

ОБЗОР

ДЕПРЕСИЯ, ТРЕВОЖНОСТ И НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ЕФЕКТИ ПРИ ПРИЕМ НА АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ

РЕЗЮМЕ

ОБЗОР

ДЕПРЕСИЯ, ТРЕВОЖНОСТ И НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ЕФЕКТИ ПРИ ПРИЕМ НА АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ

Р. Кузманова, И. Стефанова

*МБАЛНП „Св. Наум“,
Медицински Университет, София*

Депресията и тревожността са най-честите коморбидни психиатрични заболявания при пациенти с епилепсия, но не се изследват рутинно в неврологичната практика. Те често остават неразпознати и недобре лекувани (21).

Депресивността и тревожността повлияват както ефекта от лечението, така и появата на нежелани лекарствени ефекти при пациентите лекувани с антиепилептични медикаменти, и са свързани с повишени разходи за здравни грижи (8, 32). Пациентите с депресивни и тревожни симптоми са с повишен риск от развитие на нежелани лекарствени ефекти и влошено качество на живот.

Пръвоначалната психиатрична оценка, ранното установяване и своевременно лечение на тези заболявания биха довели до по-ефективен контрол на епилептичните пристъпи, по-малко странични ефекти от лечението и по-добро качество на живот на пациентите с Е (25).

Ключови думи: Депресивност, Нежелани лекарствени ефекти, Качество на живот, Тревожност

ABSTRACT

REVIEW

DEPRESSION, ANXIETY AND ADVERSE EVENTS OF ANTIEPILEPTIC DRUGS

R. Kuzmanova, I. Stefanova

*MHATNP „Sv. Naum“,
Medical University, Sofia*

Depression and anxiety are the most common comorbid psychiatric disorders in patients with epilepsy, but are not routinely assessed in neurology clinics. They remain often unrecognized and under-treated (21).

Depressivity and anxiety are related to both treatment response and development of adverse effects in epilepsy patients treated with antiepileptic drugs, and are associated with increased health-care costs of epilepsy (8, 32). Patients with depression and anxiety symptoms are at risk for AED side effects and poor quality of life.

The baseline psychiatric evaluation, early identification and appropriate management of these disorders should translate into better seizure control, less adverse effects and improved quality of life in patients with epilepsy (25).

Key Words: Adverse effects, Anxiety, Depressivity, Epilepsy, Quality of life

Депресията (Д) и тревожността (Т) са най-често срещаните психиатрични коморбидни на епилепсията (Е) заболявания, въпреки че често не се разпознават и лекуват съевременно (19, 21, 22, 31). Наличието на Д и Т са свързани с по-висок риск, както по отношение на недоброто повлияване на епилептичните пристъпи (ЕП), така и по отношение на възникването на нежелани лекарствени ефекти (НЛЕ) от антиепилептичните медикаменти (АЕМ) (8, 32). Субективното усещане за неблагоприятни когнитивни ефекти от прием на АЕМ е свързано в по-голяма степен с настроението, отколкото с обективното им засягане (28). Това подчертава необходимостта от първоначална психиатрична оценка с цел по-добър контрол на ЕП, особено при пациенти с новооткрита Е (9). Пациентите може да не осъзнават симптомите на Д, докато не бъдат попитани. В епидемиологично проучване с 579 пациента с АЕЛ, спонтанно за депресивни усещания съобщават 0%, докато при изследване с въпросници 24% от тях с монотерапия и 39% с политерапия съобщават за такива (17). При пациенти с Е депресията често не се разпознава и не се диагностицира. Повече от 50% от пациентите с Д съобщават само соматични оплаквания и поне 60% от тези оплаквания са свързани с болка (11).

