

Депрессия и эпилепсия: две стороны одной медали

*Г.Г. Авакян, О.Л. Бадалян, С.Г. Бурд, Ф.К. Ридер, А.С. Чуканова,
Российский государственный медицинский университет*

Цель врача, лечащего больного эпилепсией, не только предупреждать приступы, но и помочь пациенту оптимизировать качество жизни. На качество жизни пациента с эпилепсией влияют медикаментозная ремиссия, его психосоциальная адаптация к своему заболеванию и связанные с ним ограничения в повседневной жизни, а также наличие или отсутствие у него аффективных расстройств.

Связь между депрессией и эпилепсией была известна врачам еще в античный период. Гиппократ за 400 лет до нашей эры в своих трудах утверждал: «Меланхолики обычно становятся эпилептиками, а эпилептики – меланхоликами; все зависит от того, какое направление примет болезнь: воздействие на тело ведет к эпилепсии, воздействие на разум вызывает меланхолию».

На смену ранее бытовавшему у врачей отношению к пациентам с эпилепсией как к лицам с психиатрической патологией пришло убеждение, что аффективные расстройства, характерные для пациентов с эпилепсией (депрессии, тревожные состояния), обусловлены в первую очередь бременем жизни с хроническим инвалидизирующим неврологическим расстройством. Действительно, стигматизация делает крайне сложным трудоустройство больных, работающие пациенты оказываются в полной зависимости от администрации, испытывают постоянную угрозу незаконного увольнения, поэтому вынуждены скрывать свой диагноз от работодателя [1].

Разработка специализированных программ по социальной защите, активной адаптации и информированности как пациентов, так и потенциальных работодателей, наиболее актуальна сегодня. К сожалению, именно из-за стигматизации больных эпилепсией, а также убежденности и врачей, и самих пациентов в «естественности» депрессии для пациентов с эпилепсией, около 2/3 больных не получают адекватной помощи, в том числе лечения антидепрессантами [15].

Последние исследования показали, что и депрессия, и эпилепсия могут быть вызваны одними и теми же причинами, в настоящее время выявлен целый ряд общих патогенетических механизмов [12]:

- нарушение метаболизма ряда нейротрансмиттеров в ЦНС, особенно серотонина (5-гидрокситриптамина, 5-НТ), норэпинефрина, допамина, ГАМК и глутамата;
- структурные изменения, представленные атрофией височных и лобных областей (выявленные благодаря высокоточной МРТ и волнометрическим измерениям), изменения в амгдале, гиппокампе, энторинальной коре, латеральной височной коре, а также в префронтальной, орбитофронтальной и медиально-фронтальной коре, в меньшей степени – в таламусе и базальных ганглиях;
- функциональные нарушения (обнаруженные с помощью позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной эмиссионной томографии одиночных фотонов) в височных и лобных долях, заключающиеся в снижении связывания с рецепторами 5-НТ_{1А} в медиальных структурах, ядре шва, таламусе и поясной извилине;
- нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

Более того, не только сама эпилепсия повышает риск развития депрессии, депрессия и суицидальные мысли пациента являются факторами риска развития у него в дальнейшем спровоцированных приступов и эпилепсии. Установлено, что риск заболеть эпилепсией у пациента

с депрессией в 4-7 раз выше, чем в популяции, наличие в анамнезе попытки суицида увеличивает риск развития эпилепсии в 5 раз [12]. Имеющиеся доказательства подтверждают общие биологические механизмы развития депрессии и эпилепсии [18]. Если это так, то может ли депрессия ухудшать течение эпилепсии? Судя по всему, действительно, может.

В исследовании с участием 890 пациентов, опубликованном Mohanraj и Brodie, было выявлено, что у пациентов с психиатрическими нарушениями шансы достичь медикаментозной ремиссии уменьшались в 3 раза (средний период наблюдения – 79 месяцев). Наличие в анамнезе у пациентов депрессии сказывается и на прогнозе лиц с эпилепсией, подвергающихся хирургическому вмешательству [12].

