

В.В. Калинин

Отделение экзогенно-органических расстройств и эпилепсии
ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» Минздрава России

Коррекция аффективных и когнитивных нарушений у больных эпилепсией и значение ламотриджина

В статье охарактеризована взаимосвязь когнитивных и аффективных нарушений при эпилепсии, которые могут стать причинами ухудшения качества жизни, социальной дезадаптации и инвалидизации. В связи с этим крайне важным является правильный выбор антиэпилептических препаратов (АЭП). Рассмотрены группы АЭП с разными механизмами действия, среди которых большое внимание уделено ламотриджину, отличающемуся уникальным профилем не только антиэпилептических, но и психотропных свойств.

Ключевые слова: депрессия, дисфория, тревожные расстройства, тонико-клонические припадки, ГАМКергическая активность.
Контакты: Владимир Вениаминович Калинин doct.kalinin@mail.ru

Correction of affective and cognitive disorders in epileptic patients and the value of lamotrigine

V.V. Kalinin

Department of Exogenous Organic Disorders and Epilepsy, Moscow Research Institute of Psychiatry, Ministry of Health of Russia

The paper characterizes an association of cognitive and affective disorders in epilepsy, which may be a cause of worse quality of life, social dysadaptation, and disability. In this connection, it is imperative to choose correct antiepileptic drugs (AEDs). Groups of AEDs with different modes of action are considered, among which, lamotrigine that is noted for its unique profile of not only antiepileptic, but also psychotropic properties is given much attention.

Key words: depression, dysphoria, anxiety disorders, tonic-clonic seizures, GABAergic activity.
Contact: Vladimir Veniaminovich Kalinin doct.kalinin@mail.ru

Известно, что эпилепсия представляет собой одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний и встречается не менее чем у 0,5–1% населения [1, 2]. Заболеваемость эпилепсией составляет около 70 случаев на 100 тыс. населения в год [2]. Столь высокая распространенность эпилепсии во всем мире (по предварительным оценкам, ею страдает не менее 50 млн человек) заставляет изыскивать новые методы ее терапии, как и новые антиэпилептические препараты (АЭП) [3].

Являясь неврологическим заболеванием, эпилепсия тем не менее сопряжена с развитием широкой гаммы психических расстройств, распознавание, диагностика и терапия которых требуют непосредственного участия психиатров. Круг психопатологических нарушений при этом включает депрессивные расстройства [4, 5–7, 8–13], личностные изменения и примыкающие к ним мнестико-интеллектуальное снижение [8, 9, 14–20] и эпилептические психозы [21–23]. Среди всех психических расстройств наибольшее значение имеют аффективные расстройства и личностные изменения с когнитивными нарушениями [5–7, 8–13, 21, 22].

Нарушения памяти и внимания относятся к наиболее частым расстройствам когнитивной сферы при эпилепсии в интериктальном периоде и могут служить одной из причин ухудшения качества жизни, социальной дезадаптации и инвалидизации наряду с припадками [16–20, 24–26]. При этом больные наиболее часто предъявляют жалобы на трудности запоминания, особенно имен и деталей событий, имевших место совсем недавно [8, 9, 18, 19, 24, 25, 27]. Принципиаль-

но важно, что при левостороннем височном фокусе нарушается преимущественно вербальная память, тогда как при правостороннем фокусе – пространственная, зрительная и географическая память [8, 9]. Полагают, что в развитие нарушений памяти при эпилепсии вносят вклад несколько факторов. К ним относят структурные повреждения вещества мозга, нейрональную дисфункцию или потерю нейронов, межприступные эпилептические разряды при электроэнцефалографии, повторные припадки и применение некоторых АЭП [8, 9]. Сниженный метаболизм в регионах мозга, окружающих непосредственно фокус в гиппокампальной области, отвечающей за память, коррелирует с нейрональной гипофункцией [8, 9]. Следует всегда иметь в виду, что даже короткие и преходящие сложные парциальные и тонико-клонические припадки представляют опасность для когнитивных способностей, особенно памяти [17–19, 21].

Внимание является основой познавательной деятельности и часто страдает при эпилепсии. Это особенно заметно у больных эпилепсией детей, у которых развивается синдром дефицита внимания [21]. АЭП сами по себе могут нарушать как память, так и внимание [21, 28].

Длительная и неотступная терапия АЭП, направленная на устранение припадков – необходимое условие для достаточной социальной адаптации и реабилитации больных эпилепсией [1, 3]. Вместе с тем некоторые АЭП могут усугублять когнитивные нарушения при эпилепсии. К ним относятся барбитураты и фенитоин (ФНТ) [1, 10, 11, 29–37]. При этом возникает психомоторная заторможен-

ность, снижается способность к концентрации внимания, усвоению нового материала, нарушается память и уменьшается коэффициент интеллекта (IQ) [2, 38, 39]. Данные о других классических АЭП, таких как карбамазепин (КБЗ) и вальпроаты (ВПА), носят не столь однозначный характер, хотя указывается, что и эти препараты могут приводить к сходным нарушениям [10, 11, 26, 28, 31, 32, 34, 36, 37, 40].

