

Систематика и принципы терапии депрессивных расстройств при эпилепсии

М.В. Усюкина

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; Россия, 119034, Москва, Кропоткинский пер., 23

Контакты: Марина Валерьевна Усюкина marina_gnc@mail.ru

На основании комплексного исследования предложена типология депрессивных расстройств при эпилепсии с выделением иктальных, преиктальных, интериктальных и постиктальных состояний. Рассмотрены факторы риска возникновения депрессивной симптоматики. Предложены основные подходы к терапии депрессий. Особое внимание уделяется нормотимическим действиям ряда антиконвульсантов. Показано преимущество вальпроатов, и особенно депакина как нормотимика, при лечении аффективных расстройств.

Ключевые слова: эпилепсия, депрессивные расстройства, диагностика и терапия депрессивных состояний, нормотиметики

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-4-32-37

Systematics and principles of therapy for depressive disorders in epilepsy

M.V. Usyukina

V.P. Serbsky Federal Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia; 23 Kropotkinsky Pereulok, Moscow, 119034, Russia

Relying on a comprehensive investigation, the author proposes the typology of depressive disorders in epilepsy by identifying ictal, preictal, interictal, and postictal conditions. Risk factors for depressive symptoms are considered. Main approaches to therapy for depressions are offered. Particular emphasis is placed on the normothymic activity of a number of anticonvulsants. Valproates, and depakine in particular, as a normothymic agent are shown to be beneficial in treating affective disorders.

Key words: epilepsy, depressive disorders, diagnosis and therapy of depressive states, normothymetics

Связь между депрессией и эпилепсией была известна врачам еще в период античности. В трудах Гиппократов за 400 лет до нашей эры утверждалось, что «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».

Современные авторы описывают преобладание при эпилепсии депрессивных нарушений [1–3]. В течение первого года после постановки диагноза эпилепсии среди коморбидных заболеваний или состояний наиболее часто наблюдаются депрессивные расстройства [4]. Каждый 3-й пациент с эпилепсией в процессе жизни испытывает депрессивные расстройства [3].

Распространенность депрессии у больных эпилепсией составляет от 11,2 до 60,0 % [5–8], что значительно выше, чем в общей популяции (2–4 %). Между тем у пациентов с медикаментозной ремиссией этот показатель колеблется от 3 до 9 % [1, 9].

Среди основных причин развития аффективных расстройств при эпилепсии выделяют следу-

ющие: нейробиологические, реактивные и побочные действия ряда противоэпилептических препаратов.

Полагают, что не только наличие эпилепсии повышает риск развития депрессии, но и наличие депрессии и суицидальных мыслей у пациента являются факторами риска развития у него в дальнейшем неспровоцированных приступов. Было показано, что риск заболеть эпилепсией у пациента с депрессией в 4–7 раз выше, чем в популяции, а наличие в анамнезе попытки суицида увеличивает риск развития эпилепсии в 5 раз [10]. Таким образом, данные подтверждают наличие общих биологических механизмов развития депрессии и эпилепсии [11].

Большинство исследователей отводят ведущую роль в развитии депрессивных расстройств нейробиологическим механизмам. В настоящее время выявлен целый ряд общих для эпилепсии и депрессии патогенетических механизмов:

- нарушения метаболизма ряда нейротрансмиттеров в центральной нервной системе (ЦНС), особенности серотонина, дофамина, γ -аминомасляной кислоты и глутамата;

- структурные изменения, представленные атрофией височных и лобной областей, а также изменения в амигдале, гиппокампе, латеральной височной коре;
- нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

Многими авторами было отмечено, что парциальные приступы, особенно сложные парциальные приступы при височной эпилепсии, являются фактором риска развития депрессии и тревоги. При височной эпилепсии наиболее часто отмечаются тревога, депрессия с суицидальными мыслями, другие аффективные расстройства, особенно агрессия [2]. Ряд авторов описывают депрессию при эпилепсии у пациентов с локализацией очага в височной области [12, 13].

