

# Синдром насильственной нормализации (феномен Ландольта) как необычный побочный эффект противозепилептической терапии Обзор литературы с описанием клинических случаев

О.А. Пылаева<sup>1, 2</sup>, К.Ю. Мухин<sup>1, 2</sup>, А.Н. Уляков<sup>1, 3</sup>, А.А. Маркин<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8;

<sup>2</sup>ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119579 Москва, ул. Академика Анохина, 9;

<sup>3</sup>Российская детская клиническая больница— филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Ольга Анатольевна Пылаева [olgapylaeva@yandex.ru](mailto:olgapylaeva@yandex.ru)

В целом психические нарушения в 2–3 раза чаще встречаются при эпилепсии, чем в общей популяции лиц без эпилепсии, и могут быть обусловлены совокупностью факторов, включая побочные эффекты противозепилептических препаратов. Однако лишь в редких случаях появления психических расстройств при эпилепсии связано с выраженным улучшением в течении эпилепсии и наступлением ремиссии приступов в связи с высокой эффективностью противозепилептической терапии или хирургического лечения эпилепсии. Статья посвящена синдрому насильственной нормализации (феномен Ландольта), который можно рассматривать как необычный побочный эффект противозепилептической терапии. Приведены определение, история изучения, предполагаемый патогенез, клиническая и электроэнцефалографическая картина, диагностические критерии синдрома Ландольта и тактика ведения пациентов при возникновении данного состояния. Представлены подробный обзор современной литературы и описание клинических случаев наблюдаемых нами пациентов.

Спустя более чем 1000 лет после первого описания данный феномен остается загадкой для клиницистов. Информирование врачей о возможности развития синдрома Ландольта имеет важное практическое значение, так как синдром, вероятно, встречается чаще, чем распознается, и часто недооценивается и не диагностируется своевременно. Однако знание о возможности данного осложнения медикаментозной терапии эпилепсии позволяет своевременно отменить причинный препарат, что прерывает прогрессирование психических нарушений и способствует стабилизации психического состояния.

**Ключевые слова:** эпилепсия, противозепилептический препарат, переносимость противозепилептической терапии, побочный эффект противозепилептического препарата, депрессия, психоз, синдром насильственной нормализации Ландольта

**Для цитирования:** Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Уляков А.Н., Маркин А.А. Синдром насильственной нормализации (феномен Ландольта) как необычный побочный эффект противозепилептической терапии. Обзор литературы с описанием клинических случаев. Русский журнал детской неврологии 2025;20(4):50–76.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-50-76>

## Forced normalization syndrome (Landolt phenomenon) as an unusual side effect of antiepileptic therapy. Literature review and clinical cases

O.A. Pylaeva<sup>1, 2</sup>, K.Yu. Mukhin<sup>1, 2</sup>, A.N. Ulyakov<sup>1, 3</sup>, A.A. Markin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5, 8 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;

<sup>2</sup>Svt. Luka's Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akad. Anokhina St., Moscow 119579, Russia;

<sup>3</sup>Russian Children's Clinical Hospital – branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow 119571, Russia;

<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenovskiy University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia

**Contacts:** Olga Anatolyevna Pylaeva [olgapylaeva@yandex.ru](mailto:olgapylaeva@yandex.ru)

In general, mental disorders are 2–3 times more common in epilepsy than in the general population without epilepsy and can be caused by a combination of factors, including the side effects of antiepileptic drugs. However, only in rare cases is the development of mental disorders in epilepsy associated with significant improvement in the course of epilepsy and the onset of seizure remission due to the high efficacy of antiepileptic therapy or epilepsy surgery. This article discusses forced normalization syndrome (Landolt phenomenon), which can be considered an unusual side effect of antiepileptic therapy. It provides a definition, history of study, proposed pathogenesis, clinical and electroencephalographic presentation, diagnostic criteria for Landolt syndrome, and patient management strategies for this condition. A detailed review of the current literature and descriptions of clinical cases of patients observed by us are presented.

More than 1,000 years after its first description, this phenomenon remains a mystery to clinicians. Informing physicians about the possibility of Landolt syndrome is of practical importance, as the syndrome is likely more common than recognized and is often underdiagnosed. However, awareness of the possibility of this complication of drug therapy for epilepsy allows for timely discontinuation of the offending medication, which interrupts the progression of mental disorders and promotes mental stabilization.

**Keywords:** epilepsy, antiepileptic drug, tolerability of antiepileptic therapy, side effect of antiepileptic drug, depression, psychosis, Landolt forced normalization syndrome

**For citation:** Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Ulyakov A.N., Markin A.A. Forced normalization syndrome (Landolt phenomenon) as an unusual side effect of antiepileptic therapy. Literature review and clinical cases. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(4):50–76. (In Russ.).

**DOI:** <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-50-76>

### Введение

Проблема переносимости противэпилептической терапии будет актуальна всегда, несмотря на большое количество доступных антиэпилептических препаратов (АЭП). Это связано с тем, что пациенты с эпилепсией вынуждены принимать АЭП ежедневно и в течение многих лет; в то же время все эффективные лекарственные средства не лишены и побочных эффектов (ПЭ). По мнению С.Р. Panayiotopoulos (2007, 2010), лечение не должно переноситься тяжелее, чем само заболевание (т. е. эпилептические приступы), однако такие ситуации при эпилепсии встречаются нередко. И примерами серьезных осложнений лечения эпилепсии, которые могут снижать качество жизни пациента и семьи в большей степени, чем эпилептические приступы, являются тяжелые психические нарушения, включая депрессию и психоз, связанные с применением АЭП.

В целом психические нарушения в 2–3 раза чаще встречаются при эпилепсии, чем в общей популяции

лиц без эпилепсии (С.В. Josephson, N. Jette, 2017), и могут быть обусловлены комплексом причин, включая причину, лежащую в основе эпилепсии (например, структурные поражения мозга, патогенные генетические варианты), тяжелые и длительные эпилептические приступы, выраженную эпилептиформную активность (особенно в рамках эпилептических энцефалопатий) и ПЭ АЭП (D.M. Ijff и соавт., 2013). У одного пациента возможно сочетание нескольких причин, и не всегда можно выделить основную. ПЭ – это любое событие, признак, симптом или заболевание, не связанное с терапевтическим эффектом препарата и возникающее на фоне его приема; чаще ПЭ нежелательные и лишь в редких случаях могут быть желательными.

Среди психических нарушений при эпилепсии чаще встречаются депрессия, тревожное расстройство и психоз (J.J. Lin и соавт., 2012), а также агрессивное поведение, личностные нарушения и суицидальные явления (табл. 1). Психические расстройства выявлялись у 30 % больных с впервые диагностированной

эпилепсией и у 50 % – с резистентной эпилепсией (J.J. Lin и соавт., 2012). Риск психических расстройств (включая депрессию и психоз) выше при фокальных структурных – височных (60 % риск) и вневисочных (54 %) эпилепсиях, чем при генерализованных (37 %) (С.В. Josephson, N. Jetté, 2017). Риск аффективных расстройств при эпилепсии повышается в 3–10 раз; депрессия встречается с частотой 23,1 % и выше; маниакальные явления – 12–22 %; тревожное расстройство – 22,8 % (С.В. Josephson, N. Jetté, 2017). По данным других авторов, распространенность депрессии и тревоги у пациентов с эпилепсией варьирует от 20 до 55 % (Т. Alsaadi и соавт., 2015); более высока при фокальной (особенно височной), чем при генерализованной эпилепсии и наиболее высока (до 50 % и выше) при структурной височной эпилепсии. Общая распространенность психозов при эпилепсии оценивается в 5,6 % (В. de Toffol и соавт., 2020). Интериктальные психозы встречаются при эпилепсии с частотой 5,2 %, при височной эпилепсии их частота достигает 7 %; постиктальный психоз встречается в 2 % случаев (С. В. Josephson, N. Jetté, 2017; Н.С. Lee и соавт., 2023). Личностные нарушения были выявлены у 4–38 % пациентов при эпилепсии в целом; суицидальные явления (суицидальные попытки и завершённый суицид) встречались в 5,0–14,3 % случаев (С.В. Josephson, N. Jetté, 2017; Н.С. Lee и соавт., 2023). Агрессивное поведение как ПЭ АЭП встречается с частотой, достигающей 16 % (и особенно часто в связи с приемом таких АЭП, как леветирацетам, топирамат и зонисамид), по мнению С.С. Hansen и соавт. (2018).

В детской популяции распространенность психических нарушений при эпилепсии высока. По данным популяционного исследования Children with Epilepsy in Sussex Schools (CESS), проведенного в Великобритании, у 80 % детей с эпилепсией были выявлены поведенческие и/или когнитивные расстройства, у 40 % – интеллектуальные нарушения, у 33 % – синдром дефицита внимания с гиперактивностью, у 21 % – аутистическое расстройство (С. Reilly и соавт., 2014).

Предполагается существование двусторонних связей между расстройствами настроения, психотическими нарушениями и эпилепсией: как психические нарушения чаще встречаются при эпилепсии, так и эпилепсия чаще встречается при психических заболеваниях (С.В. Josephson, N. Jetté, 2017; Н.С. Lee и соавт., 2023).

В отношении генетической этиологии эпилепсии авторы из Китая (Z. Qiu и соавт., 2025) обобщили генетические и хромосомные нарушения, которые могут объяснять развитие психоза при эпилепсии.

#### Возможные генетические причины психоза при эпилепсии (Z. Qiu и соавт., 2025):

1. Мутации в генах:
  - *ADK*<sup>1</sup> делеция;
  - *CNTN6* делеция;
  - *CNTNAP2* гаплонедостаточность;
  - *PCDH19-GCE* миссенс/делеция.
2. Хромосомные аномалии:
  - 15q13.3 делеция;
  - 17q12 делеция/дупликация;
  - 12p13.33–p13.32 делеция;
  - 22q11.2 делеция.
3. Генетические полиморфизмы:
  - *TPH2*<sup>2</sup> rs4570625;
  - *COMT*<sup>3</sup> rs4680;
  - *MTHFR*<sup>4</sup> C677T.

<sup>1</sup>ADK – аденозинкиназа.

<sup>2</sup>TPH2 – триптофангидроксилаза 2.

<sup>3</sup>COMT – катехол-О-метилтрансфераза.

<sup>4</sup>MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза.

В отношении структурной этиологии эпилепсии имеет особое значение локализация структурного (и эпилептогенного) очага в мезиальных височных структурах и лимбической системе (включая гиппокамп и миндалевидное тело, так как эти зоны связаны с регуляцией эмоций). Депрессия и психоз чаще встречаются при фокальных формах, чем генерализованных, и чаще при височных, чем при вневисочных.

В том числе депрессия выявляется более чем у 50 % пациентов с височной эпилепсией (Т. Alsaadi и соавт., 2015).

Хотя патогенез психических нарушений при эпилепсии в настоящее время недостаточно изучен, считается, что важное значение имеет нарушение метаболизма медиаторов (гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глутамат, серотонин, дофамин), которое может быть связано как с основным заболеванием, так и с ПЭ АЭП.

Риск психических нарушений в целом выше при психических и когнитивных нарушениях в анамнезе больного.

Определенное значение (особенно в развитии депрессивных и тревожных расстройств) имеют социальные и психологические факторы (влияние хронического заболевания, стигма, непредсказуемость приступов и др.).

Какую роль играют АЭП при психических нарушениях у пациентов с эпилепсией? АЭП могут усугублять или вызывать психические нарушения, во-первых, за счет недостаточного терапевтического эффекта при эпилепсии или аггравации, особенно

**Таблица 1.** Распространенность психических коморбидных расстройств при эпилепсии, ассоциированные факторы и патофизиология (С.В. Josephson, N. Jetté, 2017)

**Table 1.** Prevalence of psychiatric comorbid disorders in epilepsy, associated factors and pathophysiology (C.V. Josephson, N. Jetté, 2017)

Психические коморбидные расстройства Comorbid mental disorders	Частота встречаемости при эпилепсии Frequency of occurrence in epilepsy	Патофизиология (гипотезы) и ассоциированные факторы Pathophysiology (hypotheses) and associated factors
Расстройства настроения Mood disorders	Депрессия: 23,1 %. Мания: 12,2 %. Постиктальная мания/гипомания: у 22 % госпитализированных пациентов Depression: 23.1 %. Mania: 12.2 %. Postictal mania/hypomania: in 22 % of hospitalized patients	Двусторонняя связь. Структурная фокальная эпилепсия (особенно височная). Дисфункция височной, орбитофронтальной и нижней фронтальной областей мозга. Стигма Bilateral communication. Structural focal epilepsy (especially temporal lobe). Dysfunction of the temporal, orbitofrontal, and inferior frontal regions of the brain. Stigma
Тревожное расстройство Anxiety disorder	22,8 %	Атрофия миндалин. ГАМКергический механизм. Стигма. Непредсказуемость приступов. Недостаток образования, недостаточная информированность Amygdala atrophy. GABAergic mechanism. Stigma. Unpredictability of seizures. Lack of education, lack of awareness
Психоз Psychosis	Интериктальный психоз: 5,2 %; при височной эпилепсии – 7 %. Постиктальный психоз: 2 % Interictal psychosis: 5.2 %; in temporal lobe epilepsy – 7 %. Postictal psychosis: 2 %.	Двусторонняя связь. Нарушения на уровне постсинаптических дофаминовых рецепторов. Усиление метаболизма гамма-аминомасляной кислоты. Аберрантные синаптические кольцевые связи на уровне зубчатого ядра СА3–СА1. Аутоиммунные энцефалиты (ассоциированные с NMDA и анти-LGI-1-антителами*) Bidirectional communication. Disturbances at the level of postsynaptic dopamine receptors. Increased metabolism of gamma-aminobutyric acid. Aberrant synaptic ring connections at the level of the dentate nucleus CA3–CA1. Autoimmune encephalitis (associated with NMDA and anti-LGI-1 antibodies*)
Личностные нарушения Personality disorders	4–38 % в целом при эпилепсии 4–38 % overall in epilepsy	Неизвестны Not known
Суицидальные явления (суицидальные попытки и завершённый суицид) Suicidal phenomena (suicide attempts and completed suicide)	5–14,3 %	Расстройства настроения. Суицидальные попытки в прошлом Mood disorders. History of suicide attempts

\*Аутоиммунный энцефалит, ассоциированный с анти-LGI1-антителами, представляет собой редкую форму лимбического энцефалита, который характеризуется когнитивными нарушениями, психическими расстройствами, faciobrachialными дистоническими пароксизмами, иногда билатеральными тонико-клоническими эпилептическими приступами и гипонатриемией.  
\*Anti-LGI1 antibody-associated autoimmune encephalitis is a rare form of limbic encephalitis characterized by cognitive impairment, psychiatric disturbances, faciobrachial dystonic paroxysms, sometimes bilateral tonic-clonic seizures, and hyponatremia.

при эпилептических энцефалопатиях – заболеваниях, при которых эпилептиформная активность сама по себе вызывает развитие когнитивных и психических нарушений сверх тех, которые обусловлены лежащей в основе эпилепсии причиной. Во-вторых, АЭП могут вызывать развитие психических нарушений без связи с терапевтическим действием – т. е. вызывать нежелательные ПЭ. Лежащие в их основе механизмы недостаточно изучены. Отчасти они связаны с механизмами противоэпилептического действия препаратов.

Например, повышение активности ГАМК (барбитураты, бензодиазепиновые производные, топирамат) может вызывать снижение активности, реагирования. Препараты, снижающие уровень серотонина (например, барбитураты), могут вызывать депрессию. По мне-

нию авторов из Швеции и Норвегии (С.С. Hansen и соавт., 2018), в основе агрессивного поведения при приеме АЭП лежат нейромедиаторные механизмы: снижение уровня серотонина (леветирацетам); изменение активности глутамата за счет влияния на AMPA-рецепторы (перампанел, леветирацетам, топирамат). При этом как повышение, так и снижение функции AMPA-рецепторов может вызывать агрессию. Кроме того, ингибируя ароматазу (фермент, превращающий тестостерон в эстрадиол), леветирацетам повышает уровень тестостерона, что приводит к снижению активности серотонина и проявлению агрессии (С.С. Hansen и соавт., 2018).

Среди АЭП последнего поколения леветирацетам и зонисамид достоверно ( $p < 0,001$ ) чаще других

препаратов вызывают психиатрические и поведенческие ПЭ как у взрослых (B. Chen, H. Choi и соавт., 2017), так и у детей и подростков (B. Chen, K. Detyniecki и соавт., 2017). К факторам, повышающим риск развития поведенческих ПЭ у детей и подростков, относились психические расстройства в анамнезе – повышение риска в 1,7 раза ( $p < 0,006$ ); абсансные приступы – повышение риска в 2,06 раза ( $p < 0,001$ ); фармакорезистентная эпилепсия – в 3,19 раза ( $p = 0,001$ ); лобная эпилепсия – в 1,8 раза ( $p = 0,027$ ). При этом авторы отметили, что снижение дозы леветирацетама приводило к прекращению ПЭ у половины (51 %) детей с эпилепсией, в то время как снижение дозы зонисамида – не приводило к прекращению психиатрических ПЭ в 85,6 % случаев (B. Chen, K. Detyniecki и соавт., 2017).

