

А.Е. Дубенко, д.м.н., профессор, ГУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології НАМН України», г. Харків, В.И. Коростий к.м.н., кафедра психіатрії, наркології і медичинської психології Харківського національного медичинського університета

# Диагностика и фармакотерапия непсихотических психических расстройств у больных эпилепсией

Продолжение, начало в № 1, 2011 г.

## Лечение депрессии при эпилепсии

По результатам рандомизированного анкетирования, проведенного среди 135 неврологов, Gilliam (2007) отметил, что 82% врачей не интересовались вопросом наличия депрессии у их пациентов, страдающих эпилепсией. Другие специалисты сообщили, что 60% пациентов с эпилепсией страдали депрессией более года перед тем, как у них ее диагностировали. Wiegartz (1999) в свою очередь отметил, что четверть больных с парциальными припадками жаловались на симптомы легкой депрессии и при этом не получали никакого лечения. Возможно, это связано с тем, что антидепрессанты могут увеличивать частоту припадков.

Трициклические антидепрессанты (ТЦА) способны снижать порог чувствительности к припадкам (особенно в высоких дозах), но случаи припадков у пациентов, не страдавших эпилепсией и принимавших селективные антидепрессанты (норадренергические, специфические серотонинергические, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина), очень редки (циталопрам <0,3%, сертралин 0,0%, флуоксетин 0,2%, дулоксетин 0,0%, мirtазапин 0,04%, венлафаксин 0,1%). Исследования показали, что серотонин тормозит эпилептичность в области гиппокампа СА1 путем активации 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов и угнетает возбуждение постсинаптических потенциалов в дозозависимой форме. Также было отмечено, что флуоксетин и циталопрам оказывали противосеизмический эффект у больных, не страдающих депрессией, снижая частоту припадков на 35-64%, и, возможно, способствовали исчезновению припадков после применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС); использование этих препаратов также может уменьшить частоту припадков, возникших в результате депрессии (E. Favale, 2003).

ТЦА и тетрациклические антидепрессанты увеличивают частоту возникновения припадков, поэтому они противопоказаны при эпилепсии.

Блюмер и Альтшулер (1998) в течение 20 мес лечили 200 пациентов с эпилепсией, страдающих депрессией, имипрамином или амитриптилином ежедневно по 150 мг/сут. 22 пациента, которым не помогло лечение, дополнительно получали пароксетин по 10-50 мг. 50 достигли полной ремиссии, а у четырех отмечался частичный эффект от антидепрессантной терапии. Лишь у троих наблюдалась резистентность к получаемой терапии. Бупропион (противопоказан при эпилепсии), кломипрамин, амоксапин и мапротилин увеличивают риск возникновения припадков, поэтому следует избегать их применения.

Следует также быть осторожными при назначении антидепрессантов в связи с возможностью «переключения» депрессивной фазы биполярного расстройства в маниакальную. Существует несколько критериев, которые специалисты должны принимать во внимание при назначении антидепрессантов:

- препубертатный, юношеский или постнатальный период;
- гиперсомния, психомоторная заторможенность или кататонический и психотический эпизод;

- отягощенная наследственность по поводу биполярного расстройства, или же расстройство настроения;

- эпизоды гипомании, индуцированной препаратами.

Риск этого «переключения» намного ниже при применении СИОЗС по сравнению с ТЦА.

Таким образом, при выборе терапевтической тактики у больных эпилепсией с коморбидной депрессией необходимо учитывать следующее:

- желателен прием антиконвульсантов с антидепрессивным действием;

- при назначении противосеизмических препаратов (ПЭП) следует помнить об их возможном продепрессивном действии;

- антидепрессанты желателен назначать только при максимально достижимой компенсации эпилепсии;

- среди антидепрессантов препаратами выбора являются СИОЗС;

- при назначении лечения необходимо учитывать лекарственные взаимодействия ПЭП и антидепрессантов.

Следует помнить о том, что ПЭП прямо или косвенно могут оказывать продепрессивное воздействие. Фенобарбитал может вызывать и усиливать депрессивную симптоматику. Фенитоин способен усиливать депрессивную симптоматику. Депрессивное состояние может быть реакцией на вигабатрин, а также на прием и отмену клоназепам. Применение многих ПЭП приводит к дефициту фолиевой кислоты, что может сопровождаться развитием депрессивной симптоматики.

леветирацетам, зонисамид не обладают таким эффектом.

