезистентности” эпилепсии [4].

В последнее десятилетие важным аспектом в организации помощи больным эпилепсией в России является создание городских, региональных, республиканских и краевых эпилептологических центров во многих регионах нашей страны. Это дает возможность индивидуальной работы с каждым пациентом, позволяет регулярно наблюдать больных и проводить своевременную коррекцию антиэпилептической терапии.

В г. Казани в 2001 году на базе Детской городской клинической больницы №8 был организован кабинет по лечению и диагностике эпилепсии и пароксизмальных состояний у детей. При создании кабинета были поставлены следующие цели и задачи:

- своевременная и точная диагностика эпилепсии, установление формы заболевания;
- проведение дифференциальной диагностики между эпилепсией и другими пароксизмальными состояниями;
- определение объема необходимых диагностических мероприятий (ЭЭГ, КТ головного мозга, МРТ головного мозга);
- при необходимости, направление на стационарное лечение;
- подбор адекватной и рациональной антиэпилептической терапии;
- динамическое наблюдение больных эпилепсией с целью оценки эффективности лечения, выявления возможных неблагоприятных факторов;
- создание единой базы данных детей, страдающих эпилепсией в г. Казани;
- оказание консультативной и методической помощи детским неврологам г. Казани и Татарстана;
- стремление к комплексному и индивидуальному ведению каждого ребенка, страдающего эпилепсией в г. Казани;
- дальнейшее совершенствование в вопросах диагностики и лечения эпилепсии;
- проведение лекционных занятий для врачей и пациентов;
- участие в проведении конференций.



В кабинете по лечению эпилепсии и пароксизмальных состояний у детей в городе Казани наблюдаются 852 человека. Этот показатель включает в себя и пациентов с фебрильными судорогами (113 человек) и 27 человек с однократным генерализованным судорожным приступом, которые в подавляющем большинстве не получают АЭП

и наблюдается в динамике. Основная группа больных эпилепсией составляет 712 человек. Из них мальчиков — 394 (55,3%) и девочек — 318 (44,7%). При распределении пациентов по возрастным группам получены следующие данные: дети от 0 до 6 лет 11 мес 29 дней составили 32%, дети от 7 до 11 лет 11 мес 29 дней — 28%, дети от 12 до 17 лет 11 мес 29 дней — 40%. Более наглядно распределение по возрасту представлено на рис. 1:

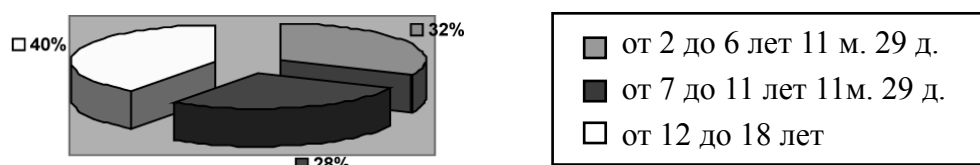


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту

Одним из наиболее актуальных является вопрос правильной диагностики формы эпилепсии. Уточнение формы заболевания проводится с учетом типа эпилептических приступов, данных неврологического осмотра, данных дополнительных методов исследования — ЭЭГ, видео-ЭЭГ мониторинга, КТ головного мозга или МРТ головного мозга. В 2000 году, когда решался вопрос о необходимости создания кабинета по лечению и диагностике эпилепсии и пароксизмальных состояний у детей, распределение пациентов по группам проводилось в зависимости от типа эпилептического приступа. Диагноз в этих случаях устанавливался на синдромологической основе. На основании данных, приведенных в табл. 1, видно, что пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с большими и малыми типами приступов.

Таблица 1. Основные формы эпилепсии (2000 г.)

Форма эпилепсии	Абсолютное число больных	%
Grand mal	664	89,6
Petit mal	77	10,4

Таким образом, практически не выделялись фокальные формы эпилепсии. Однако, согласно литературным данным, доля симптоматических или криптогенных фокальных форм эпилепсии составляет более 50% в структуре всех форм эпилепсии [10].

В настоящее время, в соответствии с Международной классификацией эпилепсии (1989 год), были выделены следующие основные формы заболевания, с которыми пациенты наблюдаются в нашем кабинете (табл. 2).

В основу были положены два ведущих принципа классификации:

1. Принцип локализации, в соответствии с которым выделяются локально-обусловленные (фокальные, парциальные) формы эпилепсии; генерализованные формы и формы, имеющие черты, как парциальных, так и генерализованных.

2. Принцип этиологии, в соответствии с которым выделяются симптоматические, идиопатические и криптогенные (предположительно симптоматические) формы эпилепсии (Петрухин А.С., 2000).

Часть пациентов (5%) мы не смогли отнести ни к одной из этих групп, форма эпилепсии в данных случаях еще требует уточнения. 14 пациентов (2%) наблюдаются с ситуационно-обусловленными приступами.

Анализ приведенных в таблице данных показал изменение процентного соотношения в сторону преобладания симптоматических и предположительно симптоматических форм (69%) над идиопатическими (25%). На долю генерализованных форм отводится 28%. Фокальные формы составляют подавляющее большинство — 67% случаев.



Этот показатель согласуется с данными Никаноровой М.Ю. (1999 г.), в соответствии с которыми симптоматические парциальные эпилепсии составляют абсолютное большинство — 71% среди больных эпилепсией в возрасте до 15 лет и одинаково часто встречаются в разных возрастных группах [8].

Таблица 2. Основные формы эпилепсии (2007 г.)

Формы эпилепсии	Абсолютное число больных	%
<b>Идиопатические</b>		
фокальные	41	6
генерализованные	133	18
<b>Симптоматические</b>		
фокальные	230	32
генерализованные	27	4
<b>Предположительно симптоматические</b>		
фокальные	207	29
генерализованные	25	4
<b>Недифференцированные формы</b>	35	5
<b>Ситуационно-обусловленные приступы</b>	14	2
<b>всего</b>	<b>712</b>	<b>100</b>

Основное внимание уделяется вопросам оптимизации лечения эпилепсии. Учитывая современные тенденции в вопросах терапии, назначение адекватного препарата проводится в соответствии с формой заболевания, типом эпилептических приступов и данными ЭЭГ. С начала 1980-х годов в эпилептологии был утвержден принцип монотерапии — преимущественное лечение эпилепсии одним препаратом, имеющим широкий спектр антиэпилептической активности (Мухин К.Ю., 2004). Мировая клиническая практика доказала, что эффективность монотерапии антиконвульсантами составляет 70-75%. При отсутствии удовлетворительного эффекта в лечении с использованием одного АЭП, возможен переход на комбинированную терапию 2–3 препаратами.