Според връзката с поява на ЕП депресията може да се класифицира като перииктална (т.е. симптоми, които предхождат, следват или са по време на пристъпите) и интериктална (т.е. епизоди, които се явяват независимо от пристъпите), като интерикталните депресивни симптоми са най-често установяваните (21). Двете заболявания имат общи патогенетични механизми: абнормна активност на метаболизма на някои невротрансмитери като серотонин, норадреналин, допамин, глутамат и гамааминомаслената киселина, както и понижен фолатен метаболизъм (17, 23); структурни промени и функционални абнормности в темпоралния и фронталния лоб, та-

ламичните ядра, базалните ганглии и др., установени посредством магнитно-резонансна томография (МРТ) с висока резолюция и волуметрични измервания, позитронна емисионна томография (PET) и еднофотонна емисионна томография (SPECT) (21, 23); абнормно функциониране на хипоталамо-хипофизо-адреналната ос (21). Причини за разстройства на настроението могат да бъдат лечебните с АЕМ, стимулацията на п. vagus и хирургичните мозъчни интервенции. Д при пациенти с Е е свързана с: терапевтично резистентни пристъпи (1, 16, 34), честти и скоро настъпили ЕП, продължителността на епилептичното заболяване, наличието на комплексни парциални пристъпи, Е на темпоралния дял (TLE), симптоматична темпоралната Е сравнена с идиопатичната Е (17), прием на АЕМ, потенциращи GABA трансмисията, политерапия, особено при лечение с барбитурати, фенитоин и вигабатрин (31). При пациентите с Е приемащи нови АЕМ, анамнезата за минали афективни разстройства е по-голям предиктор за суицидно поведение в сравнение с вида на използвания АЕМ (16).

При пациентите с фармакорезистентна Е (ФРЕ) наличието на Д се среща при 20–55%, а при пациенти с добре контролирани ЕП - при 8–10% (21). Яcobу и съавт. в епидемиологично проучване установяват, че 21% от 168 пациента с ФРЕ са с депресивна симптоматика (18). В друго епидемиологично проучване върху 3278 индивида от общата популация в САЩ Ettinger и съавт. установяват, че Д е по-честа при лица с Е (31%), в сравнение с тези с бронхиална астма (22%) или лица, които нямат хронични заболявания (7%) (9). При пациентите с Е депресията може да протича атипично (21) или субсиндромно (24). Депресията, както и психозите, може да се развие като следствие на бързо овладяване на ЕП (форма на форсираната нормализация) (24). От своя страна тежката Д може също да е рисков фактор за развитие на Е, като психичните симптоми често

предхождат появата на Е в повече от 45% от пациентите (10, 20, 21). По-новите антидепресанти, като селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI), също могат да са епилептогенни (Kanner, 2003). При епидемиологично проучване в САЩ при пациентите с Е и Д са съобщени по-голяма тежест на припадъците и повече проблеми при възстановяването след ЕП (в когнитивен, емоционален и физически аспект) в сравнение с пациентите без Д със същия тип ЕП (24).

За изследване на Д при пациенти с Е са разработени специфични скринингови и диагностични тестове. Един от надеждните инструменти за оценка на депресивни симптоми е Скалата на Бек за депресия (Beck Depression Inventory - BDI). Jones и съавт. показват, че тестът е надежден при установяване на депресия и може да замени по-обширното психиатрично изследване (6). Скалата за депресия при неврологични заболявания – за пациенти с Е (Neurological disorders depression inventory for epilepsy - NDDI-E) е въпросник, който се използва като скрининг за голям депресивен епизод при пациенти с Е и има предимството да сведе до минимум влиянието на други фактори като НЛЕ и когнитивни нарушения (13, 30). Други самооценъчни скринингови инструменти за установяване на симптоми на Д при пациенти с Е са Скалата на Бек за депресия II (Beck Depression Inventory II – BDI II) и Център за Епидемиологични Проучвания – Депресия (Center of Epidemiologic Studies-Depression) (30).

