

СУИЦИДАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

С.Г. Носов, А.Н. Юрьева

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства Здравоохранения Украины», г. Днепропетровск, Украина

Контактная информация:

Носов Сергей Григорьевич – кандидат медицинских наук. Место работы и должность: доцент кафедры психиатрии факультета последипломного образования Государственного Учреждения «Днепропетровская медицинская академия Министерства Здравоохранения Украины». Адрес: 49044, Украина, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, д. 9. Телефон: +380979967165, e-mail: nosovmed2009@rambler.ru

Юрьева Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор. Место работы и должность: заведующая кафедрой психиатрии факультета последипломного образования Государственного Учреждения «Днепропетровская медицинская академия Министерства Здравоохранения Украины». Адрес: 49044, Украина, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, д. 9. Телефон: +380675622566, e-mail: lyuryeva@a-teleport.com

Статья является кратким обзором литературы по теме развития суицидов у больных эпилепсией, принимающих с лечебной целью различные антиэпилептические препараты (АЭП). Отмечено косвенное влияние АЭП на развитие суицидов при эпилепсии. Факторы, предрасполагающие к развитию этих психопатологических состояний с возможным развитием суицидов в условиях фармакотерапии АЭП, разделяются на три типа: связанные с реакцией личности больного на проявления эпилепсии, связанные непосредственно с эпилепсией, и связанные преимущественно с фармакотерапией АЭП. Наиболее активно суицидальную настроенность у больных эпилепсией вызывают фенобарбитал, вигабатрин, меньшую активность обнаруживают топирамат, габапентин, леветирацетам, а минимальной активностью в отношении провокации суицидов при эпилепсии обладают карбамазепин, вальпроаты.

Ключевые слова: суициды, эпилепсия, антиэпилептические препараты

Существует связь между эпилепсией и суицидальной активностью больных [1]. Риск суицидов выше при эпилепсии, чем в общей популяции и достигает 8-12%, в сравнении с 1,1-1,2% среди населения [2, 3, 4]. Самый высокий риск среди больных эпилепсией – у пациентов с височной формой заболевания, проявляющейся сложными парциальными припадками [2, 4, 5].

Факторы, предрасполагающие к развитию этих психопатологических состояний с возможным развитием суицидов в условиях фармакотерапии антиэпилептическими препаратами (АЭП), разделяются на три типа: связанные с реакцией личности больного на проявления эпилепсии, обусловленные непосредственно с эпилепсией, и связанные с фармакотерапией АЭП [4, 6].

Факторы, относящиеся в первой группе, характеризуются развитием выраженной тревоги и реактивной депрессии по поводу впервые проявившейся или повторно обострившейся у больных тяжелой болезни (эпилепсии) или

развитием когнитивной дисфункции, крайне затрудняющей ежедневно необходимое социальное и профессиональное функционирование больного.

К просуицидальным факторам, непосредственно связанным с механизмами эпилепсии, относят развитие первичных перииктальных (особенно постиктальных) или интериктальных депрессий и психозов, связанных как с учащением припадков, так и со снижением их частоты вплоть до полного прекращения с развитием феномена насильственной нормализации ЭЭГ [6], или активизацией и утяжелением интериктальных дисфорических депрессивных расстройств вне феномена Ландольта [1, 7], а также усиление не связанных с эпилепсией, коморбидных аффективных, тревожных и психотических расстройств. Расстройства, тесно связанные с эпилепсией, и обуславливающие психотическую психопатологию с суицидальной активностью больных, обычно возникают при неблагоприятном течении эпилепсии. Характеризуются ранним началом эпилепсии,

высокой частотой припадков, височной локализацией эпилептического процесса, большой длительностью заболевания [8], резистентностью к фармакотерапии АЭП, формированием и нарастанием специфических изменений личности с выраженными эмоционально-поведенческими нарушениями, когнитивной дисфункцией [2, 4, 7]. Депрессивные суицидоопасные расстройства возникают чаще при среднепрогредиентном течении эпилепсии с манифестацией процесса после 18 лет, длительным течением болезни, преимущественной височной представленностью пароксизмального эпилептогенеза, при дополнительном влиянии психогенных депрессогенных факторов [8].

Развитие суицидов в связи с влиянием АЭП осуществляется через:

– прямое депрессогенное воздействие препаратов, присущее небольшому кругу ГАМК-эргических АЭП (фенобарбитал, вигабатрин, топирамат),

– анксиогенное влияние (леветирацетам);

– возникновение суицидов в рамках дисфорических депрессий и психозов, связанных с эпилепсией, но провоцируемых АЭП в результате индивидуальных особенностей их влияния на пациента в оптимальных терапевтических дозах (агравация припадков, особенно сложных парциальных припадков и атипичных абсансов и генерализованных тонико - клонических приступов) [8];

– вследствие неадекватного назначения АЭП (высокая суточная доза, быстрый темп титрования препарата, совместное назначение двух или нескольких АЭП с неблагоприятным влиянием на психическое состояние больного и пр.) [6].