Аффективная симптоматика в форме депрессий встречается примерно у 30–50% больных эпилепсией [8–13, 41–44], хотя в клинических условиях эти состояния своевременно не распознаются, что объясняется размытостью клинических и психопатологических проявлений этих расстройств у больных эпилепсией [10–13, 43–46].

У большинства эпилептологов существует мнение о том, что интериктальная (межприступная) депрессия при эпилепсии наиболее часто манифестирует многообразной симптоматикой: собственно депрессией, тревогой, раздражительностью, суицидальными идеями, соматовегетативными проявлениями в виде снижения аппетита и либидо и нарушений памяти. Нарушения памяти отличают депрессивные расстройства при эпилепсии от аффективной патологии вообще [43]. Депрессия характеризуется хроническим течением, которое периодически прерывается светлыми промежутками длительностью от нескольких часов до нескольких суток [10–13, 43, 44].

Классические симптомы эндогенной депрессии в виде чувства вины, идей самообвинения, переживаний потери чувств и суточных колебаний настроения при эпилепсии обычно встречаются редко [43–45]. В связи с этим большинство авторов подчеркивают, что клинические проявления депрессии при эпилепсии носят атипичный характер (по крайней мере, атипичные особенности встречаются не менее чем у 50% больных) [43, 44].

Как указывают D. Blumet и соавт. [5–7], аффективным расстройством при эпилепсии свойственна множественность проявлений, среди которых можно выделить 8 ключевых симптомов. К ним относятся 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 дало основание A. Kanner [23, 47–49] говорить в связи с этим о расстройстве, подобном дистимии. Он находил подобное расстройство не менее чем у 70% больных эпилепсией с депрессией, которые нуждались в психотерапии [23, 47–49]. Многие авторы полагают, что при эпилепсии существует дистимическое или дисфорическое расстройство, хотя систематические исследования, которые могли бы подтвердить специфичность этого синдрома, выделенного эмпирическим путем для эпилепсии, не выполнялись [5, 6, 43].

Так называемое интериктальное дисфорическое расстройство (ИДР) считается почти прерогативой эпилепсии, хотя не выделяется в качестве самостоятельной диагностической категории в МКБ-10. Основные компоненты ИДР включают тосливо-злостный аффект, головную боль, инсомнию или гиперсомнию и периоды эйфории [5, 6]. Эти состояния возникают у больных эпилепсией периодически до (преиктальные) или после (постиктальные) приступа и

продолжаются от нескольких часов до 2 сут. Наиболее часто ИДР встречается у пациентов с височной эпилепсией и специфическими для нее изменениями личности в виде так называемой глишроидии (энехетичность) [5, 6].

Считается, что депрессивной симптоматике при височной эпилепсии сопутствует нарушение функций лобных отделов (состояние гипофронтальности) [43, 44], о чем можно судить по результатам тестов на так называемые исполнительские функции. В свою очередь это чаще встречается при расположении фокуса в левой височной области. Исходя из этого полагают, что депрессивное расстройство представляет собой скорее клиническое проявление отдаленного эффекта дисфункции левостороннего височного фокуса в пределах нейронных сетей, а не результат локального эффекта в пределах медиотемпоральных структур мозга [43, 44]. Вместе с тем имеются данные, свидетельствующие о том, что депрессии могут возникать и при правосторонних височных фокусах [46]. Это обычно наблюдается при палеокортикальной (медиобазальной) височной эпилепсии. Таким образом, при этой форме сторона фокуса вообще не играет роли в возникновении депрессивной симптоматики [46, 50].

Тревожные расстройства, включающие собственно тревогу, панические атаки и фобическую симптоматику, могут встречаться в интериктальном периоде как при височной, так и при идиопатической генерализованной эпилепсии [8, 9]. Полагают, что тревожные расстройства чаще наблюдаются при височной эпилепсии с фокусом слева, чем при эпилепсии с фокусом в правом полушарии [11, 51]. Важно иметь в виду, что указанная тревожная симптоматика может появляться задолго до генерализованных тонико-клонических припадков, что вносит трудности в своевременную диагностику эпилепсии. В этих случаях ошибочно ставится диагноз панического расстройства или генерализованного тревожного расстройства. Это лишнее раз подчеркивает существование общих патогенетических звеньев при эпилепсии и тревожных расстройствах.

