

***Нейрофармакологические и
психотропные свойства АЭП
при лечении эпилепсии***

В.В. Калинин

**Московский НИИ психиатрии
Росздрава**

Психические расстройства у больных эпилепсией (%)

Esquirol - (psychiatrist, 1838) – 80%

Morel - (psychiatrist, 1857) – 100%

Herpin - (neurologist, 1852) – 2,5%

Reynolds - (neurologist, 1861) – 18%

Gowers - (neurologist, 1881) – 7%

Kraepelin- (psychiatrist, 1923) - 90%

Психические расстройства у больных эпилепсией

- 1. Аффективные расстройства
(депрессия,
тревожные расстройства)**
- 2. Психические расстройства в рамках
припадков при височной эпилепсии**
- 3. Мнестико-интеллектуальный дефект
(когнитивные нарушения)**
- 4. Особое изменение личности**
- 5. Эпилептические психозы**

Аффективные расстройства при эпилепсии и в общей популяции

	Эпилепсия	Общая популяция
Большая депрессия	30-50%	6 – 7%
Мания	20%	4%
Паническое расстройство	21%	1- 2%

Депрессия и эпилепсия

У больных эпилепсией депрессия в анамнезе встречается в **3,7 - 6** раз чаще, чем у контрольных лиц

**(Forsgren & Nystrom, 1990;
Hesdorffer, 2000)**

Эпилепсия: когнитивные нарушения и депрессия

- 1. У 50% больных эпилепсией установлена несостоятельность исполнительские функции, что связывают с нарушением лобных долей
- 2. Подобная несостоятельность исполнительских функций отмечена и при депрессиях, что также связывается с нарушением функций лобных доле
- 3. Очевидно, что депрессия и когнитивные нарушения при эпилепсии имеют общие нейропсихологические механизмы

Интеллектуальное снижение и депрессия при эпилепсии

1. Между ними имеются статистически верифицированные связи

2. У женщин: $R=0,50$ ($p=0,00001$)

3. У мужчин: $R=0,28$ ($p=0,025$)

4. Существует тенденция к значимому различию между коэффициентами корреляции ($p=0,08$)

Вывод: примерно в $\frac{1}{4}$ случаев у женщин возможна ошибочная диагностика депрессии при интеллектуальном снижении и наоборот

Серотонин и эпилепсия

- **1. Подавление содержания серотонина в эксперименте на животных приводит к нарушению нейрогенеза в гиппокампе.**
- **2. Применение СИОЗС способствует росту концентрации серотонина и нейрогенезу в гиппокампе**
- **3. Улучшение нейрогенеза у больных эпилепсией нормализует объем гиппокампа**
- **4. Серотонинергические механизмы являются общим звеном между эпилепсией, депрессией и суицидальностью**

Нейробиологические факторы риска депрессии при эпилепсии

- 1. Депрессия чаще возникает при наличии левостороннего эпилептического фокуса в височной доле (Blumer, Altschuler, 1998).**
- 2. Больные эпилепсией со сложными парциальными припадками и депрессией характеризуются вовлечением в патологический процесс фронтальных отделов мозга (Hermann et al., 1988).**
- 3. Сочетание левостороннего височного фокуса и одновременного нарушения функций фронтальных отделов при СПП является необходимым условием для возникновения депрессии (Schmitz et al., 1997).**

Латерализация фокуса и интериктальное расстройство

Расстройство	Левый висок	Правый висок
Аффективное расстройство	6	9
Тревожное расстройство	35	16

**$\chi^2=4,04$ $p=0,045$
Т.М.Ф. $p=0,045$; O.R.= 3,3**

Латерализация фокуса и характер расстройства (II)

1) При левостороннем фокусе преимущественно возникает органическое тревожное расстройство (ОТР)

2) При правостороннем фокусе – органическое аффективное расстройство (ОАР)

3) Вероятность развития ОТР при левостороннем фокусе в 3 раза выше вероятности развития ОАР