Общим для всех пациентов, у которых возникают суициды при приеме АЭП, является: частое проявление депрессивных и поведенческих расстройств в прошлом или в настоящее время (дети, подростки); коморбидные нарушения в настоящее время или аффективная психопатология у ближайших родственников [7, 9].

Связь между эпилепсией и суицидами является более сложной, чем кажется на первый взгляд: суицидальное поведение при эпилепсии усугубляет течение самой эпилептической патологии, и само по себе является фактором

риска первичного развития эпилепсии или провокации активности эпилептогенеза (гипоксия мозга после суицидальной попытки, развитие энцефалопатии с активизацией эпилептогенеза).

Риск возникновения завершенных суицидов при эпилепсии увеличивается при наличии коморбидной аффективной психопатологии [10]. Депрессия может быть следствием побочных эффектов, связанных с приемом АЭП или вследствие прекращения лечения АЭП, оказывающих влияние, как на припадки, так и на настроение у больных с биполярным аффективным расстройством и рекуррентным депрессивным расстройством в сочетании с эпилепсией.

По сравнению с топираматом, габапентином, ламотриджином, окскарбазепином, тиагабином и вальпроатами, которые характеризуются незначительным повышением риска суицидов, габапентин сочетается с более высоким риском развития завершенных суицидов со смертельным исходом [11].

Карбамазепин характеризуется низким риском развития суицидов. В отдельном исследовании, в котором карбамазепин был взят как референтный препарат, был выявлен более высокий риск суицидов при назначении клоназепама, леветирацетама, фенобарбитала и вальпроатов [12].

На протяжении ряда лет обсуждается роль ГАМК в развитии депрессии [6]. Низкий уровень ГАМК в ликворе был обнаружен у больных депрессией, но низкий уровень ГАМК в плазме крови был выявлен у больных с биполярным аффективным расстройством в состоянии эутимии [13, 14]. F. Petty [14] обнаружил дефицит ГАМК в головном мозге при депрессии, в том числе и на модели депрессии у животных, показавшей региональный дефицит ГАМК. Исследователь пришел к выводу, что низкое содержание ГАМК само по себе не служит признаком возможного развития расстройства настроения состояния, но является маркером унаследования «биологической ранимости» в отношении развития расстройств настроения. Если ГАМК повышается у тех, у кого ранее уровень ГАМК был низким, обязательно выявляются взаимодействия между системами ГАМК и серотонина в ядрах шва мозга. Эти взаимоотношения между ГАМК и серо-

тонином являются хорошо изученными и точно установленными в экспериментальной нейробиологии [15, 16]. Нейрохимические сдвиги у лиц с первичными нарушениями настроения или текущим расстройством настроения способствуют снижению устойчивости к стрессу, тревоге, а также провокации дальнейшего эпизода депрессии [14].

Существует немало исследований, показывающих роль системы серотонина в регуляции аффекта, в связи с чем, агонисты серотонина, такие как СИОЗС, являются антидепрессантами [6, 16]. Согласно результатам предыдущих исследований, лекарственные препараты, снижавшие уровень моноаминов (серотонина, дофамина, и особенно норэпинефрина) в головном мозге, приводили к развитию депрессии; введение прекурсоров серотонина (L-триптофан и 5-гидрокситриптофан) больным и испытуемым улучшало настроение; у пациентов с болезнью Паркинсона депрессия ассоциировалась с низким содержанием 5-ННАА в ликворе; антидепрессанты усиливают активность серотониновой системы; снижение обмена серотонина в мозге, так же как и снижение содержания продуктов обмена серотонина в ликворе, выявляется у больных депрессией [6, 16].

Литература о взаимоотношении серотонина и депрессии также отражает связи между снижением обмена серотонина и развитием суицидов. Эти взаимоотношения известны давно в биологической психиатрии: у больных с низким уровнем обмена серотонина наиболее часто встречаются суициды. Сходные биохимические нарушения обнаружены также и у больных с активной алкогольной зависимостью, у пациентов с агрессивным расстройством личности без проявлений депрессии [6]. У лиц, совершивших суициды, в посмертном периоде обнаруживается низкое содержание серотонина в головном мозге [17]. Таким образом, низкий уровень серотонина и его обмена связаны не только с развитием депрессии, но и также с возникновением агрессии, импульсивности и суицидального поведения.