Некоторые авторы связывают агрессивное поведение при приеме топирамата и зонисамида с ингибированием карбоангидразы и проявлением метаболического ацидоза (M.J. Brodie и соавт., 2016). Однако агрессия при применении самого мощного ингибитора карбоангидразы 7-го типа – топирамата (C. Temperini и соавт., 2007) имеет инвертированную – U-образную – кривую зависимости «доза–реакция», т. е. низкие дозы топирамата (100–300 мг) усиливали агрессию, а более высокие дозы (400 мг), наоборот, демонстрировали антиагрессивное действие (S.D. Lane и соавт., 2009). Для наименее селективного и сильного ингибитора карбоангидразы – ацетазоламида (C. Temperini и соавт., 2007), имеющего широкий спектр ПЭ со стороны центральной системы, агрессия не является типичной или ожидаемой реакцией (инструкция по препарату FDA, 2025). Однако для самого слабого ингибитора карбоангидразы (C. Temperini и соавт., 2007) – зонисамида – в литературе встречаются повторяющиеся сообщения о развитии психоза и агрессии (J.R. White и соавт., 2010). А для наиболее сильного и селективного ингибитора карбоангидразы II типа – сульгиама (C. Temperini и соавт., 2007) получены данные исследований, показывающих его благоприятные эффекты на поведение. Два рандомизированных сравнительных перекрестных плацебоконтролируемых исследования продемонстрировали способность сульгиама снижать агрессию и гиперактивность у пациентов с умственной отсталостью, в том числе без эпилепсии (C. Davico и соавт. 2018).

Также в основе психических нарушений может лежать выраженный терапевтический эффект при эпилепсии, и достижение ремиссии может приводить к появлению психических нарушений (синдром насильственной нормализации Ландольта).

С другой стороны, в основе благоприятного влияния АЭП на психическую сферу может лежать высокий терапевтический эффект при эпилепсии (особенно это

касается АЭП, высокоэффективных в лечении разных эпилептических энцефалопатий, таких как сульгиам при энцефалопатиях со спайк-волновой активацией во сне, вигабатрин при синдроме инфантильных эпилептических спазмов и др.). Либо же благоприятное влияние АЭП на психическую сферу возникает без связи с терапевтическим действием препаратов – это так называемые «желательные» ПЭ. Их механизмы также недостаточно изучены. Препараты, повышающие уровень серотонина (например, ламотриджин), играют роль стабилизаторов настроения, а препараты с ГАМКергическим механизмом (например, бензодиазепиновые производные) могут оказывать анксиолитическое действие и снижать уровень тревоги (H. Mohler, 2006).

#### Примеры «желательных» ПЭ АЭП:

- сульгиам: уменьшает выраженность апноэ сна при сочетании эпилепсии и апноэ сна – значительно снижает частоту нарушений дыхания во сне и улучшает ночную оксигенацию ( $p < 0,001$ ) у пациентов с умеренным или тяжелым апноэ (J. Hedner и соавт., 2022);
- ламотриджин, карбамазепин, окскарбазепин, вальпроат: оказывают антидепрессивный эффект, являются стабилизаторами настроения (V.V. Kalinin, 2007; M. Mula, J.W. Sander, 2007);
- сульгиам: эффективен в коррекции поведенческих расстройств при эпилепсии, уменьшает выраженность гиперактивного поведения, эффективен в лечении синдрома дефицита внимания и гиперактивности (U. Stephani и соавт., 2009; Y. Torcu и соавт., 2021, К.Ю. Мухин и соавт., 2024);
- перампанел: улучшает сон у пациентов с сочетанием эпилепсии и нарушения сна (при приеме перед сном);
- АЭП с ГАМКергическим механизмом (вальпроат, барбитураты, бензодиазепины) сочетают противосудорожные и анксиолитические свойства и уменьшают проявления тревоги (H. Mohler, 2006).

Депрессивные расстройства как ПЭ АЭП чаще развиваются в связи с приемом АЭП, которые оказывают влияние на серотониновый обмен (снижение уровня серотонина) и имеют ГАМКергическое действие. M. Mula и J.W. Sander (2007) разделили АЭП на 3 группы по риску развития депрессии: 1) АЭП с наиболее высоким риском (>10 %): барбитураты, вигабатрин, топирамат; 2) промежуточный риск: зонисамид (7 %); риск (<4 %): тиагабин, леветирацетам, фелбамат; 3) низкий риск (<1 %): фенитоин, этосуксимид,

ламотриджин, прегабалин, габапентин, карбамазепин, окскарбазепин, вальпроат.

Некоторые препараты из группы низкого риска по развитию депрессии играют роль стабилизаторов настроения и применяются в лечении депрессивных и биполярных расстройств (ламотриджин, вальпроат, карбамазепин, окскарбазепин) (V.V. Kalinin, 2007).

В дальнейшем ряд авторов указывают на более высокий риск развития депрессии при приеме перампанела. В обзоре результатов 3 клинических исследований фазы III (F. Rugg-Gunn, 2014) и в исследованиях, проводимых в клинической практике (B.J. Steinhoff и соавт., 2014; A. Rohracher и соавт., 2016), чаще сообщается о случаях депрессии и агрессивности при применении дозы 12 мг, чем менее высокой дозы (Ettinger A.B. и соавт., 2015). Риск психиатрических ПЭ, варьирующих от легкой депрессии до агрессии и суицидальных попыток, выше при приеме перампанела у пациентов с психическими нарушениями в анамнезе (A. Rohracher и соавт., 2016).

Агрессивное поведение как ПЭ АЭП чаще встречается при приеме леветирацетама (с частотой 10–16 %), наиболее высокий риск отмечен для перампанела и топирамата. Также могут вызывать агрессию бензодиазепины, бриварацетам, фенобарбитал, вигабатрин, зонисамид, тиагабин, а у детей – фенобарбитал, вальпроат, зонисамид, габапентин. Бензодиазепиновые препараты – аллостерические агонисты ГАМК<sub>A</sub>, с одной стороны, эффективны в лечении агрессии, однако могут вызывать парадоксальный эффект (агрессия, раздражительность, враждебность), особенно у пожилых и у пациентов с умственной отсталостью (С.С. Hansen и соавт., 2018).

По мнению С.С. Hansen и соавт. (2018), в основе агрессивного поведения при приеме АЭП лежат нейромедиаторные механизмы: снижение уровня серотонина (леветирацетам); изменение активности глутамата за счет влияния на AMPA-рецепторы (перампанел, леветирацетам, топирамат). При этом как повышение, так и снижение функции данных рецепторов может вызывать агрессию. Агрессивное поведение при приеме АЭП чаще встречается у мужчин; для женщин более характерна раздражительность. Предполагаемым механизмом агрессии при приеме леветирацетама может быть повышение концентрации тестостерона в сочетании со снижением концентрации серотонина (на уровне гиппокампа и миндалевидного тела). Тестостерон влияет на концентрацию серотонина, приводя к усилению связывания и снижению активности последнего. Повышение концентрации тестостерона обусловлено ингибирующим влиянием леветирацетама на ароматазу (фермент, превращающий тестостерон в эстрадиол). Повышение концентрации тестостерона (и, вероятно, снижение уровня эстрадиола) приводит

к снижению серотонинергической активности и появлению агрессии (С.С. Hansen и соавт., 2018).

Недавно проведенный систематический анализ 49 тщательно отобранных исследований (B.J. Steinhoff и соавт., 2021) показал средневзвешенные частоты встречаемости раздражительности: 12,3 % – для перампанела; 9,9 % – для леветирацетама; 5,6 % – для бриварацетама, 3,1 % – для топирамата. Частота гнева: 3,3 % – для бриварацетама; 2,5 % – для леветирацетама; 2,0 % – для перампанела; 0,2 % – для топирамата. Частота агрессии: 4,4 % – для перампанела; 2,6 % – для леветирацетама; 2,5 % – для бриварацетама, 0,5 % – для топирамата. Авторы связывают эти явления с антагонизмом в отношении AMPA-рецепторов, который наиболее высок у перампанела, умеренный – у леветирацетама и наименее слабый – у топирамата. Механизмы возникновения агрессии при применении бриварацетама остаются неизвестными; данный препарат, как известно, является селективным высокоаффинным лигандом для SV2A, но не имеет описанного воздействия на AMPA-рецепторы.

Топирамат имеет множественный механизм действия и воздействует на множество молекул, в том числе на потенциалзависимые натриевые каналы, рецепторы ГАМК (ГАМК<sub>A</sub>), рецепторы AMPA/каинатные рецепторы и карбоангидразу (B.J. Steinhoff и соавт., 2021). В исследованиях топирамата на животных было показано, что передняя поясная кора является ключевой областью мозга, в которой топирамат может оказывать дозозависимое влияние на агрессивное и антисоциальное поведение, наблюдаемое у людей с психотическими расстройствами (I. Chaibi и соавт., 2020).

В исследовании J.R. White и соавт. (2010), в котором 433 пациента получали зонисамид, частота психиатрических ПЭ, приводящих к отмене препарата, достигала 6,9 %, при этом частота развития депрессии достигала 2,5 %, агрессивного поведения – 1,8 %, психоза – 1,4 % и раздражительности – 1,2 %. Зонисамид блокирует потенциалчувствительные натриевые и кальциевые каналы, а также усиливает тормозное влияние ГАМК, с чем, по-видимому, и могут быть связаны его поведенческие ПЭ. Зонисамид также является относительно более слабым ингибитором карбоангидразы. Вклад этого фармакологического действия в терапевтический эффект зонисамида неизвестен (инструкция по применению зонисамида FDA).

В отличие от зонисамида и топирамата сульгиам имеет значительно лучший профиль переносимости, и частота отмены из-за непереносимых ПЭ для сульгиама ниже (M.S. Campos и соавт., 2016). Также описано собственное антиагрессивное действие сульгиама у пациентов с когнитивными нарушениями (С. Davico и соавт., 2018).

Риск повышен при психиатрических и когнитивных нарушениях в анамнезе больного. В том числе

агрессия встречается у 60 % пациентов с умственной отсталостью (независимо от наличия эпилепсии) (С.С. Hansen и соавт., 2018). Также, по мнению авторов из Швеции и Норвегии, факторами риска развития агрессивного поведения при эпилепсии являются форма эпилепсии (чаще агрессия встречается при фокальной лобной и абсансных формах) и резистентность эпилептических приступов к лечению. Сроки появления агрессивного поведения варьируют: при введении леветирацетама – от <1 до 3,6 мес (V. Dinkelacker и соавт., 2003) или 88 дней (M. Mula и соавт.); для перампанела – от 6 нед до 3–6 мес; для топирамата – 2 мес (агрессия, аффективные нарушения, психоз) (M. Mula и соавт.; С.С. Hansen и соавт., 2018). При этом для перампанела и топирамата возможно уменьшение выраженности агрессивного поведения при снижении дозы и медленной титрации: психиатрические ПЭ чаще регистрируются при дозе 8–12 мг; для топирамата появление агрессии возможно при любой дозе, но медленная титрация снижает риск, и при снижении дозы возможно улучшение (С.С. Hansen и соавт., 2018).

Психотические расстройства как ПЭ АЭП чаще описывались, по данным литературы, на фоне лечения топираматом (А.М. Kanner и соавт., 2003; N. Adachi и соавт., 2019), леветирацетамом (E. Kossoff и соавт., 2001; S. Kayani, D. Sirsi, 2012; T. Kikuchi и соавт., 2013; Y. Calle-López и соавт., 2019; M. Esang и соавт., 2018), этосуксимидом и вигабатрином (M. Trimble, 2002; D.F. Levinson, O. Devinsky, 1999; P. Weber и соавт., 2012); реже – при приеме зонисамида (M. Abdoh и соавт., 2011; M. Hirose и соавт., 2003; С.І. Akman и соавт., 2003) и перампанела (A. Sulais и соавт., 2024; Y. Fujiwara и соавт., 2025). Первый описанный в литературе случай психоза в связи с приемом АЭП был ассоциирован с приемом этосуксимидом и опубликован французским исследователем G. Roger в 1968 г. В дальнейшем случаи психоза при приеме этосуксимидом были описаны целым рядом авторов (J. Chien, 2011; M. Trimble и соавт., 2002; T. Yamamoto и соавт., 2001).

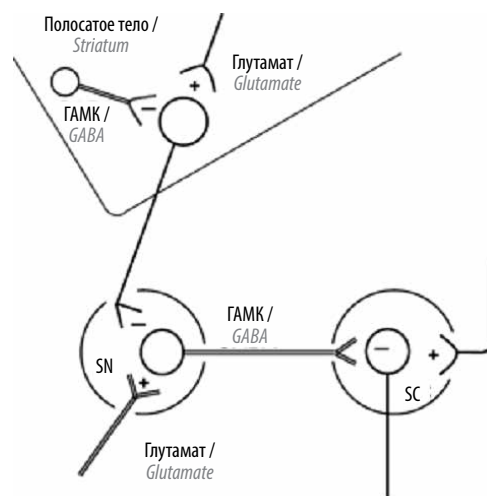
По данным N. Adachi и соавт. (2019), психоз развился у 5,8 % пациентов, принимающих топирамат, без связи с дозой препарата. По данным Y. Calle-López и соавт. (2019), леветирацетам стоит на первом месте среди препаратов, вызывавших психоз по механизму насильственной нормализации.

Отдельные случаи описаны при применении лакосамида (D. Chatzistefanidis и соавт., 2013). Для других препаратов пропсихотические свойства менее характерны. Данные литературы нередко противоречивы. Например, ламотриджин относится к препаратам с благоприятным влиянием на психическую сферу, в том числе у детей (A. Aldenkamp и соавт., 2016). Однако в работе N. Adachi и соавт. (2019) ламотриджин

наряду с топираматом был отнесен к новым АЭП, но более часто вызывающим психоз при эпилепсии.

Относительно понятен процесс развития психозов при применении вигабатрина (E. Ben-Menachem и соавт., 2011). Ведущим и хорошо изученным механизмом действия вигабатрина является ингибирование ГАМК-трансферазы – фермента, который расщепляет ГАМК в синапсе. Таким образом, вигабатрин увеличивает количество ГАМК в синапсах. Несмотря на то что ГАМК выполняет тормозящую функцию, ее общий эффект довольно сложен из-за особенностей нейронных цепей (рис. 1). ГАМК может способствовать как возбуждению, так и торможению в зависимости от нейронных связей.

Когда ГАМК-ингибирование является преобладающим фактором влияния полосатого тела (стриатума)



**Рис. 1.** Схема ГАМКергических путей в среднем мозге и подкорковых структурах (E. Ben-Menachem и соавт., 2011). ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; SN – substantia nigra, черное вещество; SC – superior colliculus, верхние холмики четверохолмия

**Fig. 1.** Scheme of GABAergic pathways in the midbrain and subcortical structures (E. Ben-Menachem et al., 2011). GABA – gamma-aminobutyric acid; SN – substantia nigra; SC – superior colliculus

на черную субстанцию, ингибирование верхних холмиков четверохолмия ослабевает, что приводит к возбуждению. Соответственно, вызванное глутаматом возбуждение от стриатума к черной субстанции приведет к ингибированию верхних холмиков четверохолмия.

Одним из обоснований этого явления служит нейронный путь в среднем мозге, проходящий через черную субстанцию. Нейроны, берущие начало в полосатом теле, образуют синапсы в черной субстанции, где находятся нейроны, аксоны которых направляются к верхним буграм четверохолмия. Поскольку ГАМКергические нейроны расположены как в полосатом теле, так и в черной субстанции, повышение уровня ГАМК в полосатом теле будет подавлять ГАМКергические нейроны в черной

субстанции, что в конечном итоге приведет к снижению уровня торможения в верхних буграх четверохолмия. Таким образом, конечным результатом первоначальной ГАМКергической передачи в данной цепи является возбуждение. Из-за этих сложных взаимодействий ГАМК по-разному влияет на определенные области мозга, что приводит к различным эффектам.

Введение вигабатрина в дозе 50 мг/кг/сут повышает уровень ГАМК в спинномозговой жидкости в 2–3 раза (этот эффект сохраняется и при продолжении применения вигабатрина). При однократном введении вигабатрина концентрация метаболитов дофамина и серотонина сначала увеличивается на 100 %, а затем, через 1 мес лечения, возвращается к исходному уровню. Поэтому, если пациенту сразу назначают полную терапевтическую дозу вигабатрина, возможно развитие психоза на фоне прекращения приступов (психоз в рамках насильственной нормализации). То же самое происходит и при резкой отмене вигабатрина (повторяющиеся приступы и постиктальный психоз).

Также известно, что длительное применение вигабатрина в субтерапевтической дозе предупреждает повышение уровня дофамина, вызываемое кокаином (W.K. Schiffer и соавт. 2003).

Соответственно, коррекция дозы или применение антипсихотиков (галоперидол) обычно быстро устраняет психозы, вызванные вигабатрином (T.N. Gatson и соавт., 2023).