Тревожността съществува като честа коморбидност при пациентите с Е, установява се в различна степен при различните проучвания, като варира от 15% до 25% (3, 39), в много от случаите – заедно с депресивно разстройство (25). Много често тревожността се асоциира с КЖ, като нараства при зачестяване на ЕП (4). Т, както и Д, може да е свързана с ЕП или да е интериктална. Т е често срещана проява при пар-

циални пристъпи на темпоралната Е и може да създаде затруднение при различаването на пристъпа от паническа атака (17), често се установява и постиктално (25). Asadi-Pooya и съавт., при изследване на 200 пациента с Е на средна възраст 40,3 години установяват, че Д има при 19 (9,5%) от тях, а 49 (24,5%) пациенти са с Т. Полът е значително свързан с наличието на Т, като тя се среща по-често при жените (4). Болничната скала за оценка на тревожност и депресия (BCOTД) (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) е самооценъчна скала, която се използва за едновременно установяване на симптоми на депресия и тревожност, уместна е за приложение в психиатрични здравни служби, общата медицинска практика и при общата популация. Двете субскали са с доказана надеждност и валидност (2).

Пациенти с анамнеза за минали психиатрични заболявания са с по-висок риск от изява на нежелани ефекти при пациенти с Е (23). Настроението може да повлияе и когнитивните нарушения, свързани с приема на АЕМ. Анамнезата за депресивно разстройство е свързана с по-висок риск от когнитивни нарушения или оплаквания, настъпващи по време на АЕЛ, в сравнение с пациенти без депресивно разстройство (23, 29). При пациенти с голяма депресия се установяват когнитивни нарушения със засягане на вниманието и ексекутивните функции (29). Възрастните пациенти с депресия са със значително по-изразено засягане на когнитивните функции (36). По данни на проучване при 661 пациента с оплаквания от паметови нарушения в ежедневието, те корелират в по-голяма степен с налични симптоми на депресивност и тревожност (оценени с HADS), в сравнение с броя и вида на ЕП през последната година (35). При същото проучване е установена значителна корелация между психиатричните симптоми и когнитивните НЛЕ. Тези факти от една страна налагат необходимостта от оценка на нивото на Т и депресивност при па-

циенти със сериозни когнитивни оплаквания, и от друга – обективно психиатрично и невропсихологично изследване при тези болни.

Анамнезата за предишни психиатрични заболявания е предпоставка за избягване АЕМ с потенциално негативен психотропен ефект, напр. нарушения на настроението при топирамат или фенобарбитал; раздразнителност и негативизъм при леветирацетам. При Е и психиатрична коморбидност е уместно използване на медикаменти с благоприятен ефект за двете заболявания, напр. ламотрижин, валпроати и карбамазепин (12). За лечението на Т при коморбидност с Е се предпочитат селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), особено ако освен Т е налична и Д (6, 17).

В литературата многократно е посочвано значението на психиатричната коморбидност за изразеността на лекарствените ефекти (24, 38). Canper и съавт. (2012) при сравнение на групи пациенти без съществена разлика по отношение на повлияването на ЕП, подчертават, че наличието на тревожни и депресивни симптоми е основен фактор при оценката на страничните ефекти (24). Въпреки че подобни резултати са докладвани в проучвания с различна методология (19, 21), безспорно депресивността е по-висока при ФРЕ. Според Baker (1997), високата пристъпна честота и непознаването на Е като заболяване водят до депресивни симптоми, понижено самочувствие и високо ниво на социална тревожност (5). Всички тези данни подчертават необходимостта от първоначална оценка на симптомите на тревожност и депресивност за оптималното лечение при наличие на ЕП, особено при атипично (21) или субсиндромно (23) протичане на психиатричната коморбидност (27,36). Според Gilliam (2002) 80% от специалистите не извършват рутинно скринингово изследване за Д и Т при пациентите с Е (15).