Более ранние работы отмечают связь между враждебностью, агрессией и низким уровнем серотонина [17]. Эти данные подчеркивают важность нарушений функционирования системы серотонина в развитии агрессии, насильственного поведения с импульсивными

действиями и суицидальными поступками. Однако результаты этих исследований распространяются не только на лиц с расстройствами личности, но и на иных психически больных.

Одна гипотеза гласит, что серотонин связан с агрессией, так как он осуществляет медиацию возбудимости нейронов в амигдале, то есть структуре, во взаимодействии с лобной областью мозга формирующей агрессивные проявления [18]. В этой модели серотонин рассматривается как активатор системы ингибирования поведения, фактор, низкий уровень которого нарушает деятельность этой системы.

Глутамат в противоположность ГАМК является главным возбуждательным медиатором головного мозга. Глутамат находится в самых разных отделах и структурах головного мозга. Он взаимодействует с моноаминэргическими системами, и во многих областях мозга существуют его реципрокные взаимодействия с ГАМК. J.F.A. Sanacora и соавт. [19] на основании результатов МРТ-спектроскопии сообщил о более высоком уровне глутамата и более низком уровне ГАМК в коре мозга у больных с депрессией. Несмотря на увеличивающееся количество исследований о роли глутамата в развитии депрессии, суть вопроса все еще остается менее понятной по сравнению со сведениями о взаимодействии систем ГАМК и серотонина.

Таким образом, нейротрансмиттерами, которые лучше всего изучены в отношении суицидального поведения (в связи с формированием агрессии, нестабильности настроения, или депрессии или всех трех проявлений одновременно), являются ГАМК и серотонин. Понятной и предсказуемой является взаимосвязь между суицидальным поведением или лекарствами, оказывающими влияние на системы ГАМК, и серотонина.

В литературе по эпилептологии представлены сведения о том, как АЭП способны провоцировать аффективные расстройства и изменять деятельность медиаторных систем мозга, вовлекаемых в этот процесс [6, 17]. Традиционные АЭП (барбитураты) обладают ГАМК-эргическими свойствами и оказывают негативное воздействие на настроение больных, особенно при длительном их приеме с развитием зависимости от этих лекарств у больных эпилепсией и другими расстройствами [17].

Одной из главных мишеней АЭП является система ГАМК. Именно с повышением активности главной тормозной медиаторной системы в головном мозге связывается антиэпилептический эффект этих препаратов. Вигабатрин, тиагабин, габапентин и топирамат повышают содержание ГАМК в головном мозге, а некоторые из них также проявляют нарушение круговорота серотонина. Многие АЭП применяются в психиатрии как стабилизаторы настроения в лечении аффективных расстройств. Однако ни один из этих ГАМК-ергических препаратов не нашел применения и не был одобрен для лечения расстройств настроения в психиатрии, в отличие от, например, карбамазепина или вальпроатов.

Из новых АЭП с побочным эффектом в виде депрессии является вигабатрин, ингибитор ГАМК-трансаминазы, значительно повышающий уровень ГАМК в головном мозге [20]. Тиагабин и топирамат оказывают похожее депрессогенное воздействие при их назначении больным эпилепсией, повышая уровень ГАМК в головном мозге [6, 21].

АЭП, механизм действия которых не связан с системой ГАМК (леветирацетам), также приводят к развитию суицидов у больных эпилепсией [9]. В этом важную роль играют два механизма их влияния при эпилепсии: повышение уровня тревоги у больных эпилепсией и феномен альтернативной психопатологии (депрессии, психозы), связанный с форсированной нормализацией ЭЭГ Г. Ландольта [9].

Таким образом, связь между АЭП и суицидальными попытками была обнаружена, прежде всего, в отношении ГАМК-ергических АЭП. К ним относятся фенобарбитал, габапентин, тиагабин, топирамат, вигабатрин, зонисамид.

D.A. Brent и соавт. [22] сообщили о высоком риске развития суицидов у больных, принимающих барбитураты в высоких дозах, или при наличии токсического влияния этих препаратов, отметили развитие депрессии при приеме фенобарбитала.

В исследовании половых различий развития суицидов [4] отметили отсутствие связи с суицидами у 105 больных эпилепсией при приеме общих суточных доз классических АЭП (фенитоин, примидон), тогда как ежедневный прием фенобарбитала приводил к суицидальным тенденциям и попыткам больных незави-

симо от пола. В отличие от фенобарбитала, ежедневный прием карбамазепина и вальпроата натрия не сочетался с суицидами, особенно у женщин.

