

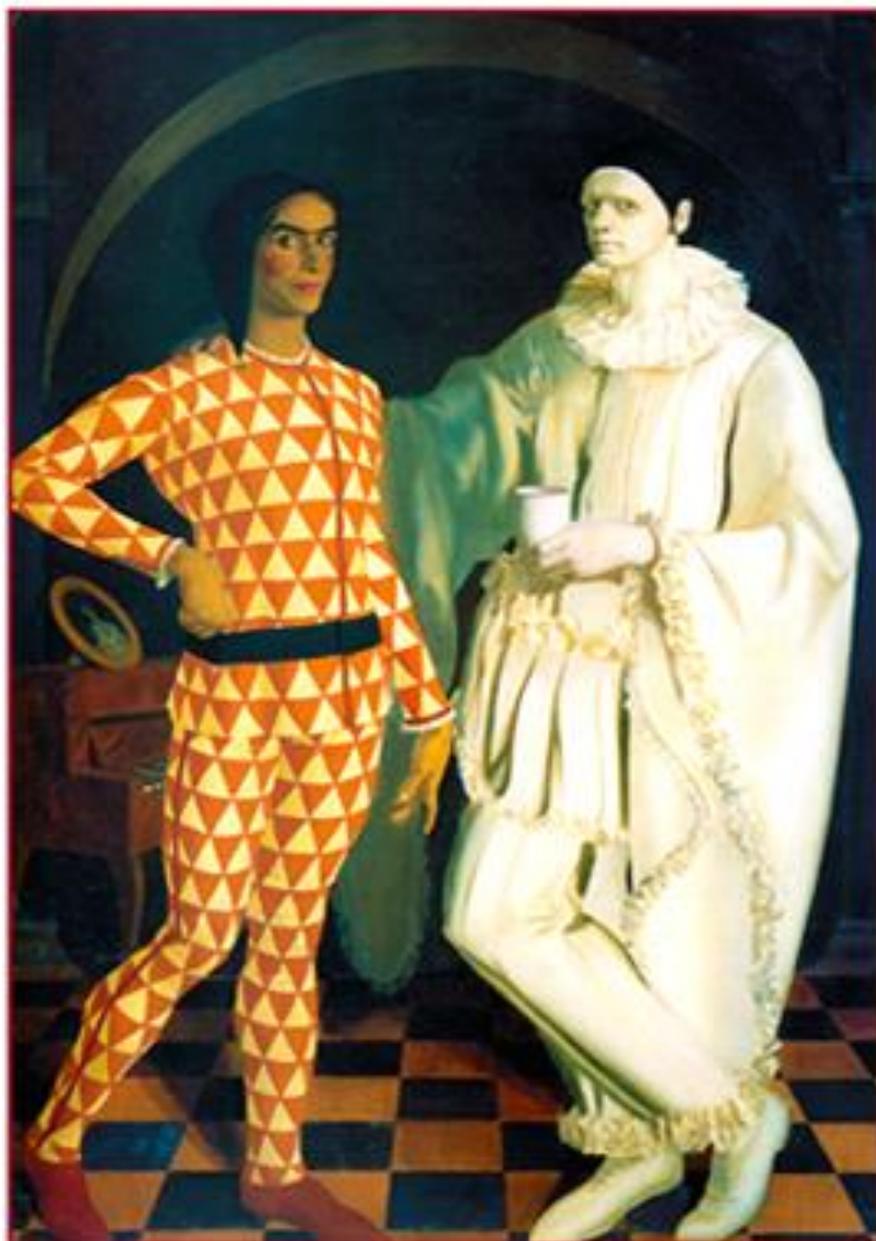
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

**МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф.ВЛАДИМИРСКОГО**

**ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ
КАФЕДРА НЕВРОЛОГИИ**

ЭПИЛЕПСИЯ И ТРЕВОГА

Котов А.С.



Москва
2012

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

**МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф.ВЛАДИМИРСКОГО**

ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

КАФЕДРА НЕВРОЛОГИИ

«Утверждаю»

Декан ФУВ МОНИКИ

Проф. Б.В. Агафонов

Протокол № _____ от _____

ЭПИЛЕПСИЯ И ТРЕВОГА

Учебное пособие

Москва
2012

Эпилепсия и тревога // Сост.: Котов А.С. – М.: МОНИКИ, 2012

В учебном пособии с современных позиций рассмотрены вопросы клиники, диагностики и лечения различных форм тревожных расстройств, встречающихся у пациентов с эпилепсией.

Пособие предназначено для неврологов, психиатров, а также для врачей других специальностей, работающих с больными эпилепсией.

Составитель:

Профессор кафедры неврологии ФУВ МОНИКИ, д.м.н. А.С. Котов

Рецензенты:

Докт. мед. наук, профессор А.С. Кадыков

Докт. мед. наук, профессор П.Н. Власов

На обложке: картина В. Шухаева и А. Яковлева «Арлекин и Пьеро»

Список сокращений:

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АЭП – антиэпилептический препарат(ы)

ГАМК - γ -аминомасляная кислота

ГГН – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ось)

ГТР – генерализованное тревожное расстройство

ДАЭ – детская абсанс-эпилепсия

ИМАО – ингибиторы моноаминоксидазы

КПТ – когнитивно-поведенческая (психотерапия)

КРГ – кортикотропный рилизинг-гормон

ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство

ПР – паническое расстройство

ПСЭ – пациенты с эпилепсией

ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СЗКЖ – связанное со здоровьем качество жизни

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
и норадреналина

ТЦА – трициклические антидепрессанты

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным популяционных исследований, распространенность тревожных расстройств у пациентов с эпилепсией составляет 25%, что вдвое выше, чем в популяции, однако данные об истинной заболеваемости и распространенности тревоги в данной когорте больных нуждаются в дальнейшем уточнении. Нехватка таких данных объясняется рядом методологических проблем: недостаточное количество популяционных исследований, использование скрининговых инструментов, выявляющих не тревожные расстройства, а «симптомы тревоги», а также игнорирование данной проблемы больными, членами их семей и врачами.

Действительно, врачи и пациенты часто расценивают симптомы тревоги как «нормальную реакцию на жизнь с эпилепсией» или как «ожидаемый ответ» на многочисленные стрессы, связанные с наличием подобного заболевания, особенно когда не удается достичь ремиссии.

Решение о том, когда симптомы тревоги являются ответом на конкретные стрессоры, а когда – признаком психического заболевания, нередко трудно принять. Ряд экспертов описывают «континуум» состояний лежащий между этими крайними ситуациями.

В какой же точке «нормальный» ответ на стресс переходит в патологический и становится симптомом тревожного расстройства? Еще Ганс Селье сформулировал понятие «универсального адаптационного синдрома», включающего 3 фазы:

- а) тревога
- б) сопротивление
- в) истощение.

Тревога вызывает ответ симпатической нервной системы с активацией кортикотропного рилизинг-гормона (КРГ), который, в свою очередь, стимулирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ), стимулирующего выброс кортизола и норадреналина надпочечниками.

Стадия сопротивления направлена на преодоление стресс-индуцирующего фактора, готовя животное к борьбе или к бегству. В течение этой фазы в надпочечниках существенно увеличивается количество везикул, содержащих кортикостероиды. Согласно теории Селье, если сопротивление неэффективно, тело достигает

стадии истощения, во время которой в надпочечниках уже не выявляются везикулы с кортикостероидами. Эта фаза заканчивается смертью животного.

У людей фаза истощения может проявляться депрессией, тревогой и психосоматическими расстройствами. Некоторые изменения, описанные Г. Селье у животных, могут быть применены для описания развития тревоги у пациентов с эпилепсией. По данным В. Нерманн и соавт. (1990), психопатология ассоциировалась с плохим контролем над приступами, повышенным числом стрессовых событий в течение предшествующего года жизни, финансовыми проблемами, проблемами занятости, избыточным внешним контролем и чрезмерным ощущением стигмы, а также ранним дебютом приступов.

Многофакторный регрессионный анализ позволил выявить три независимых предиктора психопатологии:

- повышенное число стрессовых событий за последний год;
- плохой контроль над приступами;
- финансовые проблемы.

Непредсказуемость возникновения приступов может играть очень важную роль в появлении симптомов тревоги или тревожного расстройства, что объясняется ощущением «потери контроля» за собственной жизнью.

Наряду с расстройствами настроения, тревожные расстройства являются наиболее частыми психическими заболеваниями, коморбидными эпилепсии. Согласно DSM IV, выделяют 11 типов тревожных расстройств: генерализованное тревожное расстройство (ГТР), паническое расстройство (ПР) с и без агорафобии, обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), острое стрессовое расстройство, специфические фобии, социофобия, тревожные расстройства на фоне различных медицинских заболеваний и состояний, медикаментозно-индуцированное тревожное расстройство, а также тревожные расстройства, не вошедшие в предыдущие рубрики, включающие все тревожные симптомы, которые не могут быть отнесены ни к одной из вышеуказанных категорий (например, субсиндромальные нарушения).

Как следует из вышесказанного, реальная распространенность каждого из этих типов тревожных расстройств у пациентов с эпилепсией не может быть установлена по следующим причинам:

- а) врачи не распознают, а пациенты не предъявляют жалобы;
- б) недостаточное количество популяционных исследований;
- в) разные методологические подходы для выявления психических расстройств;
- г) малое количество данных или исследования только в специальных когортах больных (например, пациенты с резистентной эпилепсией – кандидаты на нейрохирургическое лечение).

Для получения достоверных данных об истинной заболеваемости и распространенности следует дифференцировать исследования, которые выявляли симптомы тревоги на основании заполнения тех или иных опросников, от тех, где применялся золотой стандарт – выявление тревожных расстройств на основании структурированного психиатрического осмотра.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность симптомов тревоги. В обзоре литературы, подготовленном R. Torta и R. Keller (1999), средняя распространенность симптомов тревоги у пациентов с эпилепсией составила 66%. В исследовании J. Cramer и соавт. (2005), выполненном с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и включавшем 201 больного с парциальной эпилепсией, симптомы тревоги были выявлены у 48% обследованных, при этом у 25% они были легкими, у 16% - умеренными и у 7% - серьезными. Симптомы тревоги в данном исследовании преобладали над симптомами депрессии, которые выявлялись у 38% пациентов.

Распространенность тревожных расстройств. Согласно данным ряда исследований, распространенность тревожных расстройств у пациентов с эпилепсией составляет от 10% до 25%, она максимальна от у больных с резистентными приступами. В одном из немногих популяционных исследований A. Gaitatzis и соавт. (2004) установили, что распространенность тревожных расстройств у пациентов с эпилепсией составила 11% (n=5834) по сравнению с 5,6% в популяции людей без эпилепсии (n=831163) (психиатрические диагнозы были получены из первичной медицинской документации).