В проучвания, при които е прилаган скринин-

гов въпросник за НЛЕ (32, 24) е показано, че определени нежелани ефекти на АЕМ могат да се обяснят погрешно от лекаря с появата на депресивни и тревожни симптоми (22). От друга страна много от симптомите на депресивно разстройство могат да бъдат интерпретирани като НЛЕ от АЕЛ: депресивно настроение, значително намаление или увеличение на телесното тегло, инсомния или хиперсомния, психомоторна възбуда или подтиснатост, уморяемост или липса на енергия, сексуални дисфункции, намалена възможност за концентрация, неувереност, соматични оплаквания като главоболие, стомашен дискомфорт, социална изолация (27, 36). Това налага двете състояния да се разграничават чрез внимателно и задълбочено разпитване на пациентите. Неправилната преценка може да доведе до по-изразени симптоми на Д и Т или до задълбочаване на НЛЕ, и влошаване хода на заболяването.

Психиатричната коморбидност е важен клиничен фактор за качеството на живот (КЖ) на пациентите с Е. Д и Т влошават директно и поотделно КЖ (1). От друга страна по-голямата тежест и честота на ЕП, както и продължителността на заболяването може да повишат нивото на Д и Т, което индиректно влошава КЖ (14). При лицата с Е, тези, които са с депресивно разстройство, са с по-голяма тежест на заболяването и по-ниско КЖ (9). Наличната в лека и умерена степен депресивна и тревожна симптоматика съществено повлиява оценката за всички аспекти на КЖ на пациентите, като зависимостта между КЖ и наличието на тези състояния е обратнопропорционална и най-значително са засегнати ограниченията свързани с физически проблеми, емоционалното благополучие и когнитивните функции (концентрация, внимание и памет). В много проучвания Д и Т са изтъквани като по-важен фактор от тези, свързани с ЕП (9, 13, 14, 33, 37), особено при пациенти с недобре контролирана Е, при които превалирането на депре-

сивните симптоми е по-голямо, в сравнение с пациентите с добре контролирани ЕП (1, 22, 23). При клинично проучване в САЩ при голяма група с пациенти с Е, Gilliam и съавтори установяват, че комбинацията от Д и резултатите от Ливърпулския въпросник за честота на НЛЕ обясняват >70% от оценката на повечето от подskalите на КЖ (13). В проучване при 87 пациента с ФРЕ Boylan и съавт. (2004), намират, че Д е най-важният фактор при оценяване на КЖ (7). В българско проучване върху КЖ при 94 пациенти с ФРЕ, Витева и Захариев (2009) установяват коморбидна Д при 63.44% от болните и Т при 96.81%, с най-голям процент на случаите с тежка депресивност (42.37%) и лека тревожност (57.14%), като във всички случаи депресивността е била комбинирана с различна степен тревожност. Оценката на пациентите за КЖ е била ниска при повечето от пациентите (57.45%) със средна стойност 46.98 $\pm$ 1.25, което е по-ниско от това за общата популация пациенти с Е (1).

Пациентите с добре контролирани ЕП често достигат оценка на КЖ подобна на индивидите от общата популация (5, 26), като при някои пациенти с добре повлияни пристъпи субективното усещане за здраве е повлияно от коморбидни състояния, особено Д (13, 26, 33). Ако токсичността на АЕМ е ниска, както е при много пациенти с пълно повлияване на пристъпите от монотерапия, влиянието на НЛЕ върху оценката за КЖ е неколkokратно по-ниска от влиянието на психиатричната коморбидност (26).

Сравнението на относителното влияние на НЛЕ и Д при оценката на КЖ, трябва да се интерпретира внимателно. Двата фактора са интерпретирани като самостоятелни, но те не могат да се разглеждат като напълно независими, тъй като от една страна депресивните симптоми са добре познати НЛЕ на АЕМ (7), а от друга пациентите с Д по-често съобщават за нежелани ефекти от лечението (26).