Вигабатрин является ингибитором трансаминазы, его побочное действие проявляется развитием депрессии [23]. Вигабатрин через взаимодействия системы ГАМК и серотонина снижает активность обмена последнего, что приводит к появлению депрессии у больных [6]. Депрессия выявлена как побочный эффект при лечении этим препаратом у 12-20% больных по сравнению с плацебо (2,4-5,7% случаев) по данным исследований D.F. Levinson и O. Devinsky [24]. Но суицидальные попытки наблюдались не у всех пациентов с депрессией, получавших вигабатрин, а лишь у 0,4% больных, что значительно превышает количество суицидов у лиц, получавших плацебо (0,05% случаев). По результатам работ D.A. Brent и соавт. [22], при приеме фенобарбитала, по сравнению с карбамазепином, депрессии и суицидальные тенденции наблюдались значительно чаще. При приеме фенобарбитала депрессии возникали у 40%, суицидальные тенденции – у 47% больных. На фоне лечения карбамазепином эти нарушения регистрировались у 4% и 4% соответственно.

Тиагабин повышает содержание ГАМК в головном мозге благодаря снижению обратного захвата ГАМК пресинаптическими нейронами. В клинических исследованиях по сравнению с плацебо у больных, принимавших тиагабин, тревожность и депрессия возникала значительно чаще (тревожность выявлена в 12% случаев при приеме тиагабина по сравнению с 3% случаев при приеме плацебо, а депрессия – у 5% больных по сравнению с 1% плацебо). При этом тревога и депрессия возникали преимущественно в структуре психозов [17]. Хотя случаи передозировок с токсическим эффектом тиагабина описаны в литературе, связь этого препарата с суицидальным поведением неоднозначна, так как далеко не в каждом таком случае возникали проявления суицида.

Габапентин – соединение, ингибирующее распад ГАМК. Полного понимания, в связи с чем это происходит, пока не существует, хотя в ряде исследований показан агонизм препарата в отношении субтипа ГАМК_b-рецепторов [25, 26], повышение активности глутаматдекар-

боксилазы, участвующей в синтезе ГАМК, снижение активности ГАМК-трансаминазы, фермента, разрушающего ГАМК в синаптической щели, а также повышение выделения ГАМК из пресинаптических нейронов в синаптическую щель [27], и нарушение белкового транспорта ГАМК из цитоплазмы нейрона к клеточной мембране. Изучаются возможные механизмы влияния препарата на ГАМК в связи с воздействием на системы внесинаптических рецепторов. Исследования человека с помощью МРТ спектроскопии показали, что габапентин не только повышает содержание ГАМК в головном мозге у больных, но и у здоровых испытуемых. Препарат способствует нарушению обмен серотонина у людей по данным анализа содержания 5-ННAA в ликворе, что ведет к развитию депрессии.

Частота развития депрессии на фоне приема габапентина оценивается в 5%, но суицидальная активность возникает преимущественно у молодых пациентов [25] и не превышает 1% [9]. Габапентин преимущественно способствует усилению депрессивных проявлений симптомокомплекса интериктального дисфорического расстройства при эпилепсии и росту числа суицидов у этих больных.

Топирамат имеет различные механизмы действия. Появление депрессии в качестве побочного эффекта препарата связано с нарушением нейротрансмиссии возбуждательного медиатора головного мозга – глутамата, но не в отношении NMDA рецепторов, участвующих в эпилептогенезе, а в результате нарушения взаимодействия с каинатными рецепторами глутамата [21, 28]. Топирамат также является и ГАМК-ергическим соединением, оказывающим влияние на ГАМК-рецепторы, которые, как доказано, могут снижать активность серотониновой системы в нейронах шва мозга, в результате чего возникают депрессивные расстройства у больных.

М. Mula и соавт. [21], анализируя психопатологические побочные эффекты у больных, принимавших топирамат, обнаружили их у 23,9% пациентов, среди которых у 10,7% человек наблюдались аффективные расстройства, у 5,6% – агрессивное поведение, у 3,9% – другие поведенческие нарушения: гиперактивное поведение, гнев, агрессивность, тревога. Поведенческие нарушения развивались чаще всего у

детей, у больных с задержкой развития и при полипрагмазии. Авторами также отмечено, что психопатологические расстройства как побочные эффекты препарата чаще появлялись у больных, в роду у которых наблюдались психические расстройства, у лиц с височной эпилепсией и гиппокампальным склерозом, а также при назначении доз, превышающих рекомендуемые терапевтические, при ускоренной титрации доз топирамата и в условиях политерапии. Только у немногих пациентов с развитием депрессии отмечалось полное прекращение припадков, а депрессивные расстройства развивались в среднем через 60 дней от начала приема препарата. Топирамат является препаратом с повышенным риском развития суицидов (более 10%) у больных эпилепсией [9, 28, 31].