Взаимоотношения когнитивных и аффективных нарушений при эпилепсии

Когнитивные и аффективные нарушения, как отмечалось выше, относятся к наиболее распространенным психопатологическим расстройствам при эпилепсии. Более того, в одной из обзорных работ было показано, что при эпилепсии они часто сопряжены друг с другом [10]. В этом контексте данные две группы расстройств можно рассматривать как внешние проявления одного более общего нейропсихологического синдрома в виде расстройства функций лобных долей мозга в том и другом случае [10]. В пользу этого говорят данные о том, что при депрессивных расстройствах больные выполняют тесты на внимание, бдительность и исполнительские функции гораздо хуже, чем лица контрольной группы [9, 10, 25, 50, 52–54].

Вместе с тем при нарушении функций лобных долей, т. е. при развитии так называемого синдрома нарушенных исполнительских функций, у больных появляется явная депрессивная симптоматика, и половина из них отвечает диагностическим критериям большого депрессивного эпизода [9–11, 53]. Все это в конечном счете говорит об общности патогенетических звеньев депрессивной симптоматики и снижения исполнительских функций, что правомерно связать с нарушениями деятельности лобных долей при эпилепсии.

Таким образом, становится ясно, что применение АЭП для лечения эпилепсии представляет задачу, которая сводится не только к устранению припадков конкретного типа. Немаловажно при этом выбрать препарат, который наряду с устранением припадков не будет усугублять проявления мнестико-интеллектуального дефекта и способствовать появлению аффективной симптоматики либо, даже напротив, будет снижать выраженность аффективной депрессивной симптоматики и проявлений мнестико-интеллектуального дефекта.

Спектр психотропной активности и механизмы действия как критерии выбора антиэпилептических препаратов

Анализ данных литературы тем не менее показывает, что сам по себе спектр психотропной активности того или иного АЭП никогда не рассматривался в качестве основополагающего критерия при выборе конкретного препарата для лечения эпилепсии. В этом контексте в терапии эпилепсии, как и других нейропсихиатрических расстройств, основным остается метод проб и ошибок, что не может удовлетворять запросам ни больных, ни врачей-эпилептологов [10].

Сегодня в практике психиатрической эпилептологии существует фактически единственный алгоритм выбора АЭП, разработанный Т.А. Ketter и соавт. [22, 55]. В соответствии с этим алгоритмом все многообразие психотропных эффектов различных АЭП основано на различиях нейрорецепторного механизма их действия: ГАМКергический либо антиглутаматергический [22, 55]. ГАМКергические функции предопределяют появление седативного, анксиолитического и антиманиакального эффектов, тогда как антиглутаматергические функции лежат в основе активирующего, антидепрессивного и анксиогенного эффектов АЭП [22, 56].

В соответствии с этой парадигмой авторы разделили все АЭП на две группы. Барбитураты, бензодиазепины, ВПА, вигабатрин, тиагабин и габапентин по психотропным свойствам относятся к седативным, анксиолитическим и антиманиакальным соединениям, поскольку общим в механизме их действия является усиление ГАМКергической активности. Фельбамат и ламотриджин (ЛМТ) принадлежат к числу препаратов с антиглутаматергической активностью, что, по мнению авторов [22, 55], и объясняет их антидепрессивный и анксиогенный эффект. В свою очередь топирамат (ТПМ) за счет поливалентного механизма действия, включающего две указанные разновидности, занимает промежуточное положение между двумя группами АЭП и объединяет как седативный, так и антидепрессивный и анксиогенный эффекты [22, 55].

Подобная схема представляет собой пример выраженного редуционизма и сводит сложные в феноменологическом отношении явления к более простым, что далеко от клинической реальности. Однако, как полагают некоторые авторы [22, 55], она позволяет сделать первый шаг в выборе конкретного АЭП для конкретного больного, принимая во внимание особенности психического статуса при эпилепсии.

Тем не менее данная схема, к сожалению, не учитывает другие возможные механизмы действия АЭП, которые также могли бы объяснить различия между психотропными эффектами препаратов в отношении депрессивных расстройств и когнитивных нарушений при эпилепсии.

Несколько вопросов при этом остаются открытыми. Так, строгое разграничение всех психопатологических фе-

номенов у больных эпилепсией на седацию и активацию вряд ли отражает клиническую реальность и представляет собой скорее чрезмерное упрощение сложных психопатологических синдромов при эпилепсии [10]. Против этого говорят многочисленные данные о коморбидности депрессивной и тревожной симптоматики, в том числе у больных эпилепсией [10, 21, 28].