В исследованиях зависимости риска развития депрессии от латерализации эпилептогенного фокуса были получены противоречивые данные, однако большинство ученых в настоящее время сходятся в том, что депрессия более характерна для пациентов с левосторонним фокусом [14].

Аффективные расстройства часто встречаются при фокальной эпилепсии, депрессия выявляется более чем у 50 % пациентов с резистентной формой [13]. Ранее было также доказано, что развитие депрессии наиболее характерно для пациентов с симптоматической фокальной эпилепсией, частыми (более 1 раза в месяц) приступами и приемом 2–3 противоэпилептических препаратов [13].

Ряд исследователей подчеркивают связь развития аффективных расстройств с побочными эффектами применения ряда противоэпилептических препаратов. Длительное применение фенобарбитала и других барбитуратов наиболее часто приводит к мнестико-интеллектуальному снижению, депрессии и даже к суицидальной готовности у больных эпилепсией [15].

Спектр психических расстройств при эпилепсии широк. Одни авторы считают, что наиболее удобно для практикующих врачей их деление на пароксизмальные и непароксизмальные, другие настаивают на делении всех психических расстройств при эпилепсии на продуктивные и негативные.

Однако наиболее адекватным в плане диагностики и терапии психических расстройств при эпилепсии в настоящее время является выделение преиктальных, иктальных, интериктальных и постиктальных психических расстройств.

В преиктальный, или продромальный, период на фоне церебральной симптоматики в форме эпизодических приступов головокружений, головных болей, тошноты у больных могут отмечаться нарушения сна, вегетативные проявления, аффективные нарушения в форме гипоманиакальных или дисфорических состояний, сенестопатические, ипохондрические расстройства. Наиболее часто у больных отмечают депрессивные состояния.

Иктальные, или пароксизмально возникающие, депрессивные состояния сопровождаются тревогой, страхом, немотивированным возбуждением с агрессией и аутоагрессией. Эти феномены длительностью несколько секунд, реже — минут, характерны для простых парциальных припадков (аура) либо для начального этапа сложных парциальных припадков.

Диагностические признаки иктальных (пароксизмальных) психических расстройств следующие:

- расстройство сознания;
- внезапность возникновения и окончания;
- стереотипность;
- автономность;
- кратковременность протекания;
- «фотографическое» тождество симптомов;
- немотивированность;
- полная или частичная амнезия пароксизма;
- наличие постприступного периода.

Так, например, в одном случае больной описывал состояние «пасмурности в голове», которое наступало внезапно с частотой 1–2 раза в неделю, длительностью 30–40 мин. При этом, по его словам, он ощущал тяжесть, покалывание в голове, нечетко воспринимал окружающее, обращенную к нему речь. У другого пациента внезапно возникали и внезапно заканчивались состояния тревоги, внутреннего напряжения, сопровождавшиеся вегетативным компонентом, «не все действия в таком состоянии помнил».

Интериктальные, или депрессивные, нарушения в межприступном периоде наиболее полно представлены в Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Основные проявления депрессивных расстройств (F06.3): пониженное настроение, идеаторная (мыслительная) и двигательная заторможенность, тревога, чувство бесцельности и бесперспективности существования. При этом преобладающей была тревога при меньшей представленности тоскливого аффекта. У большинства больных депрессивная симптоматика сопровождается выраженным астеническим синдромом. Нередко депрессивные состояния носят психогенный характер в связи с осознанием больными наличия у них тяжелого заболевания, страхом перед возможным возникновением припадков на работе, в школе, возможностью получения серьезного увечья и совершения немотивированного действия во время пароксизмального состояния. Сама постановка диагноза эпилепсии и необходимость постоянного медикаментозного лечения, неправильное представление об эпилепсии как о неизлечимой болезни, ощущение вины перед родственниками приводят к формированию у больных депрессивных состояний с суицидальными тенденциями и действиями.

Так, при описании своего состояния пациент сообщил, что часто испытывает пониженное настроение с тревогой, что устал от своей болезни («боюсь, что ни-

когда не пройдет, становится все хуже и хуже, не хочу жить»).

