

# Эпилепсия и коморбидные психические расстройства

*В.И. Харитонов,  
ТМО «ПСИХИАТРИЯ», г. Киев*

**Э**пилепсия – сложное мультимодальное заболевание, охватывающее около 1% населения мира. Ее течение сопряжено с появлением и развитием других патологических состояний (к примеру, коморбидности), которые могут стать равностепенной, если не большей, проблемой для человека, страдающего эпилепсией.

Коморбидные нарушения при эпилепсии представляют собой обширную гетерогенную группу различных состояний, большую часть из которых составляют психические заболевания (депрессия, тревожные расстройства, психозы).

## **Депрессивные расстройства и эпилепсия**

Депрессия – наиболее частое коморбидное нарушение, наблюдаемое у лиц с эпилепсией, которое по своей природе является реактивным феноменом, поскольку пациенты с эпилепсией в процессе жизнедеятельности сталкиваются с множеством психосоциальных проблем (дискриминация на работе, ограничения при получении водительских прав и т. д.) [1]. Действие антиконвульсантов, а также нейробиология самой эпилепсии в значительной мере влияют на этиологию депрессии у лиц с эпилепсией. У этих больных наблюдается существенное повышение риска суицидальных мыслей и идей. Снижение качества жизни также приводит к расстройствам настроения и, как следствие, к депрессии.

Частота заболеваемости депрессией у лиц с эпилепсией значительно превышает таковую в общей популяции, а также у пациентов с хроническими заболеваниями и неврологическими состояниями. Депрессия возникает чаще у пациентов с фокальными припадками, с локализацией очага в височной или лобной области [1]. Интериктальные депрессивные нарушения часто не регистрируются из-за того, что больные умалчивают об этой проблеме, а также вследствие того, что жалобы либо описание проблемы не всегда соответствуют критериям DSM-IV. Часто это состояние проявляется в виде нетяжелой хронической депрессии с некоторыми эндогенными депрессивными чертами и волнообразным течением [2]. На самом деле проблема гораздо более распространенная и в большинстве случаев требует терапевтического вмешательства. Антиконвульсанты, назначенные для лечения эпилепсии, также могут вызывать или усиливать течение депрессии. Так, например, барбитураты (фенобарбитал) могут вызывать депрессию и связаны с появлением суицидальных идей. Другие антиконвульсанты, такие как вигабатрин и тиагабин, также провоцируют депрессию [3]. Карбамазепин, вальпроаты и ламотриджин обладают свойством стабилизации настроения, и снижение их концентрации либо отмена могут вызывать появление симптомов депрессии [1]. В таких случаях всегда необходимо оценивать, насколько возникновение первых проявлений депрессии связано с недавними коррекциями дозировок противэпилептических препаратов. Конечно, контроль эпилептических припадков является приоритетом в терапевтической стратегии, однако при наличии возможности снизить дозу вызвавшего депрессию препарата или восстановить прием лекарственного средства, стабилизирующего настроение, состояние можно нормализовать. Если подобные мероприятия невозможны, рекомендовано назначение антидепрессантов.

При назначении антидепрессантов необходимо учитывать их проконвульсивный эффект, а также особенности взаимодействия антиконвульсантов с антидепрессантами. Большинство антидепрессантов, включая и трициклические (ТЦА), могут быть использованы при лечении эпилепсии. Осторожный подбор препарата и его дозы делают лечение эффективным и избавляют клинициста от страхов перед припадками, вызванными антидепрессантами [1]. Однако три антидепрессанта, такие как кломипрамин, бупропион и мапротилин, не должны использоваться у пациентов с эпилепсией из-за их склонности учащать и усиливать эпилептические припадки [4].

Обязательно необходимо учитывать взаимодействие медикаментов при проведении лечения. В большей степени это относится к особенностям метаболизма антиконвульсантов и антидепрессантов, с учетом их влияния на систему изоэнзимов цитохрома P450 (CYP 450). Некоторые антиконвульсанты (фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин) являются сильными стимуляторами данных ферментов и могут приводить к усиленному метаболизму антидепрессантов [2]. Например, концентрация ТЦА в сыворотке крови может быть существенно снижена назначением противоэпилептической терапии в виде барбитуратов либо карбамазепина [5]. И наоборот, многие селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, включая пароксетин, флуоксетин и флувоксамин, являются ингибиторами одного или нескольких ферментов CYP 450 и могут приводить к повышению или доводить до токсической дозы антиконвульсантов [2]. Учитывая подобные особенности антидепрессантов, необходим более внимательный мониторинг дозировок антиконвульсантов при их совместном назначении. Большинство специалистов рекомендуют назначение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина с низким уровнем метаболического взаимодействия, таких как сертралин или циталопрам, в виде первой линии лечения депрессивных расстройств у пациентов с эпилепсией [1].