Эффект топирамата в отношении активности лобных областей мозга был изучен с помощью функциональной МРТ в сочетании с нейропсихологическим тестированием [19]. По сравнению с контрольной группой, у больных, получавших топирамат, было выявлено снижение активации левой передней области мозга на фоне общего снижения активности мозгового функционирования, что связано с повышением содержания ГАМК топираматом, зафиксированным при МРТ-спектроскопическом исследовании [19]. Когнитивные расстройства, расстройства настроения и возникновение суицидов при приеме топирамата связаны со снижением активности лобных отделов мозга.

Карбамазепин также крайне редко приводит к развитию депрессии, все эти случаи связаны с аггравирующим влиянием в отношении первично генерализованных судорожных припадков у взрослых с развитием постиктальных непродолжительных депрессий. Частота развития депрессивных расстройств и суицидальная активность была выявлена не более, чем у 1% из числа этих пациентов [9]. V.V. Kalinin [29] считает карбамазепин «антисуицидальным препаратом», и этот эффект прямо пропорционально параллельно росту суточной дозы данного АЭП.

Ламотриджин является препаратом стабилизатором настроения, полезен при нарушениях поведения у больных эпилепсией, а также при биполярном аффективном расстройстве, при затруднениях обучения, вспышках агрес-

сии с аутоагрессивным поведением [30]. Тем не менее, в инструкции по ламотридину указано предостережение о возможном возникновении суицидов у больных [10]. Суициды при приеме ламотридина могут быть связаны с повышением препаратом содержания ГАМК в головном мозге, хотя и в меньшей степени, чем топираматом или габапентином, что было установлено МРТ-спектроскопическим исследованием больных эпилепсией [19]. Суициды при назначении ламотридина возникают преимущественно при его сочетанном назначении с другими АЭП, влияющими на систему ГАМК, и связаны с усилением депрессивной симптоматики интериктального депрессивного расстройства при эпилепсии. Однако ламотридин считается АЭП с низким риском возникновения депрессии и суицидальной активности больных (менее 1%). Кроме того, отмечены антисуицидальные и антидепрессивные свойства ламотридина, используемые для лечения и профилактики депрессивных расстройств [8, 30].

Этосуксимид очень редко вызывает депрессию с суицидами, возникновение которых связано с развитием альтернативных депрессивных психозов по механизму феномена Ландольта с насильственной нормализацией ЭЭГ [28].

У леветирацетама реже встречаются психопатологические побочные эффекты по сравнению с топираматом. Однако побочные действия леветирацетама характеризуются развитием психопатологии в виде психозов с суицидальным поведением больных [9, 29, 30]. Леветирацетам не оказывает влияния на систему ГАМК или серотонина, не используется для лечения психических расстройств, а поведенческие эффекты препарата связаны с развитием феномена насильственной нормализации ЭЭГ со снижением частоты или полным прекращением эпилептических припадков. В развитии суицидов при приеме леветирацетама имеет значение такой побочный эффект препарата, как выраженное усиление тревоги и появление вследствие этого депрессии, у принимающих препарат больных, проявляющееся на средних и высоких дозах препарата. Тревожные и депрессивные расстройства развиваются у 10% взрослых и 25% детей, страдающих эпилепсией [30, 31]. Эти расстройства относятся к инте-

риктальному дисфорическому расстройству при эпилепсии [9, 29]. Частота развития тревожных и депрессивных расстройств с суицидами при приеме леветирацетама выше у больных с тревожными и депрессивными нарушениями до начала приема этого АЭП [8].

М. Mula и соавт. [9] на 517 больных эпилепсией показали, что при назначении леветирацетама только у 10,1% больных возникали побочные эффекты в виде психопатологических нарушений, из которых 2,4% составляли аффективные расстройства с развитием у 0,7% больных суицидальной настроенности, 1,2% психозы, 3,5% – агрессивное поведение, и 2,3% – эмоциональная нестабильность. Назначение ламотридина оказывало защитное действие от развития побочных эффектов леветирацетама [32, 33].

Вальпроаты являются АЭП с двумя медиаторными механизмами действия: ГАМК-ергическим и серотонинэргическим (повышают уровень серотонина в стриатуме и гиппокампе) [8]. Согласно данным М. Mula и J.W. Sander [9] вальпроаты имеют низкий риск развития суицидальной активности у больных эпилепсией (менее 1%). В.В. Калинин [4] считает вальпроаты препаратами с антисуицидальной активностью.

Лечение депрессивных расстройств, связанных с АЭП, предполагает коррекцию доз или отмену АЭП с выраженным депрессогенным эффектом при полипрагмазии, а также коррекцию лечебной схемы с введением антисуицидальных АЭП (ламотридина, карбамазепина или вальпроатов), проведение лечения антидепрессантами, а также психотерапии при развитии у больных психогенной депрессии [6, 31, 34].