В исследовании 174 пациентов, наблюдающихся в 5 эпилептологических центрах, текущие тревожные расстройства были выявлены у 53 и составили 52,3% от всех психиатрических диагнозов, установленных по Оси I Международного нейропсихиатрического мини-опросника (MINI). Агорафобия (15,5%), ГТР (13,2%) и социофобия (10,9%) были самыми распространенными типами тревожных расстройств. Из этих 53 пациентов у 27 (50,9%) имелись симптомы двух и более тревожных расстройств.

Паническое расстройство чаще встречается у пациентов с эпилепсией, чем в общей популяции. В обзоре литературы, подготовленном S. Beyenburg и соавт. (2005) подчеркивается, что вероятность наличия панического расстройства у пациентов с эпилепсией (ПСЭ) в 6 раз выше, чем в популяции. При этом у ПСЭ распространенность варьировала, по разным данным, от 5% до 30%, а в общей популяции составляла в среднем 3,5%.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Тревожные расстройства у пациентов с эпилепсией могут быть типичными, однако необычная семиотика эпизодов тревоги встречается очень часто.

Тревожные симптомы могут быть ограничены перииктальным периодом. Необходимо установить взаимосвязь между психическими расстройствами и приступами. Длительность, характер и ответ на терапию тревожных расстройств зависят от того, являются ли они иктальными, постиктальными или интериктальными.

Интериктальные тревожные расстройства

Генерализованное тревожное расстройство. Для соответствия диагностическим критериям ГТР у пациента на протяжении как минимум 6 месяцев в течение большинства дней должны присутствовать следующие признаки:

- а) чрезмерное беспокойство и тревога по поводу различных событий или видов деятельности;
- б) беспокойство, которое трудно контролировать;
- в) тревога не связана с другим психическим заболеванием (паническое расстройство, социофобия и т.д.);
- г) три или более из следующих симптомов: беспокойство или «состояние на грани», быстрая утомляемость, затруднение концентрации внимания, раздражительность, мышечное

напряжение, нарушение сна в виде трудности засыпания, частых пробуждений или беспокойного сна, не приносящего удовлетворения;

д) симптомы вызывают клинически значимый дистресс или нарушение социальной, профессиональной или другой деятельности;

е) симптомы не являются результатом приема медикаментов, веществ, вызывающих зависимость (включая алкоголь) или соматического заболевания (например, гипертиреозидизма) и не выявляются исключительно во время расстройства настроения или другого психического расстройства.

Паническое расстройство представляет собой повторные панические атаки с частотой не менее раза в неделю в течение как минимум месяца. Эти атаки характеризуются субъективным ощущением страха (чувство приближающейся гибели), сочетающимся с разнообразными вегетативными симптомами, например, дрожью, потливостью, субъективной одышкой, парестезиями, головокружением, тошнотой, ощущением слабости, дискомфортом в животе или в груди. Каждая атака может продолжаться от 5 до 30 минут и нередко возникает без каких-либо явных причин. Тревога ожидания (опасение возникновения новых приступов) составляет вторую особенность панического расстройства. Из-за такого опасения у ряда пациентов наблюдается умеренно выраженная постоянная тревога. В конечном итоге это может привести к фобическому избеганию ситуаций, способных, по мнению больных, вызывать у них развитие панических атак. Такие больные опасаются выходить из дома или оставаться одни, и у них диагностируется паническое расстройство с агорафобией. Коморбидная депрессия выявляется более чем у 70% пациентов, также как и вторичные психосоциальные проблемы, агорафобия и социофобия. Следует особо подчеркнуть, что иктальный страх может быть спутан с паническими атаками, что ведет к ошибкам в диагностике и лечении.

Фобии. Согласно критериям DSM-IV, специфические фобии представляют собой «выраженный и постоянный страх, являющийся чрезмерным и необоснованным, возникающий при виде определенного объекта или в определенной ситуации (например, полеты, высота, животные и т.д.). Воздействие

фобического стимула может спровоцировать тревогу, доходящую до степени панической атаки.

У ПСЭ часто встречается агорафобия или социофобия в связи со страхом развития приступа в общественном месте. Например, в своем исследовании 100 пациентов с резистентной парциальной эпилепсией А. Kanner и соавт. (2004) выявили постиктальные симптомы агорафобии у 29 пациентов, 18 из них (62%) объяснили эти симптомы страхом повторения приступа, однако ни у одного из данной когорты больных не наблюдалось серийных приступов. Тем не менее, ни у одного из пациентов не сформировалось полномасштабной интериктальной агорафобии.

Обсессивно-компульсивное расстройство представляет собой наличие навязчивых мыслей (обсессий) и/или принудительных действий (компульсий), вызывающее явный дистресс, отнимающее много времени (не менее 1 часа в день) и в значительной степени нарушающее нормальную социальную, профессиональную или бытовую деятельность человека.

Согласно классификации DSM-IV, обсессии представляют собой повторные или постоянные мысли, идеи, влечения переживаемые индивидуумом во время расстройства, навязчивые и не соответствующие окружающей обстановке и вызывающие явную тревогу или дистресс.

В свою очередь, компульсии представляют собой повторные поведенческие или психические акты, которые пациент считает необходимым выполнить в ответ на обсессии или согласно неким правилам, которые должны соблюдаться неукоснительно.

Приведенные выше критерии подразумевают осознание индивидуумом чрезмерности или неадекватности имеющихся у него обсессий и компульсий.

В литературе было описано несколько случаев полной ремиссии или существенного улучшения у пациентов с ОКР, подвергнутых хирургическому лечению по поводу резистентной эпилепсии, что доказывает наличие у этих заболеваний общих патогенетических механизмов.

Например, V. Barbieri и соавт. (2005) описали пациента с ОКР, которое развилось вскоре после дебюта височной эпилепсии и практически полностью исчезло, когда приступы у пациента прошли после височной лобэктомии. А. Kanner и соавт. (1993) описали случай женщины с ОКР, представленным обсессиями,

которое было резистентным к различным типам фармако- и психотерапии до операции и полностью исчезнувшим после правосторонней височной лобэктомии.

R. Guarnieri и соавт. (2005) описали двух мужчин с фармакорезистентной лобной эпилепсией и ОКР, симптомы которого исчезли после абляции передней цингулярной коры.

Перииктальные симптомы тревоги.

Было проведено лишь несколько системных исследований, посвященных распространенности перииктальных симптомов или эпизодов тревоги у ПСЭ, которые были ограничены отдельными выборками больных в специализированных центрах. Отсутствие вышеуказанных данных не случайно, т.к. клиницисты в подавляющем большинстве случаев вообще не знают о таких симптомах у ПСЭ.

Преиктальные симптомы тревоги могут предшествовать приступам за несколько часов или даже дней. Например, P. Blanchet и G. Frommer (1986) выявили симптомы тревоги, перемежающиеся симптомами депрессии и раздражительностью в исследовании 27 пациентов, которым было предложено ежедневно в течение 1 месяца оценивать свое настроение. У тринадцати пациентов отмечались признаки дисфории (включая тревожные симптомы) за 3 дня до приступа, при этом выраженность симптомов была тем больше, чем меньше времени оставалось до начала приступа.

Иктальные симптомы тревоги. Иктальный страх или паника – самые частые психиатрические симптомы, которыми проявляются простые парциальные приступы или аура. Они выявляются у 60% пациентов, имеющих психические симптомы во время ауры. Иктальная паника может быть ошибочно диагностирована как паническое расстройство. Например, в исследовании 112 последовательных ПСЭ M. Sazgar и соавт. (2003) выявили 5 больных с иктальным страхом в структуре фокальных приступов, имеющих происхождение из глубинных структур правой височной доли, у которых было ошибочно диагностировано ПР.

Сложность дифференциальной диагностики этих двух состояний определяется следующим:

- а) неточные или неполные данные анамнеза;
- б) отсутствие эпилептиформной активности даже на иктальной ЭЭГ (это может объясняться глубинным очагом эпилепсии, например, расположенном в амигдале, генерирующей очень слабое

электрическое поле). В подобных случаях для регистрации фактического приступа необходим видео-ЭЭГ-мониторинг. Используются также сфеноидальные электроды, установленные под рентген-контролем, которые позволяют выявить патологическую активность на ЭЭГ во время ауры;

в) иктальный страх входит в структуру приступа, начинающегося в недоминантном полушарии. В таких случаях пациент даже во время приступа способен реагировать на окружающее, и ни сам пациент, ни окружающие не способны идентифицировать период спутанности или изменения уровня бодрствования. В подобных случаях необходимо тщательное тестирование пациента во время приступа.

Детальный сбор анамнеза может помочь в дифференцировке панической атаки от иктальной паники. Действительно, эпизоды иктальной паники обычно короткие (менее 30 секунд), стереотипные, происходят в отрыве от окружающего контекста, могут сопровождаться другими иктальными феноменами (спутанностью, автоматизмами). Интенсивность страха при них обычно легкая или умеренная и редко достигает интенсивности панической атаки.

С другой стороны, панические атаки обычно продолжаются от 5 до 20 минут, при этом они могут повторяться в течение нескольких часов, чувство страха или паники очень сильное, часто сопровождается ощущением обреченности и страхом смерти, а также различными вегетативными проявлениями (тахикардией, обильной потливостью и затруднением дыхания). Во время панических атак выраженность клинических проявлений может быть такой, что пациент, полностью погруженный в свои переживания, не понимает, что происходит вокруг, тем не менее, нет никаких объективных признаков спутанности или утраты сознания, как бывает при сложных парциальных приступах. Наконец, у пациентов с паническими атаками в большинстве случаев развивается агорафобия, которая редко встречается у пациентов с иктальными паническими проявлениями (если они не страдают от интериктального панического расстройства).

С учетом высокой коморбидности ПР и эпилепсии, наличие интериктального ПР и/или иктальных панических проявлений должно подозреваться у всех ПСЭ. Например, в небольшом исследовании 12 пациентов с височной эпилепсией S. Mintzer и F.

Lopes (2002) обнаружили иктальный страх в сочетании с интериктальным ПР у 4 из них. Еще двое больных страдали от других форм интериктальных тревожных расстройств и 8 – от депрессии.