В последнее десятилетие возрос интерес к депрессивным расстройствам у больных эпилепсией, равно как и к депрессивным расстройствам при других органических заболеваниях головного мозга, однако, по нашему мнению, недостаточно внимания уделяется другим непсихотическим расстройствам у больных эпилепсией. Между тем в клинике эпилепсии удельный вес принадлежит тревожно-фобическим расстройствам.

## Тревожно-фобические расстройства

Тревожные расстройства наблюдаются у 10-25% больных с длительной стойкой компенсацией эпилепсии (S.D. Shorvon et al., 2009).

Симптомы тревоги отмечены у 48% больных эпилепсией, в том числе у 16% – симптомы средней степени тяжести и у 7% – тяжелые (Cramer et al., 2005).

Согласно данным Torta et al. (1999) тревожные симптомы наблюдаются у 66% больных эпилепсией.

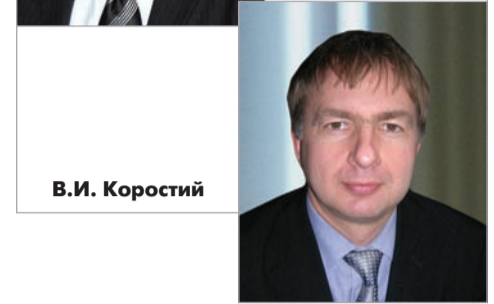
При выделении «Органического тревожного расстройства» (E06.4) основным критерием в диагностике является наличие феномена тревоги, при этом должны присутствовать характерные признаки генерализованного тревожного расстройства (ГТР), панического состояния или комбинации того и другого.

## Генерализованное тревожное расстройство

12% больных с рефрактерной эпилепсией соответствуют критериям определения ГТР согласно DSM-IV (M. Schondienst et al., 2008).



А.Е. Дубенко



В.И. Коростий

и биполярное расстройства, а также отмечается злоупотребление алкоголем и другими наркотическими веществами.

В общей популяции 5,1% больных страдают ГТР, и у 3,1% длительность этого расстройства составляет 12 мес. У 66% пациентов с эпилепсией наблюдаются симптомы тревоги, и Крамер (2005) отметил, что 48% из них сообщают об этом. Позднее Schondienst и Reuber (2007) обследовали 77 пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии и отметили, что лишь у 12% больных наблюдаются симптомы ГТР, соответствующие критериям DSM-IV.

## Паническое расстройство

Панические расстройства у больных эпилепсией встречаются в 6 раз чаще, чем у здоровых людей, и их частота составляет 5-30% (S. Beyenburg et al., 2005, A.M. Kanner, 2007).

У каждой седьмой женщины, страдающей височной или лобной эпилепсией, отмечается сочетание эпилептических припадков и интерпароксизмальных панических атак (В.А. Карлов, 2010).

МКБ-10 определяет паническое расстройство как «периодически повторяющиеся атаки тяжелой тревоги (паники), которые не определяются особенными ситуациями или обстоятельствами и являются непредвиденными». Согласно критериям DSM-IV приступ должен повторяться как минимум один раз в неделю в течение не менее одного месяца. При этом паническая атака не должна быть диагностирована в период коморбидного депрессивного состояния.

Эпизоды паники более продолжительны в межприступный период, нежели во время приступа. Обычно они длятся от 5 до 20 мин и иногда могут продолжаться в течение нескольких часов. Чувство страха или паники очень интенсивное (как чувство неизбежной гибели) и связано с рядом автономных симптомов, таких как тахикардия, колебание артериального давления, диффузное потоотделение и ощущение нехватки воздуха. Этому состоянию должно предшествовать чувство тревоги из-за страха надвигающейся панической атаки и, соответственно, защитное поведение, что приводит к ограничению образа жизни. Beyenburg (2005) считал, что пациенты с эпилепсией больше других склонны страдать паническим расстройством. Важно дифференцировать приступ панической атаки от эпилептического приступа, так как они очень схожи между собой.

## Обсессивно-компульсивное расстройство

Некоторые авторы указывают на наличие обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР) у больных эпилепсией (F. Monaco, 2005, M. Mula, 2008).