Вопрос о том, почему прием препаратов, которые теоретически могут вызвать психоз, лишь в небольшой части случаев фактически вызывает психотические нарушения, не решен в настоящее время. Факторы риска, которые, по данным разных исследований, могут вызывать предрасположенность к развитию психоза у пациентов с эпилепсией при приеме АЭП с пропсихотическими свойствами, включают в том числе психические и когнитивные нарушения в анамнезе и гиппокампальный склероз (E. Kossoff и соавт., 2001; M.C. Gustafson и соавт., 2002; S. Kayani, D. Sirsi, 2012; M. Mula и соавт., 2003, 2004).

Существуют различные теории о соотношении эпилепсии и психоза: 1) независимое сочетание 2 заболеваний с различным патогенезом (E. Kraepelin); 2) сочетание 2 заболеваний, имеющих единую патогенетическую основу, например, патогенный генетический вариант или порок развития коры мозга (E. Bleuer, G. Gruhle); 3) теория биологического антагонизма между продуктивной психотической симптоматикой и эпилептическими приступами. Последняя концепция была представлена венгерским ученым J. Laszlo Von Meduna в 1934 г. и, с одной стороны, стала основой метода электросудорожной терапии при тяжелых формах депрессии и психоза, а с другой — объяснила возможность существования феномена насильственной нормализации Ландольта.

Психозы (как и другие психические расстройства при эпилепсии) по их появлению по отношению к приступу делятся на иктальные, преиктальные, постиктальные и интериктальные. Интериктальные и постиктальные симптомы часто встречаются в клинической практике. Однако психические нарушения, возникающие непосредственно в связи с ремиссией эпилепсии, встречаются редко. К ним и относится феномен насильственной нормализации Ландольта.

### Определение феномена Ландольта

Синдром насильственной нормализации Ландольта (феномен Ландольта) — это клинко-электроэнцефалографический феномен в виде развития психоза (или других психических, аффективных, поведенческих нарушений) на фоне спонтанно или медикаментозно вызванного подавления эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в сочетании с прекращением (или значительным урежением) эпилептических приступов. Клинические проявления чаще характеризуются развитием психоза (разновидность интериктального психоза), однако могут иметь и другой характер. Синдром может быть осложнением противоэпилептической терапии или, реже, хирургического лечения эпилепсии;

#### Факторы риска развития психоза, вызванного приемом АЭП, при эпилепсии (E. Kossoff и соавт., 2001; M.C. Gustafson и соавт., 2002; S. Kayani, D. Sirsi, 2012; M. Mula и соавт., 2003, 2004):

- детский возраст. Риск выше у детей, чем у взрослых;
- предшествующие психические и когнитивные нарушения, в том числе у детей. Риск выше у детей с предшествующими поведенческими или когнитивными нарушениями (E. Kossoff и соавт., 2001; M.C. Gustafson и соавт., 2002; S. Kayani, D. Sirsi, 2012);
- пожилой возраст. Риск выше у пожилых;
- факторы, связанные с эпилептическими приступами:
  - фебрильные судороги в анамнезе;
  - наличие тонических и атонических приступов;
  - высокая частота приступов;
- мезиальный височный склероз (M. Mula и соавт., 2003, 2004).

отдельные случаи описаны при стимуляции блуждающего нерва. Чаще встречается при структурной фокальной (особенно височной) эпилепсии, реже — при генерализованных формах, включая идиопатическую генерализованную эпилепсию (P. Wolf, 1991, 1985).

В отличие от других эпилептических психозов интерикулярный психоз в рамках феномена насильственной нормализации развивается по крайней мере через 1 нед после полного прекращения клинических эпилептических приступов и/или значительного снижения эпилептиформной активности на ЭЭГ, характеризуется полиморфизмом клинической картины и значительным улучшением психических проявлений при отмене вызвавшего психоз препарата (М.Я. Киссин и соавт., 2024; Z. Qiu и соавт., 2025). Отмена АЭП вызывает улучшение психических симптомов также и в тех случаях, когда психоз является ПЭ АЭП, однако при этом развитие психоза не сопровождается высоким терапевтическим эффектом АЭП в отношении эпилептических приступов и эпилептиформной активности на ЭЭГ.

### История изучения

Синдром был описан швейцарским неврологом Heinrich Landolt (1917–1971) в 1953 г. и назван в честь первооткрывателя. Изучая ЭЭГ пациентов с психозом при височной эпилепсии в приюте для больных с эпилепсией в Цюрихе, Landolt выделил 2 группы пациентов. У пациентов 1-й группы во время эпизода психоза на ЭЭГ отмечалась выраженная эпилептическая активность, во 2-й группе больных во время эпизода психических нарушений эпилептическая активность отсутствовала. Н. Landolt высказал предположение о том, что в последней группе пациентов наблюдалось избыточное ингибирование эпилептической активности (*super-normal braking action*). Он предположил, что в таких случаях нормализация является избыточной, насильственной, форсированной (*forced normalization*). Позже Н. Landolt показал, что данный феномен встречается не только при фокальных, но и при генерализованных формах эпилепсии.

Однако есть мнение о том, что почти на 100 лет ранее первый случай феномена насильственной нормализации был описан немецким психиатром Heinrich Hoffmann (1809–1894) в книге “*Observations on Mental Disorders and Epilepsy*”, опубликованной в 1859 г. (F. Briogo, 2021). Н. Hoffmann более известен как поэт и автор ярко иллюстрированной книги стихов для детей «Растрепа», или «Неряха Петер», написанной им для своего 3-летнего сына. Во включенном в эту книгу стихотворении «История неугомонного Филиппа» содержится первое описание в литературе синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Тем не менее первооткрывателем синдрома насильственной нормализации считается Heinrich Landolt.

P.L. De Jorio суммировал клинические проявления «насильственной нормализации Ландольта» в статье, опубликованной в 1965 г.

В 1965 г. немецкий психиатр Hubertus Tellenbach (1914–1994) предложил клинический термин «альтернативный психоз» — психоз, приходящий на смену, т. е. являющийся альтернативой эпилептических приступов. В то время как термин «насильственная нормализация» является клинико-электроэнцефалографическим (требует подтверждения данными ЭЭГ), патологический характер нормализации, однако, невозможно определить только на основании данных ЭЭГ. Новый термин был короче и проще, чем «эпилептический психоз с насильственной нормализацией электроэнцефалограммы», и имел большее клиническое значение, указывая на то, что прекращение приступов не означает излечение основного заболевания. Hubertus Tellenbach привлек внимание к феномену насильственной нормализации, что способствовало его дальнейшему изучению.

Позднее альтернативные проявления были расширены и стали включать и другие психические расстройства, в частности поведенческие нарушения, сопровождающиеся агрессией (С.С. Hansen и соавт., 2018). В 1968 г. J. Roger и соавт. впервые описали связь между приемом АЭП этосуксимида и возникновением психоза. Связь между достижением контроля над приступами и появлением психических нарушений впервые была отмечена в 1875 г. — для описания подобных ситуаций применялся термин «трансформированная эпилепсия» (*transformed epilepsy*) (P. Sampt, 1875).

В 1987 г. описан первый случай психоза при приеме вигабатрина; в дальнейшем T.N. Gatson и соавт. (2023) сообщали еще о нескольких задокументированных случаях, один из которых был описан у пациента с шизофренией в анамнезе.

В 1991 г. P. Wolf ввел понятие парадоксальной нормализации, которая лишь изменяет течение заболевания, но не приводит к излечению, поскольку улучшение картины приступов и нормализация ЭЭГ сопровождаются развитием психических нарушений.

Еще D.C. Taylor и M.D. Falconer в 1968 г. предполагали возможность развития психоза после хирургического лечения эпилепсии. Первые случаи синдрома Ландольта после хирургического лечения были опубликованы в конце прошлого века.

Например, L.F. Andermann и соавт. (1999) опубликовали данные о развитии психоза у 6 детей после резекции опухоли височной доли.

### Эпидемиология

Это редкий синдром, и точная частота его неизвестна. Например, авторы из Испании — L. Carazo Vargios и соавт. (2020) — выявили всего 10 случаев, отве-

чающих критериям насильственной нормализации, в когорте из 4468 пациентов с эпилепсией. Однако синдром, вероятно, встречается чаще, чем распознается, часто недооценивается и не диагностируется своевременно (B. de Toffol и соавт., 2020). Данная разновидность интериктального эпилептического психоза встречается в 8 % всех психозов при эпилепсии, по мнению P. Wolf и соавт. (1984). Однако синдром Ландольта проявляется не только в форме психоза; таким образом, распространенность различных проявлений феномена насильственной нормализации у больных эпилепсией, вероятно, существенно выше.

По данным большого обзора литературы (за период 1953–2018 гг.), представленного авторами из Канады, Дании и Бразилии (Y. Calle-López и соавт., 2019), включающего 193 случая синдрома Ландольта (из них для 77 случаев представлено подробное описание), среди пациентов преобладали женщины (60 %) и взрослые пациенты; средний возраст составил  $28,3 \pm 14,2$  года. У большинства пациентов диагностирована фокальная эпилепсия (80 %), при этом структурная эпилепсия установлена в 44 % случаев; высокая частота приступов отмечена у 58 % пациентов; политерапию получали 51 % пациентов.

В крупном обзоре авторов из Германии (W. Fröscher, T. Steinert, 2019), включавшем описание 176 случаев и 66 случаев с подробным описанием, синдром Ландольта также чаще встречался у женщин (в 2 раза чаще, чем у мужчин).

Типичные проявления синдрома Ландольта чаще наблюдаются у взрослых и редко описываются у детей и подростков (N. Amir, V. Gross-Tsur, 1994). Однако у детей, в том числе и в младенческом возрасте, проявления насильственной нормализации могут быть иными и в настоящее время недостаточно изучены (например, крик, отказ от еды и нарушение сна – у младенцев с эпилептическими энцефалопатиями).

В большинстве случаев синдром насильственной нормализации вызван АЭП (48,5 % описанных случаев, при этом преобладал леветирацетам), реже – хирургическим лечением (31,8 %), значительно реже – стимуляцией блуждающего нерва (13,6 %) (Y. Calle-López и соавт., 2019).

### Сроки развития

Синдром Ландольта развивается по крайней мере через 1 нед после полного прекращения клинических эпилептических приступов и/или на фоне значительного снижения эпилептиформной активности на ЭЭГ, что отражено и в диагностических критериях синдрома (E.S. Krishnamoorthy и соавт., 1999, 2002; Z. Qiu и соавт., 2025). Однако прекращение приступов не менее чем на 1 нед – критерий, уместный у пациентов с очень частыми (вероятно, ежедневными и многократными в сутки) приступами. Синдром Ландольта

может развиваться и при меньшей частоте приступов, и верхняя граница по времени развития не определена. Чаще, по данным литературы, психические нарушения при синдроме Ландольта становились заметными в течение 1–2 мес после введения АЭП, вызвавшего значимое клиническое улучшение. Однако описаны случаи развития синдрома Ландольта и через 6 мес после изменения терапии (Y. Yan и соавт., 2022). Нужно учитывать, что у пациентов с редкими приступами (например, 1 раз в год) время наступления значимого улучшения можно определить только при проведении электроэнцефалографии. Кроме того, психические нарушения могут развиваться исподволь, и в этом случае пациент не сразу сообщает о появлении новых симптомов.

### Предполагаемые механизмы

Патогенез синдрома Ландольта до конца не ясен. H. Landolt, а в дальнейшем и другие исследователи, включая P. Wolf, предполагали, что во время насильственной нормализации эпилептическая активность не исчезает, а лишь подавляется на уровне коры (в результате действия препаратов или хирургического вмешательства), но сохраняется на субкортикальном уровне и распространяется по другим путям, приводя к развитию психоза (H. Landolt, 1956).

A. Pakalnis и соавт. (1987) описали развитие острого психоза у 7 пациентов с эпилепсией на фоне прекращения эпилептических приступов и исчезновения эпилептической активности на ЭЭГ (психических нарушений в анамнезе не было ни у одного из пациентов) и предположили, что эпилептические разряды, возникающие в темпоралимбической системе, вызвали активацию мезолимбической дофаминергической системы и развитие клинической картины психоза. Они предполагали единый биохимический механизм, лежащий в основе шизофрении и шизофреноподобной симптоматики при эпилепсии, – повышение дофаминовой активности (при приеме нейролептиков, снижающих уровень дофамина, у всех пациентов, участвовавших в данном исследовании, отмечалась положительная динамика в виде редукции психотической симптоматики).

Предполагаемым механизмом является kindling (активация) мезолимбической дофаминергической системы под действием эпилептических разрядов в темпоралимбических кольцевых связях, что приводит к повышению уровня дофамина и развитию психоза у некоторых, предрасположенных, пациентов. Повышение уровня дофамина, вероятно, сочетается с повышением активности ГАМК и снижением активности глутамата (вызванным приемом АЭП), что приводит к подавлению эпилептиформной активности на уровне коры.

В настоящее время сохраняется мнение о ключевой роли дофамина в развитии синдрома Ландольта с учетом того, что эффективные в лечении психоза нейролептики снижают уровень дофамина (Y. Kawakami, 2017).

F. Grigo и соавт. (2017) описали случаи развития феномена насильственной нормализации у пациентов с туберозным склерозом, которые получали вальпроат, ламотриджин, руфинамид, карбамазепин, топирамат, зонисамид и леветирацетам. Все эти препараты могут вызывать феномен насильственной нормализации и влиять на обмен глутамата. Дальнейшие исследования показали, что АЭП, которые могут вызывать феномен насильственной нормализации, такие как леветирацетам, топирамат и зонисамид, могут влиять на опосредованную AMPA-рецепторами синаптическую передачу. Препараты, усиливающие AMPA-опосредованное глутаматергическое действие, могут быть эффективны в лечении психоза, а препараты, нарушающие глутаматергическую передачу, могут вызывать феномен насильственной нормализации (Y. Yan и соавт., 2022). Повторное введение небольших доз агонистов дофамина и стимуляторов приводит к усилению поведенческих нарушений, в то время как антагонисты дофамина могут провоцировать эпилептические приступы, но вызывать антипсихотический эффект. Предполагается, что в основе эффективности электросудорожной терапии в лечении психоза также лежит воздействие на метаболизм дофамина. В качестве объяснения механизма развития феномена насильственной нормализации рассматривается гипотеза «дофаминового киндлинга» (Y. Yan и соавт., 2022).

В обзоре Н.А. Шнайдер и соавт. (2025) представлена гипотеза о влиянии вальпроата на дофаминовый обмен, объясняющая развитие паркинсоноподобного тремора и вальпроат-индуцированного паркинсонизма (особенно у пожилых пациентов). Вальпроат эффективен в лечении биполярных расстройств и других психических заболеваний (в том числе шизофрении). Вероятно, снижая уровень дофамина, вальпроат оказывает действие, близкое к эффекту нейролептиков. Еще в ранних работах P. Wolf отмечал, что вальпроат не вызывает синдром Ландольта и является препаратом выбора при развитии данного феномена у пациентов с эпилепсией. Однако при этом автор не учитывал возможность влияния вальпроата на дофаминовый обмен. Гипотеза о снижении уровне дофамина при приеме вальпроата может объяснить как благоприятный эффект вальпроата при развитии синдрома Ландольта (возможно, и других психозов при эпилепсии), так и случаи развития психоза, в том числе и по феномену насильственной нормализации, описанные в литературе и наблюдаемые в нашей клинической практике.

Существует гипотеза о том, что у некоторых больных эпилепсией есть предшествующий дисбаланс нейромедиаторов, и у них имелись бы психические нарушения, если бы продолжающиеся эпилептические приступы не восстанавливали этот баланс (С. С. Hansen и соавт., 2016).

Важным фактором риска являются предшествующие психические и когнитивные нарушения в анамнезе и нарушения сна (F. Anzellotti и соавт., 2014; M. Mula, M.R. Trimble и соавт., 2007). Однако под феноменом Ландольта понимают развитие новых психических нарушений, которые ранее отсутствовали у больного на фоне регулярного продолжения приступов.

### Клинические проявления

Первоначально Н. Landolt описал картину психоза на фоне нормализации ЭЭГ, и в настоящее время психоз встречается наиболее часто (Y. Calle-López и соавт., 2019). Но в дальнейшем оказалось, что реже феномен может проявляться и другими психическими нарушениями. Н. Landolt также описывал дисфорические нарушения и сумеречные состояния. Далее были описаны также ипохондрические и депрессивные состояния, истероформные проявления. В последние годы стало известно, что синдром Ландольта гораздо более полиморфный в своих проявлениях, чем в классическом его описании (табл. 2). Предполагается, что насильственная нормализация приводит также и к развитию биполярных расстройств (O. Devinsky, 1991).

В обзоре современной литературы Y. Yan и соавт. (2022) систематизировали особенности клинической картины феномена насильственной нормализации при приеме разных АЭП (табл. 3).

Таким образом, проявления феномена насильственной нормализации могут широко варьировать. Фактически любое необычное поведение пациентов в сочетании с выраженным уменьшением частоты приступов и нормализацией ЭЭГ можно рассматривать как проявление насильственной нормализации (G.H. Vanwari и соавт., 2013). И все-таки психоз встречается наиболее часто и в настоящее время – более чем в 80 % случаев синдрома насильственной нормализации; и в рамках психоза у взрослых преобладают бред преследования и идеи отношения. Наиболее часто встречается шизофреноподобный параноидный синдром. В целом психоз в рамках насильственной нормализации отличается более выраженным клиническим полиморфизмом, чем другие психозы межприступного периода (Z. Qiu и соавт., 2025). По данным обзора Y. Calle-López и соавт. (2019), включавшего 193 случая, клинические проявления насильственной нормализации включали психоз (86,4 %), расстройства настроения (25,8 %) и диссоциативное расстройство (4,5 %).

