

С. Г. Носов

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» (г. Днепропетровск)

## ДЕПРЕССИЯ И ЭПИЛЕПСИЯ: ОБЩИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ (Обзор литературы)

Актуальность темы обусловлена высокой частотой встречаемости депрессивных расстройств непсихотического и психотического уровня у больных эпилепсией. В статье предпринята попытка их систематического изложения с учетом того, что известно на сегодняшний день. Кроме того, целью данной статьи является описание закономерностей назначения антидепрессантов у больных с разными типами течения эпилепсии.

*Ключевые слова:* депрессия, эпилепсия, лечение

Актуальность темы обусловлена высокой частотой встречаемости депрессивных расстройств непсихотического и психотического уровня у больных эпилепсией: доля депрессивных состояний среди больных эпилепсией составляет не менее 25—50 % [1]. Сравнение частоты встречаемости депрессивных расстройств у больных эпилепсией и в общей популяции показывает, что у первых они встречаются примерно в 10 раз чаще. По данным некоторых авторов, депрессия является более важным фактором, определяющим качество жизни при эпилепсии даже по сравнению с припадками [1, 2].

При наличии депрессии большим эпилепсией часто приходится назначать антидепрессанты (АД). В то же время мнения ученых о вреде и пользе АД в отношении влияния на эпилептические припадки неоднозначны, в литературе отмечается их проконвульсивное и антиконвульсивное влияние [3]. Механизмы развития проконвульсивного и антиконвульсивного эффектов АД описаны разрозненно, в виде отдельных закономерностей в различных источниках, а в данной статье предпринята попытка их систематического изложения с учетом того, что известно на сегодняшний день. Кроме того, целью данной статьи является описание закономерностей назначения АД у больных с разными типами течения эпилепсии.

Среди основных причин развития аффективных расстройств у больных эпилепсией выделяют психогенные, возникающие, в процессе лечения антиэпилептическими препаратами (АЭП) или после нейрохирургических операций, а также нейробиологические факторы [4, 5]. Ранее в эпилептологии преобладала точка зрения о преимущественном значении психогенных механизмов в генезе депрессивной симптоматики. Такой подход не утратил своего значения и сегодня. В связи с этим рассматривают значение психосоциальных характеристик в жизни больных эпилепсией. Среди них, в первую очередь, выделяют факторы стигматизации и социальной дискриминации, которые часто приводят к потере работы и семьи у больных. Наряду с этим в происхождении аффективной симптоматики придают значение и механизмам «обученной беспомощности», в основе которой лежит страх потери семьи или работы из-за болезни. Это приводит к снижению социальной активности, трудовой дезадаптации и, в конечном счете, к депрессии.

Однако в последние три десятилетия преобладает мнение о том, что основную роль в происхождении

аффективной симптоматики при эпилепсии играют преимущественно нейробиологические механизмы [6, 7]. Для возникновения депрессивной симптоматики имеют значение определенные типы припадков (сложные парциальные) [8], определенная локализация фокуса эпилептической активности (преимущественно в медиальных отделах височных долей мозга), преимущественная левосторонняя латерализация эпилептического фокуса, высокая частота приступов, большая длительность течения заболевания и ранний возраст начала болезни [9, 10]. В пользу преимущественного значения биологических факторов для возникновения аффективной симптоматики при эпилепсии говорит и то, что при других тяжелых неврологических заболеваниях депрессивные расстройства возникают гораздо реже, чем при эпилепсии [11].

Высокая частота развития депрессивных расстройств при эпилепсии связана с общими патогенетическими закономерностями развития депрессивной симптоматики и эпилептических припадков [12—15]. На сегодняшний день известно, что во время развития депрессии и перед появлением эпилептических припадков в головном мозге развивается нарастающая гипокатехоламинергия со снижением метаболизма норадреналина, дофамина, серотонина, а также гипоГАМК-ергия, которая более выражена перед развитием припадков по сравнению с развитием эпизода депрессии (по этому поводу ряд авторов отмечает, что ГАМК-ергические препараты более эффективны для купирования эпилептических припадков по сравнению с депрессивными состояниями) [16, 17]. При развитии депрессии и эпилепсии дефицит ГАМК передачи в мозге сочетается с дефицитом серотониновой передачи [16, 18, 19]. Кроме того, перед развитием эпилептических припадков и при развитии депрессии нарастает гиперглутаматергия [16].