Из всех пациентов, наблюдающихся в кабинете, антиэпилептическую терапию получали 688 человек (100%). В большинстве случаев пациенты получали монотерапию — 542 человека (78%). 112 человек (16%) принимали два препарата. Терапия тремя препаратами проводилась, соответственно, в 34 случаях (5%) (Рис. 2).

Определяющим критерием успешного лечения эпилепсии является правильный выбор антиэпилептического препарата. В прошлые годы в качестве базового АЭП наиболее часто использовался фенobarбитал. Громов С.А. (1987 г.) приводит данные, полученные в одном из южных регионов страны в 80-е годы: основную долю в лечении больных составили фенobarбитал — 48,5% и бензонал — 85,5%. В последние годы в фармакотерапии эпилепсий произошли коренные изменения. Это стало возможным благодаря совершенствованию знаний об основных механизмах эпилептогенеза, а также появлению на фармацевтическом рынке современных АЭП, которые активно внедряются в клиническую практику [2].

На примере нашего кабинета был проведен структурный анализ АЭП, применяемых в лечении эпилепсии у детей, при сравнении показателей разных лет (Рис. 3). В 2000 г. лидирующие позиции в лечении эпилепсии у детей принадлежали фенobarбиталу — 51%; препараты из группы карбамазепина применялись в 24% случаев, а препараты вальпроевой кислоты — в 18% случаев. АЭП новой генерации в лечении эпилепсии еще не применялись. В 2004 году структура проводимой антиэпилептической терапии суще-



ственно меняется. Возрастает доля базовых АЭП — вальпроатов и карбамазепина. Получают широкое распространение препараты вальпроевой кислоты (преимущественно ретардированные формы депакина), которые получают 59% всех пациентов; на втором месте по частоте применения — препараты из группы карбамазепина — 26%. Доля фенобарбитала значительно снизилась — до 10%. Однако АЭП нового поколения применялись еще достаточно ограниченно. Топамакс применялся в лечении 25 детей, что составило 3% от общего числа пациентов. Доля ламиктала и кеппры была невысокой, и не учитывалась в процентном соотношении.

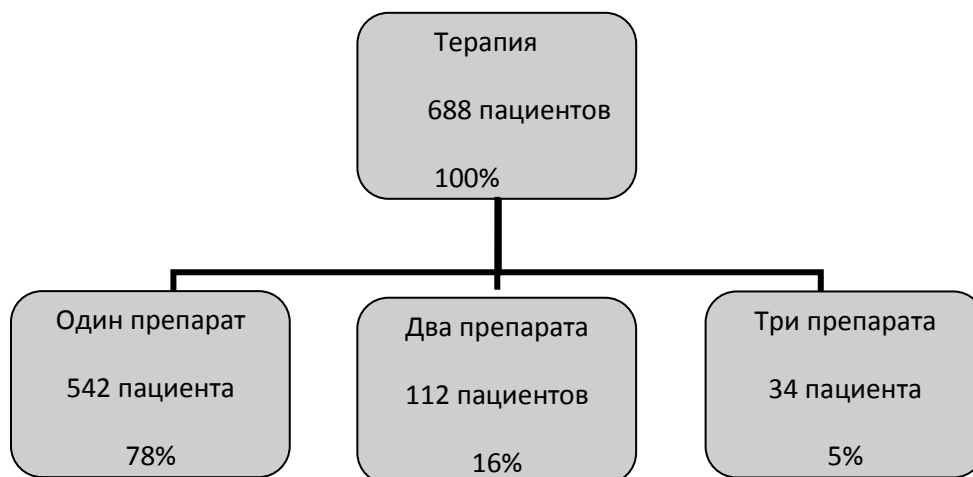


Рис. 2. Монотерапия и комбинированная терапия

В статье Прусакова В.Ф. (2004 г.) приведены данные о применении АЭП в странах Западной Европы. Автор указывает, что вальпроаты в среднем получают 40-60% больных эпилепсией, доля карбамазепина в лечении эпилепсии варьирует от 16 до 55%. Средние показатели применения барбитуратов в Западной Европе достигают не более 5% в общей популяции больных эпилепсией. В нашем кабинете в 2006 году отмечена аналогичная тенденция к применению АЭП разных фармакологических групп. Широко используются вальпроаты (депакин, конвулекс, конвульсофин) — 53% больных. Несколько снизился процент назначения карбамазепина (финлепсин, тегретол) — 16% пациентов. Процент пациентов, получающих фенобарбитал, составил 5,3% [9].

Значительно увеличивается доля АЭП нового поколения в лечении эпилепсии у детей в 2007 году. Данные препараты применяются в монотерапии и в комбинированной терапии при разных формах эпилепсии, но чаще — при симптоматических формах и резистентных к терапии базовыми антиэпилептическими препаратами. Топамакс получают 121 (14%) пациентов, ламиктал — 49 (5,5%), кеппру — 21 (2,4%).

Схематично сравнение показателей 2000 г. и 2007 г. представлено на рис. 3.

