

ПОЧЕМУ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ЯВЛЯЮТСЯ ТИМОСТАБИЛИЗАТОРАМИ (ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ)

В.Л. Козловский

Санкт-Петербургский научно-исследовательский
психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Тимостабилизаторы – один из наиболее «загадочных» классов психотропных препаратов, применяющихся в современной психиатрии по самым широким показаниям [15]. За исключением препаратов лития, остальные представители этой группы относятся к противоэpileптическим средствам (антиконвульсантам).

Механизм действия антиконвульсантов традиционно рассматривается с позиций влияния на эpileптогенез и на первое место в механизме их действия

ставят способность изменять трансмембранный перенос анионов и катионов (табл. 1), приводящий к снижению электрической активности клеток/популяций [19, 20].

Потенциал-зависимые (электроуправляемые) натриевые каналы обеспечивают первичную деполяризацию клеточной мембраны нейрона (формируя потенциал действия) при достижении критического порога общей деполяризации. Кальциевые каналы [2] имеют отношение к деполяризации и активации

Таблица 1

Механизмы действия противоэpileптических препаратов на ионные каналы и ГАМК/глутаматергическую передачу

Генерация	Препараты	Потенциал-зависимые Na каналы	Потенциал-зависимые Ca каналы	Усиление ГАМК передачи	Снижение ГЛУ передачи (подтип рецепторов)	Другие механизмы*
I	Барбитураты	-	?	++	+	+
	Дифенин	++	?	?	?	+
	Сукцинимиды	-	++(Г)	-	-	?
	Бензодиазепины	-	-	++	-	-
	Карбамазепин	++	+(L)	?	+(NMDA)	+
	Вальпроаты	?	+(T)	+	+(NMDA)	++
II	Вигабатрин	-	-	++	-	-
	Зонисамид	++	++(N,P,T)	+	?	+
	Ламотриджин	++	++(N,P/Q,R,T)	+	++(NMDA,AMPA)	+
	Фелбамат	++	+(L)	+	++(NMDA)	+
	Габапентин	-	+(N,P,Q)	?	-	?
	Топирамат	++	+(L)	++	++(AMPA)	+
	Тиагабин	-	-	++	-	-
	Окскарбазепин	++	+(N,P/Q)	?	+(NMDA)	+
	Леветирацетам	-	+(N)	?	?	++
	Стирипентол	-	-	++	-	-
	Прегабалин	-	++(N,P/Q)	-	-	-
III	Руфинамид	++	-	-	?	-
	Лакосамид	++	-	-	-	+
	Ретигабин	-	-	?	-	++
	Эсликарбазепина ацетат	++	-	-	-	-

Примечания (по [19] с дополнениями): ++ – вторичное действие; ++ – первичное действие; ? – противоречивые данные; * – включая модуляцию везикулярного транспорта, ингибирование карбоангидразы, открытие калиевых каналов, взаимодействие с хлорными каналами.

различных биохимических процессов при увеличении внутриклеточной концентрации катиона: L тип располагаются в нейронах ЦНС, миокарде, они связаны с g-белками (активируются при высокой степени деполяризации мембраны); N-тип по структуре близок к L-типу, вероятно участвуют в высвобождении медиаторов; T-тип регулируют пейсмеккерную активность нейронов; P и Q типы часто объединяют как P/Q каналы; в мембранах аксонов их почти нет, в дендритах, соме нейронов и пресинаптических окончаниях много. В мембране пресинапсов наиболее часто определяются N, P и Q типы кальциевых электроуправляемых каналов.

Рассмотрение клинического действия антиконвульсантов может в известной мере отражать их способность к упорядочиванию/организации активности отдельных нейрональных сетей, в составе которых функционируют гиперактивные клетки (сопряженная осцилляторная деятельность/координация). Активность таких сетей определяет тонус психической активности [6].