С гипокатехоламинергией связано снижение функциональной активности неспецифических активирующих систем головного мозга, а с повышением активности системы глутамата и аспартата связано преобладание деятельности дезактивирующих, синхронизирующих мозговых систем. На ЭЭГ во время развития депрессии в межприпадочном периоде развиваются явления синхронизации биоэлектрической активности головного мозга в виде синхронизированного альфа- и бета-ритмов, тета-волн как проявлений повышенной активности синхронизирующих влияний из подкорковых (медиобазальных, стволовых) структур мозга на мозговую кору с развитием дисфункции подкорковых структур мозга. Нарастание гипокатехоламинергии, гипоГАМК-ергии и гиперглутаматергии ведет к утяжелению депрессивного расстройства, а при наличии наследственной предрасположенности к эпилепсии (склонности к гиперсинхронизации мозговой деятельности) или/и наличии органического поражения головного мозга в области медиобазальных структур мозга (мезиальный склероз наиболее эпилептогенной

структуры — гиппокампа) приводит к трансформации дисфункции медиобазальных структур в разряды эпилептической активности с развитием эпилептических припадков [16]. Таким образом, чем более выражена депрессия, тем выше ее провоцирующее влияние относительно припадков, поскольку именно нарастание тяжести депрессии сочетается с активизацией тех мозговых механизмов, которые обуславливают и пароксизмальный эпилептогенез [20, 21].

Депрессия чаще сочетается с эпилепсией, характеризующейся стойкими полиморфными припадками, по причине многоочаговости. Эти два расстройства являются результатом самоподдерживающегося патологического процесса в мозге, обусловленного одним и тем же медиаторным состоянием: гипосеротонинергией и гипонорадренергией [22—24].

Обязательный признак симптоматической или условно-симптоматической парциальной височной эпилепсии (органическое поражение гиппокампа) посмертно обнаруживается и при депрессии [25, 26], однако отличием депрессии от эпилепсии является отсутствие явлений нейронного спрутинга и потери количества нейронов [27, 28].

Эпилептический припадок, являясь с клинической точки зрения проявлением патологии, с позиции изменения функционирования мозга и организма в целом представляет собой защитную реакцию, направленную на восстановление нарушенного гомеостаза в организме, и, прежде всего, в головном мозге. После припадков уменьшается (или полностью прекращается) гипокатехоламинергия, увеличивается количество катехоламинов в головном мозге, снижается активность глутаматергической системы. При восстановлении уровня катехоламинов до цифр индивидуальной нормы после припадков с сохранением в дальнейшем этого гомеостаза значительно ослабевает или полностью прекращается депрессивная симптоматика и не возникают повторные припадки [14, 16]. В случае неполного восстановления обмена катехоламинов в головном мозге в постиктальном периоде сохраняется различной степени выраженности депрессия непсихотического или даже психотического уровня с помрачением сознания, а также альтернативная припадкам психопатология без нарушения сознания. При превышении активности катехоламинергических систем мозга нормальных цифр у пациентов могут формироваться тревожно-депрессивные состояния, а с дополнительным повышением содержания катехоламинов во внеклеточном пространстве связано развитие аффективно-бредовых, бредовых и галлюцинаторно-бредовых неальтернативных психотических расстройств различной длительности у больных эпилепсией [4, 13]. У таких больных возможно появление эпилептических припадков с допсихотическим, постпсихотическим, межпсихотическим развитием. Может возникать и интрапсихотическое появление припадков в связи с активирующим влиянием повышенной концентрации катехоламинов межклеточного пространства, и прежде всего дофамина, на механизмы пароксизмального эпилептогенеза (усиление явлений деполяризации нейронов, повышение активности клеток, реализующих деятельность неспецифических синхронизирующих систем мозга с медиаторами глутаматом, аспартатом, ацетилхолином). Выраженное усиление катехоламинового обмена во внеклеточном пространстве при назначении АД [29]

также может приводить к усилению возбудимости различных клеток мозга, в том числе и эпилептических нейронов, к появлению эпилептических припадков при эпилепсии. Проконвульсивный эффект некоторых АД, например, трициклических, может быть также связан с их антигистаминным эффектом [30—32].

Поскольку депрессивная психопатология при эпилепсии возникает при пониженном пороге судорожной готовности и повышенной активности пароксизмального эпилептогенеза в сочетании с невозможностью восстановления межприступного мозгового метаболизма до уровня индивидуальной нормы, может развиваться антиэпилептический эффект при назначении АД. Использование их в дозах, не превышающих среднетерапевтические, способно уменьшать активность пароксизмального эпилептогенеза, внутриклеточные катехоламинергические закономерности развития которого сходны с механизмами развития депрессии [33]. Противоконвульсивный эффект АД связан преимущественно с повышением активности серотонинергической и норадренергической систем мозга до уровня индивидуальной нормы, однако этим закономерности влияния АД, вероятно, не исчерпываются [16].