В зависимости от степени выраженности депрессивной симптоматики в интериктальном (межприступном) периоде целесообразно выделение легкой, умеренной и тяжелой депрессии при эпилепсии.

Депрессии легкой степени характеризуются пониженным настроением с утратой интересов и способности получать удовольствие наряду с повышенной утомляемостью, сниженной активностью. При депрессиях умеренной степени отмечается сниженное настроение с идеями ущербности, пессимистической оценкой перспектив, нарушениями сна, аппетита, затруднениями выполнять привычную работу и, как следствие, вынужденным прекращением работы по психическому состоянию. Депрессии тяжелой степени представлены стойкими суицидальными мыслями и тенденциями, идеями самообвинения, самоуничужения, малоценности, дисфорическими компонентами, стойким тревожным компонентом, что говорит о психотическом характере переживаний и подразумевает необходимость консультации психиатра и назначения нейролептической терапии.

Постиктальные аффективные расстройства включают депрессивные состояния, тревожные расстройства, сопровождающиеся компульсивными суицидальными мыслями. Связь между приступом и постиктальными нарушениями может быть трудноуловимой, так как «светлый промежуток» между ними может длиться от 1 до 5 дней.

Были исследованы распространенность и клинические характеристики постиктальных психиатрических симптомов в течение 3-месячного периода после приступа. У 43 пациентов регулярно отмечали в среднем 5 постиктальных симптомов депрессии, длящихся около 24 ч. У 25 пациентов в анамнезе были нарушения настроения, а у 11 — тревожность. Среди 43 пациентов с постиктальной депрессией 27 также жаловались на тревожность и 7 сообщили о постиктальных психотических симптомах. Кроме того, 13 пациентов сообщили о постприступных суицидальных мыслях, причем из 13 пациентов у 10 в прошлом был зафиксирован большой депрессивный эпизод или биполярные расстройства [10]. В отличие от пациентов с эндогенными формами депрессивного синдрома у больных эпилепсией преобладающими были аффект тревоги и адинамия при меньшей очерченности тоски и идей малоценности.

Терапия депрессивных состояний при эпилепсии подразумевает применение широкого спектра психотропных препаратов: антиконвульсанты, антидепрессанты, нейролептики, транквилизаторы.

При наличии иктальных депрессивных расстройств целесообразно назначение антиконвульсантов. Безусловное преимущество в данном случае имеет депакин, препарат первого выбора при лечении как первично генерализованных, так и (во многих

случаях) парциальных (фокальных) припадков, что объясняется следующими факторами:

- широкий спектр действия препарата;
- отсутствие противопоказаний и возможность применения при всех формах эпилепсии;
- отсутствие влияния на познавательные функции, сохранение профессиональной активности;
- хорошая совместимость со многими антиконвульсантами и психотропными препаратами, в том числе с антидепрессантами и нейролептиками;
- положительное влияние на психические функции, коррекция аффективной сферы больных эпилепсией;
- удобство применения препарата для всех возрастных групп и при различных формах эпилепсии с учетом наличия различных лекарственных форм.

Особое место при лечении интериктальных депрессивных расстройств отводится антиконвульсантам, обладающим нормотимическим свойством. Нормотимики (лат. norma — норма, правило; греч. thymos — настроение; стабилизаторы настроения, англ. mood stabilizers) — группа психотропных препаратов, основное свойство которых заключается в способности стабилизировать настроение у психически больных, прежде всего с аффективными расстройствами, полностью предотвращать или смягчать и укорачивать рецидивы (фазы) аффективных расстройств, тормозить прогрессирование болезни и развитие «быстрого цикла». Нормотимики обладают способностью смягчать «острые углы характера», импульсивность, дисфорию у больных с различными психическими расстройствами, в том числе и при эпилепсии. К нормотимикам относятся карбамазепин (финлепсин, тегретол), вальпроаты (депакин, конвулекс), ламотриджин, топирамат.