Депрессия – наиболее часто встречающееся при эпилепсии психопатологическое расстройство, в значительной степени влияющее на заболеваемость и смертность. Распространенность депрессии варьирует от 20 до 55% у пациентов с плохо контролируруемыми приступами, что значительно выше, чем в общей популяции (2-4%). Между тем, у пациентов с медикаментозной ремиссией этот показатель колеблется от 3 до 9% [5, 13].

Проведенные исследования по выявлению факторов риска депрессии у лиц с эпилепсией показали, что развитие депрессии наиболее характерно для пациентов с симптоматической фокальной эпилепсией, частыми (более одного раза в месяц) приступами при приеме 2-3 противоэпилептических препаратов (ПЭП) [13].

В большом количестве исследований продемонстрировано, что парциальные приступы, особенно сложные, при височной эпилепсии становятся фактором риска развития депрессии и тревоги. В исследованиях, посвященных изучению зависимости риска развития депрессии от латерализации эпилептогенного фокуса, обнаружены противоречивые данные, однако большинство ученых в настоящее время пришли к выводу, что депрессия более характерна для пациентов с левосторонним фокусом [14]. Возможно, это объясняется тем, что пациенты с левосторонним очагом склонны более критично относиться к своему состоянию, в то время как больным с правосторонним повреждением свойственны преуменьшение либо отрицание негативных сторон своего поведения.

Ряд ученых получили данные, указывающие на снижение частоты приступов у пациентов перед манифестацией депрессии [14]. Mendez et al. установили, что у лиц с эпилепсией, ассоциированной с депрессией, регистрируется меньшее количество генерализованных судорожных приступов, чем у больных, не имеющих аффективных расстройств. Авторы предположили, что нереактивная депрессия может быть следствием подавления генерализации эпилептической активности из эпилептогенного очага [5].

Интересен тот факт, что в разных исследованиях обнаружены противоречивые данные о частоте встречаемости депрессии у мужчин и женщин, больных эпилепсией [13]. Возможно, в Российской Федерации более точны данные, которые выявили сотрудники Томского научно-исследовательского института психического здоровья, о большей удовлетворенности женщин с эпилепсией своим положением в обществе, работой, детьми и другими параметрами, определяющими качество жизни, в сравнении с мужчинами [1]. Это можно объяснить тем, что пока в РФ традиционно к женщине предъявляются меньшие требования по обеспечению материального достатка семьи, кроме того, проблемы с получением качественного образования и трудоустройством остаются одними из главных социальных проблем для пациентов с эпилепсией не только в нашей стране, но и за рубежом. В большинстве зарубежных исследований также подчеркивается большая встречаемость депрессии у мужчин с эпилепсией, это особенно интересно с учетом того, что принадлежность к женскому полу – несомненный фактор риска развития депрессии в общей популяции [13].

Страх развития приступа, тревожность (психологический дистресс) становятся постоянными спутниками лиц с эпилепсией. Больные ожидают появления приступов нередко даже тогда, когда после достижения медикаментозной ремиссии проходят месяцы и годы, пока у пациента появляется чувство уверенности в том, что у него не разовьется приступ. Больные боятся быть уволенными (и не без оснований!) или брошенными своими партнерами. Многим врачам знакома ситуация, когда пациент не хочет отменять прием антиконвульсантов даже при медикаментозной ремиссии в течение многих лет и прямых показаниях к отмене препаратов, боясь возвращения приступов.

Страх у пациентов с эпилепсией связан с боязнью умереть или получить травму во время приступа, оказаться ограбленными или беспомощными на улице, столкнуться с проявлениями нетерпимости со стороны окружающих. Это нередко приводит к тому, что многие пациенты неделями не выходят из дома, смирившись со своей участью, теряют веру в лечение и возможность улучшения своего состояния. Естественно, это создает трудности в социальной реабилитации пациента, затрудняет учебу, поиск работы. Нередко пациенты (даже с частыми приступами) отказываются менять схему лечения, опасаясь ухудшения ситуации и побочных эффектов новых ПЭП. Работа с такими больными требует от врача незаурядных способностей психолога, в некоторых ситуациях необходима консультация психиатра. В задачи врача входит проведение бесед (школ) с родственниками пациента, направленных на создание нужной атмосферы в семье, положительно влияющей на психологическое состояние больного. Врачу также необходимо разъяснять, что забота и внимание к пациенту со стороны родственников не должны перерасти в гиперопеку, во же время не допуская поощрения безразличного отношения больного к своему здоровью.

