

К.В. Воронкова¹, О.А. Пылаева², И.А. Бучнева³, Т.М. Ахмедов⁴

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ²Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, Москва, ³ГУЗ «Воронежская областная детская клиническая больница №1», Воронеж, ⁴Городская поликлиника №1 им. А.Г. Кязимова, Баку

Нарушения высших психических функций у взрослых больных эпилепсией, роль антиэпилептической терапии

Представлен обзор данных литературы, касающихся нарушения высших психических функций у взрослых больных эпилепсией. Рассмотрены факторы, влияющие на развитие нарушений высших психических функций, включая прием противоэпилептических препаратов. Представлены возможные направления коррекции нарушений в высшей психической сфере у больных эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия, когнитивные функции, когнитивные нарушения, противоэпилептические препараты.

Контакты: Кира Владимировна Воронкова kiravoronkova@yandex.ru

Higher psychic dysfunctions in adult patients with epilepsy: role of antiepileptic therapy

K.V. Voronkova¹, O.A. Pylayeva², I.A. Buchneva³, T.M. Akhmedov⁴

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation;

²Saint Luke Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy, Moscow; ³Voronezh Regional Children's Clinical Hospital One, Voronezh;

⁴A.G. Kyzimov City Polyclinic One, Baku

The paper reviews the data available in the literature on higher psychic dysfunctions in adult patients with epilepsy. It considers the factors influencing the development of higher psychic dysfunctions, including the use of antiepileptic drugs. Possible correction options are given for higher psychic sphere impairments in patients with epilepsy.

Key words: epilepsy, cognitive functions, cognitive impairments, antiepileptic drugs.

Contact: Kira Vladimirovna Voronkova kiravoronkova@yandex.ru

Эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга, которое находится на стыке неврологии и психиатрии. До 60% больных эпилепсией испытывают нейропсихиатрические проблемы [1, 2]. Эпилептические приступы могут проявляться психическими нарушениями. Кроме того, в межприступном и околоприступном периодах у пациента могут определяться изменения когнитивных функций, а также аффективно-личностные нарушения, что нашло отражение в современном определении эпилепсии [3]. У пациентов с эпилепсией (с контролируруемыми и неконтролируемыми приступами) возникают также психосоциальные проблемы, которые часто выходят на первый план [4].

Жалобы на нарушения речевых функций, памяти, внимания, мышления, которые пациенты могут предъявлять на приеме у врача, находятся на втором месте после жалоб на сами приступы [1]. Однако лечащий врач часто пренебрегает жалобами пациента на нарушения памяти или настроения, что может приводить к развитию стойких и глубоких дефектов высших психических функций (ВПФ), отражающихся как на самочувствии пациента, так и на качестве жизни в целом. Например, депрессия у пациентов с трудно контролируемой эпилепсией в большей степени влияет на качество жизни, чем сами приступы. Кроме того, депрессия может оказывать значительное воздействие и на когнитивные функции [4–6], поэтому лечение нарушений ВПФ при эпилепсии приобретает важное значение.

Современная терапия эпилепсии позволяет корректировать нарушения ВПФ, что в совокупности с редукцией приступов может позитивно влиять на общее состояние больного, улучшать качество его жизни. Хорошее качество жизни больного эпилепсией и его социальная адаптация — одна из основных задач лечения наряду с контролем самих приступов [1].

Существуют определенные различия между нарушениями когнитивных и поведенческих функций у детей и взрослых [2]. У взрослых, особенно пожилых людей, длительный анамнез заболевания, диффузное или грубое локальное поражение структуры головного мозга и другие факторы могут приводить к выраженным когнитивным нарушениям вплоть до деменции и психических расстройств, которые хуже поддаются терапии и психологической коррекции, чем аналогичные проявления у детей [5, 6].

В основе нарушений ВПФ у больных эпилепсией лежат разные факторы [1], большая часть которых связана с самим заболеванием: возраст дебюта эпилепсии, ее форма, длительность, тип, продолжительность и частота припадков, их полиморфность; локализация эпилептического очага и другие электроэнцефалографические особенности, включая наличие продолженной эпилептиформной активности во время медленно-волнового сна; эпилептические статусы в анамнезе. Описаны гендерные различия:

у лиц мужского пола с трудно курабельной эпилепсией нарушения ВПФ встречаются чаще. Структурные аномалии и их локализация (особенно кортикальные дисплазии), выявляемые при нейровизуализации, и задержка развития могут быть связаны с нарушениями когнитивных функций и поведения [1, 3, 7]. Однако корреляция нарушений ВПФ и локализации структурного очага, как и региональной эпилептиформной активности, наблюдается не всегда [7]. Имеет значение и назначение противоэпилептических препаратов (ПЭП) — в моно- или политерапии. Расстройства ВПФ могут приводить к социальной дезадаптации и стигматизации, которые в свою очередь негативно влияют на нарушения ВПФ. Может создаваться «порочный круг» [1, 3].