Латерализация фокуса и характер расстройства (III)

- 1) При правостороннем фокусе возникает более монолитный депрессивный синдром***
- 2) При левостороннем фокусе возникает более сложный и гетерогенный тревожно-депрессивный синдром***
Altshuler L. et al., 1990; Devinsky O. & D'Esposito M., 2004

Корреляты депрессии при левом и правом фокусе

Левосторонний
фокус:

Соматизация $r= 0,39$

$\sigma_2= 0,15$

Тревога $r= 0,61$

$\sigma_2= 0,37$

Правосторонний
фокус:

Соматизация $r= 0,77$

$\sigma_2= 0,59$

$p= 0,03$

Тревога $r= 0,84$

$\sigma_2= 0,71$

$p= 0,058$

Зависимость депрессии от других признаков SCL-90 (выводы)

- 1. Депрессия встречается как при левосторонних, так и правосторонних фокусах**
- 2. При правосторонних фокусах депрессия положительно связана с обсессиями, социальной изоляцией, тревогой и отрицательно с психотицизмом**
- 3. При левосторонних фокусах депрессия положительно связана с обсессиями и социальной изоляцией, но не связана с тревогой. Имеется отрицательная связь с параноидными переживаниями.**

Корреляты психопатологической симптоматики и сторона фокуса

- 1. Депрессия с тревогой имеют более тесные связи при правостороннем фокусе***
- 2. Аффективная и тревожная симптоматика при правостороннем фокусе образуют более монолитный синдром, чем при левостороннем фокусе***
- 3. Данная симптоматика более разобщена при левостороннем фокусе***

Суициды при эпилепсии в аспекте полового диморфизма

- Риск суицидов при эпилепсии повышается при наличии мнестико-интеллектуального дефекта и органического аффективного расстройства.**
- Сопутствующее органическое аффективное расстройство в большей мере повышает риск суицидов у женщин (31:1), чем у мужчин (15:1).**
- Мнестико-интеллектуальный дефект в большей мере повышает риск суицидов у мужчин (7:1), чем у женщин (4,5:1).**
- Суициды в будущем будут преимущественно предопределяться мнестико-интеллектуальным дефектом.**

АЭП, не эффективные при аффективных расстройствах

1. Фенобарбитал – эксацербация депрессии
2. Баклофен – эксацербация депрессии
3. Вигабатрин – эксацербация депрессии
4. Габапентин – не устраняет манию
5. Тиагабин – не устраняет манию
и не стабилизирует настроение
6. Этосуксимид – форсированная
нормализация (психоз)

Спектр психотропных эффектов антиконвульсантов (1)

Препарат	Мания	Депрессия	Профилактика
ВЛП	+++	+	+++
ГБП	-	(+)	?
ТГБ	-	?	?
ПРМ	()	()	()
ФНТ	(+)	(+)	(+)
КБЗ	+++	+	+++

Спектр психотропных эффектов антиконвульсантов (2)

Препарат	Мания	Депрессия	Профилактика
ОКБ	+++	(+)	(+++)
ЛМТ	+?	+++	+++
ЗНЗ	(+)	?	?
ТПМ	(++)	(-)	(++)
ФБМ	?	?	?
ЛВТ	?	?	?

Механизм действия некоторых АЭП

АЭП	Na ⁺	ГАМК	Глутамат	Серотонин
КБЗ	+	-	-	+
ОКБ	+	-	-	+
ВЛП	+	+	-	+
ЛМТ	+	-	+	+
ТПМ	+	+	+	-
ЛВТ	-	-	-	-
ФНБ	-	+	-	-

Два типа психотропных эффектов АЭП

ГАМК-ергический
Седативный,
антиманиакальный
Успокаивает
возбужденных больных,
Ухудшает состояние
заторможенных
больных