## Психозы при эпилепсии

Психозы у пациентов, страдающих эпилепсией, наблюдаются гораздо чаще, чем в общей популяции. Интериктальный психоз часто относят к эпилептическому шизофреноподобному психозу, нередкое психотическое состояние не связано с появлением или наличием припадков [6].

Факторы риска развития психозов включают:

- локализацию очага в височной доле;
- левостороннюю локализацию фокуса, которая наблюдается чаще, чем правосторонняя;
- наличие сложных парциальных припадков;
- ранний возраст начала эпилепсии;
- длительность течения эпилепсии более 10 лет;
- наличие в семейном анамнезе данных о психозах у родственников [7].

Клинически эти пациенты часто имеют выраженную галлюцинаторную симптоматику в составе психоза. При этом зрительные галлюцинации у них наблюдаются гораздо чаще слуховых. У таких больных обычно не наблюдаются аффективное притупление, нарушения мышления и деградация, которые часто сопровождают шизофрению [6]. В отличие от иктального или постиктального психозов, интериктальный психоз обычно требует лечения антипсихотическими препаратами. Атипичические антипсихотики можно свободно использовать для купирования данного состояния, за исключением клозепина – препарата, который в значительной мере усиливает эпилептическую активность [8].

## Тревога и псевдоприпадки при эпилепсии

Тревожные расстройства наблюдаются значительно чаще у пациентов, страдающих эпилепсией, чем в общей популяции. Интериктальные тревожные нарушения чаще всего предстают в виде панических, общих тревожных, обсессивно-компульсивных расстройств, а также посттравматических стрессовых нарушений. Панические расстройства наблюдаются наиболее часто и представляют некоторые сложности при их определении. Например, панические расстройства

и височные формы эпилепсии имеют много подобных симптомов, которые усложняют их дифференцировку. Более того, они могут проявляться одновременно [9]. Ингибиторы обратного захвата серотонина, как правило, эффективны в лечении этих состояний у пациентов с эпилепсией. Венлафаксин одобрен Агентством по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) для терапии общих тревожных расстройств. Бензодиазепины могут быть альтернативой предложенному ранее лечению (клоназепам одобрен FDA для лечения панических расстройств, альпразолам – для терапии панических и общих тревожных состояний), они не снижают судорожный порог [9].

Псевдоприпадки, или неэпилептические приступы, являются наиболее сложным состоянием для диагностики [10], поскольку наблюдаются у  $\leq 10\%$  лиц среди пациентов с эпилепсией. Постановка диагноза в данном случае проводится методом исключения прочих причин, но в большей степени доктор полагается на результаты ЭЭГ-видеомониторинга [11].

## Нарушения сна

Для течения эпилепсии характерны нарушения сна. Данные последних исследований показывают, что наличие припадков может вызывать нарушения сна, даже когда припадки происходят во время бодрствования. Форма эпилепсии также влияет на частоту возникновения этих нарушений. Так, у пациентов с парциальными формами эпилепсии частота возникновения нарушений сна в два раза выше, чем в популяции [12]. Антиконвульсанты, используемые для контроля припадков, также могут влиять на архитектуру сна и вызывать его нарушения, причем этот феномен не зависит от эффективности контроля припадков. Например, проведенные исследования указывают, что пациенты, принимающие фенобарбитал, засыпают быстрее, медленноволновой сон появляется рано и стадия REM-сна появляется позже, чем обычно (Wolf et al., 1984). Фенобарбитал снижает длительность REM-сна и удлиняет длительность 2-й стадии, а также снижает частоту пробуждений (Declerck and Wauquier, 1991). Фенитоин ускоряет засыпание, но длительность поверхностного сна сокращена, стадии глубокого сна удлинены, препарат не влияет на стадию REM-сна (Wolf et al., 1984). В сравнении с фенобарбиталом фенитоин влияет на организацию сна, изменяя уровень распределения non-REM-сна (Wolf et al., 1984; Roder-Wanner et al., 1987). Исследования при участии здоровых добровольцев показали, что вальпроевая кислота улучшает качество сна путем увеличения общего времени сна, одновременно снижая частоту кратковременных пробуждений, а также времени перехода от одной стадии к другой (Roder-Wanner et al., 1987). Исследование, включавшее пациентов с эпилепсией, показало, что назначение вальпроевой кислоты приводило к удлинению первой REM-фазы без каких либо других изменений в архитектуре сна (Wolf et al., 1985). При применении ламотриджина наблюдалось уменьшение длительности медленного сна [13]. Одно из последних исследований показало, что нарушения сна у пациентов с эпилепсией практически не связаны с количеством принимаемых антиконвульсантов, указывая тем самым на тот факт, что данные нарушения являются составляющей частью механизмов эпилепсии [14]. Поэтому проведение противоэпилептической терапии с полным контролем припадков является одним из самых эффективных методов коррекции нарушений сна у пациентов с эпилепсией.