Особое значение приобретает ятрогенная — несвоевременная и неадекватная (без учета профиля безопасности и лекарственных взаимодействий) назначения ПЭП [1, 3]. Известно, что все ПЭП могут оказывать неблагоприятное влияние на ЦНС в виде нейротоксических реакций. Чаще эти реакции дозозависимы и наблюдаются в начале терапии, на этапе титрации и на фоне применения высоких доз препаратов. Идиосинкразия при приеме ПЭП может иметь соматические проявления, а также, по данным некоторых авторов, распространяться и на психическую сферу. У части препаратов с комплексным механизмом действия возможно сочетание этих эффектов [3].

К ПЭП с наиболее неблагоприятным профилем в отношении ВПФ относятся: бромиды, бензодиазепиновые производные, барбитураты [1, 3]. Возможны следующие осложнения терапии барбитуратами: раздражительность, расстройства сна, агрессия, аутоагрессия, депрессия, психоз, нарушения памяти и внимания, оппозиционное поведение, отказ от выполнения врачебных назначений. Однако подобные эффекты у детей наблюдаются чаще, чем у взрослых. В связи с этим Международная противэпилептическая лига рекомендовала значительно сузить показания к применению барбитуратов, особенно у детей [1, 3]. Схожие эффекты могут возникать и при приеме бензодиазепиновых производных, в том числе в рамках синдрома отмены препаратов. В исследовании О.А. Пылаевой и соавт. [8] у 894 больных эпилепсией когнитивные нарушения были обусловлены применением барбитуратов (61%) и бензодиазепинов (30%).

Частая жалоба при эпилепсии — нарушения памяти и внимания, которые пациенты связывают с приемом ПЭП [1, 3, 8–10]. Это распространенные побочные эффекты как более «старых», так и «новых» ПЭП — окскарбазепина, топирамата, прегабалина, габапентина и др. Бывает сложно отличить ятрогенные нарушения памяти от воздействия самого заболевания и других факторов.

Важной является оценка влияния на когнитивные функции у взрослых больных эпилепсией часто назначаемых ПЭП карбамазепина и вальпроатов. Есть сообщения о том, что прием карбамазепина может обусловить нарушения памяти [10], внимания [1, 3], зрительного восприятия и слуховой памяти [3]. Негативное влияние карбамазепина на когнитивные и психомоторные функции отмечается только при высокой концентрации препарата в крови [3, 10], а на фоне терапевтического уровня препарата в плазме крови оно незначительно [10]. Колебания содержания препарата в плазме крови сведены к минимуму при ис-

пользовании карбамазепина с контролируемым высвобождением [1, 3]. Не обнаружено корреляции между уровнем препарата в плазме крови и нейропсихологическими нарушениями [3, 11]. Многие исследователи пришли к выводу о том, что карбамазепин не оказывает существенного влияния на процессы памяти и другие когнитивные функции или даже вызывает их улучшение [10, 12].

Следует помнить, что при применении вальпроатов исключительно редко может развиваться синдром, напоминающий деменцию. После снижения дозы или отмены препарата симптомы деменции быстро исчезают. Описаны единичные случаи энцефалопатии, проявляющиеся спутанностью сознания, сопором и комой, у пациентов, получающих вальпроат в комбинации с другими ПЭП. Эти состояния полностью обратимы, их нужно дифференцировать от связанной с приемом вальпроата гипераммониемии и гепатотоксичности [13].

Топирамат оказывает комплексное действие, что отражается на его эффективности и переносимости. Препарат обладает седативными свойствами, которые обуславливают специфические для него побочные явления — когнитивное замедление и трудности подбора слов, а также сонливость, нарушения концентрации внимания и памяти, антиглютаматергический эффект активации. Некоторые авторы считают эти расстройства идиосинкразией. Многие из когнитивных расстройств, обусловленных топираматом, носят дозозависимый характер и наиболее часто возникают при политерапии [3, 8].

При применении прегабалина (аналог гамма-аминомасляной кислоты — ГАМК) могут появиться трудности при подборе слов, а также другие, ассоциированные с его механизмом действия феномены [3, 8].