**Таблица 2.** Клинические проявления феномена насильственной нормализации (44 эпизода насильственной нормализации, наблюдавшиеся у 36 пациентов), по данным P. Wolf, M.R. Trimble (1985)

**Table 2.** Clinical manifestations of the phenomenon of forced normalization (44 episodes of forced normalization observed in 36 patients) according to P. Wolf, M.R. Trimble (1985)

Клинический синдром Clinical syndrome	Число наблюдений, n Number of observations, n	Клинический синдром Clinical syndrome	Число наблюдений, n Number of observations, n
Эпизоды продуктивного психоза Episodes of productive psychosis	19	Дисфорические состояния Dysphoric states	2
Истерические проявления Hysterical manifestations	5	Маниакальные состояния Manic states	2
Ипохондрические состояния Hypochondriacal states	3	Сумеречные состояния Twilight states	1
Депрессивные состояния Depressive states	3	Эпизоды деперсонализации Episodes of depersonalization	1

**Таблица 3.** Клинические проявления синдрома насильственной нормализации в зависимости от принимаемого антиэпилептического препарата (Y. Yan и соавт., 2022)

**Table 3.** Clinical manifestations of forced normalization syndrome depending on the antiepileptic drug taken (Y. Yan et al., 2022)

Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	Клинические проявления Clinical manifestations	Источники литературы Literary sources
Леветирацетам Levetiracetam	Нарушения мышления и поведения, диссоциативное личностное расстройство Thought and behavior disorders, dissociative identity disorder	A. Topkan et al., 2016; A.L. Green et al., 2016; Y. Kawakami et al., 2015
Этосуксимид Ethosuximide	Мания, зрительные и обонятельные галлюцинации, параноидный психоз Mania, visual and olfactory hallucinations, paranoid psychosis	Y. Kawakami et al., 2017; T. Yamamoto et al., 2001; S. Apap Mangion et al., 2017
Вальпроат Valproate	Параноидные бредовые мысли, возбуждение, нарушение сна, спутанность сознания Paranoid delusional thoughts, agitation, sleep disturbances, confusion	G.H. Banwari et al., 2013; A.B. Turan et al., 2013
Ламотриджин Lamotrigine	Раздражительность, невнимательность, бессонница. Параноидный бред, галлюцинации Irritability, inattention, insomnia. Paranoid delusions, hallucinations	L. Carazo Barrios et al., 2020; B. Clemens, 2005
Лакосамид Lacosamide	Параноидное поведение и психотические симптомы Paranoid behavior and psychotic symptoms	L. Carazo Barrios et al., 2020; D. Chatzistefanidis et al., 2013; A. Pinkhasov et al., 2015
Топирамат Topiramate	Нарушение мышления и поведения Disturbance of thinking and behavior	F. Brigo et al., 2017
Зонисамид Zonisamide	Нарушение коммуникации, межличностное напряжение, стереотипное поведение Communication disorder, interpersonal tension, stereotypical behavior	F. Brigo et al., 2017; M. Hirose, 2003
Вигабатрин Vigabatrin	Галлюцинации и тревога Hallucinations and anxiety	W. Fröscher, T. Steinert, 2020; P. Weber et al., 2012
Фенитоин Phenytoin	Паранойя, беспокойство, агрессивность, императивные галлюцинации, стереотипное кратковременное психомоторное возбуждение и импульсивные приступы ярости, раздражительность Paranoia, anxiety, aggression, imperative hallucinations, stereotypical transient psychomotor agitation and impulsive rage attacks, irritability	L. Carazo Barrios et al., 2020; M. Esang et al., 2018; Y. Hirashima et al., 2008
Эсликарбазепин Eslicarbazepine	Поведенческие нарушения, психоз Behavioral disorders, psychosis	L. Carazo Barrios et al., 2020
Бриварацетам Brivaracetam	Дистимия, генерализованное тревожное расстройство Dysthymia, generalized anxiety disorder	L. Carazo Barrios et al., 2020

У пациентов с психозом преобладали бред преследования (52,6 %) и идеи отношения (47,3 %).

В качестве редкого, ранее не описанного проявления насильственной нормализации G. Gobbi и соавт. (2008) опубликовали первый в литературе случай развития кататонического психоза по механизму насильственной нормализации у пациентки с синдромом Драве.

У некоторых больных возникает всего 1 эпизод насильственной нормализации на протяжении заболевания. У других отмечается чередование периодов: эпилептические приступы и нормальное поведение → отсутствие приступов (или значительное уменьшение частоты) в сочетании с психическими или поведенческими расстройствами (W. Fröscher, T. Steinert, 2019).

### **Антиэпилептические препараты, вызывающие синдром насильственной нормализации**

В большинстве случаев синдром насильственной нормализации вызван медикаментозной терапией эпилепсии (48,5 % описанных случаев в обзоре Y. Calle-López и соавт., 2019). По данным литературы, синдром насильственной нормализации чаще отмечается при приеме препаратов, которые могут вызвать психоз, как ПЭ терапии, вне связи с терапевтическим действием, иными словами, при приеме препаратов, обладающих пропсихотическими свойствами (M.R. Trimble и соавт., 2002), включая топирамат (M.R. Trimble, B. Schmitz, 2002; H. Lee и соавт., 2023; F. Brigo и соавт., 2017), вигабатрин (M.R. Trimble, B. Schmitz, 2002; W. Fröscher, T. Steinert, 2020; P. Weber и соавт., 2012 – в том числе у детей), этосуксимид (J. Roger и соавт., 1968 – первое описание в литературе; T. Yamamoto и соавт., 2001 – у детей; Y. Kawakami и соавт., 2017; S. Apar Mangion и соавт., 2017), зонисамид (F. Brigo и соавт., 2017; M. Hirose, 2003 – у детей), леветирацетам (T. Kikuchi и соавт., 2013 – у ребенка; Y. Calle-López и соавт., 2019 – леветирацетам наиболее часто вызывал феномен насильственной нормализации по сравнению с другими АЭП, по данным большого обзора; M. Esang и соавт., 2018; A. Torpan и соавт., 2016 – психоз в виде зрительных галлюцинаций и déjà vu на фоне нормализации ЭЭГ, через 45 дней при введении леветирацетама, стабилизация после замены леветирацетама на фенитоин; A.L. Green и соавт., 2016; Y. Kawakami и соавт., 2015).

В крупном обзоре, включавшем описание 193 случаев (из которых 48,5 % описанных случаев были вызваны приемом АЭП), на первом месте по частоте из АЭП, вызвавших синдром Ландольта, был леветирацетам (Y. Calle-López и соавт., 2019). Значительно меньше случаев синдрома Ландольта описано при применении бриварацетама (L. Carazo BARRIOS и соавт., 2020).

Несмотря на то что классические проявления феномена насильственной нормализации чаще встречаются у взрослых, в литературе описаны случаи синдрома Ландольта у детей. Приводим некоторые представленные в литературе описания.

**Этосуксимид.** T. Yamamoto и соавт. (2001) описали развитие феномена насильственной нормализации на фоне терапии этосуксимидом у 11-летнего пациента с резистентной миоклонической эпилепсией и выраженной задержкой психомоторного развития. Полное прекращение миоклонических приступов (и нормализация ЭЭГ) сопровождалось появлением поведенческих нарушений, преимущественно маниакальных симптомов.

**Вигабатрин.** P. Weber и соавт. (2012) описали клинический случай развития феномена насильственной нормализации на фоне приема вигабатрина у девочки-подростка с резистентной к терапии симптоматической фокальной эпилепсией (в основе которой – инсульт в передней мозговой артерии, развившийся 15 лет назад). Через 5 нед после начала применения вигабатрина в добавочной терапии приступы прекратились, однако спустя 2 нед отмечено развитие психоза. Вигабатрин был немедленно отменен. Однако авторы отмечают сохранение проявлений тревожного расстройства в сочетании с выраженным уменьшением частоты и тяжести приступов, расценивая эти эффекты как отдаленный результат действия вигабатрина.

**Зонисамид.** M. Hirose и соавт. (2003) описали случай развития синдрома насильственной нормализации у 5-летней девочки с резистентной эпилепсией при приеме зонисамида: прекращение эпилептических приступов сопровождалось развитием психоза с коммуникативными и личностными нарушениями и стереотипным поведением. Эти симптомы сохранялись и после отмены зонисамида и постепенно купировались на фоне лечения флувоксамином, что сопровождалось возобновлением эпилептических приступов.

**Леветирацетам.** T. Kikuchi и соавт. (2013) описали развитие синдрома Ландольта у 10-летней девочки с неклассифицированной эпилептической энцефалопатией при введении леветирацетама. Девочка получала топирамат (без эффекта на тонические и миоклонические приступы), в связи с появлением нистагма доза топирамата была снижена. После добавления леветирацетама (250 мг/сут) через день приступы прекратились полностью, на ЭЭГ ранее выявляющиеся пароксизмальные разряды не регистрировались. Одновременно появились ареактивность и акинезия. Несмотря на то что прием леветирацетама был продолжен, в течение месяца приступы возобновились, а психотические симптомы претерпели обратное развитие. Y. Kawakami и соавт. (2015) описали случай насильственной нормализации у 9-летней девочки

с идиопатической эпилепсией после введения леветирацетама. У пациентки продолжались генерализованные тонико-клонические приступы с дебютом в возрасте 4 лет. На ЭЭГ регистрировались диффузные комплексы острая—медленная волна. Вальпроат и бензодиазепиновые препараты не оказали эффекта. При введении леветирацетама отмечались прекращение приступов и исчезновение эпилептиформной активности на ЭЭГ, однако появились эпизоды ярости и проявления агрессии. Снижение дозы леветирацетама не привело к улучшению, и в дальнейшем препарат пришлось отменить.

Хотя **лакосамид** не относится к препаратам с выраженными пропсихотическими свойствами, отдельные случаи синдрома Ландольта в литературе описаны (L. Carazo Barrios и соавт., 2020; D. Chatzistefanidis и соавт., 2013; A. Pinkhasov и соавт., 2015; K. Abou Khaled и соавт., 2016). В том числе D. Chatzistefanidis и соавт. (2013) описали первый случай психоза, индуцированного приемом лакосамида, у пациента с резистентной к терапии фокальной эпилепсией на первой неделе лечения лакосамидом. K. Abou Khaled и соавт. (2016) также описали случай у взрослого через 2 нед после введения препарата.

Тем не менее, так как для развития психоза перво-степенное значение имеет резкий и выраженный терапевтический эффект, синдром насильственной нормализации может быть связан с любым АЭП, который вызывает такое резкое улучшение. Вероятно, основную роль в развитии феномена насильственной нормализации играет не выбор АЭП, а сильная выраженность его положительного эффекта (G.H. Vanwari и соавт., 2013). Психические нарушения при синдроме Ландольта — это не прямой фармакологический эффект, а нейропсихологические последствия улучшения контроля над приступами (C.C. Hansen и соавт., 2018).

Поэтому синдром Ландольта описан в единичных случаях и при приеме АЭП с обычно более благоприятным влиянием на психическую сферу, в том числе ламотриджина (B. Clemens, 2005; L. Carazo Barrios и соавт., 2020), ламотриджина в комбинации с вальпроатом (A. Turan и соавт., 2012), вальпроата (G.H. Vanwari и соавт., 2013), карбамазепина (Y. Hirashima и соавт., 2008), эсикарбазепина (L. Carazo Barrios и соавт., 2020).

B. Clemens (2005) описал 2 пациентов (в одном случае — девочка 10 лет, в втором — взрослый пациент) с развитием феномена насильственной нормализации, индуцированным введением ламотриджина. Это первые описания феномена насильственной нормализации, ассоциированного с приемом ламотриджина, в литературе. В обоих случаях на фоне терапии ламотриджином были отмечены прекращение приступов и нормализация ЭЭГ. Это сопровождалось появлением отсутствовавших ранее психопатологических про-

явлений и нарушения поведения. Уменьшение суточной дозы ламотриджина привело к исчезновению поведенческих проявлений; при этом на ЭЭГ вновь появилась эпилептиформная активность, но приступы отсутствовали. Авторы сделали вывод о том, что индуцированные ламотриджином проявления насильственной нормализации возможны как у взрослых, так и у детей, могут носить зависимый от дозы характер и уменьшаться при снижении дозы препарата.

Несмотря на общее мнение о том, что **препараты вальпроевой кислоты** не вызывают феномен насильственной нормализации (еще P. Wolf предлагал вводить вальпроат при развитии феномена Ландольта как наиболее безопасный препарат), а ламотриджин оказывает благоприятное влияние на психическую сферу, A.B. Turan и соавт. (2012) описали развитие психоза при прекращении эпилептических приступов на фоне приема препарата вальпроевой кислоты в комбинации с ламотриджином. Авторы предположили, что в основе развития психоза лежит феномен насильственной нормализации.

G.H. Vanwari и соавт. (2013) описали развитие феномена насильственной нормализации у 45-летнего пациента, который в течение 13 лет страдал эпилепсией и ранее не получал лечение. Больному был установлен диагноз структурной височной эпилепсии (в основе — мезиальный темпоральный склероз). Через неделю после начала терапии вальпроевой кислотой отмечены проявления неспецифической агрессии, которые были купированы при введении низких доз рисперидона (через месяц после начала лечения). Прием рисперидона продолжался в течение 3 мес с последующим постепенным снижением дозы. При этом прием вальпроевой кислоты был продолжен (не прекращался). При катamnестическом наблюдении (через 6 мес после завершения терапии рисперидоном) на фоне терапии препаратами вальпроевой кислоты поддерживался хороший контроль над приступами при отсутствии поведенческих нарушений.

Таким же редким и казуистическим можно считать описание феномена насильственной нормализации при приеме **карбамазепина**. Девочка 11 лет, получающая противоэпилептическую терапию по поводу затылочной эпилепсии, была госпитализирована в связи с развитием альтернативного психоза и дисграфии в сочетании с феноменом насильственной нормализации ЭЭГ. После введения в схему лечения карбамазепина были отмечены прекращение эпилептических приступов и появление симптомов психоза. Кроме того, у девочки было отмечено развитие дисграфии на слова Kanji (японские иероглифы). На ЭЭГ выявлялись спорадические пик-волновые разряды, преимущественно в левой затылочной области, и однофотонная эмиссионная компьютерная томография

выявила зону гипоперфузии в левой затылочной доле. Известно, что левая задненижняя височная область играет важную роль в написании слов Kanji. Можно предположить, что патологические разряды из левой затылочной доли распространялись в левую задненижнюю височную область, и функциональные нарушения в этой области приводили к развитию дисграфии; однако требуется дальнейшее изучение данного вопроса (Y. Hirashima, 2008).

### **Синдром Ландольта после хирургического лечения эпилепсии**

В 1/3 (31,8 %) описанных случаев, по данным крупного обзора, синдром насильственной нормализации развился после хирургического лечения (Y. Calle-López и соавт., 2019).

D.C. Taylor и M.D. Falconer в 1968 г. предполагали возможность развития психоза после хирургического лечения эпилепсии. Первые случаи синдрома Ландольта после хирургического лечения были опубликованы в конце прошлого века.

L.F. Andermann и соавт. (1999) опубликовали данные о развитии психоза у 6 детей после резекции ганглиоглиомы или дизэмбриопластической нейроэпителиомы височной доли по поводу резистентных к терапии эпилептических приступов. У всех пациентов после операции приступы прекратились. Ни у одного из пациентов не применялись лекарственные препараты, которые могли вызвать психические нарушения. У всех 6 детей развился шизофреноподобный синдром с параноидными чертами и выраженными симптомами депрессии. Хотя и до операции у части детей отмечались некоторые проблемы поведения, ни у одного из них не было в прошлом эпизодов психоза. Такое осложнение, как психоз, в послеоперационном периоде встречалось очень редко (у 1 из 39 пациентов после удаления данных видов опухолей; и не встречалось после резекции других видов опухолей). Так как развитие психоза совпадало с прекращением приступов, авторы статьи предположили, что психоз развивался по механизму насильственной нормализации (L.F. Andermann, 1999).

S. Koch-Stoecker и соавт. (2013) сообщают, что наиболее уязвимой можно считать II послеоперационную фазу, продолжающуюся несколько месяцев после выписки больного из стационара; в этот период риск развития психоза наиболее высок, и пациент должен находиться под наблюдением. Однако в то же время имеются данные об успешном проведении оперативных вмешательств на височной доле при резистентных приступах и хроническом психозе (проявления которого длительно сохранялись до операции). Опубликованы данные об успешном проведении темпоральной лобэктомии у 5 пациентов с височной эпилепсией, резистент-

ными приступами и хроническим интериктальным психозом. После операции наряду с прекращением приступов наблюдалось даже некоторое уменьшение психических нарушений. Обострение психоза не отмечалось ни в одном случае (D.C. Reutens и соавт., 1998).

