

**А.Е. Дубенко**, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», научный руководитель Харьковского центра для больных эпилепсией Харьковской областной клинической психиатрической больницы № 3.

**В.И. Коростий**, д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии Харьковского национального медицинского университета

## Эпилептические психозы: систематика, диагностика, лечение

**Исследования показали, что от 30 до 50% пациентов с эпилепсией страдают сопутствующими психическими расстройствами. Клинический спектр этих нарушений включает хроническую депрессию и тревожные расстройства, расстройства личности, когнитивные нарушения, вплоть до деменции, и группу психозов, связанных с эпилепсией. Продолжаются дискуссии относительно того, увеличивается ли распространенность психических расстройств среди больных эпилепсией, но появляется все больше фактов, указывающих на патоморфоз их клинической картины, связанный с лечением эпилепсии.**

Распространенность психических нарушений при эпилепсии: депрессия — 11-44%; тревога — 15-25%; когнитивные нарушения, включая умственную отсталость, — 20%; психозы — 2-8%; психогенные неэпилептические припадки — 10-15%. Распространенность расстройств личности и поведения, а также психических нарушений, вызванных приемом антиконвульсантов, остается неизученной.

Распространенность психозов при эпилепсии составляет от 2 до 8%. Несмотря на относительно низкую частоту эпилептических психозов в сравнении с другими психическими нарушениями при эпилепсии, проблема понимания их этиопатогенеза и диагностики (отсутствие общепринятой классификации), тактики ведения больных (отсутствие стандартов терапии) безусловно имеет медицинскую, социальную и экономическую значимость. Кроме того, эпилептические психозы являются одним из факторов стигматизации пациентов с эпилепсией. С одной стороны, возможность развития эпилептических психозов определяет отношение к больным эпилепсией как к тяжелым психиатрическим пациентам, а с другой — тяжесть и сложнокурабельность таких психозов описаны не только в медицинской литературе, и происходит своеобразная «экстраполяция» облигатности психотических симптомов на всех больных эпилепсией.

Основными направлениями лекарственного патоморфоза психотических нарушений при эпилепсии можно считать следующие: значительное уменьшение количества эпилептических психозов; снижение частоты альтернирующих эпилептических психозов с феноменом насильственной нормализации ЭЭГ; изменение клинической картины эпилептических психозов, появление их сходности по клинической картине с другими органическими психозами; развитие психотических реакций в ответ на прием противоэпилептических препаратов (ПЭП).

### Этиология эпилептических психозов

Причины возникновения эпилептических психозов до конца не изучены. Однако выделяют факторы, способствующие развитию психозов у больных эпилепсией. Основными факторами риска считаются длительность эпилепсии, припадки, исходящие из височной доли, фармакорезистентность эпилепсии, полиморфизм эпилептических припадков, прием нескольких ПЭП (политерапия), недостаточный комплаенс (приверженность к лечению).

И эпилепсия, и органический психоз могут возникнуть в результате поражения головного мозга, которое определяет нарушение его функционирования, кроме того, эпилептический психоз может быть следствием эпилептической активности коры головного мозга. Таким образом, можно предполагать либо два взаимосключающих механизма развития эпилептического психоза, либо значимый полиморфизм психотических нарушений у больных эпилепсией. По-видимому, психозы у пациентов с эпилепсией можно разделить на психозы, связанные с эпилептизацией головного мозга, на клинические

проявления которых лишь в отдельных случаях влияет поражение головного мозга, ставшее причиной возникновения эпилепсии, и органические психозы, обусловленные наличием в первую очередь органической патологии, при которых сопутствующая эпилептизация влияет лишь на клиническую картину этих психотических расстройств. Оба варианта можно рассматривать как эпилептический психоз, однако понимание неоднородности психотических расстройств при эпилепсии делает возможным выбор адекватной терапии в разных клинических ситуациях.

В литературе имеются данные относительно эпилептических психозов, которые могут вызвать интерес клинициста и способствовать пониманию природы этого грозного осложнения эпилепсии. Большинство эпилептических психозов возникают у больных с парциальными эпилепсиями, особенно при превалировании в клинической картине сложных парциальных припадков. Высокий риск развития психотических нарушений у пациентов после повторных хирургических вмешательств как по поводу эпилепсии, так и в связи с поражением мозга, приведшим к развитию эпилепсии. При латеральной височной эпилепсии независимо от стороны поражения шизофреноподобный психоз встречается чаще и клинически больше напоминает психотическую симптоматику при шизофрении. Склонность к шизофреноподобному психозу при височной эпилепсии не связана с частотой припадков или их тяжестью и в ряде клинических случаев отмечается в период, когда частота припадков снижается.