Седативный эффект, утомляемость, нарушения сна, в том числе сонливость, часто встречаются при лечении ПЭП. Они могут наблюдаться только в начале терапии или носить стойкий характер. Побочные эффекты возрастают при увеличении дозы ПЭП. Седативный эффект чаще отмечается при применении барбитуратов, бензодиазепиновых производных, карбамазепина, реже — окскарбазепина [3, 8, 11]. Описана сонливость при лечении ламотриджином. Нарушения сна в виде сонливости или бессонницы могут наблюдаться при применении «новых» ПЭП фелбамата, леветирацетама и лакосамида. Расстройства циркадного ритма встречаются при терапии топираматом.

Нервозность, раздражительность и другие нарушения в аффективно-личностной сфере наблюдаются при лечении не только бензодиазепиновыми производными, барбитуратами, но и вигабатрином, вальпроевой кислотой, этосуксимидом, габапентином, леветирацетамом, топираматом, прегабалином, окскарбазепином и другими «новыми» ПЭП [3, 14]. Агрессивное поведение описано у пациентов, получавших вигабатрин, леветирацетам, топирамат, этосуксимид, реже оно наблюдалось на фоне терапии прегабалином, габапентином [3]. Психоз как осложнение терапии ПЭП зарегистрирован при приеме вигабатрина. Случаи психоза отмечены у детей и взрослых, получающих этосуксимид. Психозы могут наблюдаться также при применении барбитуратов, бензодиазепиновых производных, карбамазепина, топирамата, леветирацетама, габапентина, прегабалина и других «новых» ПЭП [3].

Особым вариантом эпилептического психоза является синдром насильственной нормализации (синдром Ландольта). Синдром характеризуется развитием психоза на фоне спонтанно или медикаментозно вызванного подавления эпилептиформной активности на электроэнцефлограмме (ЭЭГ) в сочетании с прекращением эпилептических приступов. Синдром Ландольта может наблюдаться при приеме практически всех ПЭП, но, по нашим данным, реже встречается при лечении вальпроатами и ламотриджином. К сожалению, риск развития психозов существует и при приеме «новых» ПЭП [3, 8, 14].

В исследовании О.А. Пылаевой и К.В. Воронковой [8] психические нарушения возникали при приеме топирамата (7%), этосукцимида (25%), леветиретама (10%) и редко при использовании вальпроатов (1%).

Меньше всего нейropsychиатрических расстройств встречается при приеме ламотриджина, вальпроатов, габапентина и лакосамида [3, 8].

Особое значение приобретает изучение такого важного вопроса, как просуицидальность ПЭП. Существуют полярные точки зрения на связь противоэпилептической терапии с суицидальным поведением больных эпилепсией. Тем не менее суицидальный риск у таких пациентов очень высок [13], и последние данные свидетельствуют о существенном различии в формировании этого риска разными группами препаратов. Так, некоторые новые ПЭП (леветиретам, топирамат, вигабатрин) ассоциируются с высоким риском развития депрессии и увеличением риска суицидального поведения, в то время как использование традиционных ПЭП и таких «новых» препаратов, как ламотриджин, габапентин, прегабалин, окскарбазепин, с таким риском не связано [3]. Особенно тщательно подходить к выбору препарата следует при сопутствующей аффективной патологии [3–6].

Единая классификация нарушений ВПФ у больных эпилепсией не разработана. Выделяют когнитивные и психические нарушения. Отечественные психиатры [4–6] отдельно рассматривают психические расстройства в приступном периоде, включая нарушения и как компонент припадка, а также предлагают разделять пароксизмальные и перманентные психические расстройства при эпилепсии. К пароксизмальным психическим расстройствам относятся эпилептические расстройства настроения (дисфории, депрессивные расстройства); сумеречное помрачение сознания; эпилептические психозы, а к перманентным — различные варианты изменения личности [4]. В последнее время, кроме того, широкое распространение получила концепция эпилептических энцефалопатий [15].

Вплоть до XX в. считалось, что у больных эпилепсией снижены интеллектуальные возможности. В качестве интеллектуальных нарушений рассматривался грубый дефицит — умственная отсталость и эпилептическая деменция [3, 8, 10]. Однако в последние десятилетия показано, что коэффициент интеллекта у этих пациентов может достигать довольно высоких значений и лишь у небольшого количества больных наблюдаются прогрессирующие когнитивные нарушения [8, 10]. У некоторых больных (преимущественно пожилых) отмечается деменция, у детей — умственная отсталость [15]. В свою очередь у 20% людей с интеллектуальными нарушениями может диагностироваться эпилепсия,

что связано в большинстве случаев со структурными изменениями головного мозга [16, 17].