Нейрофизиологические механизмы деятельности мозга связаны с электрической активностью отдельных групп нейронов, объединенных в функциональные сети, при этом можно полагать, что любые изменения психической активности обусловлены взаимодействием нейронов в таких нейрональных группах. Несмотря на то, что возбужденные нейроны объединяются в специфические модули, характер взаимодействия нейрональных сетей внутри этих модулей может различаться в зависимости от актуального физиологического состояния. Часть нейрональных сетей будет находиться в состоянии возбуждения, определяя специфический физиологический ответ, но в противовес этой системе возбуждения активно будет функционировать тормозная сеть клеток, предупреждающая распространение разрядов за пределы функционального модуля, не допуская развития генерализованного возбуждения всего мозга. Тем не менее, существование в мозге структур с низким порогом возбудимости (миндалевидный комплекс и гиппокампальная извилина – эмоциогенные зоны) предполагает то, что практически любой возбуждающий афферентный вход будет приводить к активации этих образований мозга, что должно сопровождаться возбуждением ранее интактных образований мозга, вторично получающих афферентацию уже от этих структур [9]. Возможно, с этим связаны дизрегуляторные эффекты антиконвульсантов, вызывающие иногда провокацию гипервозбудимости в нейрональных сетях [10].

С другой стороны, в мозге имеются структуры, выполняющие прямо противоположные функции, осуществляющие тормозящие влияния и обладающие крайне высоким порогом возбудимости. К таким образованиям можно отнести мозжечок и стриопаллидарную систему. Включение этих

структур, возможно, определяет координационную эффективность работы ЦНС в развитии специфических функций при функциональном взаимодействии отдельных сетей.

Наряду с глобальными системами (возбуждения и торможения) в ЦНС выявлены нейрональные сети нейронов с внутренней пейсмеккерной активностью. К таким сетям можно отнести все те системы, которые обеспечивают поддержание центрального тонуса и витальных функций (дыхательный, сосудодвигательный центр, координаторы ритмической циркадианности и т.п.). Безусловно, наличие пейсмеккерных стимуляторов должно быть ограничено нейронами, осуществляющими тормозящий контроль.

В этой связи, вполне уместно напомнить, что в ЦНС существуют генетически детерминированные нейрональные сети, имеющие свой тонус биологической активности для поддержания состояния высших функций. Из длинноаксонных нейронов, включенных в генетически детерминированные сети, это, прежде всего те, которые определяют активность и поддержание тонуса моноаминовых процессов, которые по аналогии с витальными пейсмеккерами можно охарактеризовать как системы ментального тонуса. Подобная аналогия базируется на 50-летней истории психофармакологии. Любые средства, обладающие психотропной активностью, прежде всего, изменяют тонус синаптической передачи моноаминергических систем, что влечет за собой и соответствующие изменения психической активности. Любые вмешательства в активность этих систем всегда проявляются изменением состояния высших психических функций. Учитывая сказанное, можно полагать, что множество передатчиков второго ранга (нейромодуляторы) способны оказывать только модулирующее действие на систему моноаминов, «чуть» сдвигая тонус активности отдельных нейрональных сетей, но в целом не нарушая видоспецифическую организацию работы мозга (генетически детерминированную в онто- и филогенезе *homo sapiens*). Морфофункциональная организация активности этих систем достаточно хорошо известна. Отличительной особенностью для них является то, что в афферентных проекциях механизм иннервации устроен таким образом, что активация чувствительных нейронов происходит одновременно и сразу в большом объеме мозговой ткани, когда при выделении передатчика за счет феномена *spillover* задействуются большие группы нейронов (что называют включением объемной передачи).

Таким образом, мощное представительство моноаминергических проекций в коре мозга указывает на то, что этими системами иннервируется до 40 процентов нейронов, что генетически определяет приоритетные пути передачи информации. Роль вставочных нейронов в чувствительных проекциях несет по всей вероятности модулирующую функцию

перераспределения поступающих сигналов внутри иннервируемой зоны.

Итак, учитывая особенности функционального механизма организации возбуждения в проекционных зонах систем моноаминергической передачи (функциональных пейсмеккеров) и объемную иннервацию в эфферентных проекциях, роль этих систем в организации высших функций мозга переоценить трудно.