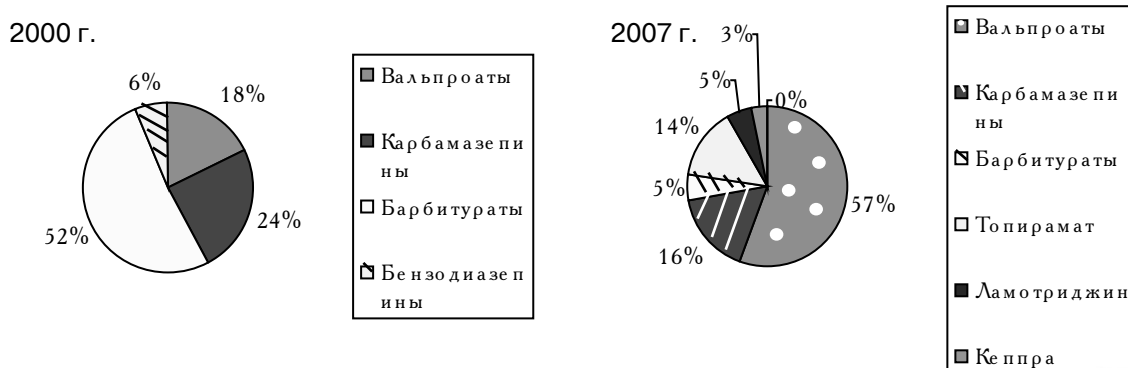


Рис. 3. Доля различных АЭП в структуре антиэпилептической терапии

Главной целью терапии эпилепсии является предотвращение развития эпилептических приступов путем применения антиэпилептических препаратов с обеспечением постоянной и адекватной их концентрации в крови. У 70% больных правильно подобранная монотерапия может обеспечить адекватный контроль над приступами [3, 5, 6, 7, 11, 12]. Нами была проанализирована эффективность лечения эпилепсии в эпилептологическом кабинете. Клиническая ремиссия достигнута у 455 (64%) пациентов. У 188 (26%) больных, несмотря на проводимую терапию, не удалось достигнуть полного контроля над приступами. Эта группа включает в основном пациентов с симптоматическими фокальными и мультифокальными формами эпилепсии, находящихся на комбинированной терапии АЭП. 10 % составляют пациенты, которые не всегда получают регулярное лечение, несвоевременно приходят на прием к эпилептологу или, в 13 случаях (1,7%), самостоятельно прекратили прием АЭП.

Эпилепсия — заболевание, требующее длительной, многолетней медикаментозной терапии. Эта терапия имеет принципиальное значение для здоровья больного и качества жизни. Крайне важно применение препаратов с небольшим количеством побочных явлений, отсутствием токсического влияния на органы и минимальным взаимодействием с другими лекарствами. Применение нетоксичного высокоэффективного препарата в течение нескольких лет может явиться разумной альтернативой пожизненной инвалидности при приеме устаревших лекарств.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Международная противоэпилептическая лига и Бюро по эпилепсии объявили в 1997 г. кампанию «Эпилепсия — из тени». Она обращена к политическим деятелям, законодательным органам, органам здравоохранения, медицинским и немедицинским организациям всех стран. Цель кампании — вывести больных эпилепсией из «тени» социальной стигматизации, а само заболевание из «тени» на «свет» одного из приоритетных направлений в здравоохранении. Задачи кампании: повышение уровня знания и понимания эпилепсии в обществе, привлечение внимания органов здравоохранения к проблеме эпилепсии, её изучению и профилактике, обеспечению всех потребностей больных, включая образование, обучение и медицинское обслуживание [1]. Создание специализированных эпилептологических центров и кабинетов, имеющих условия для комплексного оказания высококвалифицированной помощи пациентам с эпилепсией и другими пароксизмальными состояниями, позволяет надеяться на достижение положительных результатов в лечении, улучшении качества жизни больных, страдающих эпилепсией.

### Библиография

1. Гехт А.Б., Гусев Е.И., Куркина И.В. Эпилепсия—эпидемиология и социальные аспекты // Вестник РАМН. — 2001. — №7. — С. 22-26.
2. Громов С.А. Реабилитация больных эпилепсией / С.А. Громов — Л.: Медицина, 1987. — 176 с.
3. Карлов В.А. Эпилепсия / В.А Карлов. — М.: Медицина, 1990. — 336 с.
4. Коротких М.Ю., Зенков Л.Р. Факторы фармакорезистентности эпилепсий у детей // Неврологический журнал. — 2004. — № 6. — С. 19-24.
5. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Топамакс при монотерапии эпилепсии // Журнал неврол и психиатр им. С.С. Корсакова. — 2004. — № 8. — С. 35-40.
6. Никанорова М.Ю., Ермаков А.Ю. Сравнительная эффективность депакина и финлепсина в лечении симптоматических парциальных эпилепсий у детей // Неврологический журнал — 2001. — №4. — С. 50-52.
7. Никанорова М.Ю., Ермаков А.Ю., Белоусова Е.Д. Достижения и проблемы фармакотерапии эпилепсии у детей // Журнал Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2002. — №5. — С. 23-27.
8. Никанорова М.Ю. Симптоматические парциальные эпилепсии // Руководство для врачей: Эпилепсии у судорожные синдромы у детей (под ред. П.А. Темина, М.Ю. Никаноровой). — М: Медицина. — 1999. — С. 233-265.
9. Прусаков В.Ф. Детская эпилепсия и ее лечение // Журнал Неврологический вестник. — 2004. — Т. XXXVI — Вып. 1-2. — С. 82-85.
10. Сараджишвили П.М. Эпилепсия/ П.М. Сараджишвили, Т.И. Геладзе — М.: Медицина, 1977. — 304 с.
12. Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей / Под ред. А.С. Петрухина. — М.: Медицина, 2000. — 624 с.
13. Эпилепсия детей и подростков: Руководство / В.Д. Трошин, А.В. Густов, Ю.И. Кравцов, Л.А. Максимова; мин-во здравоохранения Рос. Федерации, Нижегород. гос. мед. акад.- изд. 3-е, исправл и дополн. -Н. Новгород: изд-во НГМА, 2002.—316 с.





## ЭПИЛЕПСИЯ И ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ В «ИСТОРИЯХ БОЛЕЗНИ» ВЕЛИКИХ ЛЮДЕЙ

О.А. Пылаева

Ученые считают, что великий нидерландский художник Ван Гог страдал фокальной эпилепсией (вероятно, симптоматической эпилепсией височной локализации) с простыми и сложными фокальными приступами [5]. Такие симптомы, как головокружение, шум в ушах, беспокойство и эпизоды психомоторного возбуждения, могут рассматриваться как компоненты парциальных височных приступов. Дифференциальный диагноз включает целый ряд заболеваний, в том числе, шизофрению и маниакально-депрессивный психоз [14], сифилитический менингоэнцефалит, острую перемежающуюся порфирию и болезнь Меньера.