АД увеличивают пролиферацию клеток гиппокампа и нейрогенез [33, 34], замещающий потерю нейронов, связанную с органическими изменениями в этой мозговой структуре при эпилепсии, сочетающейся с депрессией, снижая активность механизмов развития этих двух расстройств. АД являются препаратами, способствующими уменьшению выраженности лобной дисфункции у больных с депрессией и эпилепсией, уменьшая тем самым их прогрессивность [16]. АЭП также обладают антидепрессивным влиянием, связанным с косвенным реципрокным повышением активности норадренергической и серотонинергической систем и оптимизацией системной деятельности медиобазальных лимбических образований головного мозга [35, 36].

Депрессивные расстройства могут предшествовать развитию эпилептических припадков, могут включаться в структуру их клинической картины, могут возникать после припадков как постиктальные нарушения, но могут развиваться и в межприпадочном (интериктальном периоде). При этом могут наблюдаться как непсихотические депрессивные расстройства, так и депрессивные психозы.

Перед эпилептическими припадками наиболее часто возникают эпизоды дисфорической депрессии, несколько реже — проявления астенической, тоскливо-апатической или тревожной депрессии с вегетативной симптоматикой, депрессии с сенестопихондрическими расстройствами. Наиболее часто предшествует припадкам нарастающая интенсивность депрессивного расстройства, нередко в сочетании с суицидальными тенденциями у больных эпилепсией [10, 14, 37]. Фактором риска развития эпилептического припадков также является коморбидное депрессии состояние, нередко наблюдающееся у детей, страдающих эпилепсией, — синдром гиперактивности и дефицита внимания [37, 38].

Способствовать повторному развитию эпилептических припадков может и постиктальная дисфорическая, астеническая, астено-апатическая или дереализационно-деперсонализационная депрессия. Нарастание межприпадочной депрессии психотического или непсихотического уровня также способствует

активизации пароксизмального эпиптогенеза и появлению очередных эпилептических припадков, особенно при отсутствии их терапевтической ремиссии.

Депрессивные нарушения в структуре специфических для эпилепсии изменений личности нередко предшествуют развитию эпилептических припадков. Внезапное нарастание выраженности эмоционально-поведенческих расстройств с преобладанием депрессивных нарушений (дисфорий) в структуре симптомокомплекса специфических изменений личности больных эпилепсией является индикатором возможного последующего развития эпилептических припадков. Постепенное усиление выраженности специфических изменений личности с ростом эмоционально-поведенческих нарушений обычно сочетается с повышением частоты припадков и их устойчивостью к терапии АЭП, тогда как нарастание когнитивной дисфункции в структуре специфических изменений личности способствует постепенному урежению припадков и их серийной группировке [16,39].

Из изложенного следует, что депрессия всегда ассоциируется с фармакорезистентной височной эпилепсией с неблагоприятным или среднепрогредиентным течением симптоматической, условно-симптоматической и, заметно реже, идиопатической ее форм [16,38]. У нелеченных больных эпилепсией также очень часто развиваются депрессивные расстройства, поддерживающие высокую частоту возникновения эпилептических припадков. В этих случаях возникает «замкнутый патологический круг»: частые припадки ведут к повышению вероятности развития депрессии у больных эпилепсией, а упрочение и утяжеление проявлений депрессии ведет к росту частоты припадков, росту их резистентности к терапии, к утяжелению течения эпилепсии с формированием последствий деятельности пароксизмального эпиптогенеза в виде нарастания специфических изменений личности или деменции.

С учетом перечисленных особенностей развития депрессии и припадков у больных эпилепсией предлагаются следующие лечебные мероприятия этим пациентам. Прежде всего, это назначение наряду с АЭП антидепрессантов. При этом следует помнить, что при назначении АД может развиваться как проконвульсивный, так и противоконвульсивный эффект.

Реальный риск возможного возникновения приступов у больных эпилепсией при применении АД низок. Согласно Kanner A. [4], из 100 больных эпилепсией только у одного наблюдается учащение и утяжеление припадков при применении АД (сертралина). Исследования свидетельствуют в пользу того, что АД в небольшом количестве случаев (1—7 %) могут увеличивать частоту припадков в связи со следующими причинами [41, 42]:

1) быстрое наращиванием доз АД даже на уровне не выше среднетерапевтических с учащением припадков в начале терапии;

2) абсолютная передозировка при назначении АД в высокой дозе (выше среднетерапевтической) по разным причинам; при этом наиболее часто увеличение частоты припадков возникает при превышении среднетерапевтической дозы трициклических АД [43];

3) индивидуальная передозировка АД у лиц, являющихся фармакогенетически детерминированными медленными метаболиторами АД (появление припадков возникает при назначении АД в дозах, не превышающих среднетерапевтические);

4) замедленный метаболизм при применении АД в сочетании с препаратами, замедляющими их обмен;

5) замедление антидепрессантами метаболизма препаратов, способных снизить порог судорожной готовности (косвенное проконвульсивное влияние АД);

6) развитие острой обширной патологии мозга на фоне терапии АД с судорожным синдромом (например, ОНМК или ЧМТ);

7) послеоперационный период после нейрохирургических операций с изменением функционирования мозга и развитием припадков на фоне лечения АД;

8) тяжелый органический процесс со снижением количества 5-HT-рецепторов или клеток с серотонинергической медиацией, с последующим развитием относительной передозировки АД.

