

# Применение антиконвульсантов для профилактики биполярных аффективных расстройств

М.Я.Киссин

# Коморбидность эпилепсии и аффективных расстройств

Тема коморбидности эпилепсий и депрессивных расстройств вызывает все возрастающий интерес .

*(Rodin G.M., Nolan R.P., Katz M.R., 2005; Kanner A.M., 2006; Baxendale S.A., Thompson P.J., Duncan J.S., 2005; Jones J.E., Hermann B.P., Barry J. et al., 2005; Gilliam F.G., 2005).*

Полученные данные подтверждают концепцию о том, что больные эпилепсией с большей степенью вероятности подвержены депрессивным эпизодам, чем люди в общей популяции.

Эти взаимосвязи носят двусторонний характер. Пациенты с депрессивными аффективными расстройствами имеют повышенный риск заболеть эпилепсией. Больные эпилепсией имеют повышенную вероятность возникновения депрессивных нарушений. Существование этой двунаправленной взаимосвязи не означает, что депрессия вызывает эпилепсию или наоборот. Она предполагает наличие общих патогенетических механизмов развития обоих заболеваний, что облегчает развитие одного заболевания в присутствии другого

*(Agoub M., El Kadiri M., Chihabeddine K. et al., 2004; Barry J.J., Lembke A., Huynh N., 2001; Ettinger A., Reed M., Cramer J., 2004; Harden C.L., Goldstein M.A., 2002; Hermann B.P., Seidenberg M., Bell B., 2000; Kanner A.M., 2005).*

# Два типа психотропных эффектов АЭП (парадигма Ketter T.A., 1999)

## ГАМК-ергический механизм АЭП

предопределяет  
наступление  
седативного,  
анксиолитического  
эффекта

- Барбитураты
- Бензодиазепины
- Вальпроаты
- Прегабалин

топирамат

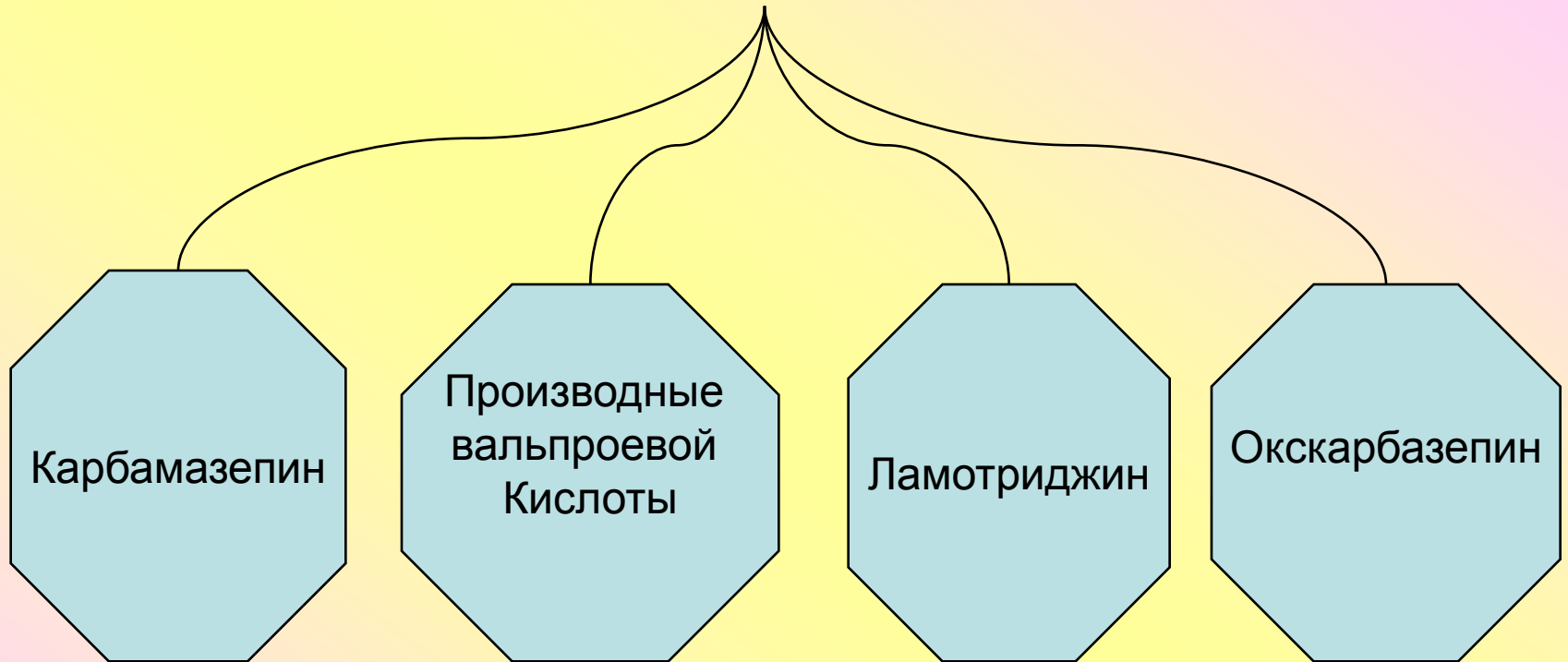
## Антиглутамат- ергический механизм АЭП