На основании изучения писем Ван Гога к друзьям, Arnold W.N. (1988) делает вывод о том, что великий художник также страдал алкогольной зависимостью и особенно патологическим пристрастием к бренди и абсенту (полынной водке, изготовленной из полыни горькой — *Artemisia absinthium*) [2]. Химический компонент туйон, содержащейся в абсенте, может вызывать возбуждение и конвульсии. Абсент был популярен в среде художников, так как считалось, что этот напиток оказывает стимулирующее и возбуждающее действие, усиливает творческие способности и обладает свойствами афродизиака [8]. По свидетельствам современников, употребление алкоголя приводило к значительному ухудшению состояния Ван Гога и усугубляло циклические колебания настроения, которые, по мнению ряда авторов, являлись патохарактерологической особенностью и сочетались с эпилепсией (Morrant J.C., 1993). По мнению некоторых исследователей, преобладание желтого цвета в картинах великого художника могло быть связано с предпочтениями или характерологическими особенностями, или служить проявлением ксантопсии, которая, в свою очередь, могла быть компонентом парциальных приступов или возникать в результате воздействия психоактивных веществ. Интересно, что Ван Гог, создавший за относительно короткий, но очень плодотворный период творчества (около 10 лет) более 2000 живописных и графических работ (в последние месяцы жизни он писал по одной картине ежедневно), не смог продать ни одной своей картины, и не имел средств к существованию. Его брат Тео, занимающийся продажей предметов искусства, поддерживал великого художника, в том числе, помогал ему в материальном отношении. Однако и ему удалось продать при жизни художника всего лишь одно полотно (изображение виноградника в Ардле), Ван Гог получил за него 400 франков. Зато сейчас картины Ван Гога ценятся очень высоко, и лучшие музеи мира готовы платить за них значительно больше, чем за шедевры других художников.

Последние два года жизни Ван Гог провел в психиатрической больнице; он прожил короткую жизнь (менее 40 лет), полную лишений и разочарований, и умер в нищете и одиночестве, однако, практически до последних дней сохранял высокую творческую активность [1].

Другим историческим примером служит полная трагизма биография Эдгара Аллана По. Исследователи предполагают, что великий американский писатель страдал парциальной эпилепсией со сложными парциальными приступами. Мотивы эпилепсии и патологических переживаний, которые могли быть проявлением приступов, встречаются и в литературных произведениях писателя [16]. Кроме того, с юношеских лет писатель испытывал патологическое влечение к алкоголю и наркотикам. В жизни Эдгара По было много потерь и разочарований. Он лишился родителей в младенческом возрасте. Отец будущего писателя, страдавший хроническим алкоголизмом, бросил семью, когда Эдгару было 18 месяцев, и вскоре после этого умер от туберкулеза [12]. Мать писателя также умерла от туберкулеза, когда ребенку еще не было 3х лет. В 3 года Эдгара усыновила бездетная семейная пара — Джон и Франсес Аллан. Детские годы писателя были достаточно благополучными: Эдгар хорошо учился в школе и занимался спортом, у него были хорошие отноше-



ния с приемной матерью, полные любви и взаимопонимания. Однако, поступив в Университет Вирджинии, он стал игроком и начал злоупотреблять алкоголем в возрасте 17 лет. Узнав об этом, приемная мать лишила его финансовой поддержки. В связи с этим По был вынужден прекратить обучение в университете и с тех пор всю жизнь безуспешно боролся с бедностью. Вскоре приемная мать также умерла от туберкулеза, и ее смерть была тяжелым ударом для Эдгара. В возрасте 27 лет он женился на своей 13-летней кузине Вирджинии. Он очень любил свою юную, слабую здоровьем жену, однако также вскоре лишился ее. Несмотря на то, что он проводил дни и ночи в заботе о ней, пытаясь поправить ее здоровье, она также умерла от туберкулеза в возрасте 24 лет. По словам самого Эдгара По, во время ухудшений в состоянии здоровья жены он становился безумным от горя и очень много пил. Затем отчаянье сменялось кратковременной надеждой, и снова отчаяньем... [12]. Эдгар По страдал эпизодами тяжелой депрессии, мигренозными головными болями и отличался чрезвычайной нервозностью. У него возникали эпизоды потери сознания, спутанности сознания и паранойи. Эти симптомы, по мнению некоторых авторов, могли быть связаны со злоупотреблением алкоголем и наркотиками или быть проявлением сложных парциальных приступов, длительных постиктальных состояний и постиктального психоза. Сложные парциальные приступы не были известны во времена Эдгара По, что могло служить возможной причиной ошибочного диагноза. В свою очередь, парциальные приступы также могли быть осложнениями злоупотребления психоактивными веществами [4]. На протяжении всей жизни злоупотребление алкоголем и опийная наркомания были страшным роком Эдгара По, благодаря которому он лишился работы (он испытывал большие затруднения при поиске работы и многократно терял работу, несмотря на яркий литературный талант), друзей, уважения и положения в обществе, и здоровья [6, 7, 12].

Предполагается, что злоупотребление алкоголем могло внести вклад в развитие эпилептических приступов у английского поэта Джорджа Гордона Байрона и великого русского царя Петра Первого [9, 10]. По мнению J. R. Hughes (2007), дифференциальный диагноз пароксизмальных состояний Петра Первого включает психогенные приступы, судорожные приступы, как компонент алкогольной абстиненции, и симптоматическую эпилепсию (последствие перенесенного энцефалита) [9]. В возрасте 10 лет, в 1682 году, Петр Первый стал свидетелем жестокого убийства двух близких людей, которые были буквально разрублены на куски на его глазах. Страшная сцена насилия могла оставить неизгладимый след в душе будущего русского царя, что может объяснить возможную психогенную природу его приступов. Кроме того, огромное количество алкоголя, которое постоянно употреблял этот гигант ростом 6 футов и 8 дюймов (примерно 213 см), могло стать причиной появления эпилептических приступов как симптома абстиненции. Однако отсутствуют объективные доказательства, что Петр Первый страдал приступами двух выше упомянутых типов. В возрасте 21 года он, вероятно, перенес тяжелый энцефалит, и в течение этого года у него было отмечено развитие простых парциальных приступов в виде судорог в левой половине лица, распространяющихся на руку и в конечном итоге — на ногу, в дальнейшем эволюционирующих в сложные парциальные приступы с потерей сознания. Вполне возможно, что эпилептические приступы Петра Первого являются примером новой нозологии, названной острый энцефалит с рефрактерными, повторными парциальными приступами, иногда ассоциированной с *epilepsia partialis continua* и периодическими латерализованными эпилептиформными разрядами на ЭЭГ. По данным других авторов, у Петра Первого также возникали тикозные гиперкинезы (синдром Туретта), и иногда русский царь употреблял большое количество алкоголя именно с целью уменьшения выраженности тиков [10].