Еще одним немаловажным недостатком схемы Т.А. Ketter и соавт. [22, 55] является то, что в ней не учитываются АЭП, механизм действия которых не включает ни ГАМКергический компонент, ни влияние на глутаматергические рецепторы [10]. В частности, к таким препаратам относятся КБЗ и окскарбазепин, хотя их позитивные психотропные свойства получили подтверждение в многочисленных исследованиях [10].

Основные характеристики ламотриджина

Представляется целесообразным рассмотреть свойства ЛМТ, который отличается уникальным профилем не только антиэпилептических, но и психотропных свойств, что придает препарату особый статус.

Следует кратко упомянуть особенности механизма действия ЛМТ, которые сводятся к блокаде вольтажных натриевых и кальциевых каналов, что в свою очередь предотвращает высвобождение глутаминовой кислоты, которая наряду с аспарагиновой кислотой считается медиатором возбуждения в ЦНС [22, 45]. По этому механизму действия ЛМТ подобен КБЗ [22, 26, 30, 45, 56], но в отличие от последнего ЛМТ эффективен не только при парциальных и вторично-генерализованных припадках, но и при первично-генерализованных [27, 29, 30, 37]. Торможением высвобождения глутамата и аспартата под влиянием ЛМТ в соответствии с моделью Т.А. Ketter и соавт. [55] следует объяснить основной механизм наступления антидепрессивного эффекта препарата. Немаловажным является и то, что ЛМТ обладает также способностью тормозить обратный захват серотонина в тромбоцитах крови человека и синапсомозга крыс *in vitro*. В этом плане он имеет общий механизм действия с КБЗ, ВПА и зонизамидом [3, 39, 50], что в свою очередь приближает эти препараты к антидепрессантам группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [50].

Благоприятный профиль психотропных эффектов ЛМТ был показан в ряде исследований, выполненных как у здоровых добровольцев, так и у больных эпилепсией [1, 11, 24, 27, 29, 30, 51, 56–58]. Как правило, в большинстве исследований такого рода оценивались побочные эффекты ЛМТ на когнитивную и аффективную сферы [1, 24, 27, 29, 30, 56–58]. В целом выраженные побочные эффекты при этом не установлены. Это касалось параметров памяти, внимания, настроения и показателей качества жизни и депрессии [29, 30, 54, 56, 59, 60].

Антидепрессивный эффект относится к наиболее выраженным позитивным психотропным свойствам ЛМТ [10, 27, 34, 59, 60]. Так, в исследовании К.Р. Edwards и соавт. [34] ЛМТ сравнивался с ВПА в отношении влияния на аффективные расстройства у больных эпилепсией. Для оценки выраженности аффективной симптоматики использовались такие психометрические шкалы, как Beck Depression Inventory (шкала Бека), Cornell Dysthymia Rating Scale (CDRS) и Profile of Mood State (POMS). При лечении ЛМТ у больных по шкале Бека наблюдалось улучшение настроения на 21%, тогда

как по шкале POMS улучшение касалось симптоматики депрессии (33%), гневливости (30%), напряжения (27%) и суммарной оценки (37%) по сравнению с фоновым уровнем. Исходя из этих данных можно считать, что препарат дает психотропный эффект довольно широкого спектра. Он включает и собственно тимолептический эффект, седативное действие и действие, направленное на устранение гневливости.

В исследовании J.A. Cramer и соавт. [61] препарат использовался в качестве средства, дополняющего другие АЭП, у 155 больных эпилепсией с явлениями резистентности. Для оценки настроения и качества жизни применялись специальные психометрические шкалы POMS и QOLIE-31. Авторы подтвердили позитивное влияние ЛМТ на настроение больных эпилепсией, несмотря на наличие в схеме терапии других АЭП, и пришли к выводу, что данный позитивный эффект обусловлен не синергией с другими препаратами, а непосредственным эффектом самого ЛМТ. В пользу этого свидетельствовало сохранение антидепрессивного эффекта после исключения из схемы других АЭП. Весьма существенным является то, что улучшение настроения на фоне терапии ЛМТ не коррелировало с редукцией частоты припадков, а это говорит о независимости двух данных эффектов препарата. В то же время между показателями настроения и качества жизни до начала применения ЛМТ отмечены статистически значимые корреляции. Это касалось корреляции всех подшкал POMS с показателем «эмоционального благополучия» по шкале QOLIE-31. Уровень связей (коэффициент корреляции) составлял 0,42–0,70. Из этого следует, что показатель качества жизни при эпилепсии предопределяется именно депрессивной симптоматикой. Авторы подчеркивают, что депрессивная симптоматика обуславливает более низкие оценки качества жизни при эпилепсии, когда больные высказывают жалобы на более тяжелые и частые припадки независимо от их семиотики. При этом больные с депрессией в 2–4 раза чаще посещали врачей, чем больные с эпилепсией без депрессии. Депрессия была непосредственно связана с социальной несостоятельностью больных и тяжестью припадков. Применение ЛМТ снижало проявления депрессии и повышало показатели качества жизни [27].