Выводы:

1. АЭП имеют различные механизмы действия, и различные механизмы действия АЭП приводят к развитию суицидов.
2. Риск развития суицидов отличается при приеме различных АЭП.
3. Депрессогенными и суицидоопасными являются АЭП с ГАМК-ергическим механизмом действия.
4. Наиболее суицидоопасны фенобарбитал, виабатрин. Меньшую суицидогенную активность обнаруживают топирамат, габапентин, леветирацетам, а минимальной активностью в

отношении провокации суицидов при эпилепсии обладают карбамазепин, вальпроаты.

5. АЭП могут приводить к аггравации припадков и тем самым вызывать тревожно-депрессивные состояния как личностную реакцию на тяжелое течение болезни.

6. АЭП могут активизировать перииктальную депрессивную и психотическую патологию при эпилепсии, увеличивая частоту припадков, особенно генерализованных, сложных парциальных и атипичных абсансов.

7. АЭП могут активизировать интериктальные депрессивные дисфорические расстройства и увеличивать количество суицидов у больных эпилепсией.

8. АЭП могут активизировать коморбидную депрессивную психопатологию с развитием суицидов.

9. АЭП могут приводить к развитию альтернативных психотических расстройств как проявления феномена насильственной нормализации ЭЭГ по Г.Ландольту с появлением суицидов, обусловленных тревожной, депрессивной или галлюцинаторно-бредовой психопатологией.

10. АЭП могут провоцировать и усиливать собственными депрессогенными побочными эффектами тревожно-депрессивные психические расстройства при эпилепсии, относящиеся к симптомокомплексу интериктального депрессивного расстройства [1], и способствовать развитию суицидов у больных.

11. Назначение нескольких АЭП с влиянием на ГАМК систему мозга одновременно (полипрагмазия) даже в терапевтических дозах может приводить к развитию депрессивных расстройств и появлению суицидальной активности.

12. У больных эпилепсией с развитием депрессии и суицидальных тенденций вследствие терапии АЭП часто наблюдались депрессивные расстройства в прошлом, коморбидные аффективные нарушения в настоящее время, поведенческие расстройства в прошлом или в настоящее время, а также аффективная психопатология в роду, у ближайших родственников.

13. Лечение депрессивных расстройств, связанных с АЭП, предполагает коррекцию доз или отмену одного из АЭП при полипрагмазии, а также проведение лечения антидепрессантами [6].

Литература:

1. Blumer D. Epilepsy and suicide / In: Trimble M.R., Schmitz B. The neuropsychiatry of epilepsy. – Cambridge University Press. – Cambridge, 2004. – P. 107-116.
2. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Шатенштейн А.А. Эпилепсия и риск суицида (обзор литературы) // Русский журнал детской неврологии. – 2013. – Том VIII, вып. 2. – С. 23-40.
3. Юрьева Л.Н. Клиническая суицидология: Монография. – Днепропетровск: Пороги, 2006. – 342 с.
4. Калинин В.В., Полянский Д.А. Факторы риска развития суицидального поведения у больных эпилепсией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – Том 103, № 3. – С. 18-21.
5. Barraclough B. Suicide and epilepsy // In: Reynolds E.H., Trimble M.R. // Epilepsy and psychiatry. – Churchill Livingstone. – Edinburgh, 1981. – P. 72-76.
6. Trimble M.R. Antiepileptic drugs and suicide / In: Trimble M.R., Schmitz B. The neuropsychiatry of epilepsy. – Cambridge University Press. – Cambridge, 2011. – P. 143-154.

Транслитерация:

1. Blumer D. Epilepsy and suicide / In: Trimble M.R., Schmitz B. The neuropsychiatry of epilepsy. – Cambridge University Press. – Cambridge, 2004. – P. 107-116.
2. Pylaeva O.A., Muhin K.Ju., Shatenshtejn A.A. Jepilepsija i risk suicida (obzor literatury) // Russkij zhurnal detskoj nevrologii. – 2013. – Tom VIII, vyp. 2. – S. 23-40. (In Russ)
3. Jur'eva L.N. Klinicheskaja suicidologija: Monografija. – Dnepropetrovsk: Porogi, 2006. – 342 s. (In Russ)
4. Kalinin V.V., Poljanskij D.A. Faktory riska razvitija suicidal'nogo povedenija u bol'nyh jepilepsiej // Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. – 2003. – Tom 103, № 3. – S. 18-21. (In Russ)
5. Barraclough B. Suicide and epilepsy // In: Reynolds E.H., Trimble M.R. // Epilepsy and psychiatry. – Churchill Livingstone. – Edinburgh, 1981. – P. 72-76.
6. Trimble M.R. Antiepileptic drugs and suicide / In: Trimble M.R., Schmitz B. The neuropsychiatry of epilepsy. – Cambridge University Press. – Cambridge, 2011. – P. 143-154.