Постиктальные симптомы тревоги относительно часто встречаются у пациентов с резистентной парциальной эпилепсией. В исследовании 100 последовательных пациентов с рефрактерной фокальной эпилепсией А. Kanner и соавт. (2004) изучали у них наличие постиктальных (в течение 72 часов после приступа) симптомов. Учитывались только те признаки, которые наблюдались более, чем после 50% приступов. В среднем 2 постиктальных симптома тревоги (от 1 до 5) были выявлены у 45 пациентов в течение в среднем 24 часов (от 0,5 до 148 часов) после приступа. У 30 пациентов как минимум 1 постиктальный признак длился более 24 часов, 15 пациентов сообщили о сочетании 4 признаков, которые также длились более 24 часов. У 10 пациентов длительность 1 симптома тревоги составляла от 1 до 23 часов, и у 5 больных симптомы тревоги продолжались менее 1 часа. Тридцать два пациента сообщили о симптомах генерализованной тревоги и/или паники, дополнительно 10 больных также сообщили о компульсиях и 29 – о постиктальной агорафобии. У 37 из 45 пациентов также выявлялись постиктальные симптомы депрессии. Депрессивные расстройства в анамнезе были выявлены у 15 пациентов. Отмечалась ассоциация между историей тревожных расстройств и наличием двух постиктальных симптомов тревоги: постоянного беспокойства и панических ощущений. Также отмечалась взаимосвязь между тревожными и депрессивными расстройствами в анамнезе и большим количеством постиктальных тревожных симптомов.

Коморбидность тревожных и депрессивных расстройств. У пациентов с тревожными расстройствами (с и без эпилепсии) исследование симптомов тревоги не может быть полноценным без сопутствующего скрининга симптомов депрессии или проведения структурированных интервью для поиска расстройств настроения (то же самое можно сказать и о поиске симптомов тревоги у пациентов с депрессией).

В мета-анализе исследований, посвященных коморбидности первичной депрессии и тревожных расстройств К. Dobson и Е. Cheung (1990) выявили, что у пациентов с депрессией в среднем в

67% случаев (от 42% до 100%) во время проведения исследования или в течение жизни имелись также и тревожные расстройства. В свою очередь, у пациентов с тревогой средняя распространенность депрессии составила 40% (от 17% до 65%).

Уменьшение тяжести течения одного из этих состояний оказывает положительное влияние на течение другого. Например, 880 пациентов многопрофильной клиники были обследованы на наличие депрессии при помощи Структурированного диагностического интервью, разработанного для DSM-III и Самоопросника депрессии Зунга, а также с использованием Самоопросника тревоги Зунга. У 112 из них было выявлено депрессивное расстройство. Коморбидные симптомы тревоги средней степени выраженности были обнаружены у 67% больных с депрессией. После годового наблюдения, во время которого оценка тяжести тревоги и депрессии проводилась в пяти точках, депрессивные пациенты, у которых отмечалось улучшение, показали и существенное снижение уровня тревоги, те же больные, у которых тяжесть депрессии нарастала, также имели увеличение выраженности симптомов тревоги. Изменение уровня тревоги у пациентов с неизменной тяжестью депрессии не было статистически достоверным.

У ПСЭ возникновение коморбидных тревожных и депрессивных расстройств встречается очень часто. В исследовании, включавшем 199 ПСЭ из 5 эпилептологических центров, у 73% с анамнезом депрессии также встречались тревожные расстройства, соответствующие критериям DSM-IV.

Коморбидные симптомы тревоги также могут наблюдаться при субклинических или субсиндромальных формах депрессии.

ДИАГНОСТИКА

Тревожные расстройства при эпилепсии весьма гетерогенны, и часто они проявляются более чем одним типом тревоги и/или расстройств настроения. Как же неврологу выявить тревожные расстройства у ПСЭ? Первым этапом (но не способом установления диагноза) может быть применение скрининговых инструментов. Для этого используется несколько опросников, но ни один из них не одобрен для применения у ПСЭ. Для работников здравоохранения наиболее удобны самоопросники, которые больные заполняют самостоятельно. Как уже отмечалось выше, используемые инструменты также должны выявлять и симптомы

депрессии. Среди доступных в клинической практике шкал и опросников можно выделить следующие:

1. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), разработанная для выявления коморбидных тревожных и/или депрессивных расстройств у соматических пациентов, содержит 2 субшкалы для выявления симптомов тревоги и депрессии, в каждой из которых имеется по 7 вопросов.

2. Опросник тревоги Бека (BAI), содержащий 21 вопрос, посвященный наличию и выраженности симптомов тревоги за последнюю неделю, в каждом вопросе предусмотрено 4 варианта ответа (от 0 (полное отсутствие симптома/жалобы) до 3 (тяжесть симптома едва переносима)). Итоговый балл является суммой ответов на все вопросы и варьирует от 0 до 63.

3. Шкала тревоги и депрессии Гольдберга содержит 9 вопросов для выявления тревоги или расстройств настроения, имевших место за последний месяц, причем ответ на все 9 вопросов требуется только от тех пациентов, которые положительно ответили на первые 4. Шкала была специально разработана для использования у непсихиатрических пациентов. Итоговый балл находится в интервале от 0 до 9.

5. Шкала оценки уровня тревоги Гамильтона (HAM-A или HARS). Этот инструмент состоит из 14 вопросов для выявления психических и соматических симптомов тревоги, которые врач задает пациенту. На каждый вопрос имеется 5 вариантов ответа, оцениваемых от 0 (нет симптома или признака) до 4 (симптом/признак частый и/или тяжелый). У ПСЭ результаты опросника следует трактовать с осторожностью, т.к. побочные эффекты АЭП могут имитировать соматические симптомы тревоги, что ведет к неадекватной оценке ее тяжести.

Опросники не заменяют клинический диагноз. Одна из самых типичных методологических ошибок - установление диагноза исключительно по данным опросников. Аргумент в пользу такого подхода – что данные опросники «валидизированы», а также обладают доказанной чувствительностью и специфичностью у пациентов с психическими заболеваниями (например, с эпизодами депрессивных расстройств). Однако пациенты могут страдать несколькими тревожными расстройствами одновременно, к тому же в большинстве случаев они коморбидны депрессии. Таким образом, для выявления наличия и тяжести текущих и прошлых

расстройств необходимо детальное психиатрическое обследование. Без него выводы, базирующиеся на выявлении тех или иных симптомов тревоги при помощи различных опросников, могут быть неполными. Например, течение и ответ на терапию ГТР или ПР у пациентов с коморбидным биполярным расстройством отличается от такового у пациентов с большой депрессией или у больных без сопутствующих аффективных расстройств. Следовательно, инструменты для скрининга выявляют «симптомы», структурированное психиатрическое обследование – психические заболевания, соответствующие определенным рубрикам в DSM-IV. Таким образом, если целью исследования является определение наличия у пациента тревожного расстройства, детальное психиатрическое обследование необходимо. Скрининговые опросники могут применяться после установления квалифицированного психиатрического диагноза для оценки динамики течения заболевания.

ВЛИЯНИЕ ТРЕВОГИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

У ПСЭ исследования влияния психических расстройств на связанное со здоровьем качество жизни (СЗКЖ) в основном касаются темы депрессии. Однако несколько исследований были посвящены и влиянию симптомов тревоги (и тревожных расстройств) на СЗКЖ у ПСЭ. В исследовании 87 пациентов с височной эпилепсией E. Johnson и соавт. (2004) установили, что симптомы тревоги и депрессии являются сильным предиктором низкого СЗКЖ. Кроме того, было доказано их влияние на каждую из субшкал СЗКЖ. Психиатрическая коморбидность также объясняла большую вариабельность СЗКЖ у групп, схожих по демографическим признакам и клиническим проявлениям эпилепсии. В исследовании 154 взрослых амбулаторных пациентов в Южной Корее, Choi-Kwon и соавт. (2003) доказали, что наличие симптомов тревоги является самым сильным предиктором низкого уровня общего СЗКЖ у пациентов с эпилепсией.

Влияние тревоги на суицидальность. Суицидальные мысли и попытки встречаются у ПСЭ значительно чаще, чем в общей популяции. Ряд исследований подтверждает, что тревожные расстройства являются фактором риска суицидальных мыслей и попыток. Например, в большом популяционном исследовании, проведенном в Нидерландах, J. Sareen и соавт. (2005) установили,

что тревожное расстройство достоверно ассоциируется с суицидальными мыслями и попытками.

В другом исследовании было показано, что тревожные расстройства могут повышать риск суицида только при наличии коморбидных расстройств настроения.

ПАТОГЕНЕЗ ТРЕВОГИ

Патогенетические механизмы тревоги у ПСЭ можно разделить на 3 группы:

-психосоциальные;

-эндогенные, включающие нейробиохимические, нейрофизиологические, нейроанатомические и функциональные изменения, связанные собственно с приступами;

-ятрогенные, включающие побочные эффекты АЭП и осложнения от хирургических вмешательств.

Психосоциальные факторы. ПСЭ сталкиваются с множеством психосоциальных препятствий, которые могут спровоцировать развитие симптомов тревоги или (у предрасположенных пациентов) полномасштабного тревожного расстройства. Одним из таких препятствий является стигматизация. Например, при обследовании более 5000 пациентов, живущих в 15 европейских странах, G. Baker и соавт. (2000) установили, что стигматизированными себя ощущали 51% обследованных, а сильно стигматизированными – 18%. Высокий уровень стигматизации ассоциировался с беспокойством, негативным жизненным настроением, хроническими проблемами со здоровьем и побочными эффектами АЭП.

ПСЭ имеют много коморбидных заболеваний, многие из которых связаны со стрессом и тревогой. Например, J. Tellez-Zenteno и соавт. (2005), на основе крупных популяционных исследований, проведенных в Канаде, установили, что ПСЭ часто страдают язвами желудка и кишечника, расстройствами мочеиспускания, мигренью и хронической усталостью. В другом исследовании T. Strine и соавт. (2005) на основании анализа опроса 30445 пациентов старше 18 лет выявили жалобы на приступы у 1,4% опрошенных. Пациенты из данной когорты достоверно отличались от лиц без приступов низким уровнем образования и занятости, высокой частотой болевых расстройств, гиперсомнии или инсомнии, а также психосоциальных расстройств (печаль, нервозность, ощущение безнадежности и бесполезности). Также они достоверно чаще сообщали о дефиците физической активности, а также

коморбидных соматических заболеваниях, таких, как рак, артрит, заболевания сердца, инсульт, астма, сильная головная боль, боль в спине и шее. Очевидно, коморбидные заболевания играют существенную роль в появлении симптомов тревоги у ПСЭ.

Роль частоты и тяжести приступов. Согласно данным А. Jacoby и соавт. (1996), у ПСЭ имеется четкая взаимосвязь между текущей частотой приступов и уровнем тревоги и депрессии.