Есть данные о том, что другой великий правитель — Александр Македонский — также страдал эпилепсией и алкогольной зависимостью. История жизни и смерти Александра Македонского привлекает большое внимание биографов и исследователей: более 20.000 публикаций, книг и монографий посвящены изучению жизни этой исторической личности. Выдвигается несколько теорий о причине смерти Македонского, основанных на описаниях исторических событий, дневниках, и записях очевидцев. Sbarounis C.N. (1997) предполагает, что причиной смерти Александра Македонского мог явиться острый панкреатит, возникший, как осложнение злоупотреблением алкоголем и обильной пищей [13]. Battersby C. (2007), ссылаясь на исторические доказательства злоупотребления алкоголем Александра Македонского, предполагает, что смерть могла наступить в результате хи-



ругических осложнений острого алкогольного отравления [3]. С другой стороны, Liappas J.A. и соавт. (2003), проведя анализ доступных исторических источников, пришли к выводу о том, что Александр Македонский действительно периодически употреблял неразбавленное вино в очень больших количествах. Однако, по мнению этой группы авторов, существующие данные не позволяют диагностировать злоупотребление алкоголем или алкогольную зависимость в соответствие с диагностическими критериями МКБ-10 или DSM-IV, и представляется мало вероятным, что прием алкоголя мог стать непосредственной причиной смерти великого правителя [11].

### Библиография

1. Пылаева О.А. История болезни Ван Гога. // Вестник эпилептологии. — 2005. — 1(04) — С. 19–20.
2. Arnold W.N. Vincent van Gogh and the thujone connection. // JAMA — 1988 — V. 25; 260(20) — 3042–4.
3. Battersby C. What killed Alexander the Great? // ANZ J Surg. — 2007 — V. 77(1–2)—P. 85–7.
4. Bazil C.W. Seizures in the life and works of Edgar Allan Poe // Arch Neurol. — 1999 — V. 56(6) — P. 740–3.
5. Blumer D. The illness of Vincent van Gogh. // Am J Psychiatry. — 2002 — V. 159(4) — P. 519–26.
6. Brown C.T. Alcohol and Poe. // Mil Med. — 1965—V. 130(11)—P. 1089–91.
7. Courtney J.F. Addiction and Edgar Allan Poe.// Med Times. — 1972 — 100(4) — P. 162–3.
8. Gambelunghe C., Melai P. Absinthe: enjoying a new popularity among young people? // Forensic Sci Int. — 2002 — 130(2-3) — P. 183–6.
9. Hughes J.R. The seizures of Peter Alexeevich — Peter the Great, Father of Modern Russia // Epilepsy & Behavior — 2007. — V. 10 (1). — P. 179–182.
10. Lagerkvist B. [Peter the Great and Tourette syndrome. Impulsive, violent sovereign who drank a lot of alcohol to control his tics] // Lakartidningen. — 2005 — V. 102 (18-19)—P. 1440–1443.
11. Lascaratos J., Fafouti S., Christodoulou G.N. Alexander the Great's relationship with alcohol // Addiction. — 2003 — V. 98(5)—P. 561–7.
12. Patterson R. Once upon a midnight dreary: the life and addictions of Edgar Allan Poe // CMAJ. — 1992 — V. 147(8) — P. 1246–1248.
13. Sbarounis C.N. Did Alexander the Great die of acute pancreatitis? // J Clin Gastroenterol. — 1997 — V. 24(4) — P. 294–6.
14. Strik W.K. [The psychiatric illness of Vincent van Gogh]// Nervenarzt — 1997 — V. 68(5) — P. 401–9.
15. Van Meekeren E. Psychiatric case history of Vincent van Gogh // Ned Tijdschr Geneesk. — 2000 — V. 144(52) — P. 2509–14.
16. Wolf P. Epilepsy and catalepsy in Anglo-American literature between romanticism and realism: Tennyson, Poe, Eliot and Collins // J Hist Neurosci. — 2000 — V. 9(3) — P. 286–93.



## ОПИСАНИЕ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ И ПРОБЛЕМА БЕЗОПАСНОСТИ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В РОМАНЕ УИЛКИ КОЛЛИНЗ «БЕДНАЯ МИСС ФИНЧ»

О. А. Пылаева

Уильям Уилки Коллинз (1824-1889 гг) — основоположник «сенсационного романа», в дальнейшем разделившегося на приключенческий и детективный роман, признанный мастер интриги и увлекательного сюжета. В романе «Бедная мисс Финч» описана романтическая история любви слепой девушки Люциллы и молодого человека по имени Оскар. Люцилла — дочь священника, жила в глухом селенье вдали от Лондона, она потеряла зрение в возрасте одного года. Красивая девушка, похожая на Мадонну Рафаэля, глубокая, тонко чувствующая и ранимая натура, Люцилла была очень одинока; и только любовь к музыке была ее единственной радостью и утешением. Окружающие сочувствовали слепой девушке и за глаза называли ее «бедная мисс Финч». Однако жизнь Люциллы преобразается после встречи с Оскаром. Оскар Дюбур — красивый молодой человек с бледным, женоподобным лицом, случайно оказавшийся в тех краях, понравился Люцилле, когда она впервые услышала его голос. В воображении она создала его прекрасный облик — красивого юноши с белым лицом. Последняя деталь была очень важна, так как у Люциллы была странная особенность: она любила все «светлое», особенно, «белое» и боялась «темного» (так, как она представляла себе светлое и темное, не обладая зрением). Возникший роман перерос в глубокое чувство, и вскоре было объявлено о помолвке. Однако счастье влюбленных было омрачено тяжелой болезнью Оскара. Однажды в его дом проникли разбойники с целью грабежа. Оскар получил сильный удар по «левому виску» и потерял сознание. Последствиями черепно-мозговой травмы стали нервозность, эмоциональная лабильность, тревожность и иррациональные страхи; кроме того, через несколько недель у Оскара развился первый эпилептический приступ:

*...страшная судорога свела лицо Оскара. Глаза его закатились. Все тело передернулось, словно исполинская рука повернула его направо.*

*Не успела я вымолвить и слова, как он лежал в конвульсиях у ног своего доктора.*

*— Боже мой! Что это? — вскричала я.*

*Доктор развязал его галстук, отодвинул подальше мебель и стоял молча, глядя на своего больного, бьющегося на полу в судорогах.*

*- Больше ничего вы не можете сделать? — спросила я.*

*Он серьезно покачал головой.*

*- Больше ничего.*

*- Что же это такое?*

*- Припадок падучей болезни.*

*...Сила припадка миновала. Он лежал изнуренный, совсем тихо.*

*- Доктор, ...это будет повторяться?*

*- Надеюсь, что нет.*

*- Вы уверены?*

*- Не могу этого сказать*

*- Отчего это случилось?*

*- Это может быть последствием нанесенного ему удара по голове<sup>1</sup>.*

Автор описал парциальный приступ с вторичной генерализацией (вероятно, с левосторонней локализацией эпилептогенного очага) в рамках симптоматической посттравматической эпилепсии. Важно отметить точное, с медицинской точки зрения, описание приступа (насильственный поворот в контралатеральную сторону) и правильные дей

<sup>1</sup> Коллинз У. Собрание сочинений: В 10 т. Т. 10: Бедная мисс Финч: Роман/Пер. с англ. -М:Терра — Книжный клуб; Литература, 2002. — 560 с.