*Барбитураты,
Бензодиазепины,
Вальпроаты,
Габапентин,
Тиагабин,
Вигабатрин*

Топирамат

Антиглутаматергический
Активирующий,
анксиогенный,
антидепрессивный
Улучшает состояние
заторможенных
больных, ухудшает
состояние возбуждения

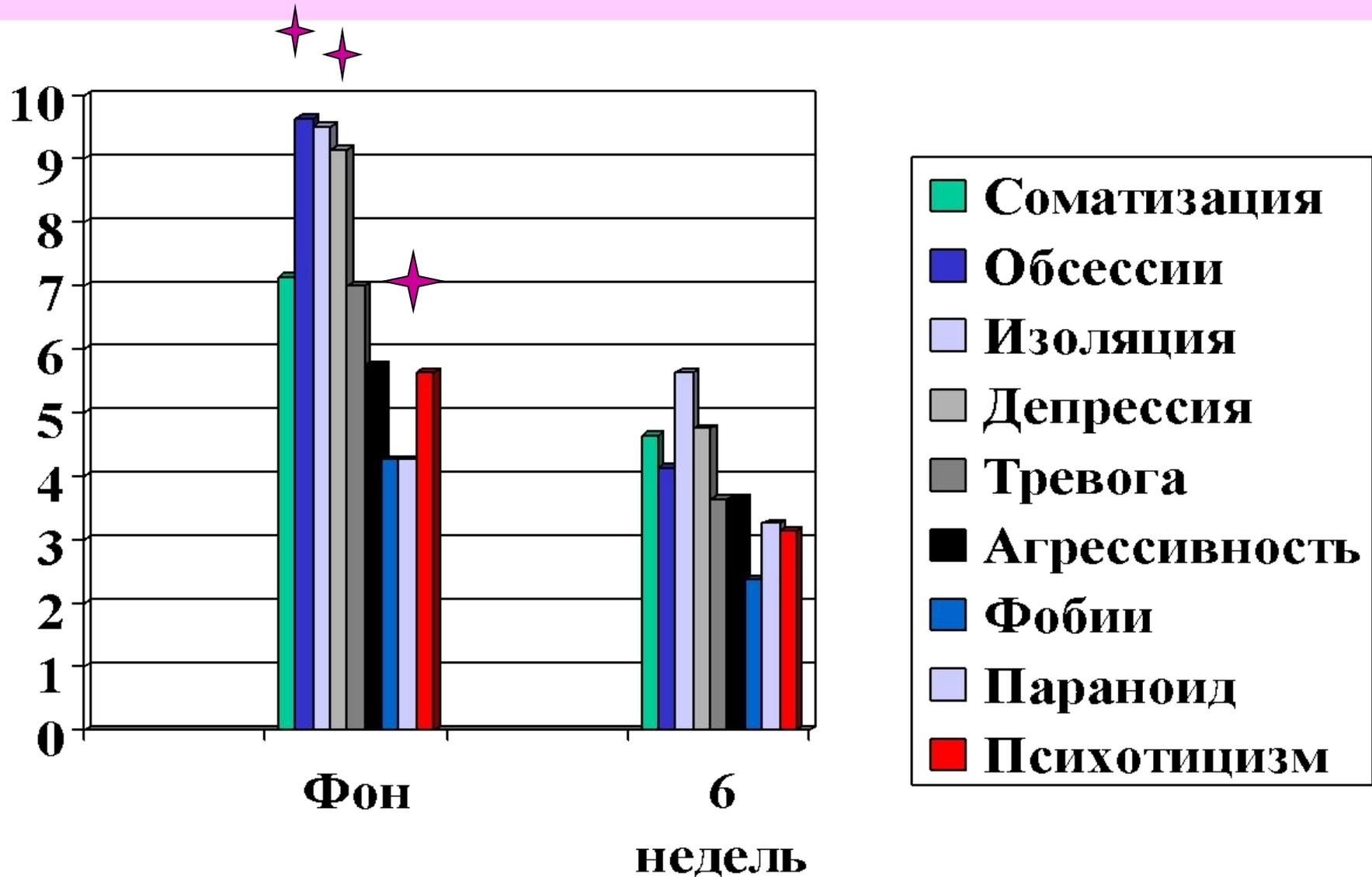
*Фельбамат
Ламотриджин*

Ketter et al., 1999

АЭП: влияние на когнитивные функции, настроение и суицидальность