В другом исследовании, проведенном этой группой авторов, изучалось качество жизни у больных эпилепсией после их перевода на монотерапию ЛМТ [62]. Для оценки качества жизни использовалась шкала QOLIE-31, которая заполнялась до и после приема ЛМТ. До приема ЛМТ больные получали монотерапию ФНТ или КБЗ. После перевода на монотерапию ЛМТ суммарная оценка качества жизни по шкале QOLIE-31 составляла в среднем 10,7 баллов для больных с легким улучшением и 17 баллов для больных со средним и выраженным улучшением. Авторы пришли к важному выводу: улучшение качества жизни у больных эпилепсией, находящихся на монотерапии ЛМТ, не зависит от снижения частоты припадков, что опять подразумевает положительное влияние препарата на настроение.

Поскольку итоговый показатель качества жизни в большей мере определяется наличием или отсутствием депрессии, целесообразной представляется оценка влияния препарата на верифицированные депрессивные состояния у больных эпилепсией при отсутствии сопутствующей терапии антидепрессантами. Именно в таком ракурсе были проведены исследования, описанные в работах [41, 63].

Одна из этих работ, выполненная А.В. Ettinger и соавт. [63], представляет собой по существу первое исследование собственно антидепрессивного эффекта ЛМТ в условиях рандомизации с плацебоконтролем. Больные одной из групп (n=32) принимали в качестве средства дополнительной терапии ЛМТ, больные другой группы (n=38) – плацебо. Длительность терапии составила 19 нед. При этом в течение 7 нед доза препарата повышалась, в течение 12 нед пациенты принимали препарат в стабильной дозе, достигнутой к концу предшествующего 7-недельного периода. В качестве средства базовой терапии назначали ВПА (31% больных в основной группе и 47% в контрольной) и ФНТ (соответственно 44 и 29%). Об антидепрессивном эффекте ЛМТ судили по шкалам POMS, Бека и CDRS. Результаты показали, что к концу исследования в группе, принимавшей ЛМТ, улучшение состояния по сравнению с фоновым было более выраженным, чем в группе, принимавшей плацебо. Различия при этом достигали статистически значимого уровня и были зарегистрированы практически по всем психометрическим шкалам. Авторам также не удалось обнаружить значимую корреляцию между снижением числа припадков и улучшением настроения, что в очередной раз подтвердило независимость этих двух эффектов ЛМТ.

В работе T.A. Fakhoury и соавт. [41], выполненной по открытому принципу, также изучались собственно тимолептические свойства ЛМТ у больных эпилепсией с коморбидной депрессивной симптоматикой. Исследование проводилось на протяжении длительного срока (36 нед), в нем приняло участие 158 больных с депрессивной симптоматикой легкой и средней степени тяжести. ЛМТ назначали в суточной дозе 200, 300 и 400 мг. При этом у 96 больных препарат сначала применялся в качестве средства дополняющего другие АЭП, из них 66 больных в последующем удалось перевести на режим монотерапии. Прием каких-либо антидепрессантов не допускался. Психическое состояние больных оценивалось также с помощью шкал Бека, POMS и CDRS. Результаты показали снижение выраженности депрессивной симптоматики после присоединения ЛМТ. У больных, которых перевели на монотерапию ЛМТ, сохранялось улучшение настроения. Таким образом, снова был подтвержден собственно антидепрессивный эффект ЛМТ.

Влияние ЛМТ на когнитивные функции при эпилепсии также привлекало внимание исследователей. В одном из первых исследований A. Aldenkamp и соавт. [56], в которое было включено 25 пациентов с парциальной эпилепсией, изучалось влияние препарата на когнитивные функции (внимание, краткосрочную память, моторную скорость и скорость психических процессов). Препарат применялся как дополнительное средство терапии к предшествующей терапии КБЗ. Принципиально, что после начала лечения ЛМТ не наблюдалось ухудшение когнитивных способностей, и большинство изменений были позитивными, т. е. улучшались когнитивные процессы. На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что спектр влияния ЛМТ на когнитивные функции совпадает со спектром действия КБЗ.

Е. Kockelmann и соавт. [35] ретроспективно сравнивали влияние на когнитивные функции ЛМТ и ТПМ у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Каждая из терапевтических групп включала 42 пациента. Важно подчеркнуть, что до начала исследования группы не различались ни по анамнестическим характеристикам эпилепсии, ни по ха-

рактеру сопутствующей антиэпилептической терапии, хотя в группе, принимавшей ТПМ, количество других АЭП было несколько больше, чем в группе, получавшей ЛМТ (различия тем не менее не достигали статистически значимого уровня). Нейропсихологическое исследование включало оценку влияния препаратов на настроение, внимание, рабочую память, языковые функции, зрительно-пространственные способности и зрительную и вербальную память.