Возвращаясь к тимостабилизаторам с их способностью подавления электрической активности нейронов и ограничения проведения нервных импульсов, можно полагать, что их эффект в данном конкретном случае можно рассматривать как действие, проявляющееся лишь там, где возбуждение нейронов наиболее значимо в данный момент времени. Процессы возбуждения, как известно, тесно связаны с развитием и формированием тормозных механизмов и в этой связи можно полагать, что вторично возбужденные нейроны тормозных сетей также могут рассматриваться в качестве мишеней действия препаратов, обладающих антиконвульсивной активностью. Естественно, что тормозящий контроль со стороны тормозных нейронов является производным первичного возбуждения, поскольку в малых нейрональных сетях тормозные интернейроны активируются вследствие мощной афферентной импульсации со стороны первично возбужденных клеток.

При этом, можно предполагать, что влияние антиконвульсантов на нормальные механизмы генетически детерминированной физиологической активности, в известной мере, будет минимальным, подавляется активность вторично гиперактивированных нейронов.

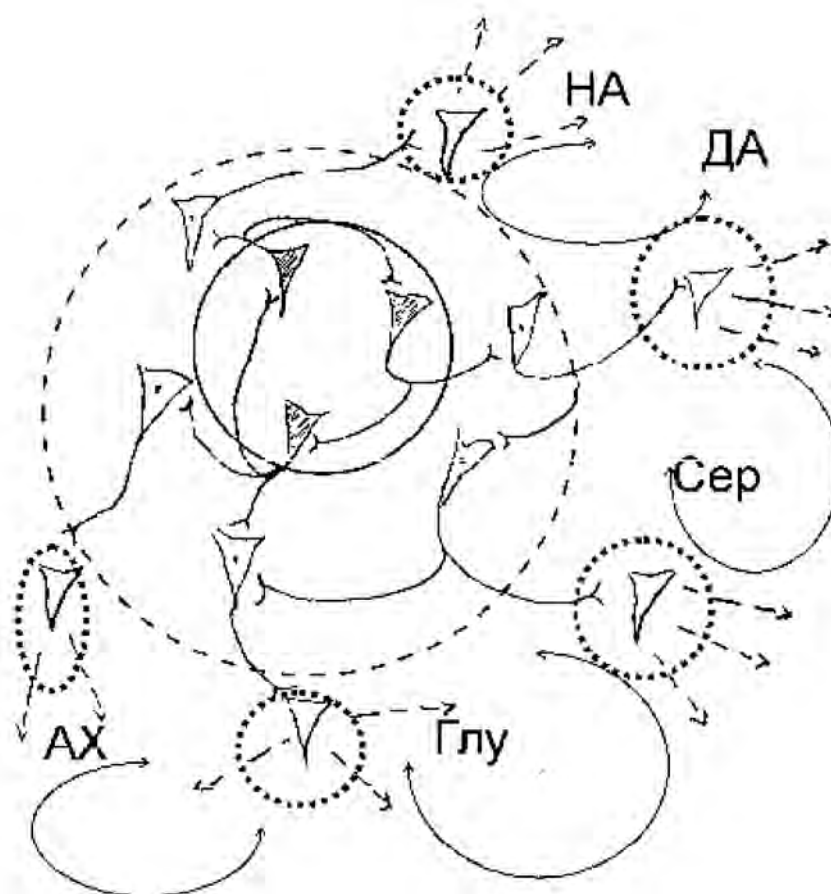
Однако следует заметить, что при генетическом дефекте нейрональная сеть, несущая патологическую составляющую, включается в системную физиологическую активность мозга (то есть выступает в составе нормально функционирующих сетей мозга). И тогда действие тимостабилизаторов существенно не затронет её функций, а в большей степени может проявиться в отношении нейрональных систем, активированных компенсаторно, если они сложились в ходе патогенеза *de novo*. В некотором смысле, с таких позиций тимостабилизаторы можно рассматривать в качестве функциональных антагонистов средств диссоциативного ряда (психодизлептиков), которые вызывают прямо противоположные эффекты путем функционального разобщения работающих нейрональных сетей.