Лежит в основе  
активирующего,  
анксиогенного,  
Антидепрессивного  
эффекта

- Ламотриджин

- В последние годы появились исследования, согласно которым другие нейрохимические механизмы, в первую очередь, **серотонин-ергические**, следует учитывать при объяснении психотропных эффектов антиконвульсантов. Эти исследования показывают, что именно серотонин-ергические механизмы представляют собой общее патогенетическое звено между эпилепсией и депрессией.

В настоящее время у 4 групп антиконвульсантов доказан серотонин-ергический механизм действия



# Терапия аффективных нарушений при эпилепсии

Основным направлением терапевтической тактики в отношении отдельных аффективных компонентов самого приступа и тесно связанных с ним постприпадочных эмоциональных нарушений, является **адекватное использование противосудорожных препаратов, обладающих тимолептическим эффектом (карбамазепин, окскарбазепин, вальпроат, ламотриджин).**

**ПРИМЕНЕНИЕ  
НОРМОТИМИКОВ ДЛЯ  
ПРОФИЛАКТИКИ  
РЕКУРРЕНТНЫХ  
АФФЕКТИВНЫХ  
РАССТРОЙСТВ**

Понятие вторичной лекарственной профилактики стало известным лишь в 60-х годах 20 века. Для обозначения такого превентивного действия препаратов датский психиатр M. Schou предложил термин «нормотимический», т.е. выравнивающий настроение. Этот термин подразумевает бимодальность действия препарата – способность подавлять развитие симптоматики обоих полюсов, не вызывая инверсии аффекта.



## В настоящее время к нормотимическим препаратам относят:

- соли лития
- антиэпилептические препараты (АЭП):  
производные карбамазепина,  
вальпроаты, топирамат, ламотриджин;
- атипичные антипсихотики: оланзапин (зипрекса),  
кветиапин (сероквель), рисперидон (рисполепт);
- блокаторы кальциевых каналов

Показания к терапии нормотимиками: наличие в течение 2 лет, как минимум, 2 обострений аффективной или аффективно-бредовой структуры в рамках следующих диагностических категорий :

- шизоаффективное расстройство (F25);
- биполярное аффективное расстройство (F30);
- рекуррентное депрессивное расстройство (F33);
- хронические расстройства настроения – циклотимия (F34.0), дистимия (F34.1).

# Препараты первого выбора для терапии биполярного расстройства

- ✓ Препараты первого выбора - нормотимики, которые обязательно должны назначаться на начальных этапах заболевания с последующим непрерывным приемом на протяжении всей жизни
- ✓ Нормотимики оказывают профилактическое действие в отношении фаз и обладают купирующим действием в отношении депрессивной или маниакальной симптоматики

Костюкова Е.Г. Мосолов С.Н.  
Социальная и клиническая психиатрия,  
2003, том4,стр. 106-114.