В группе, принимавшей ТПМ, получены плохие результаты исполнения большинства нейропсихологических тестов. Эти тесты включали задания на планирование, зрительное ожидание скорости, вербальную рабочую память, зрительную рабочую память, вербальное понимание и речевую беглость.

Таким образом, можно было бы сделать вывод о более благоприятном влиянии на нейрокогнитивные функции ЛМТ по сравнению с ТПМ. Тем не менее нельзя сбрасывать со счета, что все больные получали политерапию различными АЭП, в том числе ВПА. При этом оказалось, что больные, принимавшие ТПМ и ВПА, хуже выполнили 18 (82%) из 23 тестов по сравнению с больными, получавшими ТПМ без ВПА. В то же время в группе, принимавшей ЛМТ и ВПА, хуже исполнено было 13 (59%) из 22 тестов. Различия были более выражены у больных, принимавших ТПМ по сравнению с лечеными ЛМТ. Исходя из этого следует сделать вывод о нарушении когнитивных функций преимущественно при приеме ТПМ в комбинации с ВПА, хотя сочетание ЛМТ с ВПА реже приводит к подобным нарушениям, что позволяет рассматривать ЛМТ как препарат, позитивно влияющий на когнитивную сферу.

В одном из отечественных исследований [24] сравнивалось влияние ЛМТ, барбитуратов, КБЗ и ВПА на когнитивные функции у больных эпилепсией в условиях монотерапии. В данной работе, которая выполнялась по проспективному принципу, больных переводили на монотерапию указанными препаратами после отмены предшествующей терапии. Когнитивные функции оценивали с помощью Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Данный тест позволяет оценить состояние «гибкости» и подвижности психических процессов на фоне изменяющихся условий заданий [16]. Наряду с этим применяли тест для оценки речевой беглости

(Verbal fluency test) [9] и минимальный тест для оценки психического состояния (Mini-mental state examination) [42].

Результаты этого исследования показали, что АЭП различаются в плане влияния на нейрокогнитивные функции. При этом наибольший нейротоксический эффект наблюдался при монотерапии барбитуратами. Это выражалось в замедлении верных и ложных ответов в WCST и в тенденции к повышению количества неверных ответов и повторных ложных ответов при сравнении барбитуратов с ЛМТ. При этом ЛМТ превосходил практически по всем нейрокогнитивным показателям барбитураты и ВПА. Это касалось как WCST, так и теста речевой беглости. По этим показателям он статистически значимо не отличался от КБЗ.

Таким образом, анализ данной литературы свидетельствует о том, что ЛМТ оказывает положительное влияние не только на аффективную сферу, но и на когнитивные функции, что выражается в облегчении исполнения тестов на речевую беглость и WCST. Если учесть, что оба эти теста фактически отражают функции лобных отделов мозга, можно полагать, что ЛМТ восстанавливает деятельность этих отделов мозга при эпилепсии, особенно при синдроме нарушенных исполнительских функций [64]. В свою очередь, если принять во внимание, что нарушение исполнительских функций наблюдается и при депрессивной симптоматике, можно предположить, что при мнестико-интеллектуальном снижении и депрессивных расстройствах при эпилепсии существует общая нейропсихологическая основа в виде синдрома нарушения исполнительских функций. Очевидно, ЛМТ, восстанавливая параметры исполнительских функций при эпилепсии, приближает их к значениям так называемой психологической нормы. На основании сказанного можно предположить, что во всем многообразии эффектов ЛМТ при эпилепсии правомерно выделить группу положительных психотропных эффектов, направленных на нормализацию исполнительских функций. Это, вероятно, и объясняет его положительное влияние на настроение и когнитивные функции. В данном контексте ЛМТ можно рассматривать как АЭП, наделенный уникальными психотропными свойствами, направленными на коррекцию не только аффективных расстройств, но и когнитивных нарушений, что придает ему особый статус.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brodie M.J., Shorvon S.D., Canger R. et al. Commission on European Affairs: appropriate standards of epilepsy care across Europe. *Epilepsia* 1997;38:1245–50.
2. Farwell J., Lee Y., Hirtz D. et al. Phenobarbital for febrile seizures – effects on intelligence and on seizures recurrence. *N Engl J Med* 1990;322:364–9.
3. Schneider F., Habel U., Bestman S. Affektive Störungen. In: *Frontalhirn, Funktionen und Erkrankungen*. H. Förstl (Hrsg). Heidelberg, Springer, 2005;233–65.
4. Barry J., Lembke A., Huynh N. Affective disorders in epilepsy. In: *Psychiatric issues in epilepsy. A practical guide to diagnosis and treatment*. A. Ettinger, A. Kanner (eds). Philadelphia, LWW, 2001;45–71.
5. Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. *Harvard Rev Psychiatry* 2000;8:8–17.
6. Blumer D. Epilepsy and suicide: a neuropsychiatric analysis. In: *The neuropsychiatry of epilepsy*. M. Trimble, B. Schmitz (eds). Cambridge, 2002;107–16.
7. Blumer D., Altschuler L.L. Affective disorders. In: *Epilepsy: a comprehensive textbook*. J. Engel, T.A. Pedley (eds). Philadelphia: Lippincott Raven, 1998;2083–99.
8. Dalby M.A. Antiepileptic and psychotropic effect of carbamazepine (Tegretol) in the treatment of psychomotor epilepsy. *Epilepsia* 1971;12:325–34.
9. Damasio A., Anderson S. The frontal lobes. In: *Clinical Neuropsychology*. K.M. Heilman, E. Valenstein. Oxford: University Press, 2003;404–46.
10. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs. Is there a link? *Drug Saf* 2007;30(2):123–42.
11. Kalinin V.V., Polyanskiy D.A. Focus laterality and interictal psychiatric disorder in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2009;18(3):176–79.
12. Kalvianen R., Salmenpera T., Partanen K. et al. Recurrent seizures may cause hippocampal damage in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998;50:1377–82.
13. Kanemoto K. Postictal psychoses, revised. In: *The neuropsychiatry of epilepsy*. M. Trimble, B. Schmitz (eds). Cambridge, 2002;117–31.
14. Bech P., Pedersen K., Simonsen N. et al. Personality in epilepsy. *Acta Neurol Scand*