Депрессия у лиц с эпилепсией часто проявляется симптомами, которые могут быть расценены и как побочные эффекты ПЭП, и как проявления эпилепсии *per se* [5]. Такие дезориентирующие врача жалобы могут включать в себя: проблемы со сном, изменения аппетита, снижение либидо, торжество или излишнюю возбудимость, трудности с концентрацией внимания, нарушения поведения.

Классические депрессивные симптомы редко встречаются у пациентов с эпилепсией. По данным исследования Mendez et al., в 50% случаев у лиц с эпилепсией депрессия проявляется атипично [5]. Blumer et al. описали плеоморфное аффективное расстройство при эпилепсии, которое характеризуется 8 ключевыми симптомами, такими как лабильные депрессивные (депрессивное поведение, астения, бессонница, боль), лабильные аффективные (страх, тревожность) и предположительно «специфичные» (приступы раздражительности, эйфорическое настроение) [5]. Kanner et al. предпочитают использовать термин «расстройство при эпилепсии, подобное дистимии», считая, что данное нарушение встречается у 70% пациентов с эпилепсией, нуждающихся в лечении [12]. Атипичность проявления депрессии у лиц с эпилепсией приводит к ее низкой выявляемости. Больные эпилепсией, которым поставлен и диагноз депрессии, редко получают адекватное лечение. В РФ данная проблема усугубляется тем, что назначение антидепрессантов часто требует консультации психотерапевта или психиатра, обращаться к которым пациенты опасаются. Кроме того, большой, прочитав в аннотации к антидепрессанту информацию о возможной провокации приступов приемом этих препаратов, отказывается их принимать.

Важно помнить о том, что для больных эпилепсией характерен ряд перииктальных симптомов, длящихся в течение нескольких часов или дней. Возможно, эти симптомы в какой-то степени являются причиной атипичных проявлений депрессии при эпилепсии. Перииктальные симптомы обычно представлены дисфорией, появляющейся за несколько дней или часов до приступа и продолжающейся в течение нескольких дней после него. Связь между приступом и постиктальными нарушениями трудноуловима, так как «светлый промежуток» между ними длится от 1 до 5 дней [12]. Kanner et al. исследовали распространенность и клинические характеристики постиктальных психиатрических симптомов в течение трех месяцев после приступа и выяснили: 43 пациента регулярно испытывали в среднем по 5 постиктальных симптомов депрессии в течение суток; у 25 в анамнезе отмечались нарушения настроения, у 11 – тревожность; среди 43 лиц с постиктальной депрессией 27 жаловались на тревожность, 7 – на постиктальные психотические симптомы. Кроме того, 13 пациентов сообщили о постприступных суицидальных мыслях, у 10 из них в прошлом были зафиксированы большой депрессивный эпизод или биполярные расстройства [12].

Депрессия и тревожные расстройства (характерные, по разным данным, для 25-50% лиц с эпилепсией) в значительной степени влияют на качество жизни пациентов, приводят к росту количества суицидов. По разным данным, от 5 до 14% больных эпилепсией кончают жизнь самоубийством либо совершают попытку суицида (в общей популяции – 1,1-1,2%). По данным Harris и Barraclough, число самоубийств среди лиц с эпилепсией в 5 раз выше, а с височной эпилепсией – в 25 раз больше, чем в популяции [11, 13, 18].

В ряде исследований выявлены факторы риска суицидального поведения у пациентов с эпилепсией, показана связь повышенного риска суицида с перенесенной височной лобэктомией, левосторонней резекцией с утяжелением приступов и правосторонней темпоральной резекцией, что приводило к возникновению психотических симптомов и утяжелению приступов. При этом особенно интересен тот факт, что даже успешное хирургическое лечение при височной эпилепсии увеличивает риск суицида. Таким образом, хирургическое лечение лиц с эпилепсией не столь актуально в условиях современной России, и, как выясняется, может привести в жизнь пациента новые психологические проблемы. Риск суицида возрастает и в том случае, если эпилепсия возникает в подростковом возрасте, при наличии у пациента психиатрических расстройств, при серьезных стрессовых ситуациях, а также в условиях стационара (возможно, из-за большей тяжести состояния больного).