### **Диагностические критерии**

Диагностика феномена насильственной нормализации базируется на сочетании клинических данных (появление психических нарушений в сочетании с прекращением или значимым уменьшением эпилептических приступов) и результатах электроэнцефалографического исследования (исчезновение или резкое уменьшение имеющейся ранее эпилептиформной активности).

Диагностические критерии синдрома насильственной нормализации были предложены группой авторов в конце прошлого века (E.S. Krishnamoorthy и соавт., 1999, 2002) и включают установленный диагноз эпилепсии и появление необычного поведения в сочетании с прекращением приступов не менее чем на 1 нед и/или снижением индекса эпилептиформной активности на рутинной ЭЭГ (в течение 1 ч) не менее чем на 50 %. Дополнительными критериями являются замена терапии в ближайший месяц и эпизоды изменения поведения, сопровождавшиеся уменьшением/прекращением эпилептических приступов, в анамнезе.

#### **Диагностические критерии синдрома Ландольта (E.S. Krishnamoorthy и соавт., 1999, 2002)**

Основные критерии:

1. На основании анамнеза, данных ЭЭГ и нейровизуализации у пациента установлен диагноз «эпилепсия».
2. Остро или подостро развившееся у пациента нарушение поведения.
3. При регистрации ЭЭГ бодрствования в течение 60 мин индекс эпилептиформной активности уменьшается на 50 % и более по сравнению с ЭЭГ, зарегистрированной ранее в тех же условиях до изменения психического состояния, или отмечено полное прекращение приступов (на период не менее 1 нед).

Дополнительные критерии:

1. Изменение фармакотерапии в течение последних 30 дней.
2. Эпизоды изменения поведения, сопровождавшиеся уменьшением/прекращением эпилептических приступов, в анамнезе, связанные или не связанные с приемом АЭП.

Для установления диагноза нужны 3 основных критерия и один из дополнительных.

### Изменения на электроэнцефалограмме до развития феномена насильственной нормализации

Синдром насильственной нормализации обычно встречается в тех случаях, когда на ЭЭГ до наступления терапевтического эффекта регистрируется выраженная эпилептиформная активность высокого индекса, локализация и морфология которой зависит от формы эпилепсии. Так как синдром Ландольта чаще встречается при фокальных (и чаще – височных) эпилепсиях, в этих случаях регистрируется региональная эпилептиформная активность высокого индекса (спайк, спайк–волна, острая–медленная волна), чаще в височных отведениях.

Насильственная нормализация также описана при генерализованных эпилепсиях, в том числе при идиопатической генерализованной эпилепсии (Y. Kawakami и соавт., 2015), включая и ее абсансные формы (синдром Ландольта развивался при введении этосуксимида). В этих случаях регистрируется диффузная эпилептиформная активность высокого индекса, в том числе генерализованная пик-волновая активность с частотой 3 Гц (паттерны абсансов).

### Картина электроэнцефалограммы при развитии феномена насильственной нормализации

Возможна нормализация ЭЭГ или значительное (но не всегда полное) уменьшение индекса (не менее чем на 50 %, по данным E.S. Krishnamoorthy и соавт., 1999, 2002) ранее регистрируемой патологической эпилептиформной активности. На этом фоне возможны значительное увеличение представленности низкоамплитудного (до 20 мкВ) высокочастотного бета-ритма (рис. 2); резкое повышение бета-активности в целом

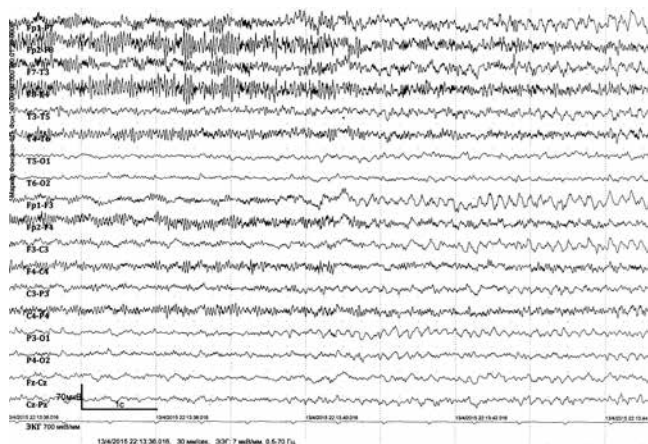


Рис. 2. «Убыстрение ритма» — увеличение представленности низкоамплитудного (до 20 мкВ) высокочастотного бета-ритма  
Fig. 2. “Rhythm acceleration” — an increase in the representation of low-amplitude (up to 20  $\mu$ V) high-frequency beta rhythm

(как низко-, так и высокоамплитудного бета-ритма), что часто встречается также при шизофрении; преобладание высоко- или низкоамплитудных медленноволновых колебаний тета- и дельта-диапазона преимущественно в височных или лобных отведениях; появление альфа-ритма с перераспределением его на передние отделы. Предполагается, что в это время в лимбической системе имеет место выраженная пик-волновая активность, при этом наблюдается десинхронизация ритма по коре головного мозга (S.A. Chkhenkeli, T.Sh. Geladze, 1979; R.R. Shakarashvili, 1987; E. Ока и соавт., 1983).

В работе E. Ока и соавт. (1983) представлены данные ЭЭГ 15 пациентов с развитием психотического эпизода при эпилепсии. Феномен, подобный насильственной нормализации, в большинстве случаев являлся результатом подавления диффузной пик-волновой активности. Однако полное подавление эпилептических разрядов отмечалось не во всех случаях.

### Терапия и прогноз

Тактика ведения пациента при выявлении синдрома насильственной нормализации всегда представляет большую этическую проблему, так как речь идет о высокой эффективности лечения обычно ранее тяжелых и резистентных форм эпилепсии. Синдром Ландольта всегда указывает на высокую эффективность АЭП, так как психоз (или другие психические нарушения) этого типа всегда развивается на фоне значительного урежения (полного или практически полного прекращения) эпилептических приступов. Перед врачом и пациентом (его родителями и близкими) стоит выбор между приступами или психическими нарушениями — что более непереносимо и более снижает качество жизни (T. Yamamoto и соавт., 2001). Наиболее эффективна в отношении нормализации психического состояния отмена вызвавшего психические нарушения препарата. После отмены АЭП психические нарушения исчезают в 87 % случаев (Y. Calle-López и соавт., 2019). Однако при этом эпилептические приступы возобновляются.

Если принято решение о продолжении приема эффективного препарата, возможна коррекция схемы терапии АЭП (изменение дозы препарата, введение дополнительного препарата). Изменение схемы терапии в ряде случаев приводит к улучшению (L. Berzen, 1999, M.R. Trimble, 1991; F. Anzellotti и соавт., 2014; H.L. Lee и соавт., 2023; K. Abou Khaled и соавт., 2016). При замене препарата, вызвавшего ремиссию и психические нарушения, или введении дополнительного препарата рекомендуется применять АЭП с благоприятным влиянием на психическую сферу и редко вызывающие синдром Ландольта (например, вальпроат). Еще в первых работах, посвященных синдрому

Ландольта, P. Wolf (1994, 1991) подчеркивал, что вальпроат практически никогда не вызывает синдром Ландольта, и предлагал при первых признаках психических нарушений на фоне лечения сукцинимидами абсансных форм эпилепсии отменять этосуксимид и переходить на терапию вальпроатом; при необходимости, для коррекции психических нарушений автор рекомендовал применять нейролептики и препараты бензодиазепинового ряда. Если отмена препарата не приводит к уменьшению выраженности проявлений насильственной нормализации, назначается симптоматическая терапия, направленная на устранение психических нарушений. Большинство больных отвечают на терапию антипсихотическими препаратами; при этом рекомендовано применение минимально возможных доз нейролептиков и курсов минимальной продолжительности (G.H. Vanwari и соавт., 2013).

Однако T. Yamamoto и соавт. (2001) считают, что вопрос об отмене АЭП, вызвавшего развитие феномена насильственной нормализации, остается спорным. Врач и семья должны принять совместное решение о том, какая ситуация (приступы или проявления насильственной нормализации) является более благоприятной для пациента и семьи в каждом конкретном случае.

Необходимость в приеме психотропных препаратов (главным образом, нейролептиков, иногда в комбинации с антидепрессантами и бензодиазепиновыми препаратами) возникает (при значительной выраженности психических нарушений): 1) при сохранении психических нарушений после отмены причинного АЭП; 2) если пациент или семья делает выбор продолжать прием высокоэффективного АЭП; 3) если синдром насильственной нормализации возник в результате хирургического лечения.

Выбор нейролептика проводится с учетом возможных взаимодействий с АЭП, механизма действия и ПЭ, а также риска провокации приступов при эпилепсии (V. de Toffol и соавт., 2020). По мнению V. de Toffol и соавт. (2020), оптимально применение новых антипсихотиков с минимально выраженными двигательными нарушениями в качестве ПЭ, в том числе препаратом первого выбора может быть рisperидон, имеющий низкий риск лекарственных взаимодействий и провокации приступов эпилепсии, с низкой стартовой дозой и медленной титрацией. В отдельных случаях возможно применение клозапина.

По данным обзора Y. Yan и соавт. (2022), в литературе рассматриваются следующие основные методы лечения синдрома насильственной нормализации: 1) уменьшение дозы и отмена препарата (L. Carazo Barrios и соавт., 2020; A. Torcan и соавт., 2016; Y. Kawakami и соавт., 2015; B. Clemens, 2005; A.L. Green и соавт., 2016); 2) психотропная терапия для коррекции психических

нарушений (галоперидол, рisperидон) (L. Carazo Barrios и соавт., 2020; S. Apar Mangion и соавт., 2017; G.H. Vanwari и соавт., 2013); 3) применение электросудорожной терапии (A.L. Green и соавт., 2016).

По данным обзора Y. Calle-López и соавт. (2019) 193 случаев (77 случаев описаны подробно), с целью уменьшения выраженности психических нарушений в рамках синдрома Ландольта применялись отмена причинного АЭП (47 %), снижение дозы причинного АЭП (25 %); нейролептики применялись в большинстве случаев (73 %). В результате частичный контроль симптомов психических нарушений был достигнут у 35 %, полное исчезновение психических нарушений – у 65 % пациентов. Психические симптомы прекратились: при синдроме Ландольта, вызванном АЭП, после отмены причинного АЭП – в 87 % случаев (!); при синдроме Ландольта после хирургического лечения – в 28,5 % случаев.

Таким образом, наиболее эффективна в коррекции психических расстройств отмена причинного АЭП – значительно более эффективна, чем применение нейролептиков. Поэтому прогноз при синдроме Ландольта, вызванном приемом АЭП, значительно лучше, чем в случаях после хирургического лечения.

Авторы из Кореи (H. Lee и соавт., 2023) представили случай, демонстрирующий эффективность коррекции терапии (уменьшение дозы топирамата, введение вторым препаратом ламотриджина) в коррекции психических нарушений в рамках синдрома Ландольта у взрослого пациента. Авторы описали случай пациента 41 года с резистентной к терапии эпилепсией после черепно-мозговой травмы (15 лет назад). Дебют эпилепсии имел место 14 лет назад (на момент написания статьи). Приступы билатеральные судорожные, во сне; без предвестников. Частота – 4–5 в месяц. В анамнезе психические заболевания отсутствовали, однако после черепно-мозговой травмы эпизодически отмечались проявления депрессии и импульсивного поведения.

Магнитно-резонансная томография: последствия черепно-мозговой травмы, поражение правой лобной доли. Электроэнцефалография: региональная эпилептиформная активность в правой лобной области (частые комплексы пик–волна). Фенитоин, вальпроат – без эффекта.

При введении топирамата в монотерапии (титрация в течение 2 мес до 200 мг/сут) отмечены ремиссия приступов и развитие психоза (через 3 нед после прекращения приступов – проявления дисфории, агрессия по отношению к матери, сексуальный бред по отношению к медсестре, раздражение в ответ на инструкции медицинского персонала). Ухудшение симптомов в течение месяца.

На электроэнцефалограмме эпилептиформная активность на фоне приема топирамата отсутствовала.

Курс нейролептиков и антидепрессантов (галоперидол, кветиапин, эсциталопрам) и коррекция АЭП (снижение дозы топирамата до 100 мг/сут, введение вторым препаратом ламотриджина в дозе 200 мг/сут) привели к стабилизации и нормализации психического состояния, редкие приступы сохранялись с частотой 2–3 раза в год. Период катамнестического наблюдения – 10 лет.

Авторы из Бейрута (К. Abou Khaled и соавт., 2016) описали случай развития синдрома насильственной нормализации у взрослого пациента (21 года) при приеме лакосамида и улучшение психических нарушений при снижении дозы данного препарата в комбинации с психотропной терапией.

В 7 лет пациент был оперирован по поводу краниофарингеомы, проведена установка вентрикулоперитонеального шунта.

Дебют эпилепсии с эпилептического статуса, в дальнейшем отмечено несколько типов приступов: фокальные с дисfazией, фокальные с нарушением сознания, билатеральные тонико-клонические, ночные приступы с нарушением сознания. Наблюдалось ухудшение когнитивных функций, в том числе памяти, речи, внимания.

Компьютерная и магнитно-резонансная томография: диффузные кальцинаты, преимущественно в лобно-височных областях с 2 сторон.

Получал вальпроат, леветирацетам, топирамат, фенитоин. Отмечалась резистентность к терапии. После установки стимулятора блуждающего нерва пациент стал более активным, улучшилось общение, однако приступы продолжались.

В 2013 г. многократно госпитализирован в связи с эпизодами эпилептического статуса, несмотря на высокие дозы леветирацетама, топирамата, фенитоина, вальпроата и клоназепама.

На электроэнцефалограмме от апреля 2014 г. регистрировалось битемпоральное дельта-замедление, больше слева, с включением эпилептиформной активности.

В мае 2014 г. в терапию введен лакосамид в дозе 100 мг 2 раза в день. Вальпроат был отменен в связи с выраженной сонливостью. Приступы полностью прекратились.

Через 2 нед после введения лакосамида родители пациента отметили агрессивность и странное поведение. Отмечены зрительные галлюцинации, разговаривал сам с собой или с воображаемыми людьми, совершал действия с воображаемыми предметами, например бросал невидимый мяч. Неадекватный смех, параноидный бред (по отношению к матери и соседям).

В сентябре 2014 г. при проведении видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (ВЭМ) отмечены значительное улучшение основного ритма (8 Гц)

и уменьшение дельта-замедления в левой височной области. Зарегистрирован эпизод галлюцинаций, не сопровождающийся эпилептиформной активностью.

По назначению психиатра введен рисперидон в дозе 0,5 мг/сут. Доза лакосамида уменьшена до 50 мг/сут, через 2 нед отмечено уменьшение психических нарушений.

В ноябре 2014 г. продолжались редкие приступы, редкие зрительные галлюцинации, улучшение поведения. Постепенно отмечена стабилизация состояния. ЭЭГ: повышение индекса эпилептической активности, однако улучшение по сравнению с ЭЭГ до введения лакосамида.

Представляем собственные наблюдения феномена насильственной нормализации, зарегистрированного у наших пациентов.

### Клинический случай 1

*Пациент С., 2004 г. р., 21 год. Диагноз: генетическая фокальная эпилепсия, обусловленная мутацией в гене DEPDC5 (G40.8). Этиология: мутация в гене DEPDC5; подозрение на фокальную кортикальную дисплазию левой височной доли.*

*Приступы: эпилептические спазмы (в анамнезе); фокальные, версивные влево, с жестовыми автоматизмами слева и ороалиментарными автоматизмами; билатеральные судорожные приступы.*

*Дебют приступов в возрасте 5 мес (эпилептические спазмы; серыйные). При введении вальпроата приступы прекратились на 3-й день. Приступный период 3 нед. Ремиссия с 6 мес до 9 лет (с 6 до 9 лет – без лечения, вальпроат был отменен в 6,5 года).*

*Развитие пациента соответствовало возрасту.*

*С 9 лет – дебют фокальных версивных приступов (в виде поворота глаз и головы влево с дальнейшим поворотом корпуса влево, длительностью несколько секунд).*

*С весны 2019 г. данные приступы трансформировались в билатеральные судорожные (медленное оседание, нарушение сознания, общие подергивания, эпизодически жестовые автоматизмы слева, ороалиментарные автоматизмы), длительностью 1,0–1,5 мин, проходили самостоятельно. Преимущественно в утренние часы, после сна. Частота приступов – до 3 в месяц.*

*Приступы прекратились с июля 2020 г. (в возрасте 16 лет) после введения карбамазепина (Финлепсин ретард). С конца ноября 2020 г. появились признаки депрессии и психоза (бред и галлюцинации). В том числе отмечались бредовые идеи преследования и воздействия, насильственного мышления; пациент считал, что «его сглазили», «им управляют через мобильный телефон», «его мозг изучают». Был консультирован психиатром и госпитализирован в психиатрическое отделение. Длительно получал лечение нейролептиками (трифтазин, оланзапин и др.). В связи с психическими нарушениями пациент вынужден был прервать обучение в колледже.*

Карбамазепин (Финлепсин) был в дальнейшем постепенно отменен в апреле 2021 г., признаки психоза сохранялись. 3 мая 2021 г. зарегистрирован эпилептический приступ. Далее приступы отсутствовали на фоне монотерапии вальпроатом (Депакин) до ноября 2021 г.