В МКБ-10 психотические расстройства у больных эпилепсией систематизированы нечетко. Большинство исследователей считают более предпочтительным систематизировать нарушения психики (в том числе и психозы) относительно ведущего синдрома болезни, т.е. припадка.

Эпилептические психозы подразделяются в соответствии с временным отношением к припадкам на иктальные (20% в общей структуре), постиктальные (50%) и интериктальные (20%); интериктальные психозы классифицируют на хронические интериктальные психозы и острые непродолжительные интериктальные психозы. Также выделяют альтернирующий психоз (психоз принудительной нормализации ЭЭГ, 10%).

Нельзя не учитывать влияние лекарственных препаратов и проведенного хирургического вмешательства на формирование психической и, в частности, психотической симптоматики. Несмотря на то что психотические расстройства — не самые частые проявления эпилепсии и не всеми специалистами расцениваются как психоз, непосредственно связанный с эпилептическим процессом, их понимание и учет в клинической практике очень важны для дифференциальной диагностики.

### Клинические характеристики психозов, связанных с эпилепсией

#### Иктальный психоз

Иктальные психотические нарушения формируются во время приступа эпилепсии

или вследствие статуса бессудорожных эпилептических припадков (как фокальных с психическими феноменами и/или нарушением сознания, так и генерализованных — абсансов). ЭЭГ-исследование является обязательным для постановки диагноза. Симптомы могут проявляться в виде зрительных, вкусовых и слуховых галлюцинаций и, как правило, плохо диагностируются. Они связаны с парциальными припадками. Нарушения сознания при единичных абсансах больными не фиксируются. Обычно они сопровождаются раздражительностью, агрессивностью, дисфориями, нарушением восприятия, автоматизмами, прерыванием речи или немотой. Однако при отдельных, даже частых припадках можно говорить лишь о наличии психотических симптомов, а не о психозе или психотическом расстройстве. Развитие психоза можно предполагать либо в случае затяжной серии бессудорожных эпилептических припадков, либо при формировании статуса бессудорожных эпилептических припадков.

Большинство иктальных психозов связаны с эпилептогенным очагом, расположенным в височной доле. Экстратемпоральные очаги обнаруживаются лишь в 30% случаев, преимущественно в лобной коре или в передних отделах головного мозга. Течение психоза непродолжительное — от нескольких часов до нескольких дней. Изредка психоз может сохраняться, несмотря на клиническую и электрографическую ремиссию приступа.

Необходимо помнить, что иктальный психоз является клиническим проявлением постоянной эпилептической активности головного мозга, которая отображает клиническую картину бессудорожного эпилептического статуса, или затяжной серии бессудорожных припадков и представлен в форме «притуления» (помрачения) сознания или бреда. Это состояние не является психотическим расстройством и должно рассматриваться как психотический синдром эпилепсии; лечение следует проводить путем подбора соответствующего типу припадков ПЭП.

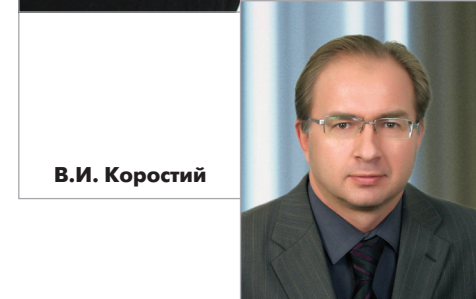
### Постиктальный психоз

Постиктальный психоз составляет большинство психотических состояний, связанных с эпилепсией. Как правило, постиктальные психозы возникают после увеличения частоты эпилептических припадков. Обычно интервал (светлый промежуток) составляет от 12 до 72 ч между окончанием приступа и началом постиктального психоза, что имеет большое значение в клинической практике, поскольку эпилептические психозы, возникшие не сразу после эпилептического припадка, не всегда расцениваются как постиктальные, что приводит к терапевтическим неудачам.