Рассматривая с подобных позиций фармакологическое действие антиконвульсантов, а также предикцию их эффективности, можно полагать, что активность препаратов будет максимально выражена в той ситуации, когда процесс функционального формирования патологической системы заболевания находится в самой ранней фазе развития,

то есть в мозге происходят активные пластические процессы реструктуризации нейрональных сетей, еще не фиксированных «патологической энграммой» [1]. В противном случае, в фазе сформированного болезненного состояния препараты могут способствовать его стабилизации и тогда в большей степени подавляться будут уже системы компенсации. Вероятно, в соответствии с предположением, отчетливая генетическая предрасположенность будет являться фактором низкой предиктивной активности препаратов.

К сожалению, в виду наличия огромного количества клеток, участвующих в организации этих физиологических процессов, их практически невозможно разделить на те, которые несут специфическую функцию активации и те, что осуществляют тормозящий контроль (те и другие пребывают в состоянии возбуждения). В известной мере, учитывая модульную организацию физиологической активности, дифференциация нейрональных сетей с электрофизиологических позиций (на возбуждающие и тормозящие) в условиях текущей пластичности мозга представляется трудно решаемой проблемой. Возможности реструктуризации «износившихся» нейрональных сетей новыми модулями функциональной активности создают мощнейшую по своей регуляции самозащищенную систему сохранения нормальной физиологической деятельности. В этой связи можно полагать, что психическая патология является отражением последствий генетического дефекта, который в условиях высокой пластичности мозга, до определенного момента компенсирован включением параллельных и последовательных сетей нейронов, пытающихся сохранить *status quo*. Можно полагать, что любые патологические изменения в работе мозга влекут за собой реструктуризацию нейрональных сетей и часть из них контролирует ограничение распространения возбуждения из очагов повышенной патологической активности [3]. Сохранность тормозных процессов в таком понимании выступает как основная витальная функция защиты организма в целом.

Как отмечено, механизм действия антиконвульсантов/тимостабилизаторов, адресованный к подавлению электрической активности нейронов, обусловлен влиянием на электрогенные системы клеток, но эффективность препаратов окажется тем выше, чем сильнее будет выражена их способность подавлять приходящее афферентное возбуждение. Поэтому препараты, способные потенцировать тормозные процессы, усиливая действие ГАМК и подавляя ВАК-ергическую передачу, будут эффективнее (производные бензодиазепинов и барбитуровой кислоты), чем препараты, влияющие исключительно на механизмы электрогенеза. Но, если действие препаратов ограничивается исключительно влиянием на синаптическую передачу, терапевтический эффект от их применения может оказаться



Принципиальная схема очага функционального патологического возбуждения

Примечания: первичные гиперактивные нейроны (серые клетки в сплошном круге), взаимодействуют с другими нейронами, располагающимися в максимальной близости к ним, соподчиненные нейроны малой нейрональной сети (представлены в штрихованном круге) все вместе формируют локальную сеть первичного возбуждения. Этот очаг приводит к увеличению числа синхронно разряжающихся клеток в небольшой популяции (патологическая нейрональная сеть I ранга, в рамках штрихованного круга сформированный очаг функционального возбуждения, включающий по аналогии с эпилептогенным очагом три вида клеток: «генетически детерминированные» возбуждающие нейроны, функционально соподчиненные клетки (на рис. не показаны нормально функционирующие клетки, в том числе и тормозные интернейроны, обеспечивающие «охранительное» торможение и локализирующие прорыв возбуждения). Увеличение количества со-подчиненных по физиологической активности нейронов прямо коррелирует с «мощностью» возбуждения и расширением сферы патологической бомбардировки разрядами других зон мозга (патологическая афферентация II ранга – на рисунке представлены в виде отдельных нейронов за пределами возбужденной области (в пределах штрихованного круга), получающих афферентный возбуждающий вход из первичной зоны возбуждения за счет облегчения проведения патологических разрядов в зоны эфферентных окончаний [11]. Чем больше затрагивается патологическим процессом нейронов [5], тем выше суммарная возбудимость (на любой нейрон мозга будет приходиться больше возбуждающих синаптических входов, чем тормозящих), тем выше риск патологической генерализации и развития общего возбуждения вплоть до формирования судорожного припадка [4] (патологическая афферентация III ранга, на периферии рис. – множественные штрихованные круги. Таким образом, патологическая импульсация из первичного очага повышенной возбудимости вызывает стимуляцию эффекторных систем, имеющих НА-, ДА-, Глут-, Сер-, АХ-ергические и др. нейроны, которые в свою очередь способны вовлекать в развитие патологической системы следующие области ЦНС с разной нейрохимической организацией (афферентация IV ранга). Сплошные стрелки-дуги отражают возможные межцентральные взаимодействия между нейрохимической передачей в популяциях нейронов [5]. Полиморфность последних может объясняться преимущественным поражением конкретных медиаторных систем в разных областях мозга, имеющих наибольшую чувствительность к повреждающему воздействию и определяет клиническую картину заболевания.