- 1976;54:348–58.
15. Benson D. The Geshwind syndrome. In: *Advances in Neurology*. D. Smith, D. Treiman, M. Trimble (eds). N.Y., 1999;55:421–41.
16. Berg E.A. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J Genet Psychol* 1948;39:15–22.
17. Bergin P., Thomson P., Baxendale S. et al. Remote memory in epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(2):231–39.
18. Besag F.M. Behavioral effect of the new anticonvulsants. *Drug Saf* 2000;24:513–36.
19. Besag F. Subtle cognitive and behavioral effect of epilepsy. In: *The neuropsychiatry of epilepsy*. M. Trimble, B. Schmitz (eds). Cambridge: University Press, 2002;70–80.
20. Gilliam F.G., Santos J., Vahle V. et al. Depression in epilepsy: Ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? *Epilepsia* 2004;46(Suppl 2):28–33.
21. Devinsky O. Therapy for neurobehavioral disorders in epilepsy. *Epilepsia* 2004;45(Suppl 2):34–40.
22. Hirsch E., Schmitz B., Carreno M. Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. *Acta Neurol Scand* 2003;108(Suppl 180):23–32.
23. Kanner A. Recognition of the various expressions of anxiety, psychosis, and aggression in epilepsy. *Epilepsia* 2004;45(Suppl 2):22–7.
24. Калинин В.В., Железнова Е.В., Земляная А.А. Когнитивные нарушения при эпилепсии. *Журн неврол и психиатр. Прил* 1. Эпилепсия 2006;64–70.
25. Hermann B., Wyler A., Richey E. et al. Memory function and verbal learning ability in patients with complex partial seizures of temporal lobe origin. *Epilepsia* 1987;28:547–54.
26. Meador K., Loring D. Cognitive effects of antiepileptic drugs. In: *Epilepsy and behavior*. O. Devinsky, W. Theodore (eds). N.Y., 1991;151–70.
27. Parnas J., Flachs H., Gram L. Psychotropic effect of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 1979;60:329–43.
28. Devinsky O., D'Esposito M. *Neurology of cognitive and behavioral disorders*. Oxford: University Press, 2004;451p.
29. Aldenkampf A.P. Antiepileptic drug treatment and epileptic seizure effect on cognitive function. In: *The Neuropsychiatry of Epilepsy*. M. Trimble and B. Schmitz (eds). Cambridge: Cambridge University Press, 2002;256–67.
30. Aldenkampf A.P., de Krom M., Reijs R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 4):21–9.
31. Bourgeois B. Antiepileptic drugs, learning, and behavior in childhood epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(9):913–21.
32. Brodie M., McPhail E., MacPhee G. et al. Psychomotor impairment and anticonvulsant therapy in adult epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;31:655–60.
33. 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;345:476–9.
34. Edwards K.R., Sackellar J.C. Vuong A. et al. Lamotrigine monotherapy improves depressive symptoms in epilepsy: a double-blind comparison with valproate. *Epilepsy Behav* 2001;2:28–36.
35. Kockelmann E., Elger C.E., Helmstaedter C. Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication. *Epilepsy Behav* 2004;5:716–21.
36. Landolt H. Psychische Störungen bei Epilepsie. Klinische und elektroenzephalographische Untersuchungen. *Dtsch med Wschr* 1962;87:446–52.
37. MacLeod C., Dekaban A., Hunt E. Memory impairment in epileptic patients: selective effects of Phenobarbital concentration. *Science* 1978;202:1102–04.
38. Schmitz B. Depression and mania in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 4):45–9.
39. Schmitz B. Depressive disorders in epilepsy. In: *Seizures, affective disorders and anticonvulsant drugs*. M. Trimble and B. Schmitz (eds). Guildford: Clarius Press Ltd, 2002;19–34.