В ноябре 2021 г. в больнице пациент перенес коронавирусную инфекцию с последующим быстрым улучшением психического состояния, выписан из стационара без психотропной терапии. В течение нескольких месяцев сохранялась нормализация психического состояния без психотропной терапии. Родители и пациент не отмечали продуктивной симптоматики в первые 3 мес 2022 г., при этом эпилептические билатеральные судорожные приступы продолжались с частотой до 2 раз в месяц.

С ноября 2021 г. зарегистрировано 3 эпизода непроизвольного мочеиспускания ночью. В ноябре и декабре 2021 г. зарегистрировано 2 отчетливых приступа при пробуждении (поворот головы влево, билатеральный судорожный приступ, без непроизвольного мочеиспускания, с последующим сном, длительность приступа менее 2 мин).

С апреля 2022 г. на фоне введения лакосамида и отсутствия приступов возобновились психотические проявления (бред и галлюцинации), возобновлена терапия оланзепином.

Последний приступ развился 22 декабря 2022 г. на фоне изменения терапии (перехода с лакосамида на ламотриджин) — билатеральный судорожный приступ длительностью 2 мин, с последующим сном.

Пациент длительно принимает оланзепин по назначению психиатра.

В настоящее время отмечена стабилизация психического состояния. Пациент продолжил обучение в колледже.

**Результаты обследования:**

При ориентировочном тестировании когнитивных нарушений у пациента не выявлено.

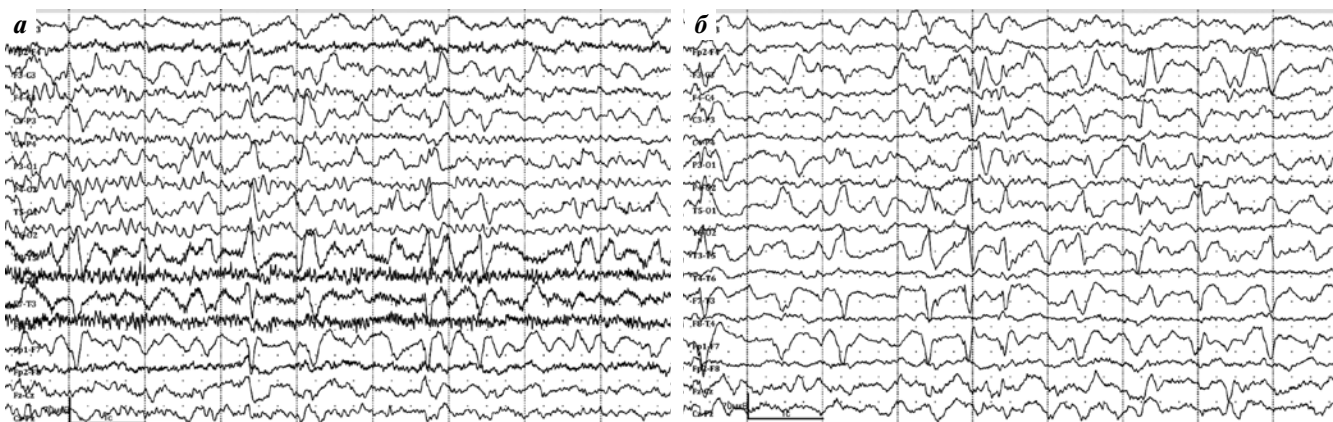
Генетические исследования (полное секвенирование экзома, «Геномед»): выявлена гетерозиготная мутация в гене DEPDC5 (ассоциированная с семейной фокальной эпилепсией с переменными фокусами, тип наследования — аутосомно-доминантный, OMIM: 614191).

При исследовании родителей по Сенгеру («Геномед») данная мутация выявлена у отца и отсутствует у матери. У отца — эпилептические приступы с 6 лет, получает АЭП.

Высокора разрешающая магнитно-резонансная томография (май 2021 г., центр Пирогова): картина может соответствовать фокальной кортикальной дисплазии левой височной доли.

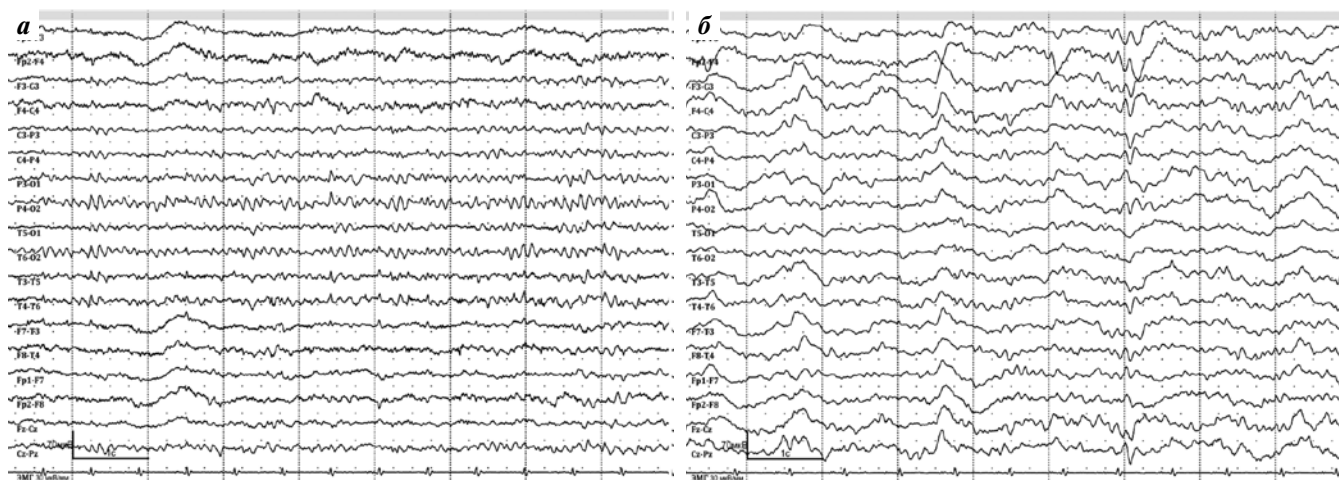
Ночной ВЭМ (июль 2020 г.; до развития психоза): редукция альфа-ритма слева. Редукция сонных веретен слева. Продолженное региональное замедление по левым задневисочным отведениям, в ряде случаев с захватом всего заднего региона, реже с распространением на передние отделы слева. В структуре дельта-замедления регистрируются высокоамплитудные острые волны и пик-волновые комплексы. Эпизодически замедление принимает латерализованный характер, распространяясь на всю левую гемисферу. Пик-волновая активность преобладает в левых задних отведениях. Указанные изменения регистрируются в бодрствовании и во сне (рис. 3).

На фоне развития феномена насильственной нормализации отмечалась нормализация ЭЭГ, которая сохраняется до настоящего времени. Последний ВЭМ (26–27.11.2024, Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки): основная активность в пределах нормы.



**Рис. 3.** Характерные электроэнцефалографические изменения у пациента С. до развития феномена насильственной нормализации: продолженное региональное замедление с акцентом в левой височной области. В структуре дельта-замедления регистрируется эпилептиформная активность в виде высокоамплитудных острых волн и комплексов острая—медленная волна. Указанные изменения регистрируются в бодрствовании (а) и во сне (б)

**Fig. 3.** Characteristic electroencephalographic changes in patient S. before the development of the forced normalization phenomenon: continued regional slowing with an emphasis on the left temporal region. The structure of delta slowing includes epileptiform activity in the form of high-amplitude sharp waves and sharp-slow wave complexes. These changes are recorded during wakefulness (a) and sleep (b)



**Рис. 4.** Нормализация электроэнцефалограммы бодрствования (а) и сна (б) у пациента С. после развития феномена насильственной нормализации: типичной эпилептиформной активности не зарегистрировано в бодрствовании и во сне

**Fig. 4.** Normalization of the electroencephalogram of wakefulness (a) and sleep (b) in patient S. after the development of the forced normalization phenomenon: typical epileptiform activity was not recorded in wakefulness and sleep

В бодрствовании эпилептиформная активность отсутствует. Физиологические паттерны сна сохранены. Во сне регистрируется периодическое региональное тета-замедление в левой (реже – в правой) височной области независимо. Типичной эпилептиформной активности не зарегистрировано в бодрствовании и во сне (рис. 4).

В настоящее время получает вальпроат 2000 мг/сут + ламотриджин 200 мг/сут.

**Заключение:** данный клинический случай демонстрирует развитие шизофреноподобного психоза в рамках синдрома насильственной нормализации при введении в схему лечения карбамазепина с высоким терапевтическим эффектом (прекращение приступов и блокирование эпилептиформной активности на ЭЭГ) у пациента 16 лет с нормальным развитием, фокальной эпилепсией сочетанной (структурно-генетической) этиологии. В связи с развитием психоза пациент был вынужден приостановить обучение в колледже, проходил длительное стационарное лечение нейролептиками. На фоне коррекции лечения (в настоящее время принимает вальпроат + ламотриджин) психическое состояние стабилизировалось, пациент продолжил обучение, приступы очень редкие; в настоящее время сохраняется ремиссия приступов с декабря 2022 г.

Особенность данного случая не только в редкой этиологии эпилепсии (сочетание унаследованной мутации в гене *DEPDC5* и фокальной кортикальной дисплазии левой височной доли), но также и в том, что психоз был вызван карбамазепином – препаратом, не имеющим пропсихотических свойств, с благоприятным влиянием на психическую сферу и настроение и не вызывающим психоз в качестве ПЭ терапии, по данным литературы.

## Клинический случай 2

**Пациент А., 2005 г. р.** (в настоящее время – 20 лет).

В течение многих лет (с 2006 по 2023 г.) находился под наблюдением в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки/Институте детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки с диагнозом: синдром Леннокса–Гастро структурной этиологии (G40.2). Этиология: структурная – распространенная кортикальная дисплазия, предположительно Ia типа, правой гемисферы, преимущественно лобной доли. Приступы: тонические аксиальные, асимметричные тонические, атипичные абсансы, резистентные к лечению. Дебют эпилептических приступов в 3,5 мес.

Задержка развития стала заметной с 6 мес; далее выраженное отставание в развитии; выраженные когнитивные нарушения.

В течение многих лет отмечались ежедневные многократные приступы. Получал многочисленные комбинации АЭП – без существенного эффекта.

В марте 2016 г. в возрасте 19 лет эпилептические приступы отсутствовали в течение нескольких месяцев после введения в схему лечения руфинамида в дозе 800 мг/сут (с одновременной отменой вальпроата) в сочетании с ранее принимаемым вигабатрином в дозе 3000 мг/сут.

Ранее пациент длительно получал вигабатрин в сочетании с вальпроатом в данной дозе с сохранением ежедневных тонических аксиальных приступов с серийным течением, приводящих к падению и травматизации. Однако прекращение приступов после введения руфинамида сопровождалось развитием психоза, с нашей точки зрения, как проявления феномена насильственной нормализации (постоянный крик, отказ от общения, психомо-

торное возбуждение). В этот период пациент был госпитализирован в клинику Германии для планового обследования и проведения хирургического лечения эпилепсии (фокальная кортикальная резекция). В связи с прекращением приступов и развитием психоза в операции было отказано. Ранее у данного пациента отмечалось абсолютно резистентное течение эпилепсии с сохранением ежедневных приступов на фоне приема различных комбинаций АЭП. В описываемом случае при обратной замене руфинамида на вальпроат психическое состояние пациента нормализовалось, однако приступы возобновились и до настоящего времени продолжают ежедневно.

В дальнейшем был получен временный терапевтический эффект при приеме перампанела, что тоже сопровождалось агрессией и возбуждением. Данное состояние также можно расценить как проявление насильственной нормализации. Однако перампанел был быстро отменен в связи с ухудшением психического состояния пациента.

И ранее, в периоды регулярного продолжения приступов, родители пациента отмечали, что при уменьшении числа и тяжести приступов психическое состояние ребенка временно ухудшалось: «Если у него нет сильного утреннего приступа, то он очень нервный, беспокойный и не знает, куда себя деть».

При магнитно-резонансной томографии выявлена распространенная кортикальная дисплазия, предположительно Ia типа, правой гемисферы, преимущественно лобной доли.

Характерная для пациента электроэнцефалографическая картина, наблюдающаяся в течение последних лет и зарегистрированная при ВЭМ (3–4.04.2023), анализ результатов которого проводился на последней консультации в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки/Институте детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки в 2023 г.: замедление основной активности фона. Периодическое региональное замедление по правым височным отведениям. Региональная эпилептиформная активность по правым височным отведениям с периодической латерализацией на всю правую гемисферу. Короткие диффузные билатерально-асинхронные разряды, а также билатерально-синхронные разряды, захватывающие преимущественно задние кортикальные отведения. Продолжительность диффузных разрядов до 8 с. Индекс эпилептиформной активности в бодрствовании средний. Во сне нарастает индекс диффузной низкосинхронизированной пик-волновой активности в сочетании с эпизодами уплощения ритма. Наличие разрядов диффузной пароксизмальной быстрой волновой активности (GPFA). Индекс эпилептиформной активности во сне крайней высокий (рис. 5).

Данные ЭЭГ в периоды насильственной нормализации на фоне приема руфинамида и – в дальнейшем – перампанела отсутствуют, так как в эти периоды электроэнцефалография не проводилась. Можно лишь предпола-

гать выраженное снижение индекса эпилептиформной активности в данные периоды.

**Заключение:** у пациента А. со структурной формой тяжелой эпилептической энцефалопатии, выраженным отставанием в развитии и резистентностью к терапии многочисленными комбинациями АЭП за длительный период наблюдения (в течение 17 лет) дважды зарегистрированы проявления феномена насильственной нормализации (прекращение приступов и проявления психоза) при введении в схему терапии руфинамида и далее – перампанела. При отмене данных препаратов психическое состояние пациента нормализовалось, однако это сопровождалось возобновлением приступов. Но и ранее, в периоды регулярного продолжения приступов, родители пациента отмечали, что при уменьшении числа и тяжести приступов психическое состояние ребенка временно ухудшалось. Хотя пациент является кандидатом для пре-хирургического обследования (при магнитно-резонансной томографии выявлена распространенная кортикальная дисплазия, предположительно Ia типа, правой гемисферы, преимущественно лобной доли), с учетом данных анамнеза возникает опасение о значительном повышении риска развития стойких психических нарушений в результате успешного хирургического лечения.

Однако в настоящее время риск развития стойких психических нарушений у таких пациентов не определен, и, вероятно, определение риска данных нарушений после успешного хирургического лечения эпилепсии может стать объектом будущих исследований.

Интересно, что замена схемы лечения с отменой ранее принимаемого вальпроата также была описана авторами из Бейрута у взрослого пациента, у которого синдром Ландольта развился при введении лакосамида (К. Abou Khaled и соавт., 2016). Можно предполагать, что в данных случаях вальпроат, не оказывая выраженного терапевтического эффекта при эпилепсии, сдерживал проявление психических нарушений, вызывая некоторую стабилизацию.

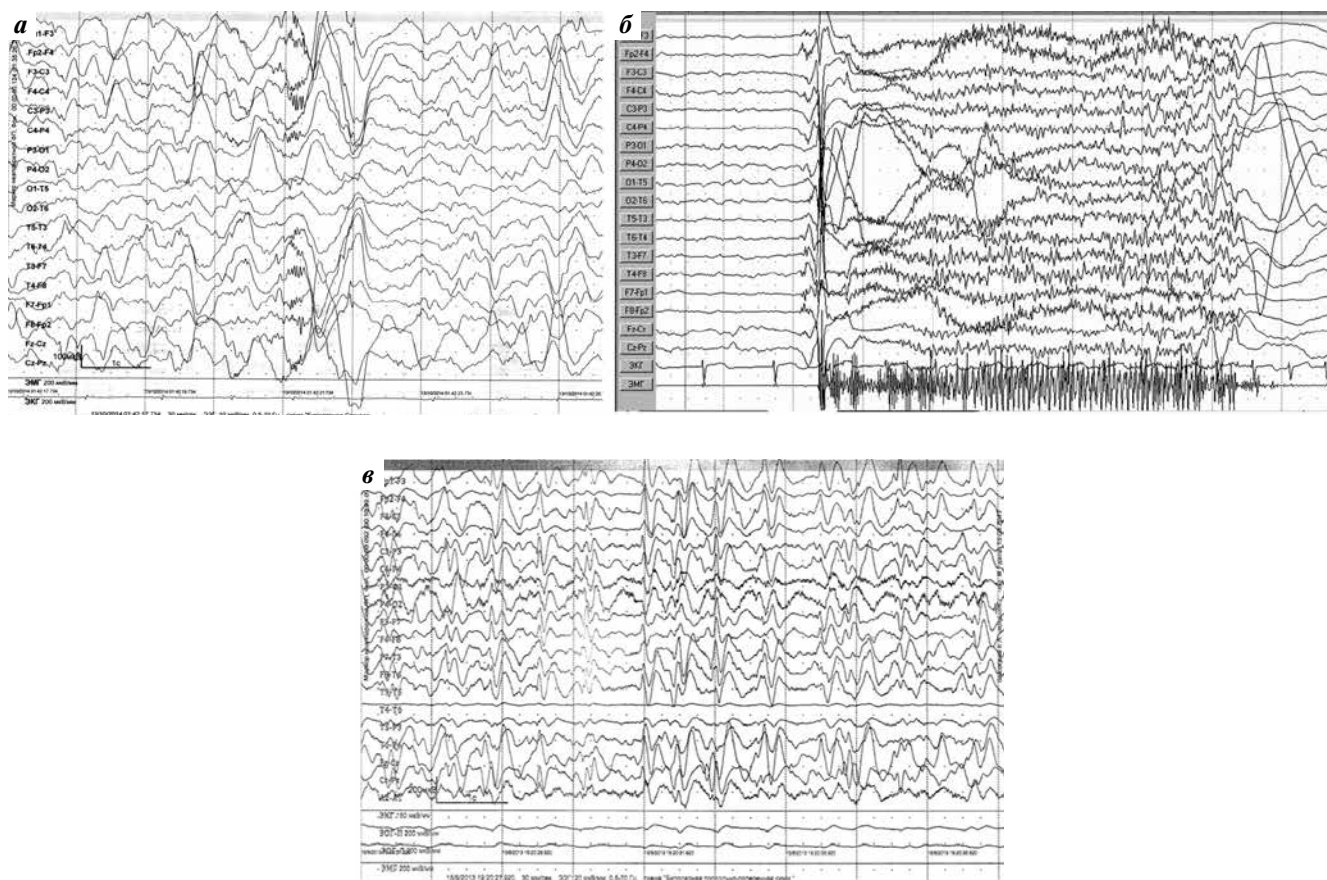
### Клинический случай 3

Пациент В., 1992 г. р. (в настоящее время – 32 года). Диагноз: структурная фокальная эпилепсия (G40.2). Этиология: фокальная кортикальная дисплазия правой лобной области, преимущественно инсулярная зона.