ствия врача (в том числе, он не пытается вложить в рот больного какой-либо предмет, чтобы избежать прикусывание языка).

Вопреки надеждам доктора, через 5 дней припадок повторился. *«Второй припадок, следовавший так быстро за первым, казался ему дурным признаком»*. В дальнейшем частота приступов увеличивалась. И будущее представлялось героям в совершенно мрачных тонах до тех пор, пока врач из Лондона не назначил Оскару лекарство (нитрат серебра), оказавшееся эффективным.

Оскар знал, что это лечение приводит к тому, что кожа лица становится серо-синей, однако, он был согласен на это, так как другого выхода не существовало. Он понимал, что Люцилла никогда не увидит его, и просил окружающих не говорить ей об изменениях, происходящих с его внешностью:

- *Я знаю, какой ценой я покупаю излечение, — отвечал он спокойно...*
- *Давно ли вы принимаете это ужасное лекарство?...*
- *Неделю с небольшим.*
- *Я еще не вижу в вас перемены.*
- *Доктор говорит, что еще в продолжение многих недель видимой перемены не будет...*
- *Единственный человек, мнением которого я дорожу, никогда меня не увидит...*

На просьбы одуматься и прекратить лечение до тех пор, пока оно не вызвало необратимых последствий, Оскар отвечал очень разумно:

*...Представьте себе такую будущность... День за днем, неделя за неделей, месяц за месяцем — вечно быть в опасности, куда бы ни пошел я, вдруг упасть на землю в припадке...*

*...Страшная судорога... пробежала по лицу его. Тело повернулось направо, он упал к моим ногам. Боже мой, кто мог сказать, что он не прав, когда такой довод представился в эту минуту моим глазам? Кто не согласился бы, что всякое уродство лучше такого состояния?*

*... — Это уже не долго продолжится, — сказал он, видя мое волнение и стараясь меня успокоить. — Месяца через два, доктор говорит, лекарство подействует.*

Люцилла тоже переживала по поводу перспектив лечения: *«Ей говорили, что припадки происходят от известного расстройства мозга, и ее беспокоило, не подействует ли как-нибудь лечение на голову больного»*. Она не подозревала, что побочное действие отразится на внешности ее жениха.

Постепенно «хроническое побочное действие» лекарства становилось очевидным.

*...окрашивание кожи моей началось... Я теперь бледно-сероватого, пепельного цвета, до такой степени напоминающего смерть, что иногда сам себя пугаюсь, когда гляжу в зеркало. Недель через шесть, по расчету докторов, этот цвет перейдет в черновато-синеватый.*

Однако, как ни странно, Оскар был доволен лечением.

*Я не только не чувствую бесполезных сожалений о том, что решился принимать лекарство, оставляющее такие безобразные следы, а напротив, так благодарен моему нитрату серебра, что не могу выразить словами... Вот уже десять дней у меня не было припадка. Другими словами, десять дней я жил в раю. Уверю вас, я охотно лишился бы руки или ноги, чтобы приобрести это блаженное спокойствие, эту упоительную надежду на будущее, которая переполняет меня.*

Вскоре Оскар превратился в «синего человека», что сопровождалось полной клинической ремиссией приступов. Однако впереди Оскара и Люциллу ждали серьезные испытания. Окружающие хранили тайну изменений во внешности Оскара, однако, Люцилле была предоставлена возможность самой увидеть их. Следующим поворотом в сюжете романа была встреча Люциллы с талантливым хирургом из Германии, который предложил сложную операцию, способную вернуть ей зрение. Увидев Оскара, Люцилла почувствовала ужас и отвращение (она сразу поняла, что это и есть тот «темный» цвет, которого она так боялась). Ситуация осложнялась тем, что у Оскара был брат-близнец с такой же красивой внешностью, однако с жестоким и надменным характером. Именно бледнолицего брата Оскара Люцилла приняла за своего жениха; окружающие не разочаровывали



ее, боясь реакции отчаянья; брат воспользовался ситуацией, а Оскар ужасно страдал. Однако постепенно Люцилла почувствовала обман; и поскольку любить «настоящего» Оскара и видеть его лицо было для нее невозможным, она выбрала любовь, но не зрение. От тяжелых душевных переживаний и намеренного несоблюдения рекомендаций врачей зрение Люциллы ухудшалось, и в конечном итоге все вернулось к исходному — слепая Люцилла и ее жених с синим лицом смирились с обстоятельствами, и ничто больше не омрачало их счастья.

Описанный в романе способ лечения эпилепсии кажется неожиданным и неестественным в настоящее время, когда в арсенале эпилептологов имеется множество эффективных антиэпилептических препаратов. Однако такой метод лечения действительно существовал до начала применения бромидов (1857 г) и открытия противосудорожных свойств фенобарбитала (в 1912 г) (и в дальнейшем создания других антиэпилептических препаратов старого и нового поколения). В эпоху Возрождения для лечения «падучей болезни» широко применялись различные химические вещества, из которых наиболее часто использовалась медь (еще в Древней Греции медь стала впервые применяться в качестве «противосудорожного» препарата), а также оксид цинка, нитрат серебра, ртуть, висмут и олово. О целебных свойствах серебра также стало известно еще в глубокой древности. Серебро наиболее часто применялось в медицине в связи с его антибактериальными свойствами и играло роль основного «антибиотика» до появления синтетических антимикробных препаратов. Парацельс, возможно, впервые применял ляпис (нитрат серебра) для лечения эпилепсии, а также желтухи и некоторых других болезней. Вплоть до XX века препаратами серебра успешно лечили гнойные раны, ожоги, и использовали их в терапии тифа и туберкулеза. В настоящее время противосудорожные свойства нитрата серебра применяются в гомеопатии (гомеопатические препараты нитрата серебра (*Argentum nitricum*) имеют очень низкое содержание активного вещества).