40. MacDonald R.L. Carbamazepine mechanisms of action. In: *Antiepileptic Drugs*. 5th ed. R.H. Levy, R.H. Mattson, B. Meldrun, E. Perucca (eds). Philadelphia.: LWW, 2002;227–35.
41. Fakhoury T.A., Barry J.J., Miller M. et al. Lamotrigine in patients with epilepsy and comorbid depressive symptoms. *Epilepsy Behav* 2007;10:155–62.
42. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry Res* 1975;12:189–98.
43. Perrine K., Kiolbasa T. Cognitive deficits in epilepsy and contribution to psychopathology. *Neurology* 1999;53(Suppl 2):39–48.
44. Quiske A., Helmstaedter C., Lux S. et al. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res* 2000;39:121–5.
45. Leach M.J., Randall A.D., Stefani A. et al. Lamotrigine. Mechanisms of action. In: *Antiepileptic Drugs*. 5th ed. R.H. Levy, R.H. Mattson, B. Meldrun, E. Perucca (eds). Philadelphia: LWW, 2002;363–69.
46. Mendez M.F., Cummings J.L., Benson D.F. et al. Depression in epilepsy: significance and phenomenology. *Arch Neurol* 1986;43:766–70.
47. Kanner A. Depression in neurological disorders. Lundbeck Institute, Cambridge Medical Communication Ltd, 2005;161p.
48. Kanner A. Recognition of the various expressions of anxiety, psychosis, and aggression in epilepsy. *Epilepsia* 2004;45(Suppl 2):22–7.
49. Kanner A., Nieto J. Depressive disorders in epilepsy. *Neurology* 1999;53(Suppl 2):26–32.
50. Herman B.P. Seidenberg M., Haltiner A. et al. Mood state in unilateral temporal lobe epilepsy. *Biol Psychiatry* 1991;30:1205–18.
51. Altschuler L.L., Devinsky O., Post R.M., Theodore W. Depression, anxiety and temporal lobe epilepsy: laterality of focus and symptomatology. *Arch Neurol* 1990;47:284–88.
52. Austin M.P., Mitchell P., Wilhelm K. et al. Cognitive function in depression: a distinct frontal impairment in melancholia? *Psychol Med* 1999;29:73–85.
53. Castellon S.A., Hinkin C.H., Satz P. Behavioral disorders associated with central nervous system dysfunction. In: *Comprehensive handbook of psychopathology*, 3rd ed. H.E. Adams, P.B. Sutker (eds). New York: Springer, 2004;813–40.
54. Smith D., Baker G., Davies G. et al. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:312–22.
55. Ketter T.A., Post R.M., Theodore W.H. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999;53(Suppl 2):53–67.
56. Aldenkampf A.P., Mulder O.G., Overweg J. Cognitive effects of lamotrigine as first-line add-on in patients with localization-related (partial) epilepsy. *J Epilepsy* 1997;10:117–21.
57. Romberg H. A manual of the nervous diseases of man. Translated by H. Sieveking. London: Sydenham Society, 1853;203 p.
58. Southam E., Kirkby D., Higgins G.A. et al. Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rats. *Eur J Pharmacol* 1998;358:19–24.
59. Ortinski P., Meador K.J. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2004;5(Suppl 1):60–5.
60. Reijs R., Aldenkampf A.P., de Krom M. Mood effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2004;5(Suppl 1):66–76.
61. Cramer J.A., Hammer A.E., Kustra R.P. Improved mood states with lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5:702–7.
62. Cramer J.A., Hammer A.E., Kustra R.P. Quality of life improvement with conversion to lamotrigine monotherapy. *Epilepsy Behav* 2004;5:224–30.
63. Ettinger A.B., Kustra R.P., Hammer A.E. Effect of lamotrigine on depressive symptoms in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:148–54.
64. Walker M.C., Sander J.W. New anti-epileptic drugs. *Exp Opin Invest Drug* 1999;8:1497–510.