Представленную информацию можно дополнить тем, что у лиц, не страдающих эпилепсией, но принимающих АД по иным показаниям, факторами риска развития припадков (т. е. эпилептического синдрома, связанного с приемом АД) являются [4, 16, 43—45]:

- быстрое введение лекарственного препарата у лиц с предрасположенностью к эпилептическим состояниям;

- аномалии на ЭЭГ, свидетельствующие о наличии дистально не синхронизированной островолновой активности в головном мозге;

- наличие резидуальной, или текущей острой, или хронической органической патологии ЦНС;

- наличие данных анамнеза относительно возникновения припадков у больного и его родственников при применении АД;

- развитие серотонинового синдрома вследствие применения серотонинергических АД или сочетания серотонинергических АД с иными серотониномиметиками;

- синдром измененной секреции антидиуретического гормона: осложнение лечения АД с риском развития припадков, связанных с гипонатриемией; гипонатриемия возникает при лечении АД на первых неделях лечения и чаще сочетается с лечением АД групп SSRI, реже — TCA; судороги возникают при концентрации натрия в крови 112—122 ммоль/л; к факторам риска развития этого синдрома относят пожилой возраст, женский пол, применение диуретиков, снижающих уровень натрия в крови, низкую массу тела, низкую концентрацию натрия в крови.

Однако у подавляющего большинства больных эпилепсией с депрессией АД либо не изменяют частоту припадков (благоприятное течение болезни), либо вызывают снижение частоты припадков вплоть до их полного прекращения наряду с проводимой качественно и количественно неизменной антиэпилептической терапией [6, 43, 44].

Для повышения эффективности лечения больных эпилепсией с припадками и депрессивными расстройствами следует учитывать особенности развития аффективной патологии при различных типах течения эпилепсии, назначая наряду с АЭП и АД.

При благоприятном течении эпилепсии аффективные расстройства эпилептического происхождения возникают довольно редко, это преимущественно непсихотические нарушения додисфорического этапа развития [39]. Могут также встречаться независимая от эпилептического процесса аффективная патология. Эпилептические депрессии достаточно легко

купируются в результате коррекции терапии АЭП или при дополнительном назначении нейрометаболической терапии ноотропами в сочетании с психотерапией. Дозы АД могут быть малыми или среднетерапевтическими с быстрым темпом их наращивания и назначением сразу же всей планируемой суточной дозы. Назначать АД больным с благоприятным течением эпилепсии с припадками без видимых проявлений депрессии или сопутствующих невротоподобных состояний с депрессивными проявлениями нецелесообразно, поскольку это не повлечет усиления антиэпилептического эффекта, развиваемого АЭП [41]. Больным с независимыми от эпилепсии депрессивными расстройствами должна быть назначена терапия, соответствующая коморбидной нозологии.

У больных со среднепрогредиентным течением эпилепсии депрессивные нарушения развиваются заметно чаще, хотя и далеко не у всех пациентов (в 15—30 % случаев) [41]. Больным со среднепрогредиентным течением эпилепсии с депрессией кроме АЭП могут быть назначены АД в средних суточных дозах со средним темпом их наращивания (пошаговое от 1/2 планируемой суточной дозы с еженедельным увеличением на 1/4 суточной дозы до оптимальной) назначение АД, что может привести не только к купированию депрессивных расстройств, но и к заметному сокращению частоты припадков без дополнительной коррекции суточных доз АЭП, к преодолению фармакотерапевтической резистентности.

Практически все больные с неблагоприятным течением эпилепсии страдают нарастающими по степени выраженности депрессивными расстройствами, у них часто отмечаются явления фармакорезистентности в отношении купирования эпилептических припадков. Поэтому при фармакорезистентной эпилепсии с неблагоприятным течением для купирования эпилептических припадков всегда необходимо сочетать высокие дозы АЭП со средними или превышающими средние суточными дозами АД и их медленным наращиванием (пошаговое от 1/4 планируемой суточной дозы с еженедельным увеличением на 1/4 суточной дозы до оптимальной). Антидепрессанты назначают даже вне зависимости от наличия клинически отчетливо определяемой депрессии при неблагоприятно текущей эпилепсии, ибо «она всегда в этом случае есть» [16, 41]. Нарастание тяжести депрессии при эпилепсии должно сопровождаться индивидуальным увеличением суточной дозы АД.