К факторам риска завершеного суицида относятся: наличие в анамнезе умышленного причинения вреда себе, случаи суицида в семье, серьезные стрессовые ситуации, выраженное снижение настроения, стигматизация и психиатрические расстройства, особенно такие, как алкоголизм, злоупотребление сильнодействующими веществами, а также депрессия, психоз и изменение личности [14]. Эпилептологи должны активно выявлять у пациентов суицидальные мысли и помнить о существовании риска суицида у лиц с эпилепсией. В одном из исследований было показано, что половина лиц с данной патологией (исследование проводилось среди населения в целом) покончили жизнь самоубийством в течение 24 часов после посещения врача, многие из них использовали таблетки, назначенные доктором, для сведения счетов с жизнью, почти половина из них сообщали врачу о своих намерениях [14].

Аффективные нарушения и когнитивное снижение при эпилепсии часто сопряжены, что дает основание рассматривать эти две группы расстройств как внешние проявления общего нейропсихологического синдрома в виде расстройства функций лобных долей мозга. Действительно, при депрессивных расстройствах больные выполняют тесты на внимание, однако бдительность и исполнительские функции у них гораздо хуже, чем у контрольных лиц [2].

При выборе ПЭП для лиц с эпилепсией необходимо учитывать наличие у него аффективных нарушений или возможность их развития. Политерапия – один из факторов риска развития депрессии у пациентов с эпилепсией, с ней связаны большее число побочных эффектов, а также, вероятно, психологически неприятные ощущения больного из-за приема большого количества таблеток. Кроме того, возможно, у лиц с эпилепсией, получающих несколько ПЭП, более тяжелая форма заболевания, поэтому у них чаще встречаются аффективные нарушения. Shorvon и Reynolds сообщили об улучшении настроения, внимания, способности к сосредоточению и общительности у пациентов с эпилепсией после перехода от политерапии к монотерапии [14].

Тем не менее, необходимо помнить о том, что все ПЭП способствуют позитивным или негативным психиатрическим реакциям больных. Проявление этих эффектов препаратов зависит от силы их антиконвульсивных свойств, генетических особенностей пациента и его предрасположенности к психиатрическим нарушениям [14]. Следует отметить, что некоторые ПЭП нередко вызывают аффективные расстройства. Речь идет, в первую очередь, о фенобарбитале и других барбитуратах, длительное применение которых наиболее часто приводит к мнестико-интеллектуальному снижению, депрессии и даже к суицидальной готовности у больных эпилепсией, что было показано российскими и зарубежными исследователями [2, 3, 14]. В меньшей степени когнитивные нарушения и седация характерны для фенитоина. По данным Pratt et al., фенобарбитал и фенитоин снижают уровень свободного триптофана в плазме крови, в то время как на фоне приема карбамазепина этот показатель выше, чем у здоровых добровольцев и нелеченых пациентов [14]. Уровень свободного триптофана в плазме крови влияет на обмен серотонина, что может объяснять психотропный эффект карбамазепина и депрессивные эффекты фенобарбитала и фенитоина. Существует мнение, согласно которому дефицит фолиевой кислоты, особенно характерный для лиц с эпилепсией, получающих фенобарбитал и фенитоин, а также находящихся на политерапии, также приводит к развитию когнитивных нарушений и депрессии [14, 17].

По мнению ряда авторов, назначение ПЭП с ГАМК-ергическими свойствами (вигабатрин, тиагабин, габапентин) чревата седацией и чаще вызывает депрессию [5, 14]. Топирамат оказывает тимолептическое действие, но в то же время способствует развитию тревожности, раздражительности и беспокойства, в отдельных случаях (в основном при быстрой титрации или высоких дозах в начале приема) – психозов.

Позитивные психотропные свойства карбамазепина и вальпроатов широко известны и часто используются в терапии психиатрических больных [5]. Что касается таких ПЭП, как окскарбазепин, леветирацетам, зонизамид, сведения об их психотропных эффектах продолжают накапливаться.