В другом исследовании D. Smith и соавт. (1991) предложили 100 пациентам с резистентной эпилепсией заполнить опросник для определения СЗКЖ. Мультивариантный анализ показал, что индивидуальные психологические характеристики являются самым достоверным предиктором общего уровня психологического самочувствия. При исключении этих переменных основным предиктором уровня тревоги и чувства собственного достоинства оказалась тяжесть (а не частота) приступов.

В другом исследовании, проведенном в Нигерии А. Adewuya и соавт. (2005) выявили тревожные расстройства у 32 (31,37%), а депрессивные – у 29 (28,4%) из 102 подростков от 12 до 18 лет. Так же, как и в вышеописанных исследованиях, неконтролируемые приступы, политерапия и ощущение стигматизации были предикторами тревожных и депрессивных расстройств по данным регрессионного анализа. Семейные факторы, такие, как психопатология у родителей и напряженные взаимоотношения в семье, также играли существенную роль.

Зависимость тревоги от формы эпилепсии. Развитие тревоги и расстройств настроения ассоциируется с формами эпилепсии, при которых в приступы вовлекаются лимбические структуры, например глубинные отделы височных и лобных долей. Установлено, что икталый страх может быть проявлением приступов, исходящих из амигдалы, гиппокампа и цингулярной извилины. Однако симптомы тревоги могут встречаться и при первично-генерализованной эпилепсии. Например, при обследовании 42 взрослых пациентов с этой формой заболевания S. Cutting и соавт. (2001) обнаружили тревожное расстройство у 9 пациентов (21%), семь из которых страдали ГТР, а двое – ОКР.

Нейроанатомические изменения при тревоге и эпилепсии. Несмотря на существующий соблазн объяснить наличие тревожных расстройств у ПСЭ реакцией на трудности и ограничения, которые накладывают приступы, а также опасениями, что они будут

повторяться в будущем, существуют убедительные факты, подтверждающие куда более сложную и глубокую взаимосвязь между этими заболеваниями. В то время, как наши знания о механизмах, лежащих в основе тревожных расстройств, остаются в зачаточном состоянии, изучение общих для тревоги и эпилепсии патогенетических механизмов заложило основу для лучшей диагностики и лечения этих тяжелых заболеваний. Эти механизмы включают, во-первых, нейротрансмиттерные нарушения, а во-вторых – различные структурные и функциональные изменения в общих для обоих заболеваний нейроанатомических структурах, в частности амигдале, гиппокампе и цингулярной борозде.

Нарушения нейротрансмиссии. В развитии тревожных расстройств важную роль играет целый ряд нейротрансмиттеров и нейропептидов, таких, как γ -аминомасляная кислота (ГАМК), норадреналин, серотонин и некоторые гормоны гипоталамо-гипофизарной оси (например, кортикотропный рилизинг-гормон, КРГ). Следует подчеркнуть, что эти же нейротрансмиттеры играют важную роль в патогенезе расстройств настроения и эпилепсии, что может объяснить высокую коморбидность этих заболеваний.

Одним из «классических» примеров таких нейротрансмиттеров является ГАМК, препятствующая возбуждению нейронов за счет влияния на хлорные каналы. Важная роль ГАМК в патогенезе эпилепсии общеизвестна. Например, такие широко известные препараты, как барбитураты, бензодиазепины и тиагабин оказывают анксиолитическое действие за счет потенцирования и/или пролонгации действия ГАМК. Барбитураты подавляют потенциалы действия, выделяют нейротрансмиттеры, блокируют потенциалзависимые кальциевые каналы и опосредуют глутамат-индуцированную тормозную синаптическую активность. Некоторые АЭП могут опосредованно повышать уровень ГАМК за счет воздействия на натриевые или кальциевые каналы. К ним, например, относится прегабалин, который, хоть и является структурным аналогом ГАМК, не взаимодействует напрямую с ГАМК-рецепторами и не препятствует ее обратному захвату и расщеплению. Препарат обладает высокой аффинностью к $\alpha 54-\delta$ субъединице белка, входящего в структуру потенциалзависимых кальциевых каналов нейронов ЦНС и работает как пресинаптический модулятор чрезмерного выброса возбуждающих нейромедиаторов из перевозбужденных нейронов. Механизм

действия прегабалина объясняет анксиолитический, анальгетический и противосудорожный эффекты препарата.

Проконвульсант пентилентетразол (используется в моделях генерализованных приступов), который нарушает функцию ГАМК_A рецепторов, вызывает развитие симптомов тревоги.

Анксиолитический эффект вальпроевой кислоты, выявленный на некоторых животных моделях тревоги, очевидно, реализуется через ГАМК-эргические механизмы. Доказательством этому служит исчезновение данного эффекта при применении антагонистов ГАМК. Вальпроевая кислота продемонстрировала антипанический и анксиолитический эффект в одном открытом исследовании, однако контролируемых исследований проведено не было.

Одна из теорий предполагает, что причиной тревожных расстройств может быть дефект нейроингибиторных механизмов, частично опосредуемых через ГАМК, а аномалии бензодиазепиновых рецепторов также играют важную роль в патогенезе эпилепсии. Потенциальная взаимосвязь между нарушениями в системе бензодиазепиновых рецепторов и тревожными расстройствами подтверждается развитием симптомов паники у пациентов с ПР, которым назначался антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил.

Нарушения норадренергической нейротрансмиссии.

Существует четкая взаимосвязь между норадренергической системой и тревогой. Страх ведет к активации нейронов в голубом ядре и повышает секрецию норадреналина в нем, а также активирует лимбические структуры (амигдалу, гиппокамп и гипоталамус, и кору головного мозга). В моделях длительного стресса у животных наблюдается истощение запасов норадреналина. Ингибитор обратного захвата норадреналина ребоксетин эффективен в лечении ПР.

Типичные симптомы тревоги, персистирующие у пациентов с тревожными расстройствами (панические атаки, инсомния, гипервозбудимость) являются проявлением норадренергической гиперактивности. Препараты, снижающие возбудимость голубого ядра (бензодиазепины, алкоголь и опиаты) ведут к облегчению этих симптомов, а препараты, повышающие ее (например, кокаин) – к утяжелению.

Нарушения норадренергической нейротрансмиссии также обнаруживаются и при эпилепсии. Повышение норадренергической

нейротрансмиссии может предотвратить приступы, а снижение ведет к противоположному эффекту. Например, препараты, нарушающие синтез или секрецию норадреналина (резерпин, тетрабеназин и α -метил-m-триозин), провоцируют приступы у крыс с аудиогенной эпилепсией.

Другой пример роли норадреналина в патогенезе эпилепсии – антиконвульсивный эффект стимуляции блуждающего нерва, частично обусловленный активацией голубого ядра. Снижение активности норадренергических нейронов уменьшает ответ антиэпилептической системы на приступы, вызванные электрошоком или пентилентетразолом.

Аномалии серотонинергической нейротрансмиссии играют важную роль в патогенезе как тревожных расстройств, так и эпилепсии. Роль серотонина в тревожных расстройствах подтверждается анксиолитическим эффектом трициклических антидепрессантов (ТЦА) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые повышают его синаптическую концентрацию. Анксиолитический эффект серотонина может быть связан с ингибированием норадренергической активации голубого ядра через ядро шва, подавлением активности околотовопроводного серого вещества, снижением синтеза КРГ гипоталамусом, а также подавлением амигдалой возбуждающих проводящих путей из коры головного мозга и таламуса.

Было проведено ПЭТ 16 нелеченым пациентам с ПР (семь из которых также страдали от легкой депрессии) и 15 здоровым добровольцам с использованием радиофармпрепарата, способного связываться с серотониновыми 5-НТ_{1A} рецепторами. Было обнаружено снижение накопления препарата в передней и задней части поясной извилины, а также ядре шва у пациентов с ПР по сравнению с группой контроля, что подтверждает снижение количества 5-НТ_{1A} рецепторов в данных структурах. Полученные данные объясняют, почему препараты, повышающие концентрацию серотонина в головном мозге (например, ТЦА и СИОЗС) являются средствами первой линии для лечения ПР и других тревожных расстройств.

СИОЗС и ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) оказывали антиконвульсивное действие у разных видов животных как с генетической, так и с искусственно спровоцированной эпилепсией.

В свою очередь АЭП с доказанным психотропным действием (карбамазепин, вальпроевая кислота и ламотриджин) способны повышать уровень серотонина.

Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при тревожных расстройствах и эпилепсии. Как уже отмечалось выше, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) ось играет важную роль в патогенезе тревоги, депрессии и эпилепсии. Нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса секретируют КРГ, который стимулирует выделение гипофизом адренокортикотропного гормона (АКТГ). АКТГ способствует выделению глюкокортикоидов надпочечниками, которые, в свою очередь, воздействуя на различные зоны мозга, оказывают ингибиторный эффект на ГГН ось. В нормальных условиях гиппокамп и амигдала также оказывают ингибиторный эффект на ГГН ось. Уровень КРГ и глюкокортикоидов повышается вследствие острого или хронического стресса (например, при тревожных расстройствах, в особенности ПТСР, депрессии и эпилепсии).

Активация ГГН оси, проявляющаяся повышением секреции КРГ, АКТГ и кортизола была выявлена у ПСЭ после генерализованных тонико-клонических и сложных парциальных приступов, а также в интериктальном периоде. W. Wang и соавт. (2001) обнаружили достоверно более высокую концентрацию КРГ в мозге умерших детей с эпилепсией по сравнению с группой контроля. Непосредственная патогенетическая роль КРГ была подтверждена T. Varan и соавт. (1999) у детей с инфантильными спазмами. Низкий уровень АКТГ и кортизола в ликворе у таких детей был следствием повышения концентрации КРГ в мозге.

Аномалии нейроанатомических структур. Сходство симптомов ПР и других тревожных расстройств с некоторыми типами приступов свидетельствует, что при обоих типах расстройств в них вовлекаются одни и те же нейроанатомические структуры и проводящие пути. Например, внутривенное введение прокаина у здоровых добровольцев вызывает различные эмоциональные реакции (эйфория, тревога, депрессия, страх, дереализация). Такие же ощущения характерны для приступов, имеющих происхождение из лимбической системы. Проведение ПЭТ во время введения прокаина демонстрирует повышение функциональной активности в передних лимбических и паралимбических областях.