Положительные психотропные свойства карбамазепина и вальпроатов широко известны и часто используются в терапии психиатрических больных [1].

Ранее для отнесения препарата к нормотимикам считалось обязательным наличие наряду с профилактической нормотимической активностью также выраженной «острой» антиманиакальной активности, способности купировать острые маниакальные фазы. Однако в настоящее время это требование считается нерелевантным для отнесения препарата к нормотимикам, поскольку появился как минимум один нормотимик, обладающий выраженной профилактической нормотимической активностью (особенно в отношении депрессивных фаз), но не обладающий или почти не обладающий антиманиакальной активностью — ламотриджин (ламиктал). Некоторые нормотимические препараты обладают дополнительными психотропными свойствами. Так, вальпроаты характеризуются, кроме нормотимической, выраженной противотревожной и антипанической активностью, что позволяет применять их при лечении и профилак-

Действие препаратов, применяемых в терапии депрессивных состояний при эпилепсии

Действие	Вальпроаты	Окскарба-зепин	Топирамат	Ламотрид-жин	Карбамазе-пин
Повышение настроения	+	+	–	+	+
Коррекция поведения	+	+	–	+	+
Профилактика рецидивов биполярного аффективного расстройства	+	+	+	–	+
Антифобическое антиобсессивное действие	+	+	–	–	–
Анксиолитическое действие	+	+	–	+	+
Антисуицидальный эффект	+	–	–	+	–

тике аффективных расстройств (депрессия, гневливая мания), они купируют раздражительность, вспыльчивость, импульсивность, дисфорические и тревожно-депрессивные состояния, панические расстройства, широко используются как корректор личностных особенностей поведения.

На представленной таблице достаточно четко видны преимущества вальпроатов перед другими антиконвульсантами, обладающими нормотимической активностью.

Вальпроаты отличаются меньшей выраженностью и частотой побочных эффектов, особенно в отношении высших психических функций [16, 17]. Несомненно положительное влияние депакина на психическое состояние больных эпилепсией выражается в уменьшении эпизодов дисфорий и состояний расстроенного сознания, нивелировании продуктивной психотической симптоматики, повышении темпа психических процессов, улучшении настроения, коммуникабельности, повышении работоспособности пациентов. Данные экспериментально-психологического исследования также подтверждают улучшение состояния больных: улучшалась кратковременная и долговременная память, ускорился темп сенсомоторных реакций, повысилась продуктивность мыслительной деятельности [16]. Помимо эффективного подавления эпилептических припадков, вальпроаты характеризует выраженный положительный эффект в отношении психических, эмоциональных и познавательных функций. Как правило, лечение сопровождается улучшением памяти, способности к операциональной деятельности, улучшением настроения, уменьшением или полным устранением психотических проявлений [16]. По данным Л.Р. Зенкова, у всех больных, получавших вальпроат (депакин хроно), даже в случае неизменности частоты припадков (преимущественно в группе с редкими припадками) отмечалось улучшение психосоциальной адаптации. Объективно в детской группе это проявлялось повышением успеваемости в школе, уменьшением гиперактивности и улучшением внимания, в группе взрослых – улучшением социального функционирования;

как у детей, так и у взрослых отмечали уменьшение выраженности эмоциональных расстройств, субъективное облегчение процесса мышления. Ряд больных, несмотря на предупреждения врача, возобновили вождение автомобиля. Эти эффекты обусловлены тем, что вальпроаты значительно подавляют межприступную эпилептическую активность нейронов мозга, которая и является главным фактором психических и поведенческих расстройств при эпилепсии. В связи с этим переход на вальпроаты – главный аспект лечения больных с эпилептическими психозами, депрессивными расстройствами, когнитивными нарушениями [17].

Карбамазепин оказывает антипсихотическое действие в основном при маниакальных и депрессивных состояниях, тревожных и ипохондрических депрессиях; имеет тимолептический эффект – повышает психическую активность, улучшает настроение, смягчает дисфорические состояния.