Серо-синий оттенок кожи, который приобрел герой в результате лечения, также не фантазия автора, а реальный факт. Длительный прием препаратов серебра может вызывать аргирию. Аргирия характеризуется синевато-серым окрашиванием кожи, особенно на участках, подвергающихся воздействию солнечных лучей. Хотя в настоящее время этот побочный эффект встречается очень редко, тем не менее, были описаны случаи аргирии после приема содержащих серебро препаратов в различных лекарственных формах для перорального приема или местного применения, включая пищевые добавки, содержащие серебро [3], капли в нос, растворы для местного применения [2, 3, 4, 6, 8, 11, 12, 14, 15]. Как правило, симптомы аргирии появляются через 2-4 года на фоне длительного поступления в организм небольших количеств серебра. При гистологическом исследовании биоптата кожи больных аргирией методом световой микроскопии выявляются темные (черные или коричнево-черные) пигментные отложения (гранулы) в клетках кожи — гистиоцитах, фибробластах и многоядерных гигантских клетках. Подобные депозиты могут встречаться также в кровеносных сосудах (капиллярах) кожи, потовых железах, волосяных луковицах. [5]. Такие изменения кожи носят необратимый характер; и окрашивание кожи может сохраняться на протяжении многих лет (всей жизни больного). Генерализованная (системная) аргирия — образование депозитов, содержащих частицы серебра, в различных тканях [13]. Описаны отдельные случаи системной аргирии, в том числе, после обработки язв в полости рта раствором нитрата серебра [5] и после длительного (многолетнего) применения капель в нос, содержащих серебро [15]. Описан случай поражения почек (мембранозной нефропатии), ассоциированного с аргирией [16]. В противовес существовавшим представлениям о противосудорожных свойствах нитрата серебра, существуют описания случаев появления судорожных приступов, в сочетании с аргирией, спровоцированных хроническим отравлением препаратами серебра [10]. Авторы обращают внимание, что препараты, содержащие серебро, могут оказывать токсическое действие на ЦНС и вызывать необратимые неврологические нарушения. Хотя аргирия — очень редкий побочный эффект лечения, о нем не следует забывать, так как в продаже имеется большое количество препаратов, в состав которых входит серебро; и многие из них продаются без рецепта [4].

Таким образом, в романе описан «побочный эффект противосудорожного препарата» нитрата серебра и ярко отражено негативное влияние антиэпилептической терапии, снижающее качество жизни как героя романа, так и его близких. Надо сказать, что лечение оказалось эффективным — после начала приема нитрата серебра приступы у героя романа отсутствовали. Однако, столь выраженный косметический побочный



эффект (изменение цвета кожи) чуть было не сыграл решающую отрицательную роль в личной жизни героя, лишив его семейного счастья. Проблема сохранения баланса между эффективностью и переносимостью (побочными эффектами) антиэпилептической терапии также поднималась в романе Кена Кизи «Пролетая над гнездом кукушки» и рассматривалась на страницах одного из номеров нашего журнала (Мухина Е.К., 2005). Герой романа Кена Кизи Сефелт — пациент психиатрической больницы — отказался от приема антиконвульсанта дилантина (фенитоин) также в связи с его выраженными косметическими побочными эффектами: гирсутизм, выпадение волос, изменение черт лица. Сефелт боялся, что это лекарство станет для него непреодолимым препятствием в личной жизни («портится внешность, кожа становится дряблой, глаза — безжизненными... гниют дёсны, а после приступа крошатся зубы ...женщины считают его уродом, и он думает, что от дилантина... И своё облысение он приписывает лекарству...») [1]. Оскар — герой романа Уилки Коллинз, напротив, не прекратил лечение, несмотря на реальную опасность потерять любимого человека.

К сожалению, проблема безопасности и переносимости антиэпилептической терапии остается актуальной и в наше время, несмотря на большой выбор эффективных антиконвульсантов, в том числе, нового поколения. Не существует ни одного антиэпилептического препарата, полностью лишённого побочных эффектов. В каждом индивидуальном случае врач должен стремиться найти оптимальное соотношение между частотой приступов и выраженностью побочных эффектов, приводящее к повышению качества жизни больного, получающего противосудорожную терапию. Знание факторов, предрасполагающих к развитию определенных побочных эффектов, подробное обследование до начала лечения и мониторинг основных показателей на фоне терапии делают эту задачу реальной. Эффективное лечение эпилепсии должно расширить границы возможностей больного и сделать его жизнь полноценной и счастливой.

Wolf P. (2000) отражает свое отношение к роману в статье, посвященной тематике эпилепсии и катаlepsии в англо-американской литературе в период между романтизмом и реализмом. Рассматривая литературные произведения Теннисона, Элиота, Эдгара По и Уилки Коллинз, он пишет: «В романе Бедная мисс Финч английский реалист Уилки Коллинз посттравматические эпилептические приступы Оскара — одного из главных героев романа, их причина, лечение нитратом серебра с последующим изменением цвета кожи — центральные элементы сюжета, виртуозно созданного автором. Коллинз представил точное описание правосторонних версивных судорожных приступов с вторичной генерализацией и методов оказания помощи больному во время приступа. Как и в романе Коллинз, так и в произведениях других писателей того времени, не прослеживается негативного отношения к больным эпилепсией. Эти произведения вызывают реакцию сочувствия героям и желание оказать им помощь и поддержку» [17].