Многочисленные факты подтверждают ведущую роль **амигдалы** в формировании аффекта страха. Например, двустороннее разрушение латерального ядра амигдалы у крыс ослабляет реакцию «замирания», а у кроликов – брадикардию в ответ на пугающие слуховые стимулы. Разрушение центрального ядра амигдалы у крыс ведет к исчезновению стартл-реакции на пугающие стимулы. Эфферентные импульсы из центрального ядра амигдалы могут вызвать множество симптомов, обычно ассоциирующихся с тревогой. Роль этого ядра в развитии аффекта страха была подтверждена в исследованиях на животных (застывание, дрожь, учащение сердцебиения и повышение давления в ответ на его стимуляцию).

Это подтверждает, что аномальная электрическая активность (например, эпилептиформная), вовлекающая медиальные отделы височной доли (амигдалу) может вызывать интенсивное чувство страха, напоминающее симптомы ПР.

Напротив, структурные поражения амигдалы снижают ответную реакцию на страх. В классическом эксперименте с разрушением центрального ядра амигдалы у крыс они утратили способность адекватно реагировать на угрозу, исходящую от кошек. При встрече с кошками у таких крыс не возникали обычные вегетативные изменения, связанные с аффектом страха.

«Гипервозбудимость» различных нейрональных цепей, отвечающих за распространение страха и вовлекающих амигдалу, считается многими исследователями причиной тревожных расстройств. В таком случае можно предположить, что припадки, исходящие из амигдалы или вовлекающие ее, ведут к гипервозбудимости, что способствует развитию тревоги.

Тревога и гиппокамп. При тревожных расстройствах изменения выявляются не только в амигдале, но и в других нейроанатомических структурах, например – в гиппокампе. Высокая концентрация кортикостероидов в крови, обусловленная повышением секреции КРГ, ассоциируется с поражением гиппокампа. Хроническое повышение уровня глюкокортикоидов у пациентов с ПТСР и большой депрессией ведет к атрофии гиппокампа.

Атрофия пирамидных нейронов СА3 зоны гиппокампа наблюдалась после стресс-индуцированной секреции глутамата в гиппокампе, которая, в свою очередь, вела к повышению уровня

внеклеточного кальция, что повышало риск повреждения клеток и, как следствие, риск приступов. Повреждающее действие глутамата могло быть ослаблено антагонистами NMDA рецепторов. Хроническое воздействие высокой концентрации глюкокортикоидов вначале ведет к обратимой и транзиторной атрофии дендритного дерева в СА3 зоне и повышает уязвимость клеток к различным патологическим воздействиям, а затем – к гибели клеток.

Взаимосвязь между повреждающим воздействием высокой концентрации глюкокортикоидов и секрецией глутамата в гиппокампе очень важна для понимания взаимосвязи между тревожными расстройствами, такими, как ПТСР и большое депрессивное расстройство, и эпилепсией.

Роль возбуждающих нейротрансмиттеров и NMDA рецепторов к глутамату была хорошо изучена при эпилепсии. Так, антагонисты NMDA-рецепторов продемонстрировали антиэпилептогенный эффект в животной киндлинг-модели эпилепсии, а также антиэпилептические свойства в клинической практике.

Гиперкортизолемиа, обусловленная хроническим стрессом или депрессивным расстройством тормозит образование новых гранулярных клеток в зубчатой извилине гиппокампа у взрослых. Этот эффект предположительно связан с угнетением синтеза нейротрофического фактора в зубчатой извилине, пирамидных клетках гиппокампа, амигдале и неокортексе. Длительная терапия антидепрессантами способна предотвращать вышеописанные изменения за счет повышения секреции нейротрофического фактора и предотвращения стресс-индуцированного снижения его уровня. Есть также данные о том, что прием антидепрессантов повышает уровень нейротрофического фактора в гиппокампе у людей. Вышеописанные результаты позволяют думать, что повышение уровня нейротрофического фактора во время приема антидепрессантов способно «восстанавливать» поврежденные нейроны гиппокампа и предотвращать их новые поражения. Как следует из материалов недавних исследований, нейротрофический фактор повышает выживаемость нейронов за счет торможения каскада клеточной гибели.

Однако другие исследования показывают, что люди с преморбидной атрофией гиппокампа особенно склонны к развитию тревожных расстройств, например, ПТСР.

По аналогии с оживленными дебатами о том, являются ли приступы причиной или следствием атрофии гиппокампа, взаимосвязь его структурных аномалий и симптомов тревоги остается неясной.

Ятрогенные механизмы. Ятрогенные эффекты, связанные с АЭП, можно разделить на 2 группы:

- назначение АЭП с анксиогенными свойствами;
- прекращение (часто внезапное) приема АЭП с условно «позитивными» психотропными свойствами, в первую очередь у пациентов с тревожными и/или депрессивными расстройствами, которые были подавлены за счет АЭП. Анксиолитические свойства описаны у барбитуратов, бензодиазепинов, вальпроатов, габапентина и прегабалина. К «анксиогенным» АЭП относят этосуксимид, леветирацетам, фенитоин и топирамат. Как ни странно, некоторые из этих препаратов (например, топирамат) обладают ГАМК-ергическим действием.

Резкое прекращение приема барбитуратов и бензодиазепинов нередко вызывает «эффект отдачи», заключающийся в появлении симптомов тревоги, достигающих до степени панических атак.

Внезапная отмена АЭП с «позитивным» действием также может вызвать тревогу. Симптомы тревоги нередко наблюдаются у пациентов, прекративших прием АЭП перед проведением видео-ЭЭГ-мониторинга для провокации приступов.

Хирургия эпилепсии. Развитие симптомов тревоги у пациентов после передней височной лобэктомии было описано некоторыми исследователями. Данные симптомы носили транзиторный характер и проходили через 3-6 месяцев после операции. Например, в исследовании 60 последовательных пациентов, подвергнутых височной лобэктомии по поводу резистентной эпилепсии, Н. Ring и соавт. (1998) установили, что у половины из тех, кто не имел психических отклонений до операции, развились симптомы тревоги или депрессии через 6 недель после вмешательства, а 45% от общего числа пациентов отметили увеличение эмоциональной лабильности. Через 3 месяца после операции эмоциональная лабильность и симптомы тревоги уменьшились, в то время как симптомы депрессии оставались стабильными. Пациенты с левосторонним фокусом чаще имели персистирующие симптомы тревоги. М. Reuber и соавт. (2004) обследовали 76 пациентов с височной эпилепсией на предмет тревоги и депрессии до и через 12

месяцев после операции. Если до операции в когорте пациентов отмечались очень высокие баллы как тревоги, так и депрессии, то после операции уровень депрессии (но не тревоги) достоверно снизился.

ЛЕЧЕНИЕ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Лечение тревожных расстройств включает фармакотерапию, различные виды психотерапии, а также комбинацию фармако- и психотерапии. Перед тем, как разрабатывать стратегию терапии, необходимо получить ответы на несколько принципиальных вопросов:

- Связаны ли симптомы тревоги с назначением/увеличением дозы «анксиогенных» АЭП?

- Связаны ли симптомы тревоги с отменой «анксиолитических» АЭП? В этом случае они могут быть проявлениями рецидива латентного психического расстройства, которое находилось в стадии ремиссии, или протекало бессимптомно до момента прекращения приема АЭП.

- Не связано ли появление симптомов тревоги с назначением фермент-индуцирующего АЭП (карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, примидона или высоких доз топирамата или окскарбазепина) пациенту, получающему психотропные препараты по поводу тревожного расстройства? В этом случае рецидив симптомов тревоги может явиться следствием фармакокинетического взаимодействия между АЭП и психотропным препаратом, ведущего к снижению концентрации последнего в сыворотке крови. Соответственно, увеличение дозы психотропного препарата может быть вполне достаточным для коррекции симптомов.

- Связаны ли временно возникшие симптомы расстройств настроения с развитием эпилептического приступа? Предшествуют ли они (преиктальные), следуют ли после него (постиктальные), или симптомы и предшествуют приступу и возникают после, или они являются проявлением приступа, или появляются межприступно с перииктальным усилением тяжести? В случае пре- или постиктальных, если нет интериктальных симптомов, медикаментозное лечение обычно неэффективно. Появление постиктальных симптомов чаще всего встречается у больных, у которых интериктальные симптомы купировались на фоне медикаментозного лечения.

- Имеются ли другие, помимо эпилепсии, факторы риска развития тревожных расстройств, например, наличие семейной отягощенности?

- Наличествует ли у пациента изолированное тревожное расстройство или их комбинация друг с другом (например, ГТР плюс ПР) или с депрессией?

Фармакотерапия ПСЭ, имеющих тревожные расстройства, базируется на тех же принципах, что и лечение тревожных расстройств в целом. Разница в ответе на «противотревожное» лечение пациентов с и без эпилепсии пока не установлена. В связи с этим большинство специалистов предполагает, что ответ на препараты у ПСЭ не отличается от обычного. Таким образом, лечение тревоги у ПСЭ пока что остается эмпирическим. Применяют 5 основных классов препаратов:

- антидепрессанты
- бензодиазепины
- АЭП
- норадренергические препараты
- буспирон.

Антидепрессанты в настоящее время стали препаратами первой очереди выбора в лечении таких хорошо изученных форм тревожных расстройств, как ГТР, ПР, социофобия и ОКР. У ПСЭ врачи нередко избегают назначения антидепрессантов, опасаясь появления или утяжеления приступов. В действительности основные классы антидепрессантов (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклические антидепрессанты (ТЦА) и ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)), за исключением амоксапина, мапротилина, кломипрамина и бупропиона могут применяться у ПСЭ; при назначении ТЦА дозу следует повышать медленно, чтобы не создать токсической концентрации препарата в плазме.

В исследовании на животных моделях было установлено, что серотонинергические и норадренергические антидепрессанты обладают антиэпилептическим действием. В исследовании, проведенном Khan и соавт. (2005) под эгидой FDA было доказано, что в группе пациентов, получающих СИОЗС (цитралопрам, эсциталопрам, флуоксетин и флувоксамин), а также антагонист α_2 рецепторов миртазапин приступы были достоверно реже, чем в группе плацебо. Данные об эффективности и безопасности при

эпилепсии получены и для группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), таких, как венлафаксин и дулоксетин.

Однако препаратами первого выбора для лечения тревоги у ПСЭ являются СИОЗС. Самые частые побочные эффекты СИОЗС – нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, а также сексуальные расстройства. Последнее имеет особенно большое значение у ПСЭ, потому что они часто имеют сексуальные расстройства вследствие воздействия как самого заболевания, так и используемых АЭП. Сексуальные расстройства, индуцированные СИОЗС, включают снижение либидо, аноргазмию, импотенцию, нарушения эякуляции и диспареунию и отмечаются у 20%-30% пациентов. Наименьшая частота развития сексуальных побочных эффектов отмечена у циталопрама и эсциталопрама, а также миртазапина. Вопрос о том, насколько побочные эффекты СИОЗС могут усугублять уже имеющиеся у пациентов нарушения, остается недостаточно изученным.