Существуют особенности терапии больных с припадками и депрессией в зависимости от варианта отношения депрессивных расстройств к эпилептическим припадкам. При интраиктальной депрессии эффективно лечение только АЭП без использования АД. При постиктальной депрессии для купирования аффективных расстройств наряду с АЭП могут быть использованы АД, но для профилактики развития постиктальной депрессии необходимо применение АЭП в оптимальных дозировках, купирующих припадки или резко снижающих тяжесть приступов (отсутствие приступов или их значительное ослабление ведет к отсутствию развития постприступной депрессии). При наличии у пациента интериктальной или преиктальной депрессии, диагностические границы между которыми в рамках одного и того же уровня нарушения психической деятельности (непсихотического или психотического) весьма

призрачны, наряду с АЭП, применяемыми в оптимальных дозировках, следует использовать АД в малых или среднесуточных дозах в зависимости от типа течения эпилепсии. Применение АД наряду с АЭП позволяет более успешно купировать эпилептические припадки, снизить темп течения эпилептической патологии.

Существует закономерность относительно темпа наращивания доз АД у больных с разными типами течения эпилепсии: чем неблагоприятнее течение эпилепсии, чем выше частота припадков и выше их резистентность к терапии АЭП, тем медленнее темп наращивания дозы АД, поскольку возрастает вероятность провокации припадков при форсированном наращивании дозы антидепрессанта [41, 44].

При терапевтически резистентных формах эпилепсии с отчетливым органическим поражением головного мозга наряду с лечением АЭП и АД целесообразно применять нейрометаболическую терапию с использованием ноотропов, церебропротекторов, антигипоксантов и антиоксидантов [16, 39, 41].

Длительность лечения АД зависит от типа течения эпилепсии и ее формы. При благоприятном течении эпилепсии с непсихотическими депрессивными расстройствами экстраиктального плана — короткие курсы (2—4 недели) лечения АД до купирования этих расстройств, а для купирования интраиктальных депрессивных расстройств — длительное лечение АЭП.

При среднепрогредиентном течении эпилепсии с депрессией — регулярные курсы лечения АД по 2—3 месяца дважды в год (весна и осень)

При неблагоприятном течении эпилепсии — постоянное лечение АД с динамической коррекцией их доз на фоне терапии АЭП и иными лекарственными средствами.

Общий практический алгоритм начала и продолжения лечения депрессивных расстройств может быть представлен следующим образом [4, 16] (с дополнениями).

1. Необходимо исключить ятрогенные причины в развитии депрессии:

а) не прекращать давать больным АЭП, стабилизирующие настроение — карбамазепин, вальпроаты, ламотриджин;

б) изначально исключить, или прекратить (заменить), или снизить суточную дозу АЭП с депрессогенными психотропными свойствами: барбитураты, примидон, тиагабин, топирамат, фелбамат, вигабатрин.

2. Выяснить психологические проблемы, могущие стать причиной развития депрессивных расстройств у больного эпилепсией, и при их наличии провести с больным психотерапию.

3. Если перечисленные мероприятия неэффективны, начать лечение АД одной из групп: SSRI, или SSNRI, или NASSA, или RIMA, или MRA.

4. Скорость наращивания дозы АД зависит не только от типа течения эпилепсии, тяжести депрессии и отношения депрессивных расстройств к припадкам, но также от особенностей противоконвульсивного и проконвульсивного эффектов АД: рекомендуется назначать прежде всего АД с низким проконвульсивным и относительно высоким противоконвульсивным влиянием. Особенно эта закономерность должна соблюдаться по мере утяжеления течения эпилепсии, при неблагоприятном или среднепрогредиентном течении этой болезни.

**Наличие антиконвульсивного и проконвульсивного эффекта у антидепрессантов различных групп [16, 41, 45]**

Группы препаратов расположены в порядке убывания проконвульсивного эффекта АД у больных эпилепсией

- TCA — трициклические (амитриптилин, мелипрамин, анафранил)
- MAOI — необратимые ингибиторы MAO (фенелзин)
- NDRI — ингибиторы захвата норадреналина и дофамина (бупропион)
- SARS — селективные активаторы обратного захвата серотонина (тианептин)
- SARI — ингибиторы обратного захвата адреналина (нефазодон)
- RIMA — обратимые ингибиторы MAO типа А (моклобемид, пиразидол)
- NASSA — норадренергические и специфические серотонинергические активаторы (миртазапин, миртел)
- SSRI — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам)
- SSNRI — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин, милнаципран)
- MRA — активаторы мелатониновых рецепторов (мелитор).