явно недостаточным, поскольку понижается лишь входящее афферентное возбуждение и нет влияния на активность самой популяции гиперактивных нейронов (бензодиазепины, сульфат магния, барбитураты).

Обсуждая эффекты влияния тимостабилизаторов на метаболизм медиаторов, можно предполагать, что их действие отличается значительной вариативностью, и общепризнанных эффектов подобной активности нет. Это обусловлено тем, что в зависимости от региона афферентации, подавление активности эргических нейронов будет сопровождаться изменением функциональной активности медиаторных

процессов только в этой зоне афферентных проекций. Гетерогенность медиаторных изменений связана с изменением активности эргических нейронов, иннервирующих соответствующий регион мозга, и нейрохимические изменения, регистрируемые в зоне проекции, зависят также от межмедиаторных взаимодействий и модуляций активности вторичных нейрональных сетей в конкретном месте. Если зоны иннервации достаточно объемны (как, например, для моноаминергических систем), то эффекты препаратов могут определять работу мозга в целом при том условии, что активность эргических нейронов слишком высока (рисунок).

Таким образом, фармакодинамический контроль возбудимости нейронов сводится к уменьшению возбудимости преимущественно гиперактивных нейронов. Поскольку ключевым этапом деполяризации мембраны является перераспределение ионов между внутри- и внеклеточным пространством, согласно классическим вариантам фармакологического воздействия антиконвульсантов, перспективными будут средства мембранотропного действия, а также усиливающие действие ГАМК и тормозящие ВАК-ергические процессы.

Антиконвульсанты, изменяющие ионный транспорт за счет химиопосредованных механизмов (медиаторотропные средства – бензодиазепины, барбитураты, антагонисты ВАК-ергических систем), первично в большей степени способны влиять на этапы патогенеза, связанные с иррадиацией патологического возбуждения. При высоком уровне функциональной активности системы, на которую приходится действие препарата (в малых нейрональных сетях), их эффект направлен не столько на снижение мощности очагов возбуждения, сколько на изменение активности сопряженных сетей II, III и т.д. порядка. Подавление первичной повышенной активности минимально, не отчетлив и эффект стабилизации психических функций (только угнетение), поэтому можно говорить лишь о развитии гипноседативных эффектов. Не все антиконвульсанты относятся к тимостабилизаторам: именно производные бензодиазепинов и барбитуровой кислоты не рассматриваются в качестве таковых, также как и некоторые из современных препаратов (табл. 2).

Как известно, одним из важнейших этапов патогенеза эпилепсии является развитие нейродегенеративных поражений [7]. Локализация подобных

изменений во многом связана с чувствительностью афферентных зон, куда поступают эпилептиформные разряды. Известно, что практически любое избыточное возбуждение связано с развитием нейродегенерации клеток (нарушение откачки внутриклеточного натрия ведет к отеку клетки, а при слабости АТФазной активности – к её полной гибели, без активации процессов апоптоза). Кроме этого механизма, важнейшую патогенетическую роль отводят системе ВАК, как пусковому механизму развития нейродегенеративных процессов апоптозного характера. Препараты, ограничивающие физиологическое действие этой системы (прямые и непрямые антагонисты ВАК – барбитураты, ламотриджин) в той или иной мере способны оказывать нейропротективный эффект [12].