К СИОЗС может развиваться толерантность, для ее преодоления используют изменение дозы или замену препарата на другой СИОЗС.

Еще одним типичным побочным эффектом некоторых СИОЗС (пароксетина, сертралина) является увеличение веса, что может потенциально агgravировать прибавку в весе, индуцированную АЭП (вальпроатами, габапентином, прегабалином и карбамазепином). С другой стороны, флуоксетин в первые 3 месяца применения нередко вызывает снижение веса, который потом восстанавливается.

Фармакокинетические взаимодействия между антидепрессантами и АЭП у ПСЭ могут быть представлены двумя основными типами:

- снижение концентрации антидепрессантов после назначения фермент-индуцирующих АЭП (карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, примидона а также высоких доз топирамата и окскарбазепина);

- замедление метаболизма ряда АЭП после назначения некоторых СИОЗС или СИОЗСН – ингибиторов цитохромов печени.

Например, венлафаксин и пароксетин способны ингибировать цитохромы 2С19 и 3А4, которые участвуют в метаболизме карбамазепина, тиагабина, зонизамида, фенитоина и барбитуратов. Флуоксетин, также ингибируя ферменты 3А4 и 2С9/10, может

вызывать повышение концентрации карбамазепина и фенитоина; сертралин – слабый ингибитор 3A4 – может повышать концентрацию карбамазепина. С другой стороны, циталопрам и эциталопрам не влияют на изоферменты печени.

Предосторожности при использовании антидепрессантов.

Пациенты с тревожными расстройствами особенно чувствительны к побочным эффектам антидепрессантов. В связи с этим лечение данными препаратами должно начинаться с малых доз.

Высокая коморбидность между тревогой и депрессией делает антидепрессанты особенно популярными в лечении тревожных расстройств, потому что применение одного препарата позволяет добиться как купирования тревоги, так и улучшения настроения. В рамках депрессивных расстройств показаниями к применению антидепрессантов служат большое депрессивное расстройство, дистимия а также двойная депрессия.

С другой стороны, использование антидепрессантов не рекомендовано пациентам с биполярными расстройствами, потому что они могут спровоцировать развитие «биполярного расстройства быстрого цикла» (наличие более, чем 4 эпизодов мании и/или депрессии в течение 12 месяцев). Таким образом, прежде чем начать лечение любым антидепрессантом, необходимо собрать анамнез в отношении прошлых эпизодов мании или гипомании, а также семейного анамнеза биполярных расстройств.

Подозревать наличие биполярного расстройства надо у всех пациентов с дебютом первого эпизода большой депрессии до 20-летнего возраста. Так, M. Strober и G. Carlson (1982) отследили катамнез в течение 3-4 лет у 60 подростков, госпитализированных с эпизодом большой депрессии. У 20% из них в дальнейшем развилось биполярное расстройство.

Снижение дозы и отмена ТЦА, СИОЗС и СИОЗСН должно проводиться постепенно, чтобы не вызвать симптомов отмены, таких, как тошнота, рвота, тремор, потливость, атаксия, расстройства движения и сна. СИОЗС и СИОЗСН с коротким периодом полужизни отличаются более высоким риском развития данных симптомов.

Эффективность антидепрессантов при тревожных расстройствах. Все СИОЗС продемонстрировали эффективность при ГТР, ПР и ОКР. С учетом характера межлекарственных взаимодействий и переносимости оптимальным выбором у ПСЭ

является эсциталопрам или циталопрам, альтернативой может быть сертралин. При неэффективности СИОЗС у пациентов с ГТР и ПР следует делать выбор в пользу венлафаксина. Анксиолитический эффект СИОЗС и СИОЗСН может развиваться только через 4-6 недель, что делает обоснованным временное назначение таким пациентам бензодиазепинов.

Из «традиционных» антидепрессантов имипрамин считается препаратом выбора для лечения ПР, его эффективность сравнима с СИОЗС, кроме того, имипрамин не менее эффективен, чем бензодиазепины, в лечении ГТР.

ИМАО также продемонстрировали свою эффективность в лечении ПР, однако у ПСЭ они остаются препаратами третьей очереди выбора.

СИОЗС также являются препаратами выбора в лечении ОКР, все препараты данной группы демонстрируют сопоставимую эффективность. По сравнению с ГТР и ПР, при ОКР эффект данного класса антидепрессантов развивается позже, обычно через 6-12 недель.

Бензодиазепины были препаратами первого выбора в лечении тревоги до появления антидепрессантов. Их эффективность была доказана при ГТР, ПР и тревожных реакциях на жизненные стрессоры и соматические заболевания. Применение препаратов данной группы ограничивают риск развития зависимости и толерантности. Обычно бензодиазепины назначаются в начале лечения ГТР и ПР вместе с антидепрессантами, так как терапевтический эффект последних развивается не сразу. Алпразолам наиболее часто используется при ПР, клоназепам – при ГТР.

Норадренергические анксиолитики и бета-блокаторы. Гиперактивность норадренергических нейронов во время тревожных состояний проявляется тахикардией, тремором и повышенной потливостью. Для купирования этих проявлений путем стимуляции α_2 ауторецепторов использовался α_2 агонист клонидин. Хотя препарат купирует норадренергические аспекты тревоги, он не влияет на ее субъективные и эмоциональные аспекты. Использование бета-блокаторов позволяет легко купировать достичь этой цели более эффективно, препараты данной группы часто используются у пациентов с социофобией.

Такие АЭП, как бензодиазепины, габапентин, прегабалин и вальпроаты используются психиатрами для лечения тревожных расстройств. Прегабалин продемонстрировал свою эффективность в лечении ГТР, а габапентин – социофобии в двойных-слепых плацебо-контролируемых исследованиях. С другой стороны, при применении вальпроевой кислоты удалось добиться ремиссии у 13 пациентов с паническими атаками, у которых оказались неэффективными антидепрессанты. Однако эти данные должны быть подтверждены контролируруемыми исследованиями. **Буспирон** представляет собой агонист 5-HT_{1A} серотониновых рецепторов, он эффективен в лечении ГТР. Его использование более предпочтительно по сравнению с бензодиазепинами, т.к. препарат не вызывает привыкания и синдрома отмены, для него не характерны значимые межлекарственные взаимодействия. Как и у других антидепрессантов, его эффект появляется через несколько недель от начала приема.

Различные методики психотерапии используются для лечения тревожных расстройств на протяжении многих лет. В последнее время большинство специалистов признали когнитивно-поведенческую терапию (КПТ) эффективной в лечении тревожных и депрессивных расстройств. В основе метода лежит устранение иррациональных убеждений пациента, вызывающих тревогу и нарушающих жизнедеятельность. Это сочетается с постепенной десенсибилизацией пациента к стимулам, индуцирующим тревогу, что позволяет больному лучше справляться с тревогой. Например, в пилотном исследовании L. Goldstein и соавт. (2003) КПТ была использована у 6 взрослых с сочетанием резистентных приступов и психических и/или психосоциальных проблем. После 12 сеансов терапии пациенты отметили, что проблемы, связанные с эпилепсией, в меньшей степени осложняют их повседневную жизнь, а через 1 месяц катamnестического наблюдения – о меньшем влиянии на них психосоциальных трудностей. Кроме того, у пациентов была отмечена более высокая самооценка их работы и социальной активности и уменьшение копинг-стратегии и избегающего поведения.

Эффективность КПТ как монотерапии ГТР была показана в недавнем исследовании у 36 пациентов в течение 25 недель по сравнению с такой же группой, не получавшей терапии. Достоверное снижение уровня тревоги было выявлено у леченных

пациентов по сравнению с нелечеными как по клиническим, так и по субъективным оценочным шкалам. Эффективность КПТ, по данным ряда исследований, не уступает фармакотерапии, и многие эксперты сходятся во мнении, что сочетание этих методов более эффективно, чем каждый из них по отдельности.

Эффект хирургического вмешательства. Несмотря на то, что никто не предлагает лечить тревожные расстройства у ПСЭ оперативным путем, в различных исследованиях многократно отмечалось уменьшение тревоги после хирургического вмешательства, особенно после височной лобэктомии. Подобные улучшения ассоциировались с избавлением от приступов. Например, O. Devinsky и соавт. (2005) сравнили частоту тревожных расстройств до (у 332 больных) и через 2 года передней височной лобэктомии (у 278 из них) и установили, что их распространенность снизилась с 17,5% до 10,4%. В ряде случаев операция приводила к ремиссии симптомов ОКР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тревожные расстройства часто встречаются у ПСЭ и, наряду с депрессией, являются основными факторами, снижающими качество жизни таких пациентов. Их раннее выявление и эффективное лечение должно стать неотъемлемой частью общей стратегии лечения ПСЭ. В настоящее время сделаны только первые шаги в понимании причин и клинических проявлений тревоги у ПСЭ. Для лучшего понимания ее патогенетических механизмов и определения самых безопасных и эффективных протоколов лечения необходимы дальнейшие исследования. Очевидно, их результаты позволят обнаружить различия (если они имеются) между тревожными расстройствами при эпилепсии и первичными тревожными расстройствами, особенно в контексте ответа на терапию.

Другой актуальной проблемой является правомочность диагностики и лечения тревожных и/или депрессивных расстройств врачами-непсихиатрами. Согласно действующему российскому законодательству, врач-непсихиатр имеет право установить предварительный диагноз психического расстройства, который не может являться основанием для ограничения прав и законных интересов пациента (п. 3 статьи 20 ФЗ РФ N 3185-1), а также назначить психотропные препараты за исключением включенных в Списки II и III «Перечня наркотических средств, психотропных

веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ» (пункт 1.2. приложения N 13 Приказа Минздравсоцразвития от N 110). Следовательно, выявление и лечение коморбидных эпилепсии тревожных и депрессивных расстройств может осуществляться и врачами-неврологами. Не вызывает сомнения, что по мере увеличения количества знаний о тревожных и аффективных расстройствах, коморбидных эпилепсии, эффективность их диагностики и лечения будет увеличиваться.