Ламотриджин тормозит обратный захват серотонина, что сближает его с антидепрессантами. Нормотимический эффект проявляется в купировании депрессивных состояний, благоприятном влиянии в отношении когнитивных функций; препарат обладает «антисуицидальным» свойством – способствует профилактике риска суицидального поведения.

С.Н. Мосолов и соавт. [18] проводили сравнительное исследование эффективности ламотриджина, вальпроатов и топирамата. Результаты показали, что препараты достоверно различались по спектру нормотимической активности, силе воздействия на аффективную симптоматику разных полюсов. Вальпроаты и топирамат превосходят ламотриджин по способности редуцировать маниакальную симптоматику. В то же время ламотриджин в большей степени, чем другие препараты, уменьшает выраженность депрессивной симптоматики. При выборе нормотимика, как считают авторы, необходимо учитывать спектр его наиболее частых побочных эффектов. Частота побочных эффектов была максимальной в группе топирамата по сравнению с вальпроатами. Для топирамата более характерны, по данным авторов, нарушения внимания и памяти, что не отмечалось

при назначении вальпроатов. При наличии психотических переживаний в структуре аффективных расстройств следует назначать вальпроаты [18].

При назначении антиконвульсантов необходимо учитывать их взаимодействие с психотропными препаратами. Вальпроаты усиливают действие бензодиазепинов, нейролептиков, антидепрессантов при одновременном применении; повышают концентрацию фенобарбитала, потенцируют действие карбамазепина, замедляют метаболизм ламотриджина; при одновременном применении с финлепсином концентрация депакина уменьшается.

При одновременном применении карбамазепина с нейролептиками, антидепрессантами, антибиотиками их концентрация снижается, поэтому в этом случае карбамазепин следует заменить на ламотриджин. При сочетании с флуоксетином отмечается увеличение концентрации карбамазепина.

Вальпроевая кислота и сертралин повышают концентрацию ламотриджина.

Клоназепам усиливает действие нейролептиков, анальгетиков, миорелаксантов.

Из-за стигматизации больных эпилепсией, а также из-за убежденности врачей и самих пациентов в «естественности» депрессии для пациентов с эпилепсией около 2/3 больных депрессией не получают адекватной помощи, в том числе лечения антидепрессантами [19]. Использование антидепрессантов в терапевтических дозах является безопасным для пациентов с эпилепсией [3].

Назначение антидепрессантов целесообразно при наличии умеренной и тяжелой депрессии. В данных случаях предпочтение отдается селективным ингибиторам обратного захвата серотонина, которые относят к препаратам первой линии [3].

Пароксетин оказывает тимоаналептическое и анксиолитическое действие при достаточно отчет-

ливом стимулирующем эффекте; купирует тревожные состояния, суицидальные мысли, улучшает сон не вызывая дневной сонливости или заторможенности. При сочетанном применении с препаратами, индуцирующими метаболизм ферментов (карбамазепин, фенитоин, вальпроат натрия), не требуется изменения начальных доз пароксетина.

Флувоксамин показан при тревожных и тоскливых депрессиях.

Циталопрам оказывает тимоаналептическое действие со стимулирующим компонентом. Показан при тревожных состояниях, фобиях, дисфориях. Эффективен у больных пожилого и старческого возраста: улучшает настроение, работоспособность, интеллектуальные функции.

Сертралин имеет тимоаналептическое действие со слабым стимулирующим компонентом. Отсутствие седативного эффекта — безусловное преимущество препарата. Купирует тревожные депрессии, нарушения сна.

При наличии в структуре интериктальных депрессивных состояний психотического уровня, стойких суицидальных мыслей и поступков целесообразны назначение нейролептиков, а также консультация психиатра для решения вопроса о необходимости госпитализации больного в психиатрический стационар.