Приступы гипермоторные, фокальные с автоматизмами, билатеральные судорожные. Дебют приступов с 4 лет.

Частота приступов составляла до 10 в месяц, постоянно; отмечалась резистентность к терапии (получал комбинацию из 3 АЭП: окскарбазепин + лакосамид + клобазам).

Ночной ВЭМ (до операции, 2009 г.): выраженная высокоамплитудная региональная эпилептиформная



**Рис. 5.** Характерные электроэнцефалографические изменения у пациента А. Мультирегиональная эпилептиформная активность высоким индексом в сочетании с медленными диффузными разрядами в виде комплексов острая—медленная волна (а). Большинство диффузных разрядов имеют феномен вторичной билатеральной синхронизации, начинаются из правой височной области. Зарегистрированы электроэнцефалографические паттерны эпилептических спазмов (б) и атипичных абсансов (в)

**Fig. 5.** Characteristic electroencephalographic changes in patient A. Multiregional epileptiform activity with a high index combined with slow diffuse discharges in the form of sharp-slow wave complexes (a). Most of the diffuse discharges have a phenomenon of secondary bilateral synchronization, originating from the right temporal region. Electroencephalographic patterns of epileptic spasms (b) and atypical absences (c) were recorded

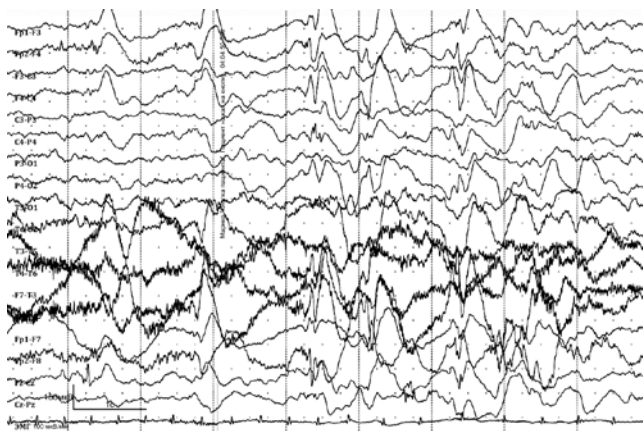
активность, представленная в виде острых волн и комплексов острая—медленная волна, по правым лобным отведениям (рис. 6). ВЭМ (после операции, 2015 г.): редкие острые волны в структуре периодического регионального замедления по правым лобным отведениям (рис. 7). При некоторых ВЭМ (2017–2018 гг.) эпилептиформная активность отсутствовала.

До операции: эпизодически апатия, эпизодически получал рисперидон, тенденция к повышению массы тела. Однако пациент увлекался живописью, много рисовал, и его работы были интересными и, безусловно, талантливыми. Пациент имел нормальный интеллект.

В связи с продолжающимися на фоне приема комбинации АЭП регулярными приступами проведено 2 операции (фокальная кортикальная резекция в Германии в 2010 г., затем во Франции (Гренобль) в 2013 г. в связи с недостаточным эффектом первой операции).

Клиническая ремиссия сохраняется с июня 2013 г. после успешной повторной операции. Если до операции пациент прекрасно рисовал, проводились его персональные выставки, после операции он стойко утратил интерес и способность к рисованию и многие другие интересы; отмечены проявления психоза, агрессивное поведение, депрессивные симптомы, в дальнейшем — апатия; некоторая стабилизация достигнута при приеме нейролептиков в комбинации с антидепрессантами. В том числе получал рисперидон (Рисполепт) в дозе 8 мг/сут и арипипразол (Зилаксер) 5 мг/сут. Регулярно находился под наблюдением психиатра.

При последней консультации в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки/Институте детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки в июле 2021 г. в возрасте 28 лет сохраняется стойкая длительная ремиссия приступов.



**Рис. 6.** Пациент В. Ночной видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (до операции, 2009 г.): выраженная высокоамплитудная региональная эпилептиформная активность, представленная в виде острых волн и комплексов острая—медленная волна, по правым лобным отведениям

**Fig. 6.** Patient V. Night videoelectroencephalographic monitoring (before surgery, 2009): pronounced high-amplitude regional epileptiform activity, presented in the form of sharp waves and sharp-slow wave complexes, in the right frontal leads

В неврологическом статусе: сухожильная анизо-рефлексия ( $S > D$ ). Других очаговых симптомов не выявлено.

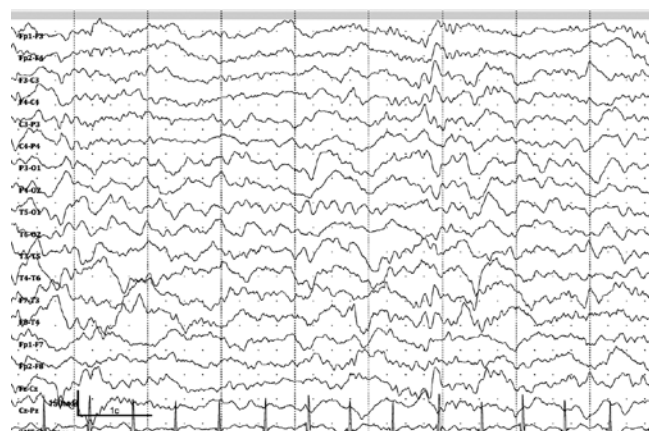
По данным ВЭМ (июль 2021 г.): периодическое региональное замедление по правым лобно-центральному отведениям. Единичные острые волны и низкоамплитудные пик-волновые комплексы по правым центрально-теменным отведениям. Эпилептиформная активность существенно не нарастает во сне.

В настоящее время получает окскарбазепин (Трилептал) 300 мг утром и 300 мг вечером (600 мг/сут), рисперидон (Рисполепт), назначенный психиатром, в дозе 4 мг утром и 4 мг вечером.

Масса тела пациента — 150 кг. Не учится, не работает, ничем не интересуется, не рисует. Во время консультации постоянно беспокойно ходит по кабинету. Дома в основном играет в компьютерные игры. По хозяйству не помогает.

Тем не менее родители пациента считали, что отсутствие тяжелых судорожных приступов — большое облегчение, и не жалели о проведенной операции.

Заключение: особенность данного клинического случая состоит в том, что синдром насильственной нормализации развился в результате успешного хирургического лечения. Несмотря на прием 2 нейролептиков, качество жизни пациента значительно снизилось, и он утратил способность и интерес к творчеству (рисование), хотя приступы, ранее значительно снижавшие качество жизни пациента и семьи в целом, после операции и до настоящего времени отсутствуют.



**Рис. 7.** Пациент В. Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (после операции, 2015 г.): редкие острые волны в структуре периодического регионального замедления по правым лобным отведениям

**Fig. 7.** Patient V. Videoelectroencephalographic monitoring (postoperatively, 2015): rare sharp waves in the structure of periodic regional slowing in the right frontal leads

## Выводы

С нашей точки зрения, перспективными направлениями дальнейших исследований могут быть: 1) выделение факторов риска и группы риска по развитию синдрома насильственной нормализации среди пациентов, планирующих хирургическое лечение; 2) изучение феномена насильственной нормализации у младенцев и детей раннего возраста с тяжелыми эпилептическими энцефалопатиями.

Также были бы важными уточнение патогенеза синдрома Ландольта и поиск путей сохранения ремиссии при нормализации психического состояния. В том числе гипотеза о снижении уровня дофамина при приеме вальпроата (Н.А. Шнайдер и соавт., 2025) может объяснить как благоприятный эффект вальпроата при развитии синдрома Ландольта (возможно, и других психозов при эпилепсии), на что указывал еще Р. Wolf в ранних работах, так и случаи развития психоза (возникшие в качестве одного из факторов на фоне отмены вальпроата), в том числе и по феномену насильственной нормализации, описанные в литературе и наблюдаемые в нашей клинической практике.

Информирование врачей о возможности развития синдрома Ландольта имеет важное практическое значение, так как синдром, вероятно, встречается чаще, чем распознается, и часто недооценивается и не диагностируется своевременно. Между тем, знание о возможности данного осложнения медикаментозной терапии эпилепсии позволяет своевременно отменить причинный препарат, что прерывает прогрессирование психи-

ческих нарушений и способствует стабилизации психического состояния (B. de Toffol и соавт., 2020).

В настоящее время проблема феномена насильственной нормализации вызывает больше вопросов,

чем имеет ответов. И спустя более 1000 лет после первого описания данный феномен по-прежнему остается загадкой для клиницистов (G.H. Vanwari и соавт., 2013).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Калинин В.В. Психиатрические проблемы эпилептологии и психиатрии. Социальная и клиническая психиатрия 2003;(3):5–11. Kalinin V.V. Psychiatric problems of epileptology and psychiatry. Socialnaya i klinicheskaya psikiatriya = Social and Clinical Psychiatry 2003;(3):5–11. (In Russ.).
2. Киссин М.Я., Маркин А.В. Эпилепсия с коморбидными психическими расстройствами. Возможности сультиама. Вестник эпилептологии 2024;86–96. Kissin M.Ya., Markin A.V. Epilepsy with comorbid mental disorders. Possibilities of sultimame. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2024;86–96. (In Russ.).
3. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описания клинических случаев). Русский журнал детской неврологии 2017;12(3):7–33. Mukhin K. Yu., Pylaeva O. A. Formation of cognitive and mental disorders in epilepsy: the role of various factors associated with the disease and treatment (literature review and descriptions of clinical cases). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(3):7–33. (In Russ.).
4. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю. и др. Эффективность и переносимость руфинамида в лечении синдрома Леннокса–Гасто (опыт Объединения медицинских учреждений им. Святого Луки). Русский журнал детской неврологии 2023;18(4):8–25. DOI: 10.17650/2073-8803-2023-18-4-8-25 Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobyllova M.Yu. et al. Efficacy and tolerability of rufinamide in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome (experience of the Svt. Luka’s Association of Medical Institutions). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2023;18(4):8–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2023-18-4-8-25
5. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Маркин А.В. Эффективность и переносимость сультиама в лечении эпилепсии: обзор литературы. Русский журнал детской неврологии 2024;19 (1):25–40. DOI: 10.17650/2073-8803-2024-19-1-25-40 Mukhin K. Yu., Pylaeva O. A., Markin A.V. Efficacy and tolerability of sultiyame in the treatment of epilepsy: a literature review. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2024; 19(1):25–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2024-19-1-25-40
6. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. Возникновение феномена насильственной нормализации в рамках психотических изменений у больных с эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004;7:72–4. Pylaeva O.A., Voronkova K.V., Petrukhin A.S. The emergence of the phenomenon of forced normalization in the context of psychotic changes in patients with epilepsy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov 2004;7:72–4. (In Russ.).
7. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: Гранат, 2016. 236 с. Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Side effects of antiepileptic therapy. Moscow: Granat, 2016. 236 p. (In Russ.).
8. Шнайдер Н.А., Гречкина В.В., Киссин М.Я., Насырова Р.Ф. Вальпроат-индуцированные нарушения метаболизма дофамина и развитие вальпроат-индуцированного паркинсонизма: новый взгляд на профилактику и диагностику. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева 2025;59(2):40–51. DOI: 10.31363/2313-7053-2025-2-951 Schnayder N.A., Grechkina V.V., Kissin M.Ya., Nasyrova R.F. Valproate-induced disturbances of dopamine metabolism and the development of valproate-induced parkinsonism: a new look at prevention and diagnosis. Obozrenie psikiatrii i meditsinskoy psikhologii im. V.M. Bekhtereva = Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology 2025;59(2):40–51. (In Russ.). DOI: 10.31363/2313-7053-2025-2-951
9. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 1. Под ред. К.Ю. Мухина, Л.Ю. Глуховой, А.А. Холина. М.: Русский печатный двор, 2023. 912 с. Epilepsy. Atlas of electroclinical diagnostics and therapy. Vol. 1. Ed. by K.Yu. Mukhin, L.Yu. Glukhova, A.A. Kholin. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2023. 912 p. (In Russ.).
10. Abdoh M., Mersfelder T.L., Melgar T.A. Psychosis induced by zonisamide: a case report and review of the literature. Am J Ther 2014;21(1):e15–6.
11. Abou Khaled K., Khoury J., Macaron G., Richa S. Forced normalization and psychosis following use of lacosamide. Seizure 2016;41:96–9.
12. Adachi N., Fenwick P., Akanuma N. et al. Increased frequency of psychosis after second-generation antiepileptic drug administration in adults with focal epilepsy. Epilepsy Behav 2019;97:138–43.
13. Akman C.I., Goodkin H.P., Rogers D.P., Riviello J.J.Jr. Visual hallucinations associated with zonisamide. Pharmacotherapy 2003;23(1):93–6. DOI: 10.1592/phco.23.1.93.31911
14. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): adverse cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs in children. Epileptic Disord 2016.
15. Alsaadi T., El Hammami K., Shahrour T.M. et al. Prevalence of depression and anxiety among patients with epilepsy attending the epilepsy clinic at Sheikh Khalifa Medical City, UAE: a cross-sectional study. Epilepsy Behav 2015;52(Pt A):194–9.
16. Amir N., Gross-Tsur V. Paradoxical normalization in childhood epilepsy. Epilepsia 1994;35:1060–4. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02555.x
17. Andermann L.F., Savard G., Meencke H.J. et al. Psychosis after resection of ganglioglioma or DNET: evidence for an association. Epilepsia 1999;40(1):83–7. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb01992.x
18. Anzellotti F., Franciotti R., Zhuzhuni H. et al. Nonepileptic seizures under levetiracetam therapy: a case report of forced normalization process. Neuropsychiatr Dis Treat 2014;10:959–64. DOI: 10.2147/NDT.S60089
19. Apan Mangion S., Rugg-Gunn F. Development of forced normalisation psychosis with ethosuximide. BMJ Case Rep 2017;2017. DOI: 10.1136/bcr-2017-220838
20. Banwari G.H., Parmar C.D., Kandre D.D. Alternative psychosis – is it a defined clinical entity? Indian J Psychol Med 2013;35(1):84–6. DOI: 10.4103/0253-7176.112213