Согласно МКБ-10 существует два основных критерия ОКР:

Таблица 1. Антидепрессанты: дозы, воздействие на рецепторы и эффекты применения

Препарат	Стартовая суточная доза	Средняя суточная доза	Максимальная суточная доза	Рецепторы	Особенности
Эсциталопрам	5-10 мг утром	10-20 мг	30 мг	SRI	Гармоничный эффект в малых дозах Безопасен, препарат выбора для пожилых людей
Сертралин	50 мг утром	50-100 мг	200 мг	SRI, DRI, Sigma 1	Предпочтителен при атипичных и психотических депрессиях
Флуоксетин	20 мг утром	20-40 мг	60 мг	SRI, NRI, 5HT	Активирующий эффект
Миртазапин	15 мг на ночь	150 мг	225 мг	α <sub>2</sub> , H <sub>1</sub> , 5HT	Не вызывает сексуальной дисфункции Нормализует сон
Венлафаксин	75 мг утром	150 мг	225 мг	SRI, NRI	Более мощный эффект и продолжительная ремиссия

## Взаимодействие антидепрессантов с ПЭП

Обязательный постоянный прием больными эпилепсией антиконвульсантов определяет важность учета межлекарственных взаимодействий при назначении антидепрессантов.

Карбамазепин, фенитоин, примидон и барбитураты, а также окскарбазепин и топирамат в больших дозах являются индукторами цитохрома P450 при их регулярном применении. Некоторые из энзимов P450 участвуют в метаболизме ТЦА и всех СИОЗС, а также ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Дозы таких препаратов должны увеличиваться постепенно. Габапентин, ламотриджин, тиагабин,

Согласно МКБ-10 ГТР – это генерализованная персистирующая тревога, которая не ограничивается внешними факторами и не зависит от них (то есть независимое расстройство). В соответствии с требованиями классификации DSM-IV симптомы должны присутствовать в течение нескольких дней. Основные признаки ГТР: персистирующая нервозность, дрожь, мышечное напряжение, повышенное потоотделение, ощущение сердцебиения, головокружение, дискомфорт в эпигастрии. Часто эта симптоматика сопровождается другими соматическими или психическими расстройствами. У более чем 90% пациентов с ГТР параллельно наблюдаются симптомы депрессии, дистимии, соматизированное

1. Периодические навязчивые мысли, идеи или представления, постоянно циркулирующие в голове больного, и импульсивные стереотипные действия. Пациент относится к ним критически и не в состоянии им сопротивляться, что доставляет ему дискомфорт.

2. Компulsive движения или ритуалы, которые носят стереотипный характер, доставляют пациенту дискомфорт и не связаны с выполнением какой-либо полезной для больного задачи. Их функция заключается в предупреждении неприятного события, часто в ущерб состоянию пациента. В случае сопротивления этим compulsive движениям уровень тревожности у больного резко возрастает.

Е. Мопасо (2005) сравнил течение ОКР у 62 пациентов с темпоральной эпилепсией (ТЭ) и у 20 пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией. 82 здоровых лица вошли в контрольную группу. Только у 9 пациентов с ТЭ было диагностировано ОКР. Обнаружены существенные различия между группой пациентов, страдающих ТЭ, ОКР и депрессией, и пациентами, имеющими в анамнезе только ТЭ. Последнее исследование, в ходе которого сравнивали клинику ОКР у пациентов с ТЭ и пациентов с синдромом Туретта, показало, что у последних доминируют навязчивые идеи, связанные с бытовой тематикой, тогда как у пациентов с ТЭ они затрагивают сексуальную сферу и отличаются импульсивностью. Хирургическое лечение ТЭ также может спровоцировать ОКР, несмотря на то что многие авторы считают, что хирургическое лечение ТЭ способствует полной ремиссии ОКР и улучшению состояния пациента (Barbieri et al., 2005).

### Другие непсихотические расстройства при эпилепсии

#### Изменения личности при эпилепсии

Несмотря на отсутствие доказательных исследований, можно предположить, что часто встречающиеся при эпилепсии факкультативные изменения личности — паранойяльные, шизоидные, психастенические и истероидные — являются преморбидными и, по-видимому, могут лежать в основе развития тех или иных невротических расстройств при эпилепсии. Преморбидный тип личности, вероятно, может определять характер невротического расстройства.

Формирование в результате развития эпилепсии облигатного для этого заболевания эпилептоидного или эксплозивного типа личности, очевидно, способствует поддержанию, более тяжелому и длительному течению невротического расстройства.

