

АФФЕКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА КАК РЕЗУЛЬТАТ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Канд. мед. наук Г. А. САМАРДАКОВА, проф. Л. Т. КИРИЧЕК, канд. мед. наук И. Н. СТРЕЛЬНИКОВА

AFFECTIVE DISORDERS AS A RESULT OF SIDE EFFECTS OF ANTI-EPILEPSY DRUGS

G. A. SAMARDAKOVA, L. T. KIRICHEK, I. N. STRELNIKOVA

Харьковский государственный медицинский университет, Украина

Представлен анализ побочного действия современных антиконвульсантов в виде аффективных расстройств. Показано, что наиболее эффективной и наиболее безопасной фармакологической группой лечения всех форм эпилепсии являются препараты вальпроевой кислоты.

Ключевые слова: эпилепсия, противоэпилептические средства, побочные действия.

The analysis of side effects of contemporary anticonvulsants, i. e. affective disorders, is presented. The most effective and safe pharmacological group for treatment of all forms of epilepsy are shown to be valproic acid preparations.

Key words: epilepsy, anti-epilepsy drugs, side effects.

Научный прогресс в области лекарствоведения на всех этапах своего развития решает задачу повышения фармакологической активности лекарственных средств и достижения целенаправленной фармакотерапевтической коррекции патологического процесса. Это достигается созданием высокоэффективных и избирательно действующих лекарственных препаратов, которые, наряду с высокой избирательной эффективностью, обладают и повышенной потенциальной опасностью. Последняя может быть связана со сходством строения фармакопрепаратов и активных метаболитов, включением их в биохимизм тканей, отличающихся интенсивным обменом и высоким потенциалом обновления, комплиментарностью со специфическими рецепторами, широко представленными в ЦНС и практически во всех исполнительных органах.

В настоящее время накоплен большой статистический материал, свидетельствующий о том, что побочные эффекты лекарственных препаратов различной степени тяжести составляют в разных странах от 7 до 30%, а 0,5 – 5% больных нуждаются в лечении лекарственных осложнений в условиях стационара. По данным службы фармаконадзора при ГФЦ МЗ Украины, в последние годы серьезные побочные эффекты лекарств составили 13,45 – 15,88%, при этом средства, влияющие на ЦНС, к числу которых относятся и антиконвульсанты, занимают 3-е место после препаратов противомикробного и сердечно-сосудистого действия. Обращает на себя внимание, что среди системных проявлений побочного действия лекарств нарушения со стороны ЦНС встречаются в 8,8% случаев [1].

Центральная нейротоксичность относится к прямым токсическим реакциям и характеризу-

ется специфичностью, дозозависимостью и предсказуемостью. Именно поэтому количество их существенно уступает аллергическим и другим видам неблагоприятных последствий фармакотерапии. В тоже время характер их клинических проявлений характеризуется чрезвычайным разнообразием, отражающим не только системный принцип, но и сложные внутри- и межфункциональные связи. Это в первую очередь относится к противоэпилептическим средствам, механизм центрального действия которых предполагает влияние не только на двигательную, но и на интегральную, мыслительную, когнитивную, аффективную и на другие сферы деятельности головного мозга [2]. В процессе длительного применения таких препаратов не исключено проявление побочного действия, описанного в виде нарушения внимания, памяти, мышления [3]. Влияние противосудорожных средств на аффективное состояние больных эпилепсией, изменение которого в значительной степени влияет на качество их жизни, в литературе освещено недостаточно.

Проблемы, связанные с пограничной психической патологией при эпилепсии, сегодня весьма актуальны в связи с их широкой распространенностью, приводящей к снижению трудоспособности больных, нарушению социальной адаптации и снижению качества жизни [4, 5].

При клинической характеристике тех или иных аффективных расстройств, принципиальное значение имеет оценка их места в структуре болезни, особенностей динамики, а также взаимоотношений с кругом собственно пароксизмальных проявлений [6]. В этой связи условно можно выделить два механизма синдромообразования аффективных расстройств: первичного,

где указанные симптомы выступают как компоненты собственно пароксизмальных нарушений, и вторичного — без причинно-следственной связи с приступом, а имеющего в основе различные проявления реакций на болезнь, на дополнительные психотравмирующие влияния, а также на прием антиконвульсантов [2].

Это диктует необходимость комплексного клинико-анамнестического, клинико-психопатологического, психодиагностического и электрофизиологического исследования с позиций системного подхода, с анализом взаимосвязи клинических особенностей аффективных нарушений в межприступном периоде эпилепсии с учетом вида эпилептического припадка и назначаемых противоэпилептических препаратов.