Симптомы постиктальных эпилептических психозов крайне вариабельны. Они обычно проявляются слуховыми, зрительными и тактильными галлюцинациями, которые сопровождаются сексуальной расторможенностью, иногда сексуальным немотивированным бредом, манией преследования, религиозным бредом с элементами религиозной мании или манией



А.Е. Дубенко



В.И. Коростий

величия. Развитие психоза часто происходит после кластера комплексных парциальных припадков с или без вторичной генерализации. Психотические симптомы включают бред, галлюцинации, нарушения мышления, мании, которые, как правило, бывают переходными, но также могут длиться несколько недель. Полиморфные приступы обычно обуславливают развитие в структуре постиктального психоза мании преследования, бредовой раздражительности, агрессивности, психотической депрессии.

Постиктальный психоз, по мнению большинства авторов, коррелирует с наличием билатеральных икталных и интерикталных эпилептиформных очагов в лимбических и височных отделах головного мозга, сопровождается когнитивной симптоматикой и в большинстве случаев не ассоциирован с выявлением темпорального медиального склероза. У таких больных достаточно редко отмечаются в анамнезе фебрильные судороги.

Эпизод постиктального психоза в ряде случаев купируется самостоятельно в течение нескольких дней (обычно трех-пяти). Этот срок может быть уменьшен путем применения бензодиазепинов и/или нейролептиков. Однако основная долгосрочная цель терапии — достижение контроля над эпилептическими припадками.

Необходимо учитывать, что не существует достоверных критериев хронизации постиктального психоза, поэтому назначение адекватной терапии представляется авторам необходимым начиная с момента его возникновения. У части пациентов с повторяющимися эпизодами постиктальных психозов может развиваться и интериктальный психоз. Факторами риска возникновения постиктального психоза являются иктальный страх, двусторонние эпилептические очаги или грубые структурные повреждения. Механизмы развития до конца не известны, но они могут быть связаны с преходящими нейрхимическими изменениями в результате приступов, например с гиперчувствительностью к дофамину или ГАМК-ассоциированными механизмами.

Ряд авторов отмечают тот факт, что возникновению постиктального психоза предшествует несколько факторов, усиливающих эпилептогенез, — тяжелая бессонница, длительное воздействие фотостимуляции, нарушение схемы приема ПЭП и др. Своевременное обнаружение и устранение этих факторов риска является профилактикой психоза.

### Интериктальный психоз

Интериктальные психозы являются стойкими психотическими состояниями, обычно параноидальными, не связанными с эпилептическими припадками и протекающими без нарушения сознания. Их распространенность составляет примерно 4-9% среди больных эпилепсией, наблюдаемых в амбулаторных отделениях, начало психоза отмечается в возрасте около 30 лет. Наиболее распространенными



симптомами являются бред преследования и религиозные мании, слуховые галлюцинации, причудливое поведение, отсутствие инициативы, неорганизованное мышление, агрессивность и суицидальные мысли, наклонности и поведение. Продолжительность – от нескольких недель (краткий интериктальный психоз) до более 3 мес (хронический интериктальный психоз). По сравнению с шизофренией при интериктальном эпилептическом психозе когнитивные симптомы встречаются реже и выражены намного меньше, наблюдается лучшее преморбидное социальное функционирование, намного лучше сохранены эмоции и личностные ощущения и переживания.

#### Альтернирующий психоз

Альтернирующий психоз (в русскоязычной литературе также встречается термин «альтернативный психоз») – психоз насильственной нормализации ЭЭГ, или психоз форсированной нормализации. Landolt был первым, кто описал возможность обратной зависимости между развитием психоза и регрессом клинических и электрографических симптомов эпилепсии (Landolt, 1953, 1960, 1963). У части больных в результате адекватного лечения ПЭП прекращались припадки, показатели ЭЭГ в интериктальном периоде существенно улучшались, нивелировалась эпилептиформная активность; на этом фоне существенно ухудшалось психическое состояние, развивались психотическая симптоматика и психическое расстройство. Наиболее часто альтернирующие психозы отмечались при применении этосуксимида, но встречаются при приеме практически всех ПЭП, включая новую генерацию препаратов. Landolt использовал термин «принудительная нормализация», но в настоящее время эту клиническую форму чаще всего называют альтернирующим психозом. Данный термин отображает обратную зависимость между контролем припадков и возникновением психотических симптомов. Наиболее частым проявлением является параноидный психоз без нарушения сознания и с наличием большого количества разнообразных аффективных симптомов, которые сопровождаются слуховыми галлюцинациями, беспокойством, пониженным настроением и продормальными симптомами, такими как бессонница и тревога.