К сожалению, мы не располагаем сравнительными данными относительно рассматриваемого вопроса, однако наша клиническая практика и результаты ряда исследований, о которых шла речь выше, позволяют сделать вывод о том, что у больных эпилепсией невротические расстройства встречаются значительно чаще, чем при других неврологических заболеваниях. Как уже отмечалось, у таких пациентов достаточно часто встречаются фобические, тревожные, панические и обсессивно-компульсивные расстройства. Как и у большинства хронических больных, у определенного процента больных эпилепсией наблюдаются ипохондрические расстройства, однако их распространенность практически не изучена. Это обусловлено тем, что факторами, формирующими невротические расстройства, у таких больных могут быть и собственно эпилептические припадки (особенно некоторые парциальные), и изменения личности у больных эпилепсией, причем некоторые из них могут определять тип неврологического расстройства, а облигатные для эпилепсии

эксплозивный и эпилептоидный типы личности в ряде случаев выступают в качестве основных факторов, поддерживающих длительность невротического расстройства и определяющих степень его тяжести. Степень стигматизации и социальной дезадаптации у больных эпилепсией существенно выше, чем у подавляющего большинства пациентов с неврологическими и психиатрическими расстройствами.

### Стигматизация и социальная фрустрированность больных эпилепсией

Стигматизация и социальная фрустрированность больных эпилепсией играет существенную роль в развитии невротических нарушений.

В настоящее время под термином «стигматизация» принято понимать выделение индивида (или социальной группы) по факту наличия какого-либо негативного качества, в частности того или иного заболевания, влекущего за собой неблагоприятные последствия для страдающего им человека.

Социальная фрустрированность — вид (форма) психического напряжения, обусловленного неудовлетворенностью достижениями и положением личности в социально заданных иерархиях. Социальная фрустрированность передает эмоциональное отношение человека к позициям, которые он сумел занять в обществе на данном этапе своей жизни.

Эпилепсия как одно из наиболее стигматизирующих заболеваний психоневрологического профиля оказывает негативное влияние на все стороны жизни больного — получение образования и трудоустройство, уровень социального функционирования и создание семьи, то есть на качество жизни в целом.

Такие больные часто сталкиваются с рядом медико-социальных и психологических проблем. Снижение социальной активности оказывает прямое влияние на ухудшение качества жизни пациентов. Достижения фармакотерапии не привели к значительным изменениям в социальном статусе больных эпилепсией, что связано с продолжающейся стигматизацией этих лиц обществом, которое еще не готово к принятию того факта, что эпилепсию можно лечить, а больного — полностью восстановить в правах. Многие больные эпилепсией в современном обществе подвергаются выраженной социальной дискриминации и жестким социально-трудовым ограничениям, противоречащим их истинным возможностям. Даже в самых развитых странах существующие законодательные положения значительно ограничивают социальную активность больных эпилепсией, что приводит к их социальной дезадаптации и изоляции.

Больные эпилепсией своей основной проблемой считают трудоустройство (Roessler et al., 1990). Из 2 тыс. опрошенных больных эпилепсией в Великобритании

72% отметили, что больше всего трудностей у них возникает с поиском работы (British Epilepsy Association, 1990). Самый высокий процент безработицы и социальной неустойчивости наблюдается среди больных, имеющих, как правило, резистентные к терапии приступы и сочетанные нервно-психические нарушения (Thompson, Oxley, 1993).

Уровень безработицы среди больных эпилепсией, проживающих в Рочестере (США), был в 2 раза выше по сравнению с общей популяцией данного региона (Hauser, Hesdoffer, 1990). В ряде стран уровень безработицы среди больных эпилепсией варьирует в пределах от 15 до 50% (Fraser et al., 1989). В популяционном исследовании, проведенном в северо-восточной Англии, продемонстрировано, что около 46% больных эпилепсией были безработными по сравнению с 19% в контрольной группе (Elwes et al., 1991). Уровень безработицы у больных эпилепсией, имеющих сочетанные нервно-психические нарушения, составляет 77-79%.

По окончании школы больные эпилепсией реже, чем здоровые лица, совершенствуют свою квалификацию, посещая дополнительные курсы. Многие из них нередко заняты неквалифицированным ручным трудом. Молодые взрослые с эпилепсией чаще сталкиваются с проблемой поиска или сохранения работы, поскольку в ряде случаев нуждаются в дополнительной помощи и обучении, чтобы соответствовать требованиям, предъявляемым работодателем.

Безработица и проблемы с трудоустройством у больных эпилепсией обусловлены различными факторами, включая неврологические, нейропсихологические и психосоциальные проблемы, а также предубежденным отношением к ним работодателей, вызванным опасением несчастных случаев, возможных прогнатов, неуверенностью в способности таких больных выполнять работу в полной мере (Hauser, Hesdoffer, 1990). В сравнении с больными эпилепсией, имеющими работу, у безработных нередко отсутствует гибкость мышления, отмечаются нарушения памяти (Dikmen, Morgan, 1980).