В заключение своевременното разпознаване и лечение на Д и Т при пациентите с Е е важно, защото персистирането им е независима предпоставка за лошо КЖ, повишен суициден риск, по-големи здравни грижи и повишени разходи в здравеопазването.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Р. Кузманова

МБАЛНП „Св. Наум“

Ул. „Любен Русев“ 1, София 1113,

Тел.: +359 2/9702 216

e-mail: rummyana_kuzmanova@abv.bg

Address for correspondence:

R. Kuzmanova, M. D.

University Multiprofile Hospital

for Active Treatment in Neurology

and Psychiatry „St. Naum“, Sofia, Bulgaria

tel: +359 2/9702 216

e-mail: rummyana_kuzmanova@abv.bg

КНИГОПИС:

1. Витева, Е. Клинична, медико-психо-социална характеристика и качество на живот на пациенти с фармакорезистентна епилепсия. Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен "доктор", Научен ръководител: Проф. д-р Захари Захариев, Пловдив, 2010.
2. Маринов, П. Аспекти на ефективната скринингова диагностика на депресивни и тревожни разстройства в общата медицинска практика в България. СТЕНО, Варна, 2013.
3. Aina, Y., Susman, J.L. Understanding comorbidity with depression and anxiety disorders. J Am Osteopath Assoc, 2006, 106, 9–14.
4. Asadi-Pooya, A.A., Sperling, M.R. Depression and Anxiety in Patients with Epilepsy, With or Without Other Chronic Disorders. Iran Red Crescent Med J, 2011, 13, 112–116.
5. Baker, G.A., Jacoby, A., Buck, D., Stalgis, C., Monnet, D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. Epilepsia, 1997, 38, 353–362.
6. Barry, J.J., Ettinger, A.B., Friel, P., Gilliam, F.G., Harden, C.L., Hermann, B., Kanner, A.M., Caplan, R., Plioplys, S., Salpekar, J., Dunn, D., Austin, J., Jones, J.; Advisory Group of the Epilepsy Foundation as part of its Mood Disorder. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. Epilepsy Behav, 2008, 13, 1–29.
7. Boylan, L.S., Flint, L.A., Labovitz, D.L., Jackson, S.C., Starner, K., Devinsky, O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. Neurology, 2004, 62, 258–261.