## Применение солей лития для профилактики аффективных расстройств

- Одним из наиболее значительных достижений биологической терапии является внедрение в психиатрическую практику солей лития, которые использовались в медицине более 100 лет назад первоначально как средство лечения подагры. В 40-е годы их применяли в качестве заменителя поваренной соли у больных сердечной недостаточностью, находящихся на бессолевой диете. Психотропная активность солей лития была обнаружена Cade J. в 1949 году. Он впервые использовал этот препарат в качестве средства, купирующего психомоторное возбуждение. При этом была установлена избирательная эффективность лития при терапии маниакальных состояний.

Целесообразность применения лития в лечении депрессии остается спорной. Литий оказывает положительное терапевтическое действие лишь при **неглубоких депрессивных состояниях** .

В качестве средства превентивной терапии соли лития стали применять в 1963 году, и уже к концу 60-х годов выяснилось, что продолжительное применение лития оказывает явное профилактическое влияние у больных с рекуррентными аффективными расстройствами.

Именно поэтому соли лития способствовали выделению самостоятельного класса психотропных препаратов – под названием **нормотимики**, или тимостабилизаторы.

- Использование лития в настоящее время ограничивается следующими факторами:
  1. Высокая частота побочных действий: - характерный литиевый тремор, нарушение со стороны ЖКТ; увеличение массы тела; нарушение функции почек; действие на функцию щитовидной железы; побочные действия на сердце; нарушение водно-солевого обмена; судорожные припадки; когнитивные расстройства.
  2. Сложность контроля – фактор, ограничивающий лечение солями лития. Уровни лития в крови больного должны контролироваться еженедельно в течение 1-го месяца, затем 1 раз в 2 недели в течение 2-го месяца, после 6-и месяца рекомендуется проверять уровень лития каждые 2 месяца, и только если состояние больного на литии стабильно в течении года, можно проверять его уровень 3-4 раза в год.

3. Необходимость водно-солевой диеты осложняет применение лития. Снижение количества жидкости в организме (при чрезмерной потливости) приводит к дегидратации и интоксикации литием.

4. Лечение солями лития приводит к быстрому формированию толерантности. Дозы лития варьируют от 300 до 2 000 мг/сутки. Для достижения терапевтического эффекта необходимо постепенное увеличение доз.

5. Очень затрудняет применение лития его небольшой терапевтический интервал. Нередко клинический эффект возникает на тех дозах лития, которые дают выраженные побочные действия, что приводит к литиевой интоксикации. Близость терапевтических и токсических концентраций солей лития является максимальной из всех препаратов, используемых в психиатрии.



6. Низкая эффективность лития выявляется в следующих случаях:
- а). быстрая смена циклов маниакальных и депрессивных эпизодов (более 3-4 в год), как правило, не поддаются регулированию с помощью лития, т.к. профилактическое действие лития обнаруживается обычно спустя 5-6 месяцев от начала лечения;
  - б). смешанные аффективные состояния (гневливая мания, тревожная мания, ажитированная депрессия);
  - в). органические поражения головного мозга (паркинсонизм, церебральный атеросклероз, последствия ЧМТ);
  - г). эпилепсия;
  - д). дебют заболевания с депрессивной фазы.

## Применение карбамазепинов для профилактики аффективных расстройств

- Начиная с 80-х годов альтернативой литию для лечения аффективных расстройств стал применяться карбамазепин, у которого обнаружен как антиманиакальный, так и тимостабилизирующий эффекты. предположение о возможности использования карбамазепина для лечения аффективных расстройств впервые было высказано японскими исследователями Takezaki и Hanaoka, 1971. На основании такого рода эмпирических данных, а также некоторых теоретических предпосылок они высказали предположение о возможности использования карбамазепина при лечении аффективных нарушений в рамках маниакально-депрессивного психоза.