Предубежденное отношение к лицам, страдающим эпилепсией, является серьезным фактором, ограничивающим возможность трудоустройства таких больных, так как работодатели, узнав о диагнозе, нередко отказывают им в приеме на работу. Больные эпилепсией при поступлении на работу часто скрывают свой диагноз, чтобы не лишиться возможности адекватного трудоустройства (Scambler, Hopkins, 1980). Впрочем, несмотря на распространенность стигматизации таких больных, большинство трудоустроенных пациентов с эпилепсией чувствуют себя равноправными членами общества.

При изучении социальной фрустрированности прямое влияние на качество жизни оказывают фрустраторы: неудовлетворенность своим психоэмоциональным

и физическим состоянием, материальным положением. Неудовлетворенность в профессиональной сфере отрицательно сказывается на субъективной оценке, качестве жизни, материальном положении и вызывает зависимость от лекарственных средств и лечения. Такие фрустрирующие факторы, как неудовлетворенность своим психоэмоциональным и физическим состоянием, работоспособностью, максимально негативно отражаются на уровне психической адаптации.

### Влияние ПЭП

Необходимо учитывать влияние ПЭП на эмоциональную и эффекторно-волевую сферы как один из факторов, способных вызывать или, что более вероятно, поддерживать невротические расстройства у больных эпилепсией (табл. 2).

### Заключение

- Вопросы дифференциальной диагностики эпилепсии и невротических расстройств изучали многие авторы, однако после установления диагноза «эпилепсия» возможность развития у таких больных невротических нарушений учитывается крайне редко.

- Наблюдаемые у больных эпилепсией депрессивные расстройства, по-видимому, имеют общие патогенетические звенья с эпилептическим процессом и вряд ли могут быть отнесены к невротической депрессии.

- Препаратами выбора для лечения депрессии при эпилепсии являются антидепрессанты из группы СИОЗС.

- Частота невротических расстройств у больных эпилепсией значительно выше, чем в популяции, что обусловлено большим количеством неврогенных факторов.

- Подавляющее большинство невротических нарушений у больных эпилепсией, вероятно, не имеют общих патохимических и патофизиологических процессов с эпилептическим процессом, а ассоциированы с невротическими расстройствами побочные эффекты ПЭП в большей мере могут выступать в качестве факторов, поддерживающих, а не запускающих невротическую симптоматику.

- Невротические расстройства у больных эпилепсией могут иметь пароксизмальные и непароксизмальные проявления.

- У больных эпилепсией наиболее часто встречаются тревожные, конверсионные и панические расстройства.

- Недостаточное внимание к вопросу возможного развития пароксизмальных симптомов невротических расстройств у больных эпилепсией приводит к ятрогенным последствиям и значительному ухудшению качества терапевтической помощи таким больным.

- Дифференциальная диагностика эпилептических и невротических пароксизмов не должна прекращаться после установления диагноза «эпилепсия» ввиду их высокой коморбидности.

- Наличие псевдоприпадков может быть облигатным симптомом конверсионного расстройства.

- Вопросы диагностики и терапии эпилепсии и невротических расстройств больных с коморбидностью недостаточно изучены — нет специфических для больных эпилепсией диагностических инструментов, не определены методы терапевтического воздействия на невротическое расстройство, недостаточно рассмотрены вопросы лекарственных взаимодействий, не определено влияние препаратов на эпилептогенез и т.п.

- Необходима разработка четких диагностических критериев невротических расстройств у больных эпилепсией, а также протоколов их лечения.

ПЭП	Побочные эффекты
Топирамат	Эмоциональная лабильность, фобии, депрессии, параноидные психозы, анорексия
Ламотриджин	Раздражительность, импульсивность, преходящая агрессия
Барбитураты	Депрессия, агрессивность, импотенция, снижение либидо
Прегабалин	Астения
Фенитоин	Депрессия, возбуждение, снижение либидо
Сукцинимиды	Острые психотические реакции, фобии, раздражительность, агрессия
Вигабатрин	Эмоциональная лабильность, раздражительность, агрессивность, депрессия, фобии
Оскарбазепин	Агрессивность, фобии, депрессия
Бензодиазепины	Астения
Леветирацетам	Нервозность, раздражительность
Тиагабин	Нервозность, астения
Зонисамид	Нервозность, возбуждение, депрессия, анорексия