Нарушения интеллекта отмечаются у больных с такими редкими заболеваниями, как синдром Кожевникова—Расмуссена, прогрессирующие формы эпилепсии с миоклонусом, эпилепсия с продолженной активностью во время медленно-волнового сна [8, 15].

В многочисленных исследованиях показано, что у детей и взрослых с хорошим контролем приступов на фоне медикаментозной противоэпилептической терапии прогноз в отношении интеллектуальных нарушений благоприятный [3, 8, 10].

В целом с возникновением когнитивных расстройств ассоциированы мужской пол, этиология эпилепсии и локализация эпилептического очага в головном мозге, наличие интериктальной эпилептиформной активности, прием ПЭП, течение болезни, локальные структурные изменения, непрерывные комплексы спайк-волны в медленно-волновом сне, гидроцефалия и атрофия вещества головного мозга [3, 8, 10].

В целом как когнитивные, так и психические расстройства могут быть транзиторными (иктальными или постиктальными), а также продолжительными или постоянными (интериктальными). Кроме того, можно выделить парциальные когнитивные нарушения, специфические и тотальные. Необходимо добавить, что на фоне противоэпилептической терапии когнитивные расстройства чаще всего могут носить дозозависимый транзиторный или более продолжительный характер, однако могут развиваться и хронические побочные эффекты ПЭП с перманентным, в некоторых случаях прогрессирующим нарушением когнитивных функций. В большинстве случаев транзиторные когнитивные нарушения трансформируются в перманентные и даже прогрессирующие при длительном течении эпилепсии, резистентной к терапии [3, 8].

Характер иктальных и перииктальных когнитивных нарушений в большинстве случаев зависит от локализации очага эпилептиформной активности на ЭЭГ и локализации структурного дефекта головного мозга, причем у взрослых подобные нарушения менее выражены, чем у детей [1, 8]. Иктальные когнитивные нарушения могут проявляться расстройствами речи и памяти, которые дифференцируют с транзиторной глобальной амнезией и дебютом деменций у пожилых больных [1, 10]. Эти нарушения могут быть ассоциированы с бессудорожным статусом фокальных приступов и абсансов. Подобные состояния бывает трудно диагностировать особенно у пожилых больных, у пациентов с дебютом эпилепсии и уже имеющимися расстройствами когнитивных функций. Во время абсансов может возникать как легкое, так и выраженное нарушение когнитивных функций. Во время фокальных приступов наблюдаются когнитивные расстройства, коррелирующие с локализацией очага кортикальной дисфункции.

Постиктальные когнитивные нарушения переменны, как правило, после окончания приступа отмечается положительная динамика.

Интериктальные когнитивные нарушения достаточно переменны, и выделить какой-то особый их тип невозможно, поскольку он может зависеть от локализации и характера повреждения головного мозга, возраста появления

патологии, противоэпилептической терапии и таких нарушений, как депрессия [18].

Одним из наиболее частых когнитивных нарушений у больных эпилепсией является расстройство памяти [3, 8, 10]. Большинство исследователей связывают возникновение дисмнестического синдрома с двусторонним поражением височных долей головного мозга или специфическим нарушением вербальной (левостороннее поражение височной доли) и пространственной памяти (правостороннее поражение). В последние годы показано, что более выраженные специфические нарушения памяти возникают после операции на височных долях при труднокурабельной эпилепсии [19]. При более раннем возникновении структурной патологии (например, опухоли головного мозга) отмечаются так же более выраженные нарушения памяти. Актуальна проблема изучения когнитивных нарушений у больных с гиппокампальным склерозом и поражениями гиппокампа другой этиологии. Предполагается, что, поскольку эта кортикальная дисгенезия — следствие нарушенного эмбриогенеза головного мозга или проявление затяжных или серий фебрильных судорог, то как результат пластичности, особенно детского мозга, функционально значимые зоны формируются в неповрежденных областях ипсил- или контралатерального полушария. В связи с этим у пациентов с гиппокампальным склерозом нарушений памяти может не быть [20], но в большинстве случаев диагностируется дисмнестический синдром.

Известно, что субъективное восприятие больными собственных нарушений в мнестической сфере может быть более негативным, чем объективные результаты нейропсихологического тестирования. Это связано, с одной стороны, с нарушениями в аффективно-личностной сфере, а с другой — с тем, что у больных иногда имеются нарушения долговременной памяти, которая не всегда исследуется при нейропсихологическом тестировании. Нарушения памяти могут отмечаться впервые в жизни или быть более выраженными,

если тестирование проводится в течение 24 ч после эпилептического приступа [10].