АЭП	Когнитивные функции	Настроение	Суицидальность
ФНБ	↓	↓	↑
ФНТ	↓	↓	↑
КБЗ	↑	↑	↓
ОКБ	↓	↑	↓
ВЛП	↑	↑	↓
ЛМТ	↑	↑	↓
ТПМ	↓?	↓?	↑?
ЛРТ	↓	↓	↓

Влияние ТПМ на симптоматику SCL-90



Влияние ТПМ на симптоматику SCL-90 (2)

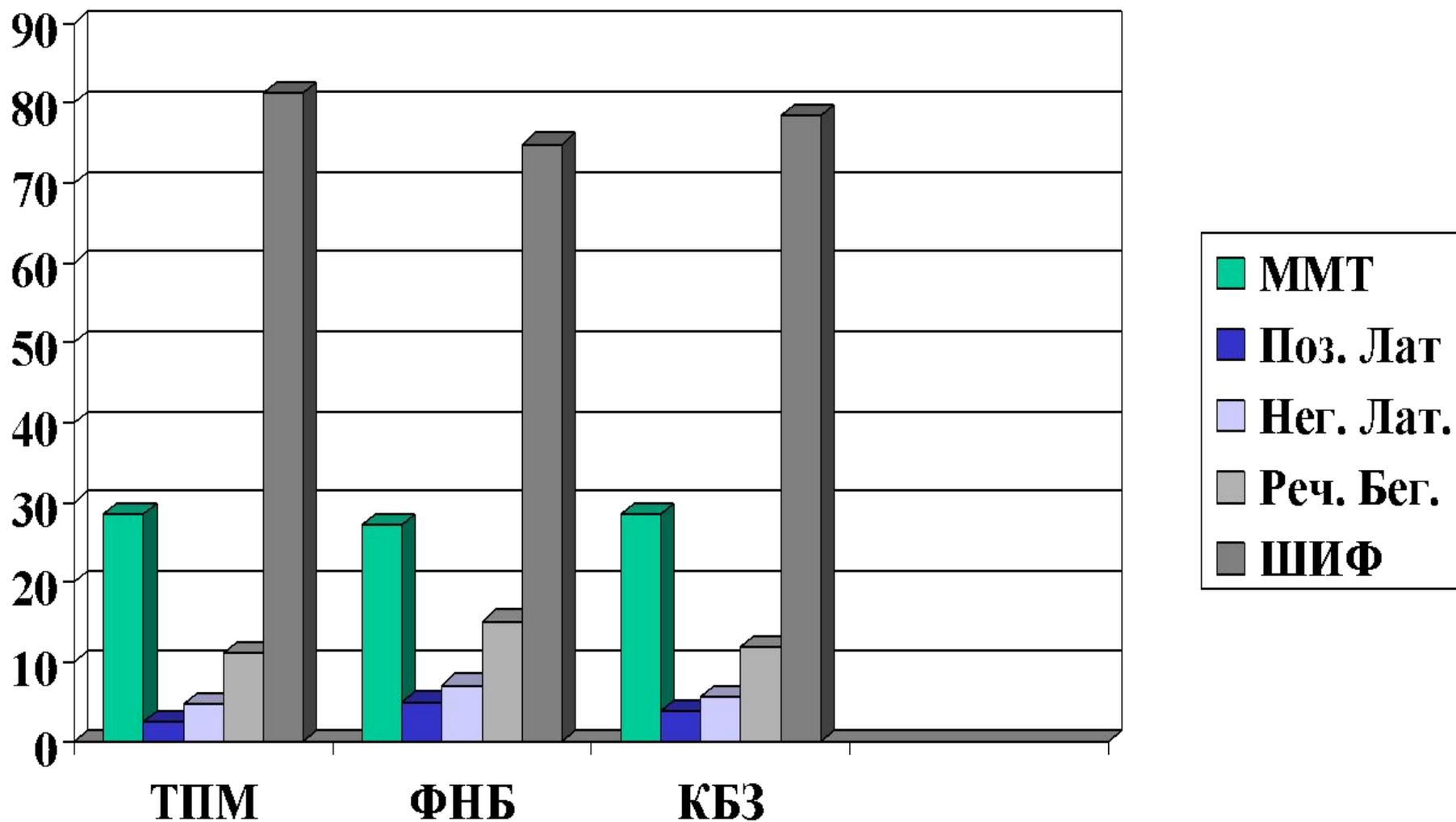
**За 6 недель терапии ТПМ произошло
снижение всей психопатологической
симптоматики**