**Наличие антиконвульсивного и проконвульсивного эффекта у антидепрессантов различных групп [16, 41, 45]**

Группы препаратов расположены в порядке нарастания антиконвульсивного эффекта АД у больных эпилепсией

- MAOI — необратимые ингибиторы MAO (фенелзин)
- NDRI — ингибиторы захвата норадреналина и дофамина (бупропион)
- MRA — активаторы мелатониновых рецепторов (мелитор)
- SARS — селективные активаторы обратного захвата серотонина (тианептин)
- TCA — трициклические (амитриптилин, мелипрамин, анафранил)
- SARI — ингибиторы обратного захвата адреналина (нефазодон)
- RIMA — обратимые ингибиторы MAO типа А (моклобемид, пиразидол)
- MRA — активаторы мелатониновых рецепторов (мелитор)
- NASSA — норадренергические и специфические серотонинергические активаторы (миртазапин, миртел)
- SSNRI — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин, милнаципран)
- SSRI — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам).

Являясь первой линией фармакологической терапии, SSRI, SSNRI, NASSA могут быть предпочтительны для лечения больных эпилепсией с депрессивными расстройствами. С успехом могут быть использованы препараты — представители этих групп АД: прам, адьювин, миртел, а также мелитор [46—49].

Прам в суточной дозе 10—20 мг (в зависимости от типа течения эпилепсии, выраженности депрессии) может быть с высокой эффективностью применен при непсихотических депрессивных расстройствах, а также

при депрессивных эпилептических психозах в комбинации с другими препаратами. Препарат отличается хорошей переносимостью у больных, минимальным количеством и редким развитием побочных эффектов при эпилепсии.

Адьювин эффективен в суточной дозе от 50 до 200 мг в сутки у больных с разными типами течения эпилепсии и преимущественно непсихотическими видами депрессивных расстройств. Минимум побочных эффектов и хорошая переносимость характерны для этого препарата.

Миртел применяют в суточной дозе до 30 мг, обычно он хорошо переносится пациентами, оказывает отчетливое влияние на депрессивную симптоматику как непсихотического, так и психотического регистров. Способен эффективно снижать частоту припадков при эпилепсии с депрессией, характеризуется минимальным количеством побочных эффектов.

Перечисленные АД оказывают наиболее выраженный положительный лечебный эффект при комбинировании их с конвулсиком, конвулсиком ретард в суточной дозе, зависящей от формы, типа течения эпилепсии, а также с карбалексом и карбалексом ретард в дозе 300—1200 мг в сутки.

Возможно также применение АД группы MRA — мелитора в суточной дозе 25—50 мг, однако его эффективность адресована преимущественно непсихотическим вариантам депрессивных расстройств.

Таким образом, эпилепсия и депрессивные расстройства имеют общие патогенетические закономерности развития, и купирование депрессии с помощью АД приводит к уменьшению частоты эпилептических припадков, что в свою очередь снижает прогрессивность эпилепсии и вероятность развития повторных депрессивных нарушений. С другой стороны, применение АЭП, снижая частоту припадков, нормализуя функционирование медиобазальных структур мозга, ведет к уменьшению вероятности развития депрессии. Совместное использование АД и АЭП при эпилепсии с неблагоприятным и среднепрогрессирующим течением, когда возможно учащение припадков и формирование депрессивных расстройств, значительно повышает суммарную эффективность лечения больных эпилепсией.

**Список литературы**

1. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy / [Boylan L. S., Flint L. A., Labovitz D. I. et al.] // *Neurology*. — 2004. — Vol. 62. — P. 258—261.
2. Kanner A. M. Depression and epilepsy: a frequently neglected multifaceted disorder / A. M. Kanner // *Epilepsy Behav.* — 2003. — Vol. 4, suppl 4. — P. 11—19.
3. Ettinger A. B. Psychotropic effects of antiepileptic drugs / A. B. Ettinger // *Neurology*. — 2006. — Vol. 67, № 11. — P. 1916—1925.
4. Kanner A. M. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment / A. M. Kanner // *Biol Psychiatry*. — 2003. — Vol. 54. — P. 388—398.
5. Kanner A. M. Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective / A. M. Kanner // *Epilepsy Curr.* — 2005. — Vol. 5. — P. 21—27.
6. Psychiatric comorbidity in epilepsy / [Swinkels W. A., Kuyk J., van Dyck R., et al.] // *Epilepsy Behav.* — 2005. — Vol. 7. — P. 37—50.
7. Barry J. J. The recognition and management of mood disorders as a comorbidity of epilepsy / J. J. Barry // *Epilepsia*. — 2003. — Vol. 44, suppl. 4. — P. 30—40.
8. Depression in complex partial seizures/ Electroencephalography and cerebral metabolic correlates / [Victoroff J. I., Benson F., Grafton S. T. et al.] // *Arch Neurol.* — 1994. — Vol. 51. — P. 155—163.
9. Рациональная антиэпилептическая терапия : рук-во для врачей / [Воронкова К. В., Петрухин А. С., Пылаева О. А., Холлин А. А.]. — М.: Изд-во «Бином», 2008. — 192 с.

10. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation and suicidal attempts in chronic epilepsy / [Jones J. E., Hermann B. P., Barry J., et al.] // *Epilepsy Behav.* — 2003. — Vol. 4, suppl. 3. — P. 31—38.
11. Ettinger A. Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment / A. Ettinger, A. Kanner. — Lippincott Williams&Wilkins, 2007. — 547 p.
12. Jobe P. C. Common pathogenic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective / P. C. Jobe // *Epilepsy Behav.* — 2003. — Vol. 4, suppl 2. — P. 14—24.
13. Trimble M. R., Schmitz B. The Neuropsychiatry of Epilepsy / M. R. Trimble, B. Schmitz. — Cambridge University Press, 2002. — 350 p.
14. Kanner A. M. Epilepsy, suicidal behaviour and depression: do they share common pathogenic mechanisms? / A. M. Kanner // *Lancet Neurol.* — 2006. — Vol. 5. — P. 107—108.
15. Kanner A. M. Depression and epilepsy: how closely related are they? / A. M. Kanner, A. Balabanov // *Neurology.* — 2002. — Vol. 58. — P. 27—39.
16. Kanner A. M. Psychiatric controversies in epilepsy / A. M. Kanner, S. Schachter. — Elsevier, 2008. — P. 67—88; 255—267.
17. Post R. M. Neurobiology of seizures and behavioral abnormalities / R. M. Post // *Epilepsia.* — 2004. — Vol. 45, suppl 2. — P. 5—14.
18. Theodore W. H. Does serotonin play a role in epilepsy? / W. H. Theodore // *Epilepsy Curr.* — 2003. — P. 173—177.
19. GABAergic dysfunction in mood disorders / [Brambilla P., Perez J., Barale F. et al.] // *Mol Psychiatry.* — 2003. — Vol. 8. — P. 6721—737.
20. Thapar A. Do depression symptoms predict seizure frequency — or vice versa? / Thapar A., Roland M., Harold G. // *J. Psychosom Res.* — 2005. — Vol. 59. — P. 269—274.
21. Theodore W. H. Epilepsy and depression: imaging potential common factors / W. H. Theodore // *J. Clin EEG Neurosci.* — 2004. — Vol. 35. — P. 38—45.
22. Jobe P. C. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant / P. C. Jobe, R. A. Browning // *Epilepsy Behav.* — 2005. — Vol. 7. — P. 602—619.
23. Savic I., Lindstrom P., Gulyas B., et al. Limbic reduction of 5-HT1A receptor binding in human temporal lobe epilepsy // *Neurology.* — 2004. — Vol. 62. — P. 1343—1351.
24. Reduced hippocampal 5HT1A PET receptor binding and depression in temporal lobe epilepsy / [Theodore W. H., Hasler G., Giovacchini G. et al.] // *Epilepsia.* — 2007. — Vol. 48. — P. 1526—1530.
25. Hippocampal sclerosis / [Mathern G. W., Babb T. L., Armstrong D. I., et al.] In: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* (Engel J. Pedley T.A., eds.). — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. — P. 133—155.
26. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis / [Quicke A., Helmstaedter C., Lux S., et al.] // *Epilepsy.* — 2000. — Vol. 39. — P. 121—125.
27. Sheline Y. I. Untreated depression and hippocampal volume loss / Sheline Y. I., Gado M. H., Kraemer H. C. // *Am J. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 160. — P. 1516—1518.
28. Bausch S. B. Axonal sprouting of DABAergic interneurons in temporal lobe epilepsy / S. B. Bausch // *Epilepsy Behav.* — 2005. — Vol. 7. — P. 390—400.
29. Seizure secondary to citalopram overdose / [Cuenca P. J., Holt K. R., Horfle J. D. et al.] // *J. Emerg Med.* — 2004. — Vol. 26. — P. 177—181.
30. Lange S. C. Biphasic effects of imipramine in experimental models of epilepsy / Lange S. C., Julien R. M., Fowler G. W. // *Epilepsia.* — 1976. — Vol. 17. — P. 183—195.
31. Preskorn S. H. Tricyclic antidepressant-induced seizures and plasma drug concentration / S. H. Preskorn, G. A. Fast // *J. Clin Psychiatry.* — 1992. — Vol. 53. — P. 160—162.
32. Skowron D. M. Antidepressants and the risk of seizures / D. M. Skowron, G. L. Stimmel // *Pharmacotherapy.* — 1992. — Vol. 12. — P. 18—22.
33. Banasr M., Soumier A., Yery M, et al. Algometaline, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis / [Banasr M., Soumier A., Yery M, et al.] // *Biol Psychiatry.* — 2006. — Vol. 59. — P. 1087—1096.