Альтернирующий психоз не является обычным интериктальным психозом, его распространяется, по имеющимся оценкам, составляет около 1% среди всех больных эпилепсией, однако не у всех длительность симптоматики позволяет говорить о наличии психотического расстройства. Некоторые авторы считают, что альтернирующие психотические эпизоды следует лечить путем сокращения или прекращения приема ПЭП до тех пор, пока повторение припадков вызывает ремиссию (ослабление) психотической симптоматики. Этот подход вряд ли имеет право на применение в клинической практике, поскольку нивелирование контроля припадков и ухудшение электроэнцефалографических показателей нельзя рассматривать как положительную динамику. Альтернирующий психоз является эпизодическим явлением: он ограничен во времени и может являться этапом в эволюции к ремиссии эпилепсии. Прежде чем ставить диагноз альтернирующего психоза, следует обратить внимание на возможность ятрогенного воздействия ПЭП на состояние больного и развития психоза в результате приема указанных препаратов.

#### Психоз, вызванный противосудорожным лечением

Согласно сообщениям психозы являются редким, но тяжелым побочным эффектом практически всех ПЭП. Эпилептический психоз может быть как ответом на прием традиционных ПЭП, так и результатом применения препаратов новой генерации – топирамата, ламотриджина,

вигабатрина, тиагабина, леветирацетама. Психозы, связанные с приемом ПЭП, не являются, строго говоря, формой эпилептического психоза, но их следует учитывать при дифференциальной диагностике с альтернирующим психозом.

#### Хронический шизофреноподобный психоз

В литературе последних десятилетий хронические эпилептические психозы обсуждаются как психозы «шизофреноподобные». Это хроническое состояние возникает, по крайней мере, у 3% больных эпилепсией. Обычно начало симптомов наблюдается спустя период свыше 10 лет после дебюта эпилепсии. Шизофреноподобный психоз при эпилепсии имеет некоторые общие черты с шизофренией, но характеризуется тенденцией к меньшей выраженности негативных проявлений, изменений личности и, как правило, к лучшим результатам лечения и лучшему прогнозу.

Риск шизофреноподобных психозов и шизофрении среди пациентов с эпилепсией увеличивается при наличии следующих факторов:

- семейный анамнез психических заболеваний;
- раннее начало эпилепсии;
- раннее появление психических нарушений;
- фармакорезистентная эпилепсия с частыми припадками;
- сложная психосоциальная ситуация;
- политерапия эпилепсии;
- снижение интеллекта;
- продолжительность эпилепсии более 10 лет;
- левосторонний эпилептический очаг;
- темпоральная эпилепсия.

Этот психоз напоминает шизофрению в ее феноменологических проявлениях, протекает подобным образом, поддается лечению антипсихотиками и в сравнении с альтернирующими психозами слабо подвержен влиянию сопутствующей эпилептической активности. Учитывая эти особенности, дискутируется вопрос, не могли ли указанные расстройства возникнуть в результате возможной связи между этими двумя относительно распространенными заболеваниями. Учитывая распространенность шизофрении среди больных, страдающих эпилепсией, в диапазоне от 3 до 7% при частоте данной патологии в общей популяции около 1%, были предприняты попытки провести сравнение случаев шизофреноподобного психоза при эпилепсии и шизофрении.

Vredkjaer et al. сравнили последующую распространенность шизофрении у части пациентов, которые уже прошли курс лечения эпилепсии в стационаре, с показателями в общей структуре населения. Полученный результат – стандартизованный коэффициент соотношения 1,48 для эпилепсии в целом и 2,35 для психомоторной эпилепсии – свидетельствует в пользу того, что эпилепсия является фактором риска развития шизофрении, но спорный в связи с тем, что случаи эпилепсии, отобранные после стационарного лечения, можно считать нетипичными.

По данным Mendes et al., распространенность шизофрении, которая диагностируется по критериям DSM-3R, среди

клинических пациентов с эпилепсией была в девять раз выше, чем среди больных с мигренью. Эти исследования вместе взятые предоставляют убедительное, хотя и далекое от заключительного доказательство того, что шизофреноподобный психоз при эпилепсии не является случайностью. Эпидемиологические исследования до сих пор не проводились.

Существуют ли характеристики эпилептического процесса, прогнозирующие возникновение такого осложнения? Давно установлено, что эпилепсия с очагом в височной доле в большей степени, чем идиопатическая генерализованная эпилепсия, является фактором риска развития психоза. Flor-Henry первым сообщил о связи между височно-лобным эпилептическим очагом, расположенным слева, и шизофреноподобным психозом эпилепсии. Поражения мозга, которые возникают в период эмбрионального развития или в перинатальный период, также связаны с более высоким риском психоза. По-прежнему остаются необъяснимыми большинство факторов риска возникновения шизофреноподобного психоза при эпилепсии.