- Первые исследования терапевтического эффекта карбамазепина при аффективных и шизоаффективных расстройствах показали его высокую эффективность при купировании маниакальных состояний, сравнимым по эффективности и даже превосходящим традиционные антиманиакальные препараты в дозе 800-1000 мг/сут.
- Что касается антидепрессивного действия карбамазепина, то оно выражено не столь отчетливо. Большинство исследователей оценивали его как **умеренный или слабо выраженный**

# Применение вальпроатов для профилактики аффективных расстройств

Преимуществами использования вальпроатов для профилактики и лечения биполярных аффективных нарушений являются:

- 1. Их значительно большая эффективность по сравнению с солями лития для лечения смешанных аффективных состояний, в первую очередь, гневливых маний в дозе 1200-1400 мг/сут.
- 2. Высокая эффективность при биполярных аффективных расстройствах с быстрой сменой фаз (более 3-4 в год), которые не поддаются регулированию с помощью лития.
- 3. Наиболее эффективны вальпроаты для профилактики аффективных расстройств у больных эпилепсией, с органическими поражениями головного мозга (воспалительного, травматического, сосудистого генеза), у больных с алкоголизмом, пожилого возраста, в дебюте заболевания, а также при тяжелом и длительном его течении.



## **Трилептал в лечении биполярных аффективных расстройств**

# Дозировка окскарбазепина при лечении биполярных аффективных расстройств

- **МОНОТЕРАПИЯ И КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ**
  - **Начальная доза** – 600 мг/сут (8-10 мг/кг/сут) в два приема
  - **Еженедельное увеличение** на 600 мг/сут до эффективной дозы.
  - **Средняя терапевтическая доза** – 1200-2400 мг/сут.
  - **Максимальная доза** - 2400 мг/сут.

# Острая потребность в нормотимике, предотвращающей депрессию

- Существующие нормотимики более эффективны в отношении мании по сравнению с депрессией<sup>1</sup>
  - напр. литий, вальпроат, карбамазепин, окскарбазепин

<sup>1</sup>Ketter & Calabrese (2002); <sup>2</sup>Post et al (1997)

- Ламотриджин обладает выраженным нормотимическим действием, что связано с его большей эффективностью в отношении профилактики депрессивных фаз (в дозе 200-400 мг\сут).

Таким образом, ламотриджин может удовлетворить острую потребность в нормотимике, предотвращающем депрессию.



# Международные стандарты терапии биполярного расстройства



## Факт:

Независимые клинические источники рекомендуют Ламиктал как препарат первой линии для поддерживающей терапии пациентов с биполярным расстройством<sup>1,2</sup>

ЛАМИКТАЛ рекомендуется	Клинические рекомендации	Препарат первого выбора
	Алгоритмы медикаментозной терапии, Техас (ТМА), 2005 <sup>1</sup>	Для поддерживающей терапии пациентов с БР, у которых последним эпизодом была депрессия <sup>1</sup>
	Консенсус экспертов, Серия руководств, 2004 <sup>2</sup>	Как препарат первого выбора для поддерживающей терапии пациентов с биполярной депрессией <sup>2</sup>

1. Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RMA, et al. The Texas Implementation of Medication Algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. J Clin Psychiatry. 2005;66:870-886

2. Keck PE Jr, Perlis RH, Otto MW, et al. The expert consensus guideline series: treatment of bipolar disorder 2004. Postgrad Med. 2004;116(special issue):1-120.

# Нормотимические эффекты леветирацетама (кеппры)

Биполярные  
расстройства

1. Предварительные данные эффективности леветирацетама в качестве дополнительного средства терапии биполярных расстройств (G.Bersani, 2004). Дополнительная терапия, доза 1000 мг/день.
2. Использование леветирацетама для уменьшения мании при биполярных расстройствах у пожилых (Helen H.Kuomen, 2006). Дополнительная терапия, доза 540 мг/день.



В последние годы появились исследования по эффективному применению топирамата для профилактики аффективных расстройств

1. Marcotte D. 1998. Use of topiramate, a new anti-epileptic as a mood stabilizer.
2. Roy Chengappa K.N. et al., 1999. Topiramate as add-on treatment for patients with bipolar mania).
3. Roy Chengappa K.N. et al., 2001. The evolving role of topiramate among other mood stabilizers in the management of bipolar disorder.
4. Kushner S.F. et al., 2006. Topiramate monotherapy in the management of acute mania: results of four double-blind placebo-controlled trials.

«Расширение арсенала нормотимических препаратов, обладающих различным спектром психотропного действия, в современных условиях позволяет проводить более дифференцированную профилактическую терапию БАР».

С.Н.Мосолов, «Биполярное аффективное расстройство – диагностика и лечение», Москва, 2008.

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**