Такой подход был использован нами при выполнении настоящего исследования, целью которого явилась оценка степени опасности современных противоэпилептических препаратов, способных вызвать побочное действие в виде аффективных расстройств.

Нами было проведено комплексное обследование 97 человек (57 мужчин и 40 женщин), в возрасте 18–45 лет, которые находились на обследовании и лечении в ХОКПБ № 3, Институте неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, а также состояли на амбулаторном лечении и диспансерном учете в ГПНД № 3 с 2000 по 2005 г. У всех пациентов установлен диагноз эпилепсия согласно классификации эпилепсии и эпилептических синдромов, принятой комиссией по классификации и терминологии эпилепсии Международной противоэпилептической лиги, (1989 г.), и уточнена локализация очага, срок заболевания не превышал 10 лет. Среди обследованных доминировали больные, страдающие симптоматической фокальной эпилепсией с простыми и сложными парциальными припадками, в том числе с их вторичной генерализацией. У большинства больных заболевание манифестировало в возрасте 18–32 лет, длительность эпилептического процесса составляла от 1 до 10 лет, с отсутствием выраженного дефекта. С учетом задач исследования все больные были разделены на две группы.

В основную группу вошли 57 больных эпилепсией (37 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 18 до 45 лет, принимающих в качестве противоэпилептической терапии с разной степенью регулярности производные барбитуровой кислоты (бензонал, фенобарбитал) до 0,8 мг/сутки, сукцинамиды (этасуксемид, суксилеп) 1–1,5 мг/сутки, вигабатрин до 1,5–2,5 г/сутки, бензодиазепины (антелепсин, ривотрил) до 5–8 мг/сутки, а также комбинированные препараты. Длительность приема антиконвульсантов составила от 1 до 8 лет.

Группу сравнения составили 40 больных эпилепсией в возрасте от 20 до 40 лет, (21 мужчина и 19 женщин), которые получали монотерапию препаратами вальпроевой кислоты (депакин, депакин-хроно, вальпроат натрия, конвулекс, кон-

вульсофин, орферил) в дозе 20–30 мг/кг 1–2 раза в сутки на протяжении от полугода до 2 лет.

Согласно данным клинического наблюдения, у больных первой группы в межприступном периоде имелись аффективные расстройства, диагностика которых соответствовала рубрикам МКБ-10 F.00.—09. По клиническим проявлениям обследованные основной группы распределялись следующим образом: с органическими непсихотическими депрессивными состояниями (F.06.362), с органическими эмоционально-лабильными расстройствами (F.06.52), с органическими тревожными расстройствами (F.06.42).

Полученные в ходе клинико-анамнестического и клинико-психопатологического анализа данные позволили систематизировать аффективные расстройства у обследованных больных по этиопатогенетическому признаку: психогенные (23,7% обследованных), сочетанные (12,7%), лекарственные, связанные с влиянием противосудорожных препаратов (54,3%) и нозогенные, спровоцированные самим заболеванием (9,3%).

При этом наибольшую группу составили лекарственные аффективные расстройства — возникшие в результате передозировки (39,6±1,9%) либо вследствие специфического побочного эффекта действующего вещества (51,4±2,4%).

Согласно полученным данным, производные барбитуровой кислоты (22,3±1,7%) и вигабатрин (7,3±2,3%) наиболее часто провоцировали развитие депрессивных состояний. Сукцинамиды вызывали повышенную раздражительность (56,1±2,2%), страхи (28,3±6,1%), агрессию (21,9±3,3%), которые напрямую были связаны с их дозировкой (25,8±3,5%), т. е. являлись дозозависимыми. Бензодиазепины (33,2±2,6%) вызывали повышенную утомляемость, слабость (57,2±4,1%) на фоне некоторой заторможенности и замедленности психических функций (54,7±6,4%).

Углубленный анализ результатов клинико-психопатологического и психодиагностического исследования позволил выделить следующие клинические варианты лекарственных аффективных расстройств у больных эпилепсией в межприступном периоде: депрессивные расстройства, включающие в себя тоскливые адинамические, ипохондрические, тревожные депрессии, а также депрессии с деперсонализационными нарушениями (76,3±2,6% обследованных основной группы), аффективные реакции (49,1±3,1%), дисфории (36,5±4,5%) и обсессивно-фобические расстройства (27,8±2,7%).

Как показали результаты исследования, прием барбитуратов чаще всего сопровождался развитием тоскливых депрессий (46,7% больных). Преобладающим в клинике здесь был тоскливый аффект со стойким снижением настроения, нередко сопровождающийся раздражительностью. Больные отмечали душевный дискомфорт, тяжесть в груди. У некоторых больных наблюдалась связь указанных ощущений с физическим недомоганием

(головной болью, неприятными ощущениями за грудиной), которые сопровождалась двигательным беспокойством, реже — сочетались с адинамией.