Поскольку представительство моноаминергической передачи в ЦНС весьма велико, то можно полагать, что повышена и чувствительность этих систем к повреждающему воздействию. При инициации этих процессов вероятно диссоциация и реструктуризация взаимодействий между отдельными системами («болезни» и компенсации) [21]. Рассматривая антиконвульсанты, как средства, способные выступать в роли координаторов нейрофункциональных взаимодействий, стабилизирующих/нормализующих межцентральные взаимодействия между нейрохимическими системами, их применение, как сказано выше, в фазе текущих перестроек будет нецелесообразным.

Немаловажный аспект клинического применения антиконвульсантов связан с безопасностью их использования. Безусловно, нежелательные эффекты рассматриваемых средств можно условно поделить на две группы, причем «общие» побочные эффекты

Таблица 2

Спектр клинической эффективности антиконвульсантов при разных формах эпилепсии и аффективной патологии

Форма	Парциальная эпилепсия		Идиопатическая генерализованная эпилепсия		
	Парциальные приступы	Вторично генерализованные	Абсансы	Миоклонии	Генерализованные тонико-клонические
Фенобарбитал	+	+	-/↑	-/↑	+
Фенитоин	+	+	-/↑	-/↑	+
Этосуксимид	-	-	+	-	-/↑
Ламотриджин*	+	+	+	+/↑	+
Габапентин	+	+	-/↑	-/↑	+/?
Оскарбазепин*	+	+	-/↑	-/↑	+
Топирамаг*	+	+	?	+	+
Леветирацетам	+	+	-	+	+
Прегабалин	+	+	-/↑/?	-/↑/?	+/?
Зонисамид	+	+	+/?	+	+
Лакосамид	+	+	-	-	+/?
Карбамазепин*	+	+	-/↑	-/↑	+
Вальпроаты*	+	+	+	+	+
Фелбамат			Леннокс-Гасто		
Тиагабин	+				
Вигабатрин				Веста	
Стирипентол				Драве	
Руфинамид			Леннокс-Гасто		

Примечания представлены с дополнениями по [8,18]: + – эффективен; - – не эффективен; ↑провокация; ? – ожидаемый, не доказанный в клинических исследованиях; * – применяются в качестве нормотимиков/тимостабилизаторов.

всех противоэпилептических препаратов оказываются схожи. Фактически речь идет о тяжелых реакциях, связанных с влиянием на делящиеся клетки (патология крови, беременности, ЖКТ, эпидермиса и т.п.) и побочные эффекты, обусловленные преимущественным действием препарата (если таковой есть) на мишени медиаторных звеньев. В последнем случае «специфичность» побочных эффектов определяется нарушением функциональной активности этой системы и вызываемым вследствие этого поражением высших функций ЦНС. Особое отношение это имеет к производным бензодиазепа [13] и барбитуровой кислоты (спектр действия тормозящего эффекта у последних выше, поскольку кроме ГАМК-потенцирующего действия, они обладают способностью блокады некоторых подтипов рецепторов ВАР), которые могут инициировать когнитивный дефицит [16, 17].

Таким образом, провести фармакодинамическое разделение между группами тимостабилизаторов и средствами, обладающими противоэпилептической активностью, не представляется возможным. Единственным критерием, который условно может выделить антиконвульсанты – прямое синаптотропное действие (изменение катионно-анионного транспорта через взаимодействие со специфическими химиоуправляемыми рецепторами). Создается впечатление, что подобные средства практически не обладают тимостабилизирующим действием (барбитураты, производные бензодиазепа – возможно, первичный (гипноседативный) эффект перекрывает тимостабилизирующее действие). Нельзя также не обра-

тить внимание и на то, что большинство истинных тимостабилизаторов действуют и на ионные каналы кардиомиоцитов (вероятно и других клеток), обладая определенными анти-/аритмогенными свойствами. Также вызывает определенный интерес и то, что побочные эффекты антиконвульсантов сильно напоминают таковые препаратов, меняющих метаболические процессы в клетках (цитостатики). Следует подчеркнуть в этом смысле, что они стоят ближе к препаратам лития, чем к средствам с прямым синаптотропным действием.