Мы предлагаем рассматривать шизофреноподобные психозы при эпилепсии как группу психических расстройств, разделяющихся на виды по этиологии:

1. Органический хронический психоз эпилепсии с шизофреноподобными клиническими проявлениями.
2. Шизофрения у больного с симптоматической эпилепсией:
  - a. манифестация шизофрении на фоне симптоматической эпилепсии;
  - b. манифестация симптоматической эпилепсии на фоне шизофрении.
3. Шизофрения у больного с идиопатической эпилепсией.

Большинство исследователей указывают на чрезвычайные трудности разграничения шизофреноподобных состояний эпилептической природы и аналогичных психозов при шизофрении. Существуют определенные психопатологические критерии, отличающие хронические психозы при эпилепсии от шизофрении, которые включают преобладание в психопатологической картине шизофреноподобных психозов у больных эпилепсией бреда восприятия, возникающего по типу «озарения», идей воздействия и слуховых галлюцинаций над кататоническими, гебефреническими и деперсонализационными расстройствами, а также отсутствие нарушения мышления, характерных для шизофрении. Однако дифференциально-диагностическое значение таких критериев относительно, и наиболее надежным критерием является типология изменений личности. Хронические психозы при эпилепсии обычно возникают спустя 13-14 лет и более после манифестации заболевания, и преобладание параноидных клинических проявлений свойственно лицам, достигшим 40 лет и старше. Более ранняя манифестация психоза характерна для шизофрении.

Краткие клинические характеристики психозов, связанных с эпилепсией, представлены в таблице.

#### Лечение эпилептических психозов.

##### Общие принципы

Применение антипсихотических препаратов лежит в основе терапевтического подхода в лечении психозов, и невозможно избежать их применения при психозах, связанных с эпилепсией, как в острой стадии, так и в отдаленном периоде. Однако нейролептики являются антагонистами дофамина и, как известно, обладают проконвульсивными свойствами. Поэтому желательно использовать тщательную и взвешенную стратегию. При назначении нейролептиков и антидепрессантов следует избегать препаратов, применение которых сопряжено с относительно высоким риском снижения судорожного порога (клозапин, хлорпромазин, кломипрамин, мапротилин, бупропион). Потенциальные свойства психотропных препаратов снижать припадочный порог, как правило, зависят от дозировки и скорости наращивания дозы. Некоторые пациенты реагируют на низкие дозы антипсихотиков, что позволяет предотвратить их негативное проконвульсивное влияние. Однако, по нашему мнению, во всех случаях лечения психозов при эпилепсии главным условием успешной антипсихотической терапии является продолжение приема ПЭП или коррекция схемы их применения с увеличением дозы. Целесообразно избегать внезапного повышения или снижения дозы ПЭП, если в анамнезе больного присутствовало психотическое состояние. Применение же антипсихотиков следует всегда начинать с малых доз и постепенно их наращивать.

Кокс-Стокер (2002) предложил следующие принципы лечения психоза при эпилепсии:

- Все антипсихотические препараты снижают эпилептогенный порог и могут вызывать эпилептические припадки. Выраженность этого свойства колеблется между различными видами антипсихотических препаратов и зависит от дозы лекарственного средства.

• Фармакокинетическое взаимодействие между приемом противосудорожных и антипсихотических препаратов может изменить желаемый лечебный эффект.

• Побочные реакции, токсические эффекты и фармакокинетическое взаимодействие между приемом противосудорожных и антипсихотических средств могут усиливаться.

• Необходимо тщательно взвешивать потребность в длительном использовании антипсихотических препаратов, всегда подбирая самые низкие дозы для кратчайшего периода лечения.

##### Специфические аспекты: типичные и атипичные нейролептики

Антипсихотики провоцируют изменения на ЭЭГ без клинических последствий примерно у 7% пациентов без предыдущего эпилептического анамнеза и судороги у 0,5-1,2% этих субъектов. Антипсихотики традиционно подразделяются на типичные (первого поколения) и атипичные (второго поколения).

Продолжение на стр. 50.