**Статистически значимое снижение
было установлено для**

- Обсессий**
- Тенденций к изоляции**
- Агрессивности**

**Н.В.: можно говорить о своеобразном
антиагрессивном, антифобическом и
антидепрессивном эффекте ТПМ**

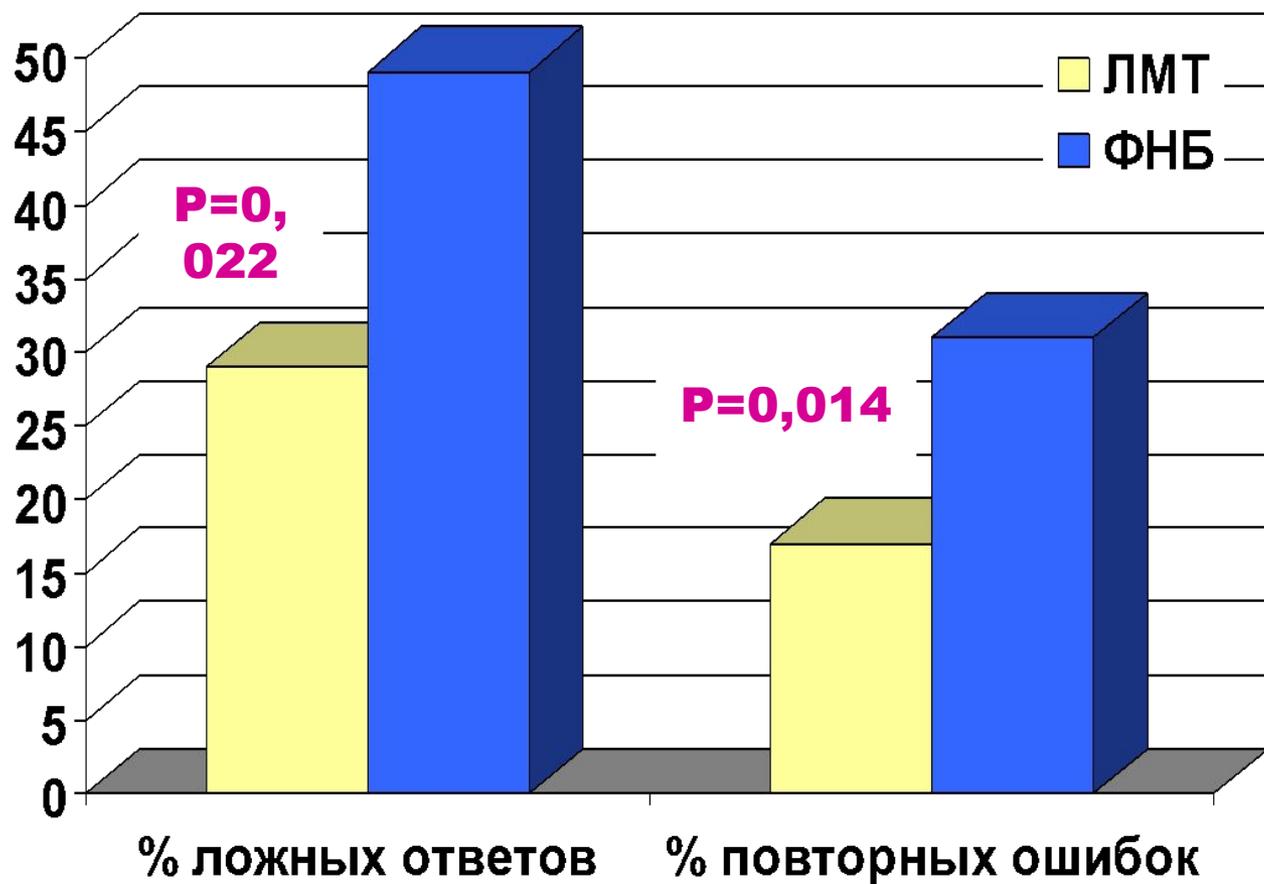