Список литературы:

1. Котов А.С. КОМПЛАЕНТНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 11. С. 46-48.
2. Котов А.С., Белова Ю.А. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ РАЗНЫМИ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 9. С. 37-40.
3. Котов А.С., Елисеев Ю.В. ПОЯСНИЧНАЯ БОЛЬ. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 5. С. 90-93.
4. Котов А.С., Рудакова И.Г., Белова Ю.А., Котов С.В. ЗАТЫЛОЧНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ У ВЗРОСЛЫХ. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109. № 7. С. 4-8.
5. Котов А.С., Рудакова И.Г., Морозова О.С. ФАКТОРЫ, СНИЖАЮЩИЕ ОБЩУЮ ОЦЕНКУ СВЯЗАННОГО СО ЗДОРОВЬЕМ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ. Неврологический журнал. 2011. Т. 16. № 1. С. 10-14.
6. Котов А.С., Руденко А.М. КРИПТОГЕННЫЕ И СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ ВИСОЧНЫЕ ЭПИЛЕПСИИ У ВЗРОСЛЫХ. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2009. Т. 3. № 2. С. 9-13.
7. Котов А.С., Толстова Н.В. ПРОВОКАТОРЫ ПРИСТУПОВ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С СИМПТОМАТИЧЕСКИМИ И КРИПТОГЕННЫМИ ФОКАЛЬНЫМИ ЭПИЛЕПСИЯМИ. Клиническая неврология. 2010. № 1. С. 17-21.
8. Котов С.В., Рудакова И.Г., Котов А.С. ЭПИЛЕПСИЯ У ВЗРОСЛЫХ. Москва, 2008.
9. Котов С.В., Рудакова И.Г., Морозова О.С. ВЛИЯНИЕ СОВРЕМЕННЫХ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. № 3. С. 36.
10. Приказ Минздравсоцразвития N 110 от 12.02.2007 «О порядке назначения и выписывания лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания» // Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти, 2007.
11. Рудакова И.Г., Котов А.С., Белова Ю.А. ПРИМЕНЕНИЕ ДЖЕНЕРИКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ НА ПРИМЕРЕ ТОПИРАМАТА. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 3. С. 38-43.
12. Рудакова И.Г., Котов А.С., Котов С.В., Белова Ю.А., Лаврентьева Н.С. ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ (КЕППРА) В ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ У ВЗРОСЛЫХ. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109. № 10. С. 25-29.
13. Рудакова И.Г., Котов С.В., Котов А.С. ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИЛЕПСИИ У ВЗРОСЛЫХ. Нервные болезни. 2007. № 4. С. 2-9.
14. Федеральный закон Российской Федерации от 2 июля 1992 г. N 3185-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» // Российская газета, 25.08.1992.
15. Adewuya AO, Ola BA. Prevalence of and risk factors for anxiety and depressive disorders in Nigerian adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005;6(3):342-347.
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV-TR*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2000.
17. Arnold DH, Sanderson WC, Beck AT. Panic disorders and suicidal behavior. In: Asnis GM, van Praag HM, eds. *Panic Disorder. Clinical Biological and Treatment Aspects*. New York: John Wiley & Sons; 1995.
18. Baetz M, Bowen RC. Efficacy of divalproex sodium in patients with panic disorder and mood instability who have not responded to conventional therapy. *Can J Psychiatry.* 1998;43:73-77.
19. Baker GA, Brooks J, Buck D, et al. The stigma of epilepsy: a European perspective. *Epilepsia.* 2000;41:98.
20. Baram TZ, Mitchell WG, Brunson K, et al. Infantile spasms: hypothesis-driven therapy and pilot human infant experiments using corticotropin-releasing hormone receptor antagonists. *Dev Neurosci.* 1999;21(3-5):281-289.
21. Barbieri V, Lo Russo G, Francione S, et al. Association of temporal lobe epilepsy and obsessive-compulsive disorder in a patient successfully treated with right temporal lobectomy. *Epilepsy Behav.* 2005;6(4):617-619.
22. Beck AT, Steer RA. *Manual for the Beck Anxiety Inventory*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1990.
23. *Benzodiazepine Dependence, Toxicity, and Abuse: A Task Force Report of the American Psychiatric Association*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1990.
24. Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D, et al. Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav.* 2005;7:161-171.

25. Bielski RJ, Bose A, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2005;17(2):65–69.
26. Blanchard DC, Blanchard RJ. Innate and conditioned reactions to threat in rats with amygdaloid lesions. *J Comp Physiol Psychol*. 1972;81:281–290.
27. Blanchet P, Frommer GP. Mood change preceding epileptic seizures. *J Nerv Ment Dis*. 1986;174:471–476.
28. Bremner JD, Randall P, Scott TM, et al. MRI-based measurements of hippocampal volume in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;152:973–978.
29. Bremner JD, Randall P, Vermetten E, et al. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse: a preliminary report. *Biol Psychiatry*. 1997;40:23–32.
30. Browning RA, Clark KB, Naritoku DK, et al. Loss of anticonvulsant effect of vagus nerve stimulation in the pentylenetetrazol seizure model following treatment with 6-hydroxydopamine or 5,7-dihydroxytryptamine. *Soc Neurosci*. 1997;23:2424.
31. Cendes F, Andermann F, Gloor P, et al. Relationship between atrophy of the amygdala and ictal fear in temporal lobe epilepsy. *Brain*. 1994;117:739–746.
32. Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1257–1266.
33. Charney DS, Bremner JD. The neurobiology of anxiety disorders. In: Charney DS, Nestler EJ, eds. *Neurobiology of Mental Illness*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2004:605–627.
34. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, et al. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry*. 2001;50:260–265.
35. Choi-Kwon S, Chung C, Kim H, et al. Factors affecting the quality of life in patients with epilepsy in Seoul, South Korea. *Acta Neurol Scand*. 2003;108:428.
36. Cramer JA, Brandenburg N, Xu X. Differentiating anxiety and depression symptoms in patients with partial epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005;6(4):563–569.
37. Craske MG, Golinelli D, Stein MB, et al. Does the addition of cognitive behavioral therapy improve panic disorder treatment outcome relative to medication alone in the primary-care setting? *Psychol Med*. 2005;35(11):1645–1654.
38. Curran S, DePauw K. Selecting an antidepressant for use in a patient with epilepsy. Safety considerations. *Drug Saf*. 1998;18:125–133.
39. Cutting S, Lauchheimer A, Barr W, et al. Adult-onset idiopathic generalized epilepsy: clinical and behavioral features. *Epilepsia*. 2001;42:1395.
40. Dailey JW, Reith ME, Steidley KR, et al. Carbamazepine-induced release of serotonin from rat hippocampus in vitro. *Epilepsia*. 1998;39(10):1054–1063.
41. Dailey JW, Reith ME, Yan QS, et al. Carbamazepine increases extracellular serotonin concentration: lack of antagonism by tetrodotoxin or zero Ca²⁺. *Eur J Pharmacol*. 1997;328(2-3):153–162.
42. Dailey JW, Reith ME, Yan QS, et al. Anticonvulsant doses of carbamazepine increase hippocampal extracellular serotonin in genetically epilepsy-prone rats: dose response relationships. *Neurosci Lett*. 1997;227(1):13–16.
43. Daly D. Ictal affect. *Am J Psychiatry*. 1958;115:97–108.
44. Davidson JR, Bose A, Wang Q. Safety and efficacy of escitalopram in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(11):1441–1446.
45. Davidson JRT, DuPont RL, Hedges D, et al. Efficacy, safety and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:528–535.
46. Davis M. Functional neuroanatomy of anxiety and fear: a focus on the amygdala. In: Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS, eds. *Neurobiology of Mental Illness*. New York: Oxford University Press; 1999:463–474.
47. Devinsky O, Barr WB, Vickrey BG, et al. Changes in depression and anxiety after resective surgery for epilepsy. *Neurology*. 2005;65(11):1744–1749.
48. Dobson KS, Cheung E. Relationship between anxiety and depression: conceptual and methodological issues. In: Maser JD, Cloninger CR, eds. *Comorbidity of Mood and Anxiety Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1990.
49. Fritze J, Unsorg B, Lanczik M. Interaction between carbamazepine and fluvoxamine. *Acta Psych Scand*. 1991;84:583–584.
50. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, et al. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*. 2004;45:1613.
51. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2004;110:207.
52. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, et al. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;282:3082–3088.
53. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci*. 2002;5(11):1242–1247.

54. Gloor P. Role of the amygdala in temporal lobe epilepsy. In: Aggleton JP, ed. *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory and Mental Dysfunction*. New York: Wiley-Liss; 1992:339–352.
55. Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, et al. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ*. 1988;297:897–899.
56. Goldstein LH, McAlpine M, Deale A, et al. Cognitive behaviour therapy with adults with intractable epilepsy and psychiatric co-morbidity: preliminary observations on changes in psychological state and seizure frequency. *Behav Res Ther*. 2003;41:447–460.
57. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, et al. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry*. 2000;157:493–505.
58. Grimsley S, Jann M, Carter J, et al. Increased carbamazepine plasma concentrations after fluoxetine coadministration. *Clin Pharmacol Ther*. 1991;50:10–15.
59. Guarnieri R, Araujo D, Carlotti CG Jr, et al. Suppression of obsessive-compulsive symptoms after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*. 2005;7(2):316–319.
60. Hales RE, Yudofsky SC. *Anxiety Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2003.
61. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32:50–55.
62. Herman JP, Cullinan WE. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci*. 1997;20:78–84.
63. Hermann BP, Whitman S, Wyler AR, et al. Psychosocial predictors of psychopathology in epilepsy. *Br J Psychiatry*. 1990;156:98–105.
64. Hirschfield RMA, Bowden CL, Gitlin MJ, et al. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159(Suppl 4):1–15.
65. Hitchcock JM, Davis M. Lesions of the amygdala, but not of the cerebellum or red nucleus, block conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. *Behav Neurosci*. 1986;100:15.
66. Jacoby A, Baker GA, Steen N, et al. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. community study. *Epilepsia*. 1996;37:148.
67. Jobe PC, Dailey JW, Wernicke JF. A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders. *Crit Rev Neurobiol*. 1999;13:317–356.
68. Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, et al. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45(5):544–550.
69. Jones J, Hermann BP, Barry J, et al. Clinical assessment of axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005;17(2):172–179.
70. Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, et al. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2003;4(Suppl 3):S31–38.
71. Jung ME, Lal H, Gatch MB. The discriminative stimulus effects of pentylenetetrazol as a model of anxiety: recent developments. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26:429–439.
72. Kalin NH, Shelton SE, Davidson RJ. The role of the central nucleus of the amygdala in mediating fear and anxiety in the primate. *J Neurosci*. 2004;24(24):5506–5515.
73. Kanner AM, Morris HH, Stagno S, et al. Remission of an obsessive-compulsive disorder following a right temporal lobectomy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1993;6:2:126–129.
74. Kanner AM, Ramirez L, Jones JC. The utility of placing sphenoidal electrodes under the foramen ovale with fluoroscopic guidance. *J Clin Neurophysiol*. 1995;12(1):72–81.
75. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology*. 2004;62:708–713.
76. Kanner AM, Wu J, Barry J, et al. Atypical depressive episodes in epilepsy: a study of their clinical characteristics and impact on quality of life (abstract). *Neurology*. 2004;62(Suppl 5):A249.
77. Kanner AM. The complex epilepsy patient: intricacies of assessment and treatment. *Epilepsia*. 2003;44(Suppl 5):3–8.
78. Kapp BS, Frysinger RC, Gallagher M, et al. Amygdala central nucleus lesions: effects on heart rate conditioning in the rabbit. *Physiol Behav*. 1979;23:113.
79. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Life-time and 12 month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:8–18.
80. Ketter TA, Malow BA, Flamini R, et al. Anticonvulsant withdrawal-emergent psychopathology. *Neurology*. 1994;44:55–61.
81. Khan A, Alper K, Schwartz K, et al. Seizure risk among patients participating in psychopharmacology clinical trials. Poster Session I #148. American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) 44th Annual Meeting, Waikoloa, Hawaii, 2005.
82. Lehmann A. Audiogenic seizures data in mice supporting new theories of biogenic amines mechanisms in the central nervous system. *Life Sci*. 1967;6:1423.
83. Linden M, Zubraegel D, Baer T, et al. Efficacy of cognitive behaviour therapy in generalized anxiety disorders. Results of a controlled clinical trial (Berlin CBT-GAD Study). *Psychother Psychosom*. 2005;74(1):36–42.