По данным Kettler et al., фелбамат и ламотриджин являются препаратами с антиглутаматергической активностью, что объясняет их антидепрессивный и анксиогенный эффекты [2]. Ламотриджин обладает способностью тормозить обратный захват серотонина в тромбоцитах крови человека и синапсомозгах мозга крыс *in vitro*, что приближает его к антидепрессантам группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [2]. Кроме того, при приеме ламотриджина не снижается уровень фолиевой кислоты в плазме крови, что также может влиять на отсутствие депрессивной симптоматики у пациентов на фоне терапии этим антиконвульсантом [14]. Так как в настоящее время фелбамат из-за его опасных гематологических осложнений за рубежом применяется ограниченно, в России не зарегистрирован и не применяется совсем, наиболее интересна для врачей информация о психотропных свойствах ламотриджина.

Положительные психотропные свойства ламотриджина доказаны в исследованиях как на здоровых добровольцах, так и на лицах с эпилепсией [2, 15]. В них сообщалось об улучшении самочувствия и выполнении различных тестовых заданий пациентами при добавлении к терапии ламотриджина независимо от частоты и тяжести приступов [14]. При оценке психотропных эффектов ламотриджина использовали различные шкалы (SEALS, CDRS, POMS, BDI, QOLIE-89 и др.), в результате чего был отмечен довольно широкий перечень психотропных эффектов препарата, в том числе положительное влияние на когнитивные функции, уменьшение дисфорических проявлений и ощущений усталости, уровня тревоги. В сравнительных исследованиях ламотриджина и диазепама, карбамазепина и фенитоина установлено преимущество ламотриджина над этими антиконвульсантами по поводу побочных эффектов в отношении ЦНС [15]. Исследования по сравнительному использованию ламотриджина и вальпроата в качестве дополнительной терапии с последующим переходом на монотерапию, в которых применяли заполняемые пациентами самостоятельно опросники QOLIE-31 и SEALS, продемонстрировали более высокое качество жизни у пациентов, принимавших ламотриджин, в сравнении с больными, которым назначали вальпроаты, после 28 недель лечения [7]. В недавнем сравнительном исследовании влияния ламотриджина и топирамата на когнитивные функции и поведение здоровых добровольцев обнаружено преимущество последнего в выполнении тестов на внимание, память, речевую беглость, беглость при чтении. Таким образом, ламотриджин положительно влияет на когнитивные функции, улучшает качество жизни лиц с эпилепсией, в том числе у больных с фармакорезистентностью независимо от частоты и тяжести приступов [2].

Необходимо остановиться на антидепрессивных свойствах ламотриджина, выявленных не только у лиц с эпилепсией, но и у больных биполярными расстройствами [6, 9, 10, 15, 16]. Ламотриджин отодвигает наступление очередного эпизода, особенно, если он депрессивный, не обладая при этом антиманиакальной активностью. Большая эффективность ламотриджина в сравнении с препаратами лития проявляется в предотвращении развития депрессивного эпизода у лиц с биполярными расстройствами [4, 8]. Добавление ламотриджина в качестве дополнительной терапии к антидепрессантам при депрессии, резистентной к лечению, также давало положительный результат [8, 9]. В недавно опубликованном исследовании Gil-Nagel et al. продемонстрировано положительное влияние ламотриджина (в монотерапии, в том числе при переходе на монотерапию в результате неэффективности либо побочных эффектов на фоне лечения другими антиконвульсантами) на сексуальные нарушения у пациентов с эпилепсией – мужчин и женщин [8]. Данные изменения, по мнению ученых, могли быть вызваны как улучшением течения болезни, так и оптимизацией

качества жизни пациентов в результате исчезновения побочных эффектов терапии другими антиконвульсантами либо положительного влияния ламотриджина на настроение больных.