7. Barry J.J., Lembke A., Gisbert P.A., Gilliam F. Affective disorders in epilepsy. In: Ettinger A.B., Kanner A.M. Psychiatric issues in epilepsy. – Wolters Kluwer, 2007. – P. 219-220.
8. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Холин А.А. Риск суицидального поведения при эпилепсии. Роль антиэпилептической терапии (обзор литературы) // Вестник эпилептологии. – 2008. – № 1. – С. 18-27.
9. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy // Drug Safety. – 2007. – Vol. 30. – P. 555-567.
10. Hesdorffer D.C., Kanner A.M. The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs: fire and false alarm // Epilepsia. – 2009. – Vol. 50. – P. 978-986.
11. Potorno E., Bohn R.L., Wahl P.M. Anticonvulsant medication and risk of suicide, attempted or violent death // JAMA. – 2010. – Vol. 303. – P. 1401-1409.
12. Olesen J.D., Hansen P.R., Erdal J. et al. Antiepileptic drugs and risk of suicide: a nationwide study // Pharmacoepidemiology and drug safety. – 2010. – Vol. 19, № 5. – P. 518-524.
13. Barry J.J. The recognition and management of mood disorders as a comorbidity of epilepsy // Epilepsia. – 2003. – Vol. 44, suppl 4. – P. 30-40.
14. Petty F. GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis // Journal of affective disorders. – 1995. – Vol. 34. – P. 275-281.
15. Bowery N.G. Pharmacology of mammalian GABA_B receptors. In: Enna S.J., Bowery N.G. // The GABA receptors. – Humana Press, New Jersey. – 1997.
16. Trimble M.R. Anticonvulsant-induced psychiatric disorders // Drug Safety. – 1996. – Vol. 15. – P. 159-166.
17. Schmitz B. Effects of antiepileptic drugs on mood and behaviour // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47, Suppl 2. – P. 28-33.
18. Kanner A.M., Kozak A.M., Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? // Epilepsy Behav. – 2000. – Vol. 1. – P. 100-105.
19. Jansen J.F.A., Aldenkamp A.P., Marian Majoie H.J. Functional MRI reveals declined prefrontal cortex activation in patients with epilepsy on topiramate therapy // Epilepsy and behavior. – 2006. – Vol. 9. – P. 181-185.
20. Bell G.S., Mula M., Sander J.W. Suicidality in people taking antiepileptic drugs // CNS Drugs. – 2009. – Vol. 23. – P. 281-292.
21. Mula M., Trimble M.R., Lhatoo S.D., Sander J.W.A.S. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy // Epilepsia. – 2003. – Vol. 44. – P. 465-463.
22. Brent D.A., Crumrine P.K., Varma R.R. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy // Pediatrics. – 1987. – Vol. 80, № 6. – P. 909-917.
7. Barry J.J., Lembke A., Gisbert P.A., Gilliam F. Affective disorders in epilepsy. In: Ettinger A.B., Kanner A.M. Psychiatric issues in epilepsy. – Wolters Kluwer, 2007. – P. 219-220.
8. Pylaeva O.A., Voronkova K.V., Holin A.A. Risk suicidal'nogo povedenija pri jepilepsii. Rol' anti-jepilepticheskoj terapii (obzor literatury) // Vestnik jepileptologii. – 2008. – № 1. – S. 18-27. (In Russ)
9. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy // Drug Safety. – 2007. – Vol. 30. – P. 555-567.
10. Hesdorffer D.C., Kanner A.M. The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs: fire and false alarm // Epilepsia. – 2009. – Vol. 50. – P. 978-986.
11. Potorno E., Bohn R.L., Wahl P.M. Anticonvulsant medication and risk of suicide, attempted or violent death // JAMA. – 2010. – Vol. 303. – P. 1401-1409.
12. Olesen J.D., Hansen P.R., Erdal J. et al. Antiepileptic drugs and risk of suicide: a nationwide study // Pharmacoepidemiology and drug safety. – 2010. – Vol. 19, № 5. – P. 518-524.
13. Barry J.J. The recognition and management of mood disorders as a comorbidity of epilepsy // Epilepsia. – 2003. – Vol. 44, suppl 4. – P. 30-40.
14. Petty F. GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis // Journal of affective disorders. – 1995. – Vol. 34. – P. 275-281.
15. Bowery N.G. Pharmacology of mammalian GABA_B receptors. In: Enna S.J., Bowery N.G. // The GABA receptors. – Humana Press, New Jersey. – 1997.
16. Trimble M.R. Anticonvulsant-induced psychiatric disorders // Drug Safety. – 1996. – Vol. 15. – P. 159-166.
17. Schmitz B. Effects of antiepileptic drugs on mood and behaviour // Epilepsia. – 2006. – Vol. 47, Suppl 2. – P. 28-33.
18. Kanner A.M., Kozak A.M., Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? // Epilepsy Behav. – 2000. – Vol. 1. – P. 100-105.
19. Jansen J.F.A., Aldenkamp A.P., Marian Majoie H.J. Functional MRI reveals declined prefrontal cortex activation in patients with epilepsy on topiramate therapy // Epilepsy and behavior. – 2006. – Vol. 9. – P. 181-185.
20. Bell G.S., Mula M., Sander J.W. Suicidality in people taking antiepileptic drugs // CNS Drugs. – 2009. – Vol. 23. – P. 281-292.
21. Mula M., Trimble M.R., Lhatoo S.D., Sander J.W.A.S. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy // Epilepsia. – 2003. – Vol. 44. – P. 465-463.
22. Brent D.A., Crumrine P.K., Varma R.R. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy // Pediatrics. – 1987. – Vol. 80, № 6. – P. 909-917.