34. Malberg J. E. Increasing hippocampus neurogenesis: a novel mechanism for antidepressant drugs / J. E. Malberg, L. E. Schechter // *Curr Pharm.* — 2005. — Vol. 11. — P. 145—155.
35. Robertson M. M. The treatment of depression in patients with epilepsy. A double-blind trial / M. M. Robertson, M. R. Trimble // *J Affect Disord.* — 1985. — Vol. 9. — P. 127—136.
36. Карлов В. А. Стратегия и тактика терапії епілепсії сьогодні / В. А. Карлов // *Журнал неврології і психіатрії ім. С. С. Корсакова.* — 2004. — № 8. — С. 28—34.
37. Depression and suicide attempt: risk factors for incident unprovoked seizures / [Hesdorffer D. C., Hauser W. A., Olafsson E., et al.] // *Ann Neurol.* — 2006. — Vol. 59. — P. 35—41.
38. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy / [Hitiris N., Mohanraj R., Norrie J. et al.] // *Epilepsy Res.* — 2007. — Vol. 75. — P. 192—196.
39. Юр'єва Л. М. Психічні розлади при епілептичному захворюванні / Л. М. Юр'єва, С. Г. Носов. — К., 2009. — 196 с.
40. Numeroff C. B. Treatment of mood disorders / C. B. Numeroff, M. J. Owens // *Nat Neurosci.* — 2002. — Vol. 5. — P. 1068—1070.
41. French J. Therapeutic Strategies in Epilepsy / J. French, N. Delanty. — Oxford: Wiley, 2009. — 341 p.
42. Mechanisms of imipramine-induced seizures in amygdala-kindled rats / [Ago J., Ishikawa T., Matsumoto N., et al.] // *Epilepsy Res.* — 2006. — Vol. 72. — P. 1—9.
43. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold / [Pisani F., Oteri G., Costa C., et al.] // *Drug Saf.* — 2002. — Vol. 25. — P. 91—110.
44. Thome-Souza M. S. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression / Thome-Souza M. S., Kuczynski E., Valente K. D. // *Epilepsy Behav.* — Vol. 10. — P. 417—425.
45. Chronically administered fluoxetine enhances the anticonvulsant activity of conventional antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock model / [Borowicz K. K., Furmanek-Karwowska K., Sawicka K., et al.] // *Eur J. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 567. — P. 77—82.
46. Successful treatment of epilepsy with serotonin reuptake inhibitors: proposed mechanisms / [Albano C., Cupello A., Mainardi P., et al.] // *Neurochem Res.* — 2006. — Vol. 31. — P. 509—514.
47. Psychotropic medication use in patients with epilepsy: effect of seizure frequency / [Gross A., Devinsky O., Westbrook L. E. et al.] // *J. Neuropsychiatry.* — 2000. — Vol. 12. — P. 458—464.
48. Kanner A. M., The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? / Kanner A. M., Kozak A. M., Frey M. // *Epilepsy Behav.* — 2000. — Vol. 1. 0P.100—105.
49. Citalopram as treatment of depression in patients with epilepsy / [Specchio L. M., Iudice A., Specchio N., et al.] // *Clin Neuropharmacol.* — 2004. — Vol 27. — P. 133—136.

Надійшла до редакції 24.08.2012 р.

**С. Г. Носов**

ДУ «Дніпропетровська медична академія»  
(м. Дніпропетровськ)

**Депресія і епілепсія: загальні патогенетичні  
закономірності розвитку та особливості лікування  
(Огляд літератури)**

Актуальність теми обумовлена високою частотою зустрічності депресивних розладів неспихотичного і психотичного рівня у хворих на епілепсію. У статті зроблена спроба їх систематичного викладу з урахуванням того, що відомо на сьогоднішній день. Крім того, метою даної статті є опис закономірностей призначення АД у хворих з різними типами перебігу епілепсії.

*Ключові слова:* депресія, епілепсія, лікування.

**S. G. Nosov**

State institution "Dnipropetrovsk Medical Academy"  
(Dnipropetrovsk)

**Depression and epilepsy: general principles  
of pathogenetic and features of treatment  
(Review of literature)**

Relevance of the topic due to the high frequency of occurrence of non-psychotic depressive disorders and psychotic levels in patients with epilepsy. The paper attempts a systematic exposition of them in the light of what is known today. In addition, the aim of this paper is to describe patterns of use of blood pressure in patients with different types of epilepsy.

*Key words:* depression, epilepsy, treatment.