В современном мире в условиях появления новых ПЭП перед эпилептологами все чаще встает проблема выбора: какой препарат оптимален для пациента не только с позиций возможности достижения медикаментозной ремиссии, но и с точки зрения улучшения качества жизни. Депрессия, учитывая высокую частоту ее встречаемости у лиц с эпилепсией и связанный с этим факт повышенного риска суицида, а также новые представления о возможном общем патологическом субстрате этих двух нарушений, безусловно, требует повышенного внимания со стороны эпилептологов.

Возможность наличия депрессии необходимо учитывать при назначении антиконвульсантов. В ряде случаев необходимы коррекция терапии – добавление к лечению антидепрессантов, а также привлечение психиатров и психотерапевтов к совместной работе с пациентом.

Комплексное лечение эпилепсии антиконвульсантами, антидепрессантами, препаратами других фармакологических групп позволяет предотвратить, а в некоторых случаях, купировать осложнения, связанные как с эпилепсией, так и с ее лечением. Это, в свою очередь, не только повышает эффективность терапии, но и позволяет повысить качество жизни пациента, а значит, и социальный статус больного эпилепсией в обществе.

Литература

1. Казенных Т.В., Семке В.Я. Психотерапевтическая коррекция в системе комплексной терапии больных эпилепсией // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – № 1 (119).
2. Калинин В.В., Железнова Е.В. Противосудорожные и психотропные свойства антиэпилептических препаратов при лечении больных эпилепсией. – М.: Артинфо паблишинг, 2008.
3. Полянский Д.А. Клинико-терапевтические факторы риска суицидального поведения у больных эпилепсией // Автореферат канд. мед. наук. – М: 2003. – 30 с.
4. Calabrese J.R. Depression mood stabilisation: novel concepts and clinical management // European Neuropsychopharmacology. – 2004. – № 14. – P. 100-107.
5. Dudra-Jastrzebska M. et al. Mood disorders in patients with epilepsy // Pharmacological reports. – 2007. – № 59. – P. 369-378.
6. Ettinger A.B. et al. Effect of lamotrigine on depressive symptoms in adult patients with epilepsy // Epilepsy Behav. – 2007. – № 10 (1). – P. 148-54.
7. Fakhoury T.A. et al. Lamotrigine in patients with epilepsy and comorbid depressive symptoms // Epilepsy Behav. – 2007. – № 10 (1). – P. 155-62.
8. Gil-Nagel A. et al. Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy // Seizure. – 2006. – № 15. – P. 142-9.
9. Gutierrez R.L. et al. Lamotrigine augmentation strategy for patients with treatment-resistant depression // CNS Spectr. – 2005. – № 10 (10). – P. 800-5.
10. Hersdorffer D.C. et al. Psychopathology and Epilepsy: Is It the Chicken or the Egg? // Epilepsy Currents. – 2006. – Vol. 6. – № 5. – P. 147-149.
11. Pompili M et al. Depression, hopelessness and suicide risk among patients suffering from epilepsy // Ann 1st Super Sanita. – 2007. – Vol. 43. – № 4. – P. 425-429.
12. Kanner A.M. Depression and Epilepsy: A New Perspective on Two Closely Related Disorders // Epilepsy Currents. – 2006. – Vol. 6. – № 5. – P. 141-146.
13. Kimiskidis Vasilios K. et al. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables // Annals of General Psychiatry. – 2007. – № 6. – P. 28.
14. Lambert M.V., Robertson M.M., Depression in Epilepsy: Etiology // Phenomenology and Treatment // Epilepsia. – 1999. – Vol. 40. – № 10. – P. 21-47.
15. Loring D.W. and Meador K.J. Cognitive and Behavioral Effects of Epilepsy Treatment // Epilepsia. – 2001. – № 42 (Suppl. 8). – P. 24-32.
16. Meador K.J. et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers // Neurology. – 2005. – № 64. – P. 2108-2114.
17. Reynolds E.H. Folic acid, ageing, depression, and dementia // BMJ. – 2002. – Vol. 324. – P. 1512-5.
18. Sookyong Koh et al. Depressive behavior and selective down-regulation of serotonin receptor expression after early-life seizures: reversal by environmental enrichment // Epilepsy Behav. – 2007. – №10 (1). – P. 26-31.

Впервые статья была опубликована в журнале «Русский медицинский журнал». – 2008. – № 12.