## Библиография

1. Мухина Е.К. Мотивы эпилепсии в романе Кена Кизи «Пролетая над гнездом кукушки» // Вестник эпилептологии. — 2005. — 1(04) — С.27–28.
2. Baker C.D., Federico M.J., Accurso F.J. Case report: skin discoloration following administration of colloidal silver in cystic fibrosis. // Curr Opin Pediatr. — 2007 — V. 19(6) — P. 733–735.
3. Gulbranson S.H., Hud J.A., Hansen R.C. Argyria following the use of dietary supplements containing colloidal silver protein // Cutis. — 2000 — V. 66(5) — P. 373–4.
4. Etruska M., Obreshkova E. [Argyria in the prolonged use of adsorgan] // Vutr Boles. — 1979 — V. 18(2) — P. 121–3.
5. Jonas L., Bloch C., Zimmermann R., Stadie V., Gross G.E., Schdd S.G. Detection of silver sulfide deposits in the skin of patients with argyria after long-term use of silver-containing drugs. // Ultrastruct Pathol. — 2007 — V. 31(6) — P. 379–84.
6. Lee S.M., Lee S.H. Generalized argyria after habitual use of AgNO<sub>3</sub> // J Dermatol. — 1994 — V. 21(1) — P. 50–3.
7. LivandovskilluA. [Argyrosis after long-term oral intake of collargol] // Sov Med. — 1988 — V. 10 — P. 120–1.
8. McKenna J.K., Hull C.M., Zone J.J. Argyria associated with colloidal silver supplementation. // Int J Dermatol. — 2003 — V. 42(7) — P. 549.
9. Mirsattari S.M., Hammond R.R., Sharpe M.D., Leung F.Y., Young G.B. Myoclonic status epilepticus following repeated oral ingestion of colloidal silver. // Neurology. — 2004 — V. 62(8) — P. 1408–10.
10. Ohbo Y., Fukuzako H., Takeuchi K., Takigawa M. Argyria and convulsive seizures caused by ingestion of silver in a patient with schizophrenia // Psychiatry Clin Neurosci. — 1996 — V. 50(2) — P. 89–90.
11. Okan D., Woo K., Sibbald R.G. So what if you are blue? Oral colloidal silver and argyria are out: safe dressings are in // Adv Skin Wound Care. — 2007 — V. 20(6) — P. 326–30.
12. Penknovich A.A., Fedorovtsev A.L., Vasil'evykh M.L. A case of argyria caused by consumption of silver water] // Klin Med (Mosk). — 1990 — V. 68(3) — P. 136–7.
13. Prescott R.J., Wells S. Systemic argyria. // J Clin Pathol. — 1994 — V. 47(6) — P. 556–7.
14. Stadie V., Marsch W.C. [Argyria — an almost-forgotten dyschromia] // J Dtsch Dermatol Ges. — 2004 — V. 2(2) — P. 119–22.
15. Van de Voorde K., Nijsten T., Schelfhout K., Moorkens G., Lambert J. Long-term use of silver containing nose-drops resulting in systemic argyria // Acta Clin Belg. — 2005 — V. 60(1) — P. 33–5.
16. Watanabe Y., Eguchi A., Kamio M., Yamaguchi K., Ohara M., Mochizuki T. [Case of membranous nephropathy associated with argyria] // Nippon Jinzo Gakkai Shi. — 2005 — V. 47(5) — P. 547–51.
17. Wolf P. Epilepsy and catalepsia in Anglo-American literature between romanticism and realism: Tennyson, Poe, Eliot and Collins // J Hist Neurosci. — 2000 — V. 9(3) — P. 286–93.



## ОБЩЕРОССИЙСКИЙ БЛАГОТВОРИТЕЛЬНЫЙ ОБЩЕСТВЕННЫЙ ФОНД «СОДРУЖЕСТВО»

Общероссийский благотворительный общественный фонд «Содружество» был создан в 2006 году благодаря объединению усилий врачей (эпилептологов, неврологов, психиатров) и пациентов (а также их родственников и близких).

В 49 субъектах Российской Федерации созданы отделения фонда, благодаря чему фонд является одной из немногих некоммерческих организаций, имеющих общероссийский статус.

Целями фонда «Содружество» являются:

1. Создание условий для раскрытия и реализации потенциальных способностей больных; создание равных возможностей для них и полноценной их интеграции в общество. Распространение специальных образовательных программ для детей и взрослых, страдающих эпилепсией. Организация их досуга и семейного отдыха.

2. Борьба с неоправданными социальными ограничениями, накладываемыми на больных. Распространение достоверной информации об эпилепсии и современных возможностях лечения этого заболевания. Издание журнала и тематических брошюр. Участие в международном движении «Эпилепсия из тени» (“Epilepsy out of the shadow”).

3. Помощь больным в получении квалифицированной медицинской помощи. Организация обследования и лечения инвалидов на дому. Посильное оказание помощи больным и их близким в решении психологических, юридических и педагогических вопросов.

4. Содействие применению современных методов лечения и диагностики, издание научной литературы, проведение конференций с привлечением выдающихся специалистов.

В настоящее время деятельность фонда сконцентрирована на четырех проектах:

— *продолжение издания журнала «Вестник эпилептологии»*. Это бесплатный журнал, который выходил с 2003 года. Журнал публикует статьи ведущих российских и зарубежных исследователей, посвященные современным достижениям в сфере лечения эпилепсии, советы для больных и их близких, сведения о событиях общественной жизни, связанных с эпилепсией. Большое внимание уделяется обмену опытом больных и их родственников по борьбе с болезнью. Рубрика «история болезни» рассказывает о великих людях, страдавших эпилепсией (Юлий Цезарь, Петр Первый, Достоевский, Жанна д'Арк и многие другие).

— *организация медицинских конференций* с участием выдающихся специалистов для распространения новейших медицинских знаний в области неврологии, психиатрии и организации помощи больным.

— *создание сайта, объединяющего всех, кого интересует проблема эпилепсии*. Адрес сайта: [www.epilepsyhelp.ru](http://www.epilepsyhelp.ru). Сайт уже функционирует, благодаря поддержке компании Геддон Рихтер. Одно из основных достоинств сайта — публикация переводов абстрактных статей, посвященных самым важным и интересным вопросам эпилептологии, опубликованных на английском языке в ведущих журналах мира, таких как «Epilepsia», «Seizure» и др. в 2007-2008 гг. На сайте функционируют два форума — для врачей и пациентов. Врачи имеют возможность обмениваться опытом лечения эпилепсии с коллегами, а пациенты и их близкие могут получить ответы на свои вопросы у одного из самых квалифицированных эпилептологов России.

— *организация оздоровительного лагеря для совместного отдыха детей, страдающих эпилепсией, и их родителей*.

Мы предлагаем всем, кто хотел бы сотрудничать с нами и мог бы оказать помощь фонду, оставить сообщение и свои координаты на сайте: [www.epilepsyhelp.ru](http://www.epilepsyhelp.ru).

Президент Фонда: М.Ю. Дорофеева

Председатель Правления: А. А. Шатенштейн

















