Многие исследователи для улучшения памяти советуют как можно раньше обеспечить надежный контроль над приступами, избегать назначения «старых» ПЭП и ПЭП, которые могут вызывать нарушения памяти, соблюдать режим сна, применять методики для улучшения памяти [10]. В отдельных случаях рекомендован пересмотр противоэпилептической терапии (уменьшение числа препаратов в комбинации, замена препаратов в комбинации, применение препаратов без негативного влияния на память — ламотриджина, габапентина, леветирацетама, лакосамида).

Нарушение внимания может отмечаться при абсансных формах эпилепсии, а также быть самостоятельным расстройством. В целом нарушение внимания наблюдается у пациентов обоего пола и при всех формах эпилепсии [10]. При ассоциации нарушений внимания с течением эпилепсии необходима коррекция противоэпилептической терапии. Возможно также использование специальных психологических корректирующих методик.

Речевые нарушения у больных эпилепсией наблюдаются реже, чем расстройства памяти. Тем не менее речевые нарушения могут иметь серьезные последствия для социального функционирования больных, включая обучение. При этом речевые проблемы (чаще при чтении и письме) могут возникать у больных эпилепсией без нарушений интеллекта. Большинство авторов связывают речевые нарушения с патологией левой височной доли [3, 8, 10]. Описаны эпилептические синдромы со специфическими речевыми нарушениями, преимущественно у детей, например синдром, или афазия, Ландау—Клеффнера [15]. При возникновении речевых нарушений у больных эпилепсией проводят коррекцию противоэпилептической терапии, а также занятия с логопедом.

Таким образом, лечение нарушений ВПФ у больных эпилепсией должно быть комплексным и включать психологическую коррекцию ПЭП. При необходимости назначают дополнительную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

- Trimble M.R., Schmitz B. Seizures, Affective Disorders and Anticonvulsant Drugs. Guildford, UK: Clarus Press Ltd, 2002;199 p.
- Петрухин А.С. Эпилептология детского возраста. М.: Медицина, 2000;622 с.
- Panayiotopoulos C.P. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Springer, 2010;654 p.
- Киссин М.Я. Клиническая эпилептология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009;256 с.
- Калинин В.В., Железнова Е.В., Соколова Л.В. и др. Психические расстройства при эпилепсии. Пособие для врачей. М.: Печатный город, 2006;27.
- Калинин В.В. Психиатрические проблемы эпилептологии и психиатрии. Соц и клин психиатр 2003;3:5—11.
- Воронкова К.В. Фокальные формы эпилепсии у детей: интеллектуальное развитие и варианты нарушений высших психических функций: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2002;27.
- Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А. и др. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия. М.: БИНОМ, 2008;192 с.
- Rizzo M., Eslinger P.J. Principles and practice of Behavioral Neurology and Neuropsychology. Saunders, 2004;1168.
- Thompson P.J. Epilepsy and memory In: Cull C., Goldstein L. (eds). Epilepsy: A Clinical Psychologists Handbook. London, UK: Routledge, 1997;143—52.
- Brodie M.J., Johnson F.N. Carbamazepine in the treatment of seizure disorders: efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile. Rev Contemp Pharmacother 1997;8:87—122.
- Dodrill C.B., Batzel W. Interictal behavioural features of patients with epilepsy. Epilepsia 1986;27(Suppl. 2):64—76.
- Perucca E. Фармакологические и терапевтические свойства вальпроата (опыт 35 лет клинического применения). CNS Drugs 2002;16(10):695—724.
- Bromfield E.B. Cerebral metabolism and depression in patients with complex partial seizures. Epilepsia 1990;31:625—6.
- Зенков Л.Р. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии с психиатрическими, коммуникативным и поведенческими расстройствами. Вестн эпилептол 2004;1(2):7—11.
- Trostle J.A. Psychologic and social adjustment to epilepsy in Rochester. Minnesota. Neurology 1989;39:633—7.
- Blumer D. Epilepsy and disorders of mood. In: Smith D.B., Treiman D.M., Trimble M.R. (eds). Neurobehavioral problems in Epilepsy. New York: Raven Press, 1991;185—95.
- Blumer D., Wakhlu S., Montouris G. et al. Treatment of the interictal psychosis. J Clin Psychiatry 2000;61:2.
- Davies K.G., Bell B.D., Bush A.C. Naming decline after left anterior temporal lobectomy correlates with pathological status of resected hippocampus. Epilepsia 1998;39:407—19.
- Baker G.A., Jacoby A., Chadwick D.W. The associations of psychopathology in epilepsy: A community study. Epilepsy Res 1996;25:29—39.