8. Cramer, J.A., Blum, D., Reed, M., Fanning, K. The influence of comorbid depression on quality of life for people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2003, 4, 515–521.
9. Ettinger, A., Reed, M., Cramer, J.; Epilepsy Impact Project Group. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology*, 2004, 63, 1008–1014.
10. Ekinçi, O., Titus, J.B., Rodopman, A.A., Berkem, M., Trevathan, E. Depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy: prevalence, risk factors, and treatment. *Epilepsy Behav*, 2009, 14, 8–18.
11. Gaitatzis, A., Trimble, M., Sander, J.W. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2004, 10, 207–220.
12. Gates, J.R. Side effect profiles and behavioral consequences of antiepileptic medications. *Epilepsy Behav*, 2000, 1(3), 153–159.
13. Gilliam, F., Barry, J.J., Hermann, B.P., Meador, K.J., Vahle, V., Kanner, A.M. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol*, 2006, 5, 339–405.
14. Gilliam, F., Fessler, A., Baker, G., Vahle, V., Carter, J., Attarian, H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug events. A randomised trial. *Neurology*, 2004, 62, 23–27.
15. Gilliam, F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology*, 2002, 58 (5), 9–19.
16. Hermann, B., Jones, J. Intractable epilepsy and patterns of psychiatric comorbidity. *Adv in Neurology*, 2006, 97, 367–74.
17. Jackson, M., Turkington, D. Depression and anxiety in epileps. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76, 45–47.
18. Jacoby, A., Baker, G.A. Quality-Of-Life trajectories in epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav*, 2008, 12, 557–571.
19. Jacoby, A., Bake, G.A., Steen, N., Potts, P., Chadwick, D.W. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. community study. *Epilepsia*, 1996, 37, 148–161.
20. Jones, J.E., Hermann, B.P., Barry, J.J., Gilliam, F.G., Kanner, A.M., Meador, K.J. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003, 4 (suppl 3), 31–38.
21. Kanner, A.M. Depression and Epilepsy: A New Perspective on Two Closely Related Disorders. *Epilepsy Currents*, 2006, 6, (5), 141–146.
22. Kanner, A.M. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry*, 2003, 54, 388–398.
23. Kanner, A.M. Epilepsy and mood disorders. *Epilepsia*, 2007; 48, 20–22.
24. Kanner, A.M., Barry, J.J., Gilliam, F., Hermann, B., Meador, K.J. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia*, 2012, 53, 1104–1108.
25. Kerr, M. On behalf of the Guidelines Working Group: Scheepers, M., Arvio, M., Beavis, J., Brandt, C., Brown, S., Huber, B., Iivanainen, M., Louisse, A.C., Martin, P., Marson, A.G., Prasher, V., Singh, B.K., Veendrick, M., Wallace, R.A. Consensus guidelines into the management of epilepsy in adults with an intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*, 2009, 53, 687–694.
26. Kwon, O.Y., Park, S.P. What is the role of depressive symptoms among other predictors of quality of life in people with well-controlled epilepsy on monotherapy? *Epilepsy Behav*, 2011, 20, 528–32.
27. LaFrance, W., Kanner, I., Hermann, B. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Neurobiol*, 2008, 83, 347–383.
28. Marino, S.E., Meador, K.J., Loring, D.W., Okun, M.S., Fernandez, H.H., Fessler, A.J., et al. Subjective perception of cognition is related to mood and not performance. *Epilepsy and Behavior*, 2009, 14, 459–464.
29. Mula, M., Trimble, M.R., Lhatoo, S.D., Sander, J.W. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2003, 44, 659–63.
30. Nixon, A., Kerr, C., Breheny, K., Wild, D. Patient Reported Outcome (PRO) assessment in epilepsy: a review of epilepsy-specific PROs according to the Food and Drug Administration (FDA) regulatory requirements. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2013, 11, 38.
31. Ottman, R., Lipton, R.B., Ettinger, A.B., Cramer, J.A., Reed, M.L., Morrison, A., Wan, G.J. Comorbidities of epilepsy: Results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia*, 2011, 52(2), 308–315.
32. Panelli, R.J., Kilpatrick, C., Moore, S.M., Matkovic, Z., D'Souza, W.J., O'Brien, T.J. The Liverpool Adverse Events Profile: relation to AED use and mood. *Epilepsia*, 2007, 48, 456–463.
33. Park, S.P., Song, H.S., Hwang, Y.H., Lee, H.W., Suh, C.K., Kwon, S.H. Differential effects of seizure control and affective symptoms on quality of life in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2010, 18, 455–459.
34. Petrovski, S., Szoëke, C.E., Jones, N.C., Salzberg, M.R., Sheffield, L.J., Huggin, R.M., Brien, T. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology*, 2010, 75, 1015–1021.
35. Salas-Puig, J., Gil-Nagel, A., Serratos, J.M., Sanchez-Alvarez, J.C., Elices, E., Villanueva, V., et al. Self-reported memory problems in everyday activities in patients with epilepsy treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy and Behavior*, 2009, 14, 622–627.
36. Schachter, S.C. Depression and Epilepsy: Implications for AED trials. *Epilepsy and Depressive Disorders. An Epilepsy & Behavior conference*, Chicago, 2010, 525.
37. Tracy, J.I., Dechant, V., Sperling, M.R., Cho, R., Glosser, D. The association of mood with quality of life ratings in epilepsy. *Neurology*, 2007, 68, 1101–1107.
38. Wiesmann, U.C., Tan, G.M., Baker, G. Self-reported symptoms in patients on antiepileptic drugs in monotherapy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2011, 124, 355–358.
39. Wittchen, H.U. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden and cost to society. *Depression and Anxiety*, 2002, 6, 162–171.