Влияние АЭП на когнитивные процессы



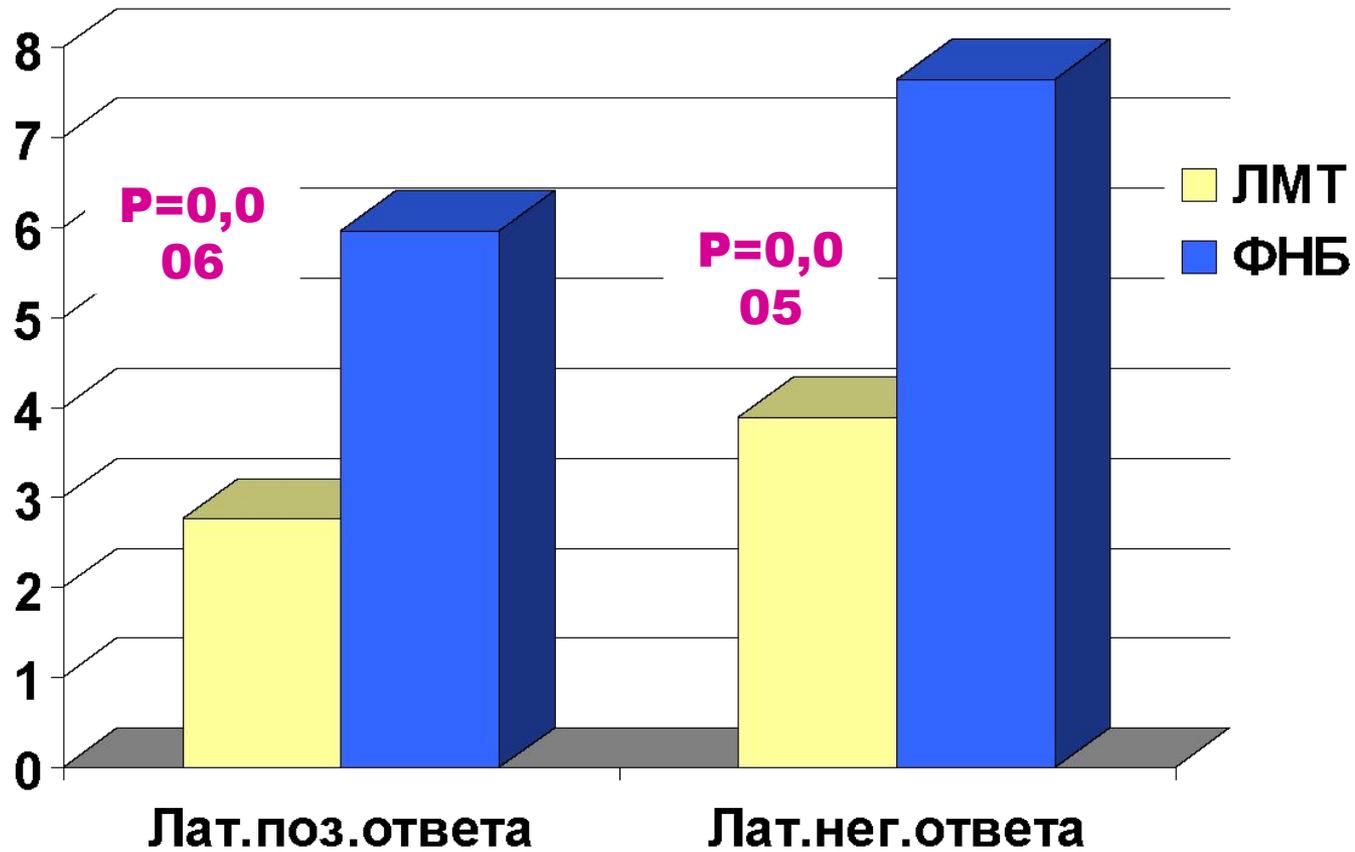
Влияние АЭП на когнитивные процессы

- Длительная терапия ТПМ сопровождается более высокими показателями интеллекта, укорочением латентностей ответов в WCST и улучшением