Типы психозов	Связь с припадками	Продолжительность	ЭЭГ	Лечение
Иктальный	Во время серии припадков или эпилептического статуса	От нескольких минут до нескольких часов	Четкие иктальные ЭЭГ-феномены, бессудорожный эпилептический статус	Бензодиазепины ПЭП
Постиктальный	После серии припадков и в периоде ясного сознания	От нескольких дней до нескольких недель	Постиктальные ЭЭГ-феномены или обычная интериктальная ЭЭГ	Бензодиазепины Антипсихотики (нейролептики)
Альтернирующий	Снижение частоты припадков или их прекращение	От нескольких недель до нескольких месяцев	Улучшение или нормализация	Антипсихотики (нейролептики) Коррекция схемы ПЭП
Хронический шизофреноподобный	Отсутствие связи с судорогами	Месяцы и годы	Преимущественно за пределами нормы	Антипсихотики (нейролептики)



**А.Е. Дубенко, д.м.н.,** профессор, старший научный сотрудник отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», научный руководитель Харьковского центра для больных эпилепсией Харьковской областной клинической психиатрической больницы № 3.

**В.И. Коростий, д.м.н.,** профессор кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии Харьковского национального медицинского университета

## Эпилептические психозы: систематика, диагностика, лечение

Продолжение. Начало на стр. 48.

Среди типичных нейролептиков фенотиазины имеют высокую способность к снижению эпилептического порога. У 1,2% неэпилептических пациентов, госпитализированных в психиатрическую больницу, развивались припадки на фоне лечения фенотиазинами. При применении низких доз хлорпромазина (менее 200 мг/сут) припадки наблюдались у 0,3% больных; при приеме от 200 до 1000 мг/сут — у 0,7% пациентов и на фоне приема свыше 1000 мг/сут — у 9% обследованных. Среди пациентов, которые получали терапию не фенотиазинами, спонтанные приступы не отмечены. Другими факторами, провоцирующими припадки, были наличие органического поражения головного мозга и быстрое введение препарата.

Галоперидол является, несомненно, одним из самых безопасных нейролептиков в отношении снижения эпилептического порога. Будучи очень мощным нейролептическим препаратом, галоперидол имеет высокое сродство к D2-дофаминергическим рецепторам, и, следовательно, чтобы добиться антипсихотического воздействия, его можно использовать в низких дозах. Тем не менее длительное применение галоперидола может спровоцировать увеличение количества эпилептических приступов. Галоперидол показан при острых и тяжелых психотических состояниях, таких как длительные икательные и постиктальные психозы, лечение которых требует мощного антипсихотического действия и использования в течение короткого периода.

Новое поколение нейролептиков (атипичные нейролептики) демонстрирует низкую вероятность развития на фоне их применения эпилептических приступов, минимальное влияние на концентрацию пролактина в сыворотке крови, благоприятное воздействие на негативные симптомы и снижение возможности возникновения поздней дискинезии.

Рisperидон за счет его действия на 5HT<sub>2</sub>-рецепторы может оказывать некоторое влияние на дисфорические симптомы эпилепсии. Поскольку психозы при эпилепсии могут также сопровождаться проявлениями дисфории, рisperидон можно рассматривать в качестве оптимального лекарственного средства. В таких клинических ситуациях Блумер и соавт. (2000) предлагают использовать подход, заключающийся в сочетании назначении низких доз рisperидона с антидепрессантами. Аналогичным образом рisperидон может быть полезен в случаях умственной отсталости или при расстройствах личности, сопровождающихся агрессивными симптомами и риском возникновения психозов. В клинических испытаниях развитие у неэпилептических субъектов приступов, связанных с применением рisperидона, отмечено в 0,3% случаев.

Оланзапин имеет сродство к D2-, 5HT-, альфа-адренергическим, холинергическим и гистаминергическим рецепторам. Потенциал оланзапина вызывать эпилептические приступы, вероятно, можно оценить как средний, если сравнивать с таковым у клозапина и рisperидона. В клинических испытаниях с использованием оланзапина было показано возникновение приступов у 0,24% пациентов без эпилепсии. Относительная безопасность оланзапина в отношении частоты развития приступов может объясняться его воздействием на некоторые нейростероиды, особенно

аллопрегнанолон, который обладает анксиолитическими и противосудорожными свойствами.

Кветиапин является препаратом выбора при эпилепсии. Какие-либо различия в возникновении приступов у неэпилептических больных, получавших лечение кветиапином или плацебо (0,4 и 0,5 соответственно), не были отмечены. Однако, как и для всех антипсихотиков, при назначении кветиапина рекомендуется уделять особое внимание наличию судорог в анамнезе.