23. Ring H.A., Crellin R., Kriker S., Reynolds E.H. Vigabatrin and depression // Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry. – 1993. – Vol. 56, № 8. – P. 925-928.
24. Levinson D.F., Devinsky O. Psychiatric adverse events during vigabatrin therapy // Neurology. – 1999. – Vol. 53, № 7. – P. 1503-1511.
25. Cugley A.L., Awartz B.E. Gabapentine-associated mood changes // Epilepsia. – 1995. – Vol. 36 (Suppl. 4). – P. 53-61.
26. Gotz T.J., Fuerstein A., Lais A., Meyer D. Effects of gabapentin on release of GABA from slices of rat neostriatum // Arzneim Forschung. – Vol. 43. – P. 636-638.
27. Mann J.J., Malone K.M. Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed in-patients // Biological psychiatry. – 1997. – Vol. 41. – P. 162-171.
28. Arana A., Wentworth C.E., Ayuso-Mateos J.I., Arellano F.M. Suicidal-related events in patients treated with antiepileptic drugs // The New England journal of medicine. – 2010. – Vol. 363. – P. 542-551.
29. Mula M., Trimble M.R., Yuen A. Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy // Neurology. – 2003. – Vol. 61. – P. 704-706.
30. Born C., Dittmann S., Post R.M., Grunze h. Newer prophylactic agents for bipolar disorder and their influence on suicidality // Arch suicide Res. – 2005. – Vol. 9, № 3. – P. 301-306.
31. Andersohn F., Schade R., Willich S.N., Gabre E. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm of suicidal behavior // Neurology. – 2010. – Vol. 75. – P. 335-340.
32. Kalinin V.V., Polyanski D.A. Gender and suicidality prediction in epilepsy // Epilepsy and behavior. – 2005. – Vol. 7. – P. 657-663.
33. Mula M., Sander J.W. Suicidal ideation in epilepsy and levetiracetam therapy // Epilepsy and behavior. – 2007. – Vol. 11. – P. 130-132.
34. Lopez-Gomez M., Ramirez-Bermudez J., Campillo C. Primidone is associated with interictal depression in patients with epilepsy // Epilepsy Behav. – 2005. – Vol. 6, № 3. – P. 413-416.

SUICIDAL ACTIVITY OF PATIENTS WITH EPILEPSY IN THE TREATMENT OF ANTI-EPILEPTIC DRUGS

S.G. Nosov, L.N. Yuryeva

Dnepropetrovsk medical Academy, Dnepropetrovsk, Ukraine

The article is a brief review of the literature on suicide in patients with epilepsy taking with the therapeutic effect of various anti-epileptic drugs (AEDs). Noted indirect effects of AEDs on the development of suicide in epilepsy. Suicidal tendencies occur when the development and strengthening of the jet trilogy on the frequency of seizures, the activation of other manifestations of the disease, with depression, psychosis in patients with epilepsy under the influence of AEDs. The most actively suicidal mood in patients with epilepsy called phenobarbital, vigabatrin, less active topiramate, gabapentin, levetiracetam, and the minimum activity against the provocations of suicide in epilepsy have carbamazepine, valproate. Knowledge suicidogenic activity of AEDs makes it possible to adequately predict the likely development of suicide in patients with epilepsy.

Keywords: suicide, epilepsy, antiepileptic drugs.