Бензодиазепины чаще вызывали адинамические депрессии (29,4% больных). Этим больных отличало течение депрессии на фоне адинамии и гипобулии. Они большую часть времени находились в постели, с трудом выполняли несложные функции по самообслуживанию, характерными были жалобы на быструю утомляемость и раздражительность.

Барбитураты и вигабатрин вызывали ипохондрические депрессии (14,2% больных) и сопровождалась постоянными мыслями о том, что они страдают от тяжелой болезни. В клинической картине болезни ведущее место занимали ипохондрически окрашенные фобии с опасениями, что во время приступа может наступить внезапная смерть или им вовремя не окажут помощь. Редко трактовка фобий выходила за рамки указанной фабулы. Сенестопатии отличались ипохондрической фиксацией, особенностью которых была частота их интракраниальной локализации, а также различные вестибулярные включения (головокружения, атаксия). Реже основу сенестопатий составляли вегетативные нарушения.

Вигабатрин вызывал тревожные депрессии (8,9% больных). Тревога как компонент приступа (реже межприступного состояния) отличалась аморфной фабулой. Больные чаще не могли определить мотивы тревоги или наличия каких-либо конкретных опасений и сообщали, что испытывают неопределенный страх или беспокойство, причина которого им непонятна. Кратковременный тревожный аффект (несколько минут, реже в пределах 12 ч), как правило, был свойственен варианту фобий или являлся компонентом припадка (в рамках ауры, самого приступа или постприпадочного состояния).

При приеме дифенина развивались депрессии с деперсонализационными нарушениями (0,8% больных). При этом варианте доминирующими были ощущения измененности восприятия собственного тела, нередко с чувством отчужденности. Изменялось также восприятие окружающего, времени. Так, больные, наряду с чувством адинамии, гипотимии, отмечали периоды, когда изменялась окружающая обстановка, ускорялось время, казалось, что увеличиваются голова, руки и т. д. Указанные переживания, в отличие от истинных пароксизмов деперсонализации, характеризовались сохранностью сознания с полной ориентировкой и носили фрагментарный характер.

Прием сукцинамидов вызывал развитие аффективных реакций, которые представляли собой кратковременные вспышки раздражительности (69,3±4,6%), тревоги (53,6±4,1%), неудовлетворенности происходящим или самим собой (47,8±3,4%). В их структуре преобладал не столько аффект злобности, гневливости, сколько аффект негодования, протеста.

Необходимо отметить, что рассматриваемые в настоящем исследовании аффективные реакции имеют бурное проявление, спровоцированное специфическим эффектом антиэпилептиков либо неправильно подобранной дозировкой антиконвульсантов, и в свою очередь дополнительно стимулируют неблагоприятный фон, созданный эпилептическим процессом. Основными клиническими слагаемыми этого фона являются повышенная раздражительность, аффективная напряженность, постоянная готовность к возбуждению и взрывчатости.

Сукцинамиды и вигабатрин вызывали обсессивно-фобические расстройства. Тревога в форме пароксизма (54,2±4,1%), предшествующая или сопровождающая приступ, проявлялась внезапно возникающим страхом (39,4±1,7%), чаще неопределенного содержания, которую больные описывали как надвигающуюся угрозу (17,4±3,7%), усиливающую беспокойство (15,3±2,6%), рождающую желание что-то срочно предпринять или искать помощи у окружающих. Отдельные пациенты часто указывали на страх смерти от приступа (13,2±3,5%), страх наступления паралича (11,4±3,8%), сумасшествия (9,6±4,3%) и т. д. В нескольких случаях имели место симптомы кардиофобии (24,9±6,1%), агорафобий (31,5±3,2%), реже отмечались социофобические переживания (12,3±6,3%), (страх упасть в присутствии сотрудников на работе и т. д.). Нередко в межприступном периоде указанные симптомы переплетались с расстройствами истерического круга (15,4±3,8%). Они сопровождалась обсессивно-фобическими расстройствами с вегетативным компонентом, достигающей особой остроты при висцеро вегетативных припадках (19,2±2,6%). Среди других обсессивно-фобических расстройств наблюдались навязчивые действия и мысли (48,2±4,6%).