В связи с вышеизложенным назначение кветиапина и оланзапина может быть показано при всех типах психозов у больных эпилепсией. Тем не менее при выборе этих лекарственных средств следует учитывать побочные эффекты оланзапина, в частности увеличение массы тела и заторможенность, главным образом если они используются одновременно с ПЭП, которые также могут провоцировать нежелательные явления, такими, например, как вальпроат и вигабатрин.

Амисульприд отличается от других антипсихотиков тем, что обладает избирательным сродством к D2- и D3-дофаминергическим рецепторам, и тем, что не имеет сродства к другим подтипам дофамин-, серотонин- и холинергических рецепторов. Он характеризуется низким уровнем частоты возникновения эпилептических приступов, хотя может провоцировать развитие гиперпролактинемии. Одно из преимуществ использования амисульприда в лечении эпилепсии — его экскреция почками (от 75 до 80% препарата выводится из организма почками в неизменном виде и 20% — через желчные пути), что позволяет предотвратить некоторые нежелательные фармакокинетические взаимодействия, связанные с системой ферментов печени.

Клозапин принадлежит к антипсихотическим препаратам, обладающим самой высокой способностью провоцировать возникновение приступов даже у неэпилептических больных. Его применение в лечении пациентов с эпилепсией строго ограничивается случаями тяжелого психоза, резистентного к действию других нейролептиков. Механизм развития эпилептических приступов запускается очень быстрой титрацией и зависимостью от полученной дозы (повышение на 0,7% на каждые 100 мг препарата). При дозировке до 300 мг/сут риск эпилепсии сопоставим с таковым на фоне использования других антипсихотиков, однако при применении препарата в дозе от 600 до 900 мг/сут этот риск достигает 5%. Дозу клозапина следует повышать постепенно, с проведением ЭЭГ- и гематологического мониторинга; необходимо ориентировать пациентов на то, что существует возможность увеличения частоты эпилептических приступов. Следует избегать одновременного назначения карбамазепина в связи с риском подавления деятельности костного мозга в дополнение к риску возникновения клозапин-индуцированного агранулоцитоза. В этих случаях вальпроат является более безопасным ПЭП, обладающим при этом лучшей переносимостью.

Таким образом, мы рекомендуем следующие нейролептики, известные своим низким эпилептогенным потенциалом:

- оланзапин 5–20 мг/сут;
- рisperидон 0,5–6 мг/сут;
- кветиапин от 50–600 мг/сут;
- амисульприд от 50–800 мг/сут.

При их длительном использовании необходимо соблюдать осторожность, так

как некоторые из них обуславливают увеличение массы тела и повышение риска развития диабета и дислипидемии.

Клозапин имеет относительно повышенную эпилептогенность, и его применение у больных эпилепсией, как правило, не рекомендуется.

В настоящее время существуют атипичные (второго поколения) антипсихотические препараты, доступные для внутримышечного введения:

- оланзапин, эффект наблюдается через 15 мин;
- zipраидон, без седативного эффекта;
- рisperидон с относительно длительной задержкой действия (не подходит для использования в неотложных ситуациях).

При острой необходимости внутривенно могут быть введены:

- галоперидол 2,5 мг, иногда в сочетании с бензодиазепинами (бензодиазепины ограничено используются в острых ситуациях, например, в период постиктального психоза; оптимально назначать их одновременно с применением нейролептиков):
- диазепам — от 10 до 60 мг.

Антидепрессанты не являются препаратами первого выбора в лечении острого психоза, но могут быть полезны в терапии эпилепсии у пациентов с депрессией и раздражительностью. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) рекомендуются чаще всего:

- сертралин 25–100 мг/сут;
- пароксетин 10–30 мг/сут;
- эсциталопрам 5–20 мг/сут.

У больных, у которых отсутствует достаточный ответ на СИОЗС, альтернативой является венлафаксин в дозе от 75 до 225 мг/сут.

Эти антидепрессанты способны снижать судорожный порог, в результате чего возникает быстрота наращивания дозы. Поэтому рекомендуется начинать с низких доз и наращивать их постепенно. Трициклические антидепрессанты более эпилептогенны, и их следует использовать с особой осторожностью.

Буспирон является частичным агонистом серотонина, первоначально применялся в качестве анксиолитика (транквилизатора). Некоторые авторы рекомендуют его как эффективное средство для лечения агрессии (в дозе от 10 до 60 мг/сут).