Можно полагать, что группа истинных тимостабилизаторов – это прежде всего средства, способные изменять метаболизм нейронов, минимально действуя на первичные медиаторные процессы. При этом отсутствие избирательности действия подтверждается и в том, что эти препараты весьма эффективны при терапии нейропатического болевого синдрома [14], а также тех состояний, в структуре которых выражен патогенетический механизм формирования очага детерминантной гиперактивности (некоторые нозологические формы тревожной патологии). С одной стороны, столь широкое универсальное фармакодинамическое действие в известной мере определяет и крайне широкие показания к назначению тимостабилизаторов, но с другой, создает и определенные ограничения, связанные с этапами патогенетического развития болезни, которые исключают применение препаратов для стабилизации аффекта в острой фазе заболевания, протекающего вне рамок БАР и в фазе стабилизации ремиссии на нестабильном фоне течения болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бехтерева Н.П., Камбарова Д.К., Поздеев В.К. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга человека. М., Медицина, 1978. 240 с.
2. Мельников К.Н. Разнообразие и свойства кальциевых каналов возбудимых мембран // Психофармакология и биологическая наркология. 2006. Т. 6, № 1–2. С. 1139–1155.
3. Новикова Л.А. Электроэнцефалография и ее использование для изучения функционального состояния мозга // Естественные основы психологии / Под ред. А.А. Смирнова, А.Р. Лурия, В.Д. Небылицына. М.: Педагогика, 1978. С. 155–177.
4. Avoli M., Oliver A. Electrophysiological properties and synaptic responses in the deep layers of the human epileptogenic neocortex in vitro // J. Neurophysiol. 1989. Vol. 61. P. 589–606.77
5. Blumenfeld H. From molecules to networks: cortical/subcortical interactions in the pathophysiology of idiopathic generalized epilepsy // Epilepsia. 2003. Vol. 44, Suppl. 2. P. 7–15.
6. Buzsáki G., Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks // Science. 2004. N 304. P. 1926–1929.
7. O'Dell C.M., Arabinda D., Wallace G.V., Ray S.K., Banik N.L. Understanding the basic mechanisms underlying seizures in medial temporal lobe epilepsy and possible therapeutic targets: A review // J. Neurosci. Res. 2012. Vol. 90. P. 913–924.
8. Diane L.-C. Antiepileptiques de nouvelle generation, l'imperatif tolerance // Actpha. 2008. 475. Vol. 47:17–21.
9. Dichter M. A. Emerging concepts in the pathogenesis of epilepsy and epileptogenesis // Arch. Neurol. 2009. Vol. 66, N 4. P. 443–447.
10. Evan A.T., Petrou S. Network-specific mechanisms may explain the paradoxical effects of carbamazepine and phenytoin // Epilepsia. 2013. Vol. 54, N 7. P. 1195–1202.
11. Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) // Epilepsia. 2005. Vol. 46. P. 470–472.
12. Flamm E.S., Demopoulos H.B., Seligman H.L., Ransohoff J. Possible molecular mechanisms of barbiturate-mediated protection in regional cerebral ischemia // Acta Neurol. Scand. 1977. Vol. 64, N 5–6. P. 150–151.
13. Hindmarch J., Ott H. Benzodiazepine receptor ligands, memory and information processing. Berlin etc: Springer, 1988. 317 p.
14. Ivo W., Tremont-Lukats A., Megeff C., Backonja M.-M. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes mechanisms of action and place in therapy // Drugs. 2000. Vol. 60, N 5. P. 1029–1052.
15. Johannessen C.L. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders. Relations between mechanisms of action and clinical efficacy // CNS Drugs. 2008. Vol. 22, N 1. P. 27–47.
16. Kamiya Y., Andoh T., Furuya R., Hattori S., Watanabe I., Sasaki T., Ito H., Okumura F. Comparison of the effects of convulsant and depressant barbiturate stereoisomers on AMPA-type glutamate receptors // Anesthesiology. 1999. Vol. 90, N 6. P. 1704–1713.
17. Meldrum B.S. Neurology and Neurobiology. 1988. Vol. 46. P. 195–202.
18. Navarro V. Médicaments anti-épileptiques // Presse Med. 2011. Vol. 40. P. 271–278.
19. Perucca P., Mula M. Antiepileptic drug effects on mood and behavior: Molecular targets // Epilepsy & Behavior. 2013. Vol. 26. P. 440–449.
20. Sankar R., Holnies G.L. Mechanisms of action for the commonly used antiepileptic drugs: Relevance to antiepileptic drug-associated neurobehavioral adverse effects // J. Child Neurol. 2004. Vol. 19, Suppl. 1. P. S6–S14.
21. Roger D.T., Whittington M.A., Buhl E.H. et al. A possible role for gap junctions in generation of very fast EEG oscillations preceding the onset of, and perhaps initiating, seizures // Epilepsia. 2001. Vol. 42, N 2. P. 153–170.