В отличие от пароксизмальной тревоги тревожный аффект, спровоцированный приемом антиконвульсантов, в ремиссиях приближается по форме к классическим вариантам в виде немотивированных опасений за свое здоровье (20,7±4,1%), здоровье близких (16,3±2,3%) и т. д. У ряда пациентов отмечается склонность к формированию обсессивно-фобических расстройств с навязчивыми опасениями, страхами, поступками, действиями (24,1±5,1%) и т. д. В некоторых случаях имели место защитные механизмы поведения со своеобразными мерами противодействия болезни типа ритуалов (12,8±2,4%) и т. п.

Как показали результаты нашего исследования, наиболее эффективными при всех формах эпилепсии и припадков явились препараты вальпроевой кислоты, что было обусловлено также их нормотимическим эффектом как стабилизаторов настроения.

В целом препараты вальпроевой кислоты оказались эффективными у 93,7% больных эпилепсией с аффективными расстройствами. У 63,3% была достигнута полная ремиссия. Снижение ча-

соты приступов отмечалось с третьей-четвертой недели от начала приема депакина, что обусловлено постепенным увеличением дозы препарата. Улучшение в отношении приступов опережало по времени уменьшение выраженности эпилептиформных проявлений на ЭЭГ.

На фоне применения препаратов данной группы нами были отмечены редукция тревожно-депрессивной симптоматики, исчезновение чувства грусти, тоски, внутреннего напряжения, различного рода страхов, нормализация фона настроения. Поведение больных становилось более упорядоченным, исчезали дисфории с тоскливо-злым аффектом, повышалась восприимчивость к психотерапевтическим методам воздействия и формировалась устойчивость к психотравмирующим ситуациям. Повысилась психофизическая активность, уверенность в собственных силах и возможностях, что позволяло расширять контакты с окружающими, возобновить привычный двигательный режим. К концу девятой недели заметно улучшались когнитивные показатели больных. Эта особенность терапии препаратами вальпроевой кислоты в полной мере соответствует цели скорейшего купирования аффективных расстройств (в течение 1–2 мес), позволяет сократить сроки стабилизации состояния, а также обеспечивает более раннюю выписку больных из стационара. Все это способствует более успешной психосоциальной адаптации больных.

Представленный анализ дал возможность отказаться от назначения транквилизаторов и антидепрессантов одновременно с противосудорожными препаратами, фармакокинетические взаимодействия с которыми могут приводить к значительным

изменениям концентрации в крови противоэпилептических препаратов, вызывая снижение порога судорожной готовности, усиление судорожных припадков или токсических проявлений и рекомендовать больным основной группы перейти на монотерапию препаратами вальпроевой кислоты в дозе 20–30 мг/кг 1–2 раза в сутки.

В результате исследования была выявлена хорошая переносимость препаратов, меньшая выраженность и частота побочных эффектов, особенно в отношении высших психических функций. Побочное действие препаратов отмечено у 4,7% больных и носит дозозависимый характер.

Таким образом результаты комплексного клинического обследования больных эпилепсией позволили установить, что при приеме ряда традиционных антиконвульсантов у них развиваются непсихотические аффективные расстройства, клиническая картина которых в межприступном периоде характеризуется депрессивными расстройствами (54,7% у женщин и 45,3% у мужчин), аффективными реакциями (37,8 и 62,2% соответственно), дисфориями (32,5 и 67,5%) и обсессивно-фобическими расстройствами (58,3 и 41,7%).

В то же время проведенное исследование показало высокую эффективность применения препаратов вальпроевой кислоты (депакин, депакин-хроно, вальпроат натрия, конвулекс, конвульсофин и орферил) в терапии пароксизмальных нарушений и коррекции аффективных расстройств у больных эпилепсией, что позволяет отказаться от назначения транквилизаторов и антидепрессантов и дает возможность уменьшить количество психофармакологических осложнений, а также улучшить качество жизни больных.

Л и т е р а т у р а

1. *Вікторов О. П.* Роль деяких соціальних і медичних факторів у виникненні глобальних ризиків розвитку побічної дії ліків // «Ліки і життя», Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес // Київ, 2005.— С. 123.
2. *Мосолов С. Н.* Основы психофармакологии.— М., 1996.— 288 с.
3. *Максимова А. Л., Фрешер В.* Психофармакотерапия эпилепсии. Москва-Берлин-Вена, 1998.— 170 с.
4. *Болдырев А. И.* Психические особенности больных эпилепсией.— М.: Медицина, 2000.— 384 с.
5. *Казаковцев Б. А.* Психические расстройства при эпилепсии.— М.: 1999.— 416 с.
6. *Александровский Ю. А., Барденштейн Л. М., Авдисова А. С.* Психофармакотерапия пограничных психических расстройств.— М.: ГЭОТАР Медицина, 2000.— 250 с.

Поступила 20.11.2006