Таким образом, депрессивные расстройства относятся к ведущим психопатологическим расстройствам при эпилепсии, они тесно связаны практически со всеми компонентами эпилептического припадка. Терапия депрессивных состояний при эпилепсии подразумевает применение противосудорожных препаратов, обладающих нормотимическим эффектом, антидепрессантов и при необходимости нейролептиков.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dudra-Jastrzebska M., Andres-Mach M.M., Luszczki J.J., Czuczwar S.J. Mood disorders in patients with epilepsy. *Pharmacol Rep* 2007;59:369–78.
- Thapar A., Kerr M., Harold G. Stress, anxiety, depression, and epilepsy: Investigating the relationship between psychological factors and seizures. *Epilepsy Behav* 2009;14:134–40.
- Kanner A.M. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know. *Epilepsia* 2013;54(Suppl):3–12. doi: 10.1111/epi.12100.
- Gandey A. Patients with epilepsy have high comorbidity rates. AES 2008: American Epilepsy Society and Annual Meeting, 2008. P. 28.
- Reynolds E.H. Folic acid, ageing, depression, and dementia. *BMJ* 2002;324:1512–5.
- La France W.C. Jr, Kanner A.M., Hermann B. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Neurobiology* 2008;83:347–83.
- Mehmedika-Suljić E. Presence of depressive disorder among patients with epilepsy in relation to the duration of illness and type of antiepileptic therapy. *Epilepsia* 2008;62(3):56–8.
- Akanuma N., Hara E., Adachi N. et al. Psychiatric comorbidity in adult patients with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;13(1):248–51.
- Kimiskidis V.K., Triantafyllou N.I., Kararizou E. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. *Ann Gen Psych* 2007;6:28.
- Kanner A. Depression and epilepsy. A new perspective on two closely related disorders. *Epilepsy currents* 2006;6(5):141–6.
- Koh S., Magid R., Chung H. 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):26–31.
- Cramer J. Stress, genes, and neuroanatomy contribute to depression in epilepsy. 27th International Epilepsy Congress Proceedings Singapore. 2007. Pp. 65–87.

13. Elger C.E., Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav* 2008;12:501–39.
14. Рогачева Т. А., Мельникова Т. С. Депрессивные расстройства у больных эпилепсией в период ремиссии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012;(11):86–90. [Rogacheva T.A., Melnikova T.S. Depressive disorders in epileptic patients in remission. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology And Psychiatry* 2012;(11):86–90. (In Russ.)].
15. Полянский Д.А. Клинико-терапевтические факторы риска суицидального поведения у больных эпилепсией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 30 с. [Polyansky D.A. Clinical and therapeutic risk factors for suicidal behavior in patients with epilepsy. Author's abstract of thesis ... of candidate medical sciences. Moscow, 2003. 30 p. (In Russ.)].
16. Зенков Л.Р., Яхно Н.Н., Усачева Е.Л. Депакин хроно в лечении эпилепсии, резистентной к другим препаратам. *Неврологический журнал* 2000;5(4):39–42. [Zenkov L.R., Yakhno N.N., Usacheva E.L. Depakine chrono in the treatment of epilepsy resistant to other drugs. *Nevrologicheskiy zhurnal = of Neurological Journal* 2000;5(4):39–42. (In Russ.)].
17. Зенков Л.Р. Фармакологическое лечение эпилепсии. *Русский медицинский журнал* 2000;(10):411–7. 17. [Zenkov L.R. Pharmacological treatment of epilepsy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Journal of Medicine* 2000;(10):411–7. (In Russ.)].
18. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Федотов Д.Д. Дифференцированный прогноз эффективности профилактической терапии ламотрижином, вальпроатом и топираматом у больных с частыми рецидивами БАП первого и второго типа. *Социальная и клиническая психиатрия* 2014;24(3):77–83. [Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Fedotov D.D. Differential prediction of the efficiency of preventive therapy with lamotrigine, valproate, and topiramate in patients with frequent recurrences of bipolar affective disorders I and II. *Sotsialnaya i klinicheskaya psikhiiatriya = Social and Clinical Psychiatry* 2014;24(3):77–83. (In Russ.)].
19. Loring D.W., Meador K.J. Cognitive and behavioral effects of epilepsy treatment. *Epilepsia* 2001;42(Suppl. 8):24–32.