## Мигрень

Мигрень является частым коморбидным состоянием у пациентов с эпилепсией. Вероятность появления этого состояния у лиц, страдающих эпилепсией, в два раза выше, чем в популяции [15]. Andermann в своем исследовании показал, что риск возникновения эпилепсии не связан с возрастом дебюта припадков, выше у больных с парциальными припадками и наиболее высокий у пациентов с посттравматической эпилепсией [16].

Согласно результатам исследования, проведенного Jose F. Tellez-Zenteno et al., по определению соматических коморбидных состояний, эпилепсия имеет четкую взаимосвязь с болезнями сердца, желудочно-кишечного тракта, инсультом, недержанием мочи [17].

Приведенный выше материал указывает на гетерогенность и разноплановость большого количества состояний, сопутствующих эпилепсии. Гетерогенность этих состояний чаще бывает следствием собственно гетерогенности самой эпилепсии. Нередко коморбидные состояния прогрессируют и по своему влиянию на здоровье и качество жизни пациента становятся более значимыми по сравнению с эпилепсией. Поэтому доктору при наблюдении и лечении пациента с эпилепсией необходимо грамотно оценивать появление и развитие симптомов не только этой патологии, но и коморбидных состояний. Также он должен знать, как их лечить либо минимизировать, не ухудшая течение эпилепсии.

## Литература

1. Kanner A.M. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment // *Biol Psychiatry*. – 2003. – 54. – P. 388-398.
2. Kanner A.M. Depressive disorders in epilepsy // *Neurology*. – 1999. – 53 (5), Suppl 2. – S26-S32.
3. Weigartz P., Seidenberg M., Woodard A., Gidal B., Hermann B. Co-morbid psychiatric disorder in epilepsy: recognition and etiology of depression // *Neurology*. – 1999. – 53 (5), Suppl 2. – S3-S8.
4. Harden C.L., Goldstein M.A. Mood disorders in patient with epilepsy // *CNS Drugs*. – 2002. – 16 (5). – P. 291-302.
5. Harden C.L. The co-morbidity of depression and epilepsy, epidemiology, etiology, and treatment // *Neurology*. – 2002. – 59, Suppl 4. – S48-S55.
6. Torta R., Keller R. Behavioral, psychotic, and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications // *Epilepsia*. – 1999. – 40 (Suppl 10). – S2-S20.
7. Adachi N., Matsuura M., Okubo Y. et al. Predictive variables of interictal psychosis in epilepsy // *Neurology*. – 2000. – 55. – P. 1310-1314.
8. Koch-Stoecker S. Antipsychotic drugs and epilepsy: indications and treatment guidelines // *Epilepsia*. – 2002. – 43, Suppl 2. – P. 19-24.
9. Vasquez B., Devinsky O. Epilepsy and anxiety // *Epilepsy Behav*. – 2003. – 4. – S20-S25.
10. LaFrance W.C., Devinsky O. The treatment of nonepileptic seizures: historical perspectives and future directions // *Epilepsia*. – 2004. – 45, Suppl 2. – P. 15-21.
11. Bowman E.S. Pseudoseizures // *Psychol Clin North Am*. – 1998. – 21 (3). – P. 649-657.
12. De Haas S. De Weerd A., Otte A. et al. Epidemiology of sleep disturbance in patients with partial seizures, 2002.
13. Foldvary N., Perry M., Lee J., Dinner D., Morris H.H. The effect of lamotrigine on sleep in patients with epilepsy // *Epilepsia*. – 2001. – 42. – P. 1569-1573.
14. Malow B.A., Bowes R.J., Lin X. Predictors of sleepiness in epilepsy patients // *Sleep*. – 1997. – 20. – 1105-1110.
15. Andermann F. Clinical Features of Migraine-Epilepsy Syndrome. In F. Andermann, E. Lugaesi (eds), *Migraine and Epilepsy*. – Boston: Butterworths, 1987. – P. 3-30.
16. Andermann F. Migraine-epilepsy relationships // *Epilepsy Res*. – 1987. – 1 (4). – P. 213-226.
17. Tellez-Zenteno J., Matijevic S., Wiebe S. Somatic Comorbidity of Epilepsy in the General Population in Canada // *Epilepsia*. – 2005. – 46 (12). – P. 1955-1962.