ПОЧЕМУ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ЯВЛЯЮТСЯ ТИМОСТАБИЛИЗАТОРАМИ (ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ)

В.Л. Козловский

С момента появления карбамазепина в конце 70-х годов XX века и регистрации у него «анальгетического» и психотропного эффектов началась эпоха экспансии противоэпилептических препаратов в практику лечения пациентов с психическими расстройствами, сначала при эпилепсии с сочетанными психическими нарушениями, а затем в качестве адьювантных средств при другой психической патологии. Пиком расширения показаний для антиконвульсантов стало использование их в качестве средств базовой терапии при биполярном аффективном расстройстве, а также как препаратов, назначаемых для преодоления терапевтической резистентности практически при любых формах психиче-

ских нарушений. В то же время, отсутствуют гипотезы, объясняющие механизм психотропного действия антиконвульсантов, что ограничивает возможности их адекватного применения в психиатрической практике.

В работе, на основе нейрофизиологических эффектов, связанных с влиянием препаратов на функциональные способности к генерации потенциалов нейронами и модуляцией функционирования нейрональных сетей в норме и при психических расстройствах, обосновывается механизм психотропного эффекта антиконвульсантов.

Ключевые слова: антиконвульсанты/тимостабилизаторы, нейроны, нейрональные сети, психотропная активность.

WHY ARE ANTICONVULSANTS THYMOSTABILIZERS (PSYCHOPHARMACOLOGY OF ANTIEPILEPTIC MEDICATIONS)

V.L. Kozlovsky

Since appearance in the end of 70s carbamazepine and recognition of its 'analgesic' and psychotropic effects, the anticonvulsants started their expansion into pharmacological treatment of patients with psychiatric disorders, first in cases of epilepsy with accompanying mental disturbances and later as an adjunct therapy in other mental disorders. The most striking examples of expansion became prescription of anticonvulsants as a basic medication for bipolar affective disorder and as an addition to initial medication in order to cope with therapeutic resistance in various mental

disorders. So far, there are no hypotheses that would explain the mechanism of their action and it could restrict their adequate use in psychiatric practice.

This article is an attempt to explain the mechanism of psychotropic effect of anticonvulsants by neurophysiologic effects influencing the functional capacity of neurons to generate signals and modulating the functioning neural networks in norm and in mental disorders.

Key words: anticonvulsants / thymostabilizers, neurons, neural networks, psychotropic effect.

Козловский Владимир Леонидович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения клинико-экспериментальных исследований новых психотропных средств Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М.Бехтерева; e-mail: kvl1958@mail.ru