84. McConnell HW, Duncan D. Treatment of psychiatric comorbidity in epilepsy. In: McConnell HW, Snyder PJ, eds. *Psychiatric Comorbidity in Epilepsy*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1998:245–362.
85. Meldrum BS, Anlezark GM, Adam HK, et al. Anticonvulsant and proconvulsant properties of viloxazine hydrochloride: pharmacological and pharmacokinetic studies in rodents and epileptic baboon. *Psychopharmacology (Berlin)*. 1982;76:212.
86. Merikangas KR, Angst J. Comorbidity and social phobia: evidence from clinical, epidemiologic and genetic studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1995;244:297–303.
87. Mintzer S, Lopez F. Comorbidity of ictal fear and panic disorder. *Epilepsy Behav*. 2002;3(4):330–337.
88. Montgomery SA, Nil R, Durr-Pal N, et al. A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1270–1278.
89. Naritoku DK, Terry WJ, Helfert RH. Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res*. 1995;22:53–62.
90. Neumeister A, Bain E, Nugent AC, et al. Reduced serotonin type 1A receptor binding in panic disorder. *J Neurosci*. 2004;24(3):589–591.
91. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*. 1995;15:7539–7547.
92. Nutt DJ, Glue P, Lawson CW, et al. Flumazenil provocation of panic attacks: evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:917–925.
93. Nutt DJ. Overview of diagnosis and drug treatments of anxiety disorders. *CNS Spectrum*. 2005;10(1):49–56.
94. Otto MW, Bruce SE, Deckersbach T. Benzodiazepine use, cognitive impairment, and cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders: issues in the treatment of a patient in need. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(suppl 2):34–38.
95. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2003;160:533–540.
96. Phillips RG, LeDoux JE. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci*. 1992;106:274–285.
97. Piette Y, Delaunois AL, De Shaepdryver AF, et al. Imipramine and electroshock threshold. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1963;144:293.
98. Polc P, Schneeberger J, Haefely W. Effects of several centrally active drugs on the sleep wakefulness cycle of cats. *Neuropharmacology*. 1979;18:259.
99. Prichard JW, Ransom BR. Phenobarbital: mechanisms of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic Drugs*. 4th ed. New York: Raven Press; 1995:359–369.
100. Reuber M, Andersen B, Elger CE, et al. Depression and anxiety before and after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure*. 2004;13(2):129–135.
101. Reul JM, Holsboer F. Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression. *Curr Opin Pharmacol*. 2002;2:23–33.
102. Rickels K, Downing R, Schweizer E, et al. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone and diazepam. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50:884–895.
103. Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, et al. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2000;157:968–974.
104. Ring HA, Moriarty J, Trimble MR. A prospective study of the early postsurgical psychiatric associations of epilepsy surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(5):601–604.
105. Ring HA, Nuri G-C. Epilepsy and panic disorder. In: Trimble MR, Schmitz B, eds. *The Neuropsychiatry of Epilepsy*. New York: Cambridge University Press; 2002:226–238.
106. Rocca P, Fonzo V, Scotta M, et al. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;95:444–450.
107. Romero LM, Sapolsky RM. Patterns of ACTH secretion in response to psychological stimuli. *J Neuroendocrinol*. 1996;8:243–258.
108. Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, et al. Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci*. 1990;10:2897–2902.
109. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:925–935.
110. Sareen J, Cox BJ, Afifi TO, et al. Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts: a population-based longitudinal study of adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(11):1249–1257.
111. Sazgar M, Carlen PL, Wennberg R. Panic attack semiology in right temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*. 2003;5(2):93–100.
112. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Antianxiety agents. In: *Manual of Clinical Psychopharmacology*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2005:313–330.
113. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, et al. Serotonin reuptake discontinuation syndrome: a hypothetical definition (discontinuation consensus panel). *J Clin Psychiatry*. 1997;58(Suppl 7):5–10.

114. Schuff N, Marmar CR, Weiss DS, et al. Reduced hippocampal volume and n-acetyl aspartate in posttraumatic stress disorder. *Ann NY Acad Sci.* 1997;821:516–520.
115. Scimemi A, Schorge S, Kullmann DM, et al. Epileptogenesis is associated with enhanced glutamatergic transmission in the perforant path. *J Neurophysiol.* 2006;95(2):1213–1220.
116. Selye H. *The Stress of Life.* New York: McGraw-Hill; 1978.
117. Servan-Schreiber D, Perlstein WM, Cohen JD, et al. Selective pharmacological activation of limbic structures in human volunteers: a positron emission tomography study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998;10(2):148–159.
118. Silberstein S. Valproic acid: clinical efficacy in other neurologic disorders. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al., eds. *Antiepileptic Drugs.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:818–836.
119. Smith DF, Baker GA, Dewey D, et al. Seizure frequency, patient-perceived seizure severity and the psychosocial consequences of intractable epilepsy. *Epilepsy Res.* 1991;9:231–241.
120. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, et al. Effects of stress on neurotrophic factor expression in the rat brain. *Ann NY Acad Sci.* 1995;771:234–239.
121. Southam E, Kirkby D, Higgins GA, et al. Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rats. *Eur J Pharmacol.* 1998;358(1):19–24.
122. Spitz MC. Panic disorder in seizure patients: a diagnostic pitfall. *Epilepsia.* 1991;32:33–38.
123. Sramek JJ, Tansman M, Suri A, et al. Efficacy of buspirone in generalized anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms. *J Clin Psychiatry.* 1996;57(7):287–291.
124. Stahl SM. Anxiolytics and sedative hypnotics. In: *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications.* 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2000:297–334.
125. Stahl SM. Psychopharmacology of anticonvulsants: do all anticonvulsants have the same mechanism of action? *J Clin Psychiatry.* 2004;65(2):149–150.
126. Strine T, Kobau R, Chapman DP, et al. Psychological distress, comorbidities, and health behaviors among U.S. adults with seizures: results from the 2002 National Health Interview Survey. *Epilepsia.* 2005;46:1133.
127. Strober M, Carlson G. Bipolar illness in adolescents with major depression: clinical, genetic and psychopharmacologic predictors in a three to four year prospective follow-up investigation. *Arch Gen Psychiatry.* 1982;39:549–555.
128. Swinkels J, Jonghe F. Safety of antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995;9(Suppl 4):19–25.
129. Téllez-Zenteno JF, Matijevic S, Wiebe S. Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia.* 2005;46:1955.
130. Tollefson GD, Rosenbaum JF. Selective serotonin reuptake inhibitors. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology.* 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 1998:219–237.
131. Torta R, Keller R. Behavioral, psychotic, and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications. *Epilepsia.* 1999;40 (Suppl 10):S2–20.
132. Tricyclic antidepressant induced seizures and plasma drug concentration. *J Clin Psychiatry.* 1992;53:160–162.
133. Trimble MR, Mula M. Antiepileptic drug interactions in patients requiring psychiatric drug treatment. In: Majkowski J, Bourgeois B, Patsalos P, et al., eds. *Antiepileptic Drugs: Combination Therapy and Interactions.* Cambridge: Cambridge University Press; 2006:350–368.
134. Van Praag HM, de Kloet R, van Os J. Stress the brain and depression. In: *Stress the Brain and Depression.* Cambridge: Cambridge University Press; 2004:225–259.
135. Versiani M, Cassano G, Perugi G, et al. Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(1):31–37.
136. Wang W, Dow KE, Fraser DD. Elevated corticotropin releasing hormone/corticotropin releasing hormone-R1 expression in postmortem brain obtained from children with generalized epilepsy. *Ann Neurol.* 2001;50(3):404–409.
137. Weil A. Depressive reactions associated with temporal lobe uncinate seizures. *J Nerv Ment Dis.* 1955;121:505–510.
138. Wennberg R, Arruda F, Quesney LF, et al. Preeminence of extrahippocampal structures in the generation of mesial temporal seizures: evidence from human depth electrode recordings. *Epilepsia.* 2002;43(7):716–726.
139. Whitton PS, Fowler LJ. The effect of valproic acid on 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration in hippocampal dialysates in vivo. *Eur J Pharmacol.* 1991;200:167–169.
140. Yan QS, Mishra PK, Burger RL, et al. Evidence that carbamazepine and antiepilepsirine may produce a component of their anticonvulsant effects by activating serotonergic neurons in genetically epilepsy-prone rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;261:652–659.
141. Yanagita T, Wakasa Y, Kiyohara H. Drug dependence potential of viloxazine hydrochloride tested in rhesus monkeys. *Pharmacol Biochem Behav.* 1980;12:155.

142. Yehuda R. Are glucocorticoids responsible for putative hippocampal damage in PTSD? How and when to decide. *Hippocampus*. 2001;11:85–89.
143. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361–370.
144. Zung WWK, Magruder-Habib K, Velez R, et al. The comorbidity of anxiety and depression in general medical patients: a longitudinal study. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(Suppl. 6):77–80.