21. Ben-Menachem E. Mechanism of action of vigabatrin: correcting misperceptions. *Acta Neurol Scand Suppl* 2011;(192):5–15. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01596.x
22. Berzen L., *Epilepsy and Psychosis*. Vancouver: University of British Columbia, 1999.
23. Brigo F. Not only Struwwelpeter: Heinrich Hoffmann (1809–1894) and his thoughtful observations on epilepsy. *Epilepsy Behav* 2021;123:108268. DOI: 10.1016/j.yebeh
24. Brigo F., Tezzon F., Nardone R. Forced normalization and antiepileptic drugs interacting with glutamatergic neurotransmission: caution is needed. *J Neurol Sci* 2017;379:14, 15. DOI: 10.1016/j.jns.2017.05.032
25. Brodie M.J., Besag F., Ettinger A.B. et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression: an evidence-based review. *Pharmacol Rev* 2016;68(3):563–602. DOI: 10.1124/pr.115.012021
26. Brückner K.E. *Cognitive and Psychological Side Effects of Antiepileptic Drugs 2020/Epilepsy – Update on Classification, Etiologies, Instrumental Diagnosis and Treatment*. Ed. by S. Misciagna. Available at: <https://www.intechopen.com/chapters/73878>.
27. Calle-López Y., Ladino L.D., Benjumea-Cuartas V. et al. Forced normalization: a systematic review. *Epilepsia* 2019;60:1610–8. DOI: 10.1111/epi.276
28. Campos M.S., Ayres L.R., Morelo M.R. et al. Efficacy and tolerability of antiepileptic drugs in patients with focal epilepsy: systematic review and network meta-analyses. *Pharmacotherapy* 2016;36(12):1255–71. DOI: 10.1002/phar.1855
29. Carazo Barrios L., Martin G.G., Godoy J.R. et al. Forced normalization: case series from a Spanish Epilepsy Unit. *Seizure* 2020;81:132–7.
30. Chaibi I., Bouchatta O., Bennis M., Ba-M’hamed S. Bidirectional effects of Topiramate on anterior cingulate cortex region related aggressive behavior. *Neurosci Lett* 2020;737:135307. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135307. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32810566.
31. Chen B., Choi H., Hirsch L.J. et al. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017;76:24–31. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.08.039
32. Chen B., Detyniecki K., Choi H. et al. Psychiatric and behavioral side effects of anti-epileptic drugs in adolescents and children with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2017;21(3):441–9.
33. Charles C.L., Stoesz L., Tollefson G. Zonisamide induced mania. *Psychosomatics* 1990;2:214–7.
34. Chatzistefanidis D., Karvouni E., Kyritsis A.P. et al. First case of lacosamide-induced psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2013; 36:27, 28.
35. Chien J. Ethosuximide-induced mania in a 10-year-old boy. *Epilepsy Behav* 2011;21(4):483–5. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.05.004
36. Chkhenkeli S.A., Geladze T.S. Forced normalization EEG phenomenon and several mechanisms of psychopathologic symptoms in epileptic patients. *Zh Nevropatol Psikhiatr* 1979;79:680–5.
37. Clemens B. Forced normalisation precipitated by lamotrigine. *Seizure* 2005;14(7):485–9.
38. Davico C., Canavese C., Vittorini R. et al. Anticonvulsants for psychiatric disorders in children and adolescents: a systematic review of their efficacy. *Front Psychiatry* 2018;9:270.
39. De Jorio P.L., Pugliese L., Morocutti C. Contribution to the knowledge of phenomenon of the so-called “forced normalization of Landolt” in epileptic psychoses. *Riv Neurobiol* 1965;11:285–94.
40. De Toffol B. Epilepsy and psychosis. *Rev Neurol* 2024;180:298–307.
41. De Toffol B., Adachi N., Kanemoto K. et al. Interictal psychosis of epilepsy. *Encephale*.2020;46(6):482–92. DOI: 10.1016/j.encep.2020.04.014
42. Devinsky O. *Interictal behavioral changes in epilepsy*. In: *Epilepsy and Behavior*. New York: Wiley-Liss, 1991. Pp. 1–21.
43. Diamox. Medication Guide. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/008943s052,009388s0381bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/008943s052,009388s0381bl.pdf).
44. Dinkelacker V., Dietl T., Widman G. et al. Aggressive behavior of epilepsy patients in the course of levetiracetam add-on therapy: report of 33 mild to severe cases. *Epilepsy Behav* 2003. 2003;4(5):537–47. DOI: 10.1016/j.yebeh.2003.07.008
45. Esang M., Kotapati V.P., Ahmed S. Phenytoin augmentation of levetiracetam treatment: a case of forced normalization with emergence of psychosis. *Cureus* 2018;10(4):e2432. DOI: 10.7759/cureus.2432
46. Ettinger A.B., LoPresti A., Yang H. et al. Psychiatric and behavioral adverse events in randomized clinical studies of the noncompetitive AMPA receptor antagonist perampanel. *Epilepsia* 2015;56(8):1252–63. DOI: 10.1111/epi.13054
47. Faught E., Ayala R., Montouris G.G. et al. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2001;57:1774–9.
48. Fröscher W., Steinert T. Alternative psychoses and forced normalization after seizure control by anticonvulsants with special consideration of the new anticonvulsants. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2019. DOI: 10.1055/a-0820-3345
49. Fujiwara Y., Iwata T., Terayama T. et al. Perampanel-associated exacerbation of de novo psychosis and lateralized rhythmic delta activity: a case report. *PCN Rep* 2025;4(3):e70208. DOI: 10.1002/pcn5.70208
50. Gatson T.N., Freemont O.A., Coleman R.L. et al. Vigabatrin (Sabril) for the treatment of refractory complex focal seizures in adults: pharmacologic and clinical considerations. *Cureus* 2023;15(10):e46414. DOI: 10.7759/cureus.46414
51. Gobbi G., Giovannini S., Boni A. et al. Catatonic psychosis related to forced normalization in a girl with Dravet’s syndrome. *Epileptic Disord* 2008;10:325–9.
52. Gram L., Larsson O.M., Johnsen A., Schousboe A. Experimental studies of the influence of vigabatrin on the GABA system. *Brit J Clin Pharmacol* 1989;27(Suppl 1):13–7. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1989.tb03455.x
53. Green A.L., Harmon P.H., Boyer F.A. et al. Forced normalization’s converse as nature’s model for use of ECT in the management of psychosis: An observational case series. *Epilepsy Behav Case Rep* 2016;6:36–8. DOI: 10.1016/j.ebcr.2016.05.004
54. Hansen C.C., Ljung H., Brodtkorb E., Reimers A. Mechanisms underlying aggressive behavior induced by antiepileptic drugs: focus on topiramate, levetiracetam, and perampanel. *Behav Neurol* 2018;2018:2064027.
55. Hedner J., Stenlof K., Zou D. et al. A randomized controlled clinical trial exploring safety and tolerability of sulthiame in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(12):1461–9. DOI: 10.1164/rccm.202109-2043OC
56. Hirashima Y., Morimoto M., Nishimura A. et al. Alternative psychosis and dysgraphia accompanied by forced normalization in a girl with occipital lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;12(3): 481–5. DOI: 10.1016/j.yebeh.2007.11.002
57. Hirose M., Yokoyama H., Haginoya K., Iinuma K. [A five-year-old girl with epilepsy showing forced normalization due to zonisamide]. *No To Hattatsu*. 2003;35(3):259–63.
58. Ijff D.M., Aldenkamp A.P. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. *Handb Clin Neurol* 2013;111:707–18.
59. Josephson C.B., Jetté N. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Psychiatry* 2017;29:409–24. DOI: 10.1080/09540261.2017.1302412
60. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? *Drug Saf* 2007;30:123–42.
61. Kanner A.M., Wu J., Faught E. et al. A past psychiatric history may be a risk factor for topiramate-related psychiatric and cognitive adverse events. *Epilepsy Behav* 2003;4(5):548–52.
62. Kawakami Y., Okazaki T., Takase M. et al. A girl with idiopathic epilepsy showing forced normalization after levetiracetam administration. *J Nippon Med Sch* 2015;82(5):250–3. DOI: 10.1272/jnms.82.250

63. Kawakami Y., Itoh Y. Forced normalization: antagonism between epilepsy and psychosis. *Pediatr Neurol* 2017;70:16–9. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.02.007
64. Kayani S., Sirsi D. The safety and tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents. *J Cent Nerv Syst Dis* 2012;4:51–63.
65. Kikuchi T., Kato M., Takahashi N. et al. Epileptic encephalopathy associated with forced normalization after administration of levetiracetam. *No To Hattatsu* 2013;45(5):375–8.
66. Koch-Stoecker S., Schmitz B., Kanner A.M. Treatment of postsurgical psychiatric complications. *Epilepsia* 2013;54:46–52.
67. Kossoff E.H., Bergey G.K., Freeman J.M., Vining E.P. Levetiracetam psychosis in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(12):1611–3.
68. Krishnamoorthy E.S., Trimble M.R., Sander J.W., Kanner A.M. Forced normalization at the interface between epilepsy and psychiatry. *Epilepsy Behav* 2002;3:303–8.
69. Lane S.D., Gowin J.L., Green C.E. et al. Acute topiramate differentially affects human aggressive responding at low vs. moderate doses in subjects with histories of substance abuse and antisocial behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 2009;92(2):357–62. DOI: 10.1016/j.pbb.2009.01.002
70. Landolt H. Some clinical electroencephalographical correlations in epileptic psychosen. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1953;5:121.
71. Lee H.C., Kim B.-K., Kang K. et al. Patient with epilepsy showing psychiatric symptoms after remission of seizures and normalization of electroencephalography: the phenomenon of forced normalization? *J Epilepsy Res* 2023;13(1):19–21. DOI: 10.14581/jer.23004
72. Lin J.J., Mula M., Hermann B.P. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet* 2012;380(9848):1180–92. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61455-X
73. Mago R., Huege S., Ahuja N., Kunkel E.J.S. Zonisamide-induced suicidal ideation. *Psychosomatics* 2006;47:68, 69.
74. Mohler H. GABAA receptors in central nervous system disease: anxiety, epilepsy, and insomnia. *J Recept Signal Transduct Res* 2006;26:731–40. DOI: 10.1080/10799890600920035
75. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30:555–67.
76. Mula M., Trimble M. R., Lhatoo S.D. et al. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:659–63.
77. Mula M., Trimble M.R., Sander J.W. Are psychiatric adverse events of antiepileptic drugs a unique entity? A study on topiramate and levetiracetam. *Epilepsia* 2007;48:2322–6.
78. Mula M., Trimble M. R., Sander J.W. Psychiatric adverse events in patients with epilepsy and learning disabilities taking levetiracetam. *Seizure* 2004;13:55–7.
79. Mula M., Trimble M. R., Sander J.W. The role of hippocampal sclerosis in topiramate-related depression and cognitive deficits in people with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:1573–7.
80. Oka E., Yamatogi Y., Ichiba N. et al. Psychotic symptoms in childhood epilepsy—an electroencephalographic study. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1983;37:239–44.
81. Ono-Takiguchi Y., Muramatsu K., Kosu K., Yamagata T. Forced normalization of Lennox–Gastaut syndrome using lacosamide: a case report. *Brain Dev* 2021;43:963–66.
82. Pakalnis A., Drake M.E., John K., Kellum J.B. Forced normalization. Acute psychosis after seizure control in seven patients. *Arch Neurol* 1987;44(3):289–92.
83. Panayiotopoulos C.P. Principles of therapy in the epilepsies. In: *Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. Springer, 2007. Pp. 155–184.
84. Pinkhasov A., Lam T., Hayes D. et al. Lacosamide induced psychosis: case report, review of differential diagnosis and relevant pharmacokinetics. *Clin Neuropharmacol* 2015;38:198–200. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000097
85. Pollock D.C. Models for understanding the antagonism between seizures and psychosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;11:483–504.
86. Qiu Z., Guo J., Chen B., Fang J. Psychosis of epilepsy: an update on clinical classification and mechanism. *Biomolecules* 2025;15(1):56.
87. Reilly C., Atkinson P., Krishna B.D. et al. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. *Pediatrics* 2014;133:1586–93.
88. Reutens D. C., Savard G., Andermann F. et al. A results of surgical treatment in temporal lobe epilepsy with chronic psychosis. *Brain* 1998;120:1929–36.
89. Roger J., Grangeon H., Guey J., Lob H. Psychiatric and psychologic effects of ethosuximide treatment of epileptics. *Encephale* 1968;57(5):407–8.
90. Rohrachar A., Brigo F., Höfler J. et al. Perampanel for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(10):1403–11. DOI: 10.1080/14656566.2016.1195810
91. Rugg-Gunn F. Adverse effects and safety profile of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia* 2014;55(Suppl 1):13–5.
92. Sampt P. Epileptische irreseinformen. *Arch Psychiatr* 1875;5:393–444.
93. Schiffer W.K., Marsteller D., Dewey S.L. Sub-chronic low dose gamma-vinyl GABA (vigabatrin) inhibits cocaine-induced increases in nucleus accumbens dopamine. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;168(3):339–43. DOI: 10.1007/s00213-003-1446-6
94. Shakarashvili R.R. Clinico-electrographic correlates of free radical pathology in epileptic patients. *Zh Nevropatol Psikhiatr* 1987;87:825–8.
95. Steinhoff B.J. Efficacy of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia* 2014;55(Suppl 1):9–12.
96. Steinhoff B.J., Hamer H., Trinkka E., Schulze-Bonhage A. et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res* 2014;108(5):986–8.
97. Steinhoff B.J., Klein P., Klitgaard H. et al. Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: a systematic review. *Epilepsy Behav* 2021;118:107939. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107939
98. Stephani U., Carlsson G. The spectrum from BCECTS to LKS: the Rolandic EEG trait-impact on cognition. *Epilepsia*.2006; 47(Suppl 2):67–70. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00694.x
99. Sulais A., Alhedaithy A., Alghamdi F., Ad-Dab'bagh Y. On seizures and knives: perampanel-induced psychosis: a case report and literature review. *J Epilepsy Res* 2024;14(1):37–41. DOI: 10.14581/jer.24006
100. Taylor D.C., Falconer M.D. Clinical, socioeconomic, and psychological changes after temporal lobectomy for epilepsy. *Br J Psychiatry* 1968;114:1247–61.
101. Tellenbach H. Epilepsie als Anfallsleiden und als Psychose. Über alternative Psychosen paranoider Prägung bei “forcierter Normalisierung” (Landolt) des Elektroencephalogramms Epileptischer. *Nervenarzt* 1965;36(5):190–202.
102. Tellez-Zenteno J.F., Patten S.B., Jetté N. et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007;48:2336–44.
103. Temperini C., Innocenti A., Mastrolorenzo A. et al. Carbonic anhydrase inhibitors. Interaction of the antiepileptic drug sulthiame with twelve mammalian isoforms: kinetic and X-ray crystallographic studies. *Bioorg Med Chem Lett* 2007;17(17):4866–72. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.06.044
104. Topçu Y., Kılıç B., Tekin H.G. et al. Effects of sulthiame on seizure frequency and EEG in children with electrical status epilepticus during slow sleep. *Epilepsy Behav* 2021;116:107793.
105. Topkan A., Bilen S., Titiz A.P. et al. Forced normalization: An overlooked entity in epileptic patients. *Asian J Psychiatr* 2016;23:93, 94. DOI: 10.1016/j.ajp.2016.07.017
106. Trimble M.R. Interictal psychoses of epilepsy. In: *Advances in Neurology*. Vol. 55. New York: Raven Press, 1991. Pp. 143–152.

107. Trimble M.R. The psychosis of epilepsy. New York: Raven Press, 1991.
108. Trimble M.R., Cull C. Children of school age: the influence of antiepileptic drugs on behavior and intellect. *Epilepsia* 1988;29:15–9.
109. Trimble M.R., Schmitz B. Seizures, Affective Disorders and Anticonvulsant Drugs. Guildford: Clarus Press Ltd, 2002. 199 p.
110. Turan A.B., Seferoglu M., Taskapilioglu O., Bora I. Vulnerability of an epileptic case to psychosis: sodium valproate with lamotrigine, forced normalization, postictal psychosis or all? *Neurol Sci* 2012;33(5):1161–3. DOI: 10.1007/s10072-011-0869-9
111. Weber P., Dill P., Datta A.N. Vigabatrin-induced forced normalization and psychosis- prolonged termination of behavioral symptoms but persistent antiepileptic effect after withdrawal. *Epilepsy Behav* 2012; 24(1):138–40.
112. Weintraub D., Buchsbaum R., Resor S.R., Hirsch L.J. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:105–10.
113. White J.R., Walczak T.S., Marino S.E. et al. Zonisamide discontinuation due to psychiatric and cognitive adverse events: a case-control study. *Neurology* 2010;75(6):513–8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181eccfb5
114. Wolf P. Acute behavioral symptomatology at disappearance of epileptiform EEG abnormality. Paradoxical or “forced” normalization. *Adv Neurol* 1991;55:127–42.
115. Wolf P., Inoue Y., Röder-Wanner U.U., Tsai J.J. Psychiatric complications of absence therapy and their relation to alteration of sleep. *Epilepsia* 1984;25(Suppl 1):56–9.
116. Wolf P., Trimble M.R. Biological antagonism and epileptic psychosis. *Brit J Psychiatry* 1985;146:272–6.
117. Yamamoto T., Pipo J.R., Akaboshi S., Narai S. Forced normalization induced by ethosuximide therapy in a patient with intractable myoclonic epilepsy. *Brain Dev* 2001;23(1):62–4.
118. Yan Y., Wu J.-H., Peng X.-Y. et al. Effects of antiseizure medications on alternative psychosis and strategies for their application. *World J Psychiatry* 2022;12(4):580–7. DOI: 10.5498/wjp.v12.i4.580
119. Zonégan. Medication Guide. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/020789s0341b1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020789s0341b1.pdf).

**ORCID авторов / ORCID of authors**

О.А. Пылаева / O.A. Pylaeva: <https://orcid.org/0000-0001-9050-2036>  
 К.Ю. Мухин / K.Yu. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>  
 А.Н. Уляков / A.N. Ulyakov: <https://orcid.org/0000-0003-3054-7560>  
 А.А. Маркин / A.A. Markin: <https://orcid.org/0000-0001-5812-1348>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 05.09.2025. **Принята к публикации:** 15.10.2025. **Опубликована онлайн:** 12.01.2026.  
**Article submitted:** 05.09.2025. **Accepted for publication:** 15.10.2025. **Published online:** 12.01.2026.