Электросудорожную терапию (ЭСТ) используют для лечения шизофренического психоза, устойчивого к нейролептикам. ЭСТ не противопоказана при наличии эпилепсии и по показаниям является необходимым методом лечения.

### Фармакокинетические взаимодействия между ПЭП и антипсихотическими средствами

Фармакокинетические взаимодействия могут происходить в процессе поглощения, распределения, экскреции и биотрансформации препаратов. Последнее представляется наиболее клинически значимым взаимодействием между ПЭП и антипсихотическими средствами и осуществляется посредством конкуренции за одни и те же метаболические пути или пути торможения/индукции активности изоферментов CYP. У человека большинство психотропных веществ метаболизируются четырьмя изоферментами: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C и CYP3A4. Генетические вариации (полиморфизм) были документально подтверждены для CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1. Полиморфизм генов, кодирующих перечисленные ферменты, способствует широкой индивидуальной вариабельности лекарственного метаболизма и клиренса.

### Воздействие ПЭП на фармакокинетический профиль антипсихотических средств

Благодаря мощному эффекту в отношении стимулирования различных ферментных систем CYP, главным образом CYP1A2 и CYP3A4, карбамазепин может

вызывать значительное снижение в концентрации плазмы многих антипсихотиков. При сочетании карбамазепина с галоперидолом на 50–60% снижается уровень содержания этого антипсихотика в плазме крови. Карбамазепин также способен снижать плазматическую концентрацию клозапина (CYP1A2, CYP3A4), рisperидона (CYP2D6, CYP3A4), оланзапина (CYP1A2), хлорпромазина и тиоридазина.

На фоне сочетанного введения с фенобарбиталом и/или дифенилгидантоином возможно уменьшение плазматических уровней хлорпромазина, галоперидола, мезоридазина и клозапина. Применение дифенилгидантоина может также увеличить метаболизм кветиапина.

Противоречивые данные были обнаружены относительно назначения вальпроата в сочетании с клозапином — показано как повышение, так и снижение плазматической концентрации клозапина.

### Влияние антипсихотических средств на фармакокинетический профиль ПЭП

Путем ингибирования метаболизма тиоридазин может вызывать интоксикацию дифенилгидантоином и фенобарбиталом, а хлорпромазин способен повышать плазменный уровень дифенилгидантоина. Однако у многих пациентов лечение комбинацией фенотиазина и ПЭП не сопровождается существенными изменениями в плазматическом уровне фенобарбитала, дифенилгидантоина и карбамазепина. Все новые антипсихотические препараты являются слабыми ингибиторами системы CYP и не могут влиять на метаболизм одновременно назначаемых ПЭП.

### Заключение

Психозы при эпилепсии в основном классифицируются по их временному отношению к эпилептическим событиям, поскольку клинические проявления, как правило, разнообразны и различия не всегда достаточны для разграничения и классификации. Клинико-электроэнцефалографически выделяют альтернирующий психоз, по этиологическому признаку — психоз, вызванный применением ПЭП, клинически-хронический шизофреноподобный психоз. Этиопатогенез последнего остается наиболее дискуссионным. Мы предлагаем рассматривать шизофреноподобные психозы при эпилепсии как группу психических расстройств, подразделяющуюся на виды, указанные выше.

В диагностике и лечении психозов при эпилепсии необходимо учитывать, кроме их клинических особенностей, форму эпилепсии, наличие и выраженность эмоциональных, когнитивных, личностных расстройств.

Относительно фармакологического лечения рекомендации по использованию того или иного антипсихотического препарата всегда следует интерпретировать с осторожностью. Почти все исследования, которые оценивали риск возникновения эпилептических приступов, вызванных применением антипсихотических препаратов, были выполнены с участием психиатрических пациентов без эпилепсии. Таким образом, эти результаты можно использовать ограниченно, только с учетом возможных особенностей больных с эпилепсией и психическими расстройствами.

Фармакологическое лечение психозов эпилепсии имеет свои особенности, не только за счет сложного взаимодействия антипсихотических средств и ПЭП, но и в связи с тем, что психозы при эпилепсии могут находиться под влиянием эпилептической активности мозга. Таким образом, внезапных изменений в медикаментозной терапии эпилепсии следует избегать — необходимо сохранять назначенное ранее противосудорожное лечение, а в некоторых случаях даже увеличивать дозу ПЭП. Дозы антипсихотиков и продолжительность их применения должны быть минимально достаточными.