исполнительских функций по сравнению с ФНБ.**
- Показатели речевой беглости при терапии ТПМ снижаются.**

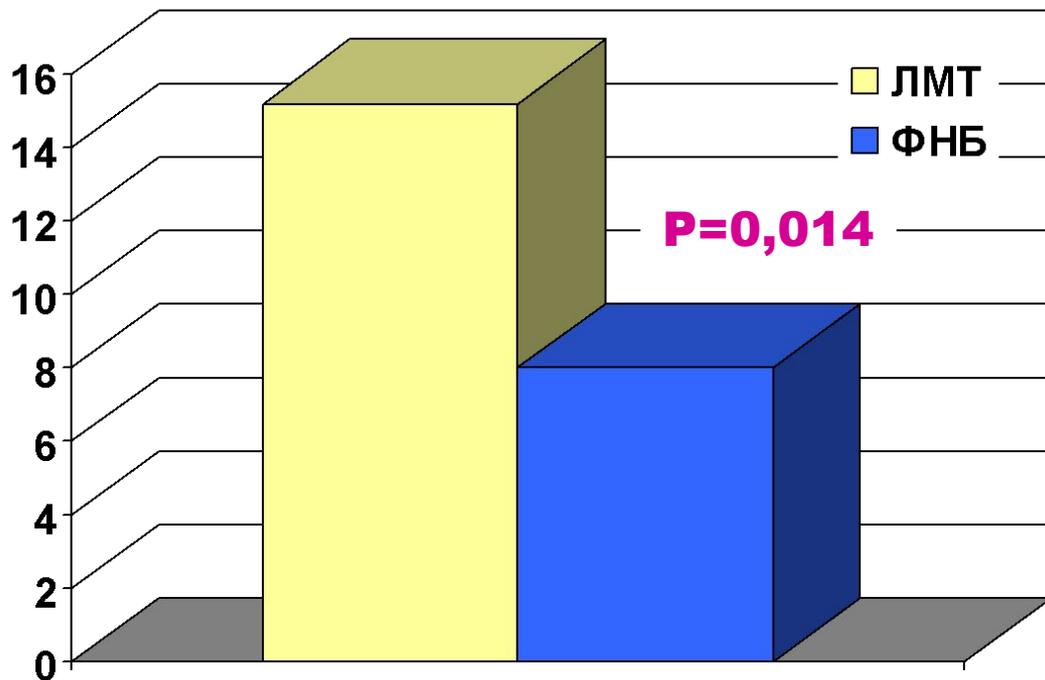
ЛМТ, ФНБ и WCST (1)



ЛМТ, ФНБ и WCST (2)



ЛМТ, ФНБ и вербальная беглость



Впервые назначенные АЭП и MMSE

