

Depresja u chorych z padaczką

Depression in patients with epilepsy

Magdalena Bosak¹, Dominika Dudek², Marcin Siwek²

¹ Katedra i Klinika Neurologii UJ CM

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Szczudlik

² Katedra Psychiatrii Dorosłych UJ CM

Kierownik: prof. dr hab. n. hum. J.K. Gierowski

Summary

Depression is the most frequent comorbid psychiatric disorder in epilepsy. The occurrence of symptoms of depression in epileptic patients is the expression of multiple pathogenic mechanisms: the neurochemical and neurophysiologic changes that take place in limbic structures in the course of the epileptic disorder, an iatrogenic process (negative psychotropic properties of antiepileptic drugs, epilepsy surgery), a reactive process to a chronic disorder and genetic risk factors. Depression prevalence in patients with epilepsy has been estimated at between 9 and 62%. The literature remains inconclusive regarding risk factors of depressive disorders in epilepsy. Data concerning the role of demographic, genetic, iatrogenic variables, clinical characteristics of epilepsy and its treatment, comorbidity are ambiguous. Comorbid depression in epilepsy affects negatively the health-related quality of life, increases suicide risk and costs of medical care when compared to patients without depression. Selective serotonin reuptake inhibitors and selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor are first-line treatment of depression in patients with epilepsy.

Słowa kluczowe: padaczka, depresja

Key words: epilepsy, depression

Wstęp

Padaczka jest jednym z najczęstszych schorzeń neurologicznych. Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na padaczkę choruje około 50 milionów ludzi na świecie [1]. W Polsce populację chorych na padaczkę ocenia się na 400 tysięcy [2]. Chorobowość padaczki w populacji ogólnej wynosi od 2,7 do 7,1 na 1000 w krajach rozwiniętych, w krajach rozwijających się wskaźnik ten osiąga nawet 41,0 na 1000 [3,4]. Padaczka nie jest jednostką chorobową o jednolitej etiologii i patogenezie, lecz grupą heterogennych schorzeń, spowodowanych wieloma przyczynami, od zaburzeń genetycznych po nabyte uszkodzenia mózgu.

Padaczka jest schorzeniem przewlekłym i może jej towarzyszyć wiele innych chorób. Liczne doniesienia wskazują na częstsze występowanie zaburzeń psychicznych u chorych z padaczką w porównaniu z populacją ogólną. W prospektywnym, długoterminowym (średni okres obserwacji to 35 lat) badaniu populacyjnym obecność schorzeń psychiatrycznych stwierdzono u 11–23% chorujących na padaczkę od dzieciństwa w porównaniu z 7% w grupie kontrolnej [5]. Podobne wyniki przedstawili też autorzy badania populacyjnego przeprowadzonego w Kanadzie [6]. W ciągu całego życia u pacjentów z padaczką w porównaniu z populacją ogólną stwierdzono większą częstość dużej depresji (17,4% vs 10,7%), zaburzeń lękowych (22,8% vs 11,2%) i myśli samobójczych (25% vs 13,3%).

Epidemiologia

Zaburzenia afektywne są jednym z najczęstszych schorzeń psychiatrycznych towarzyszących padaczce, brak jest jednak wiarygodnych danych dotyczących zachorowalności i chorobowości. Chorobowość wśród pacjentów z padaczką ocenia się na 9% [7] do 62% [8]. Jednym z głównych czynników wpływających na tak znaczną rozbieżność wyników jest duża heterogenność grup badanych pacjentów w poszczególnych ośrodkach, wynikająca z faktu prowadzenia badań w różnych grupach wiekowych, wśród pacjentów z różną kontrolą napadów oraz z różnymi rodzajami napadów i zespołów padaczkowych. Duża rozpiętość wyników jest też konsekwencją różnic w zakresie narzędzi diagnostycznych, za pomocą których dokonywano oceny depresji. Do identyfikacji zaburzeń depresyjnych stosowano zarówno skale samooceny, najczęściej Inwentarz Depresji Becka [9], Szpitalną Skalę Lęku i Depresji [10], jak też skale wypełniane przez personel medyczny, m.in. Skalę Depresji Hamiltona [11], kwestionariuszowe metody oceny [12], ustrukturyzowane wywiady [13]. W poszczególnych skalach przyjmowano również różne wartości punktowe, powyżej których rozpoznawano depresję [8, 12, 14].

Wśród pacjentów z padaczką lekooporną depresja występuje u 22–54% chorych [9, 12]. U pacjentów z dobrze kontrolowanymi napadami padaczkowymi zaburzenia depresyjne pojawiają się rzadziej (6–13%) [13]. W pracach oceniających pacjentów z różną kontrolą napadów depresja występowała istotnie statystycznie częściej u chorych z padaczką lekooporną niż u chorych z remisją napadów padaczkowych [7, 10].

W literaturze brak jest też zgodności co do czynników ryzyka występowania zaburzeń depresyjnych w padaczce. Rola czynników demograficznych, genetycznych, jatrogennych, związanych z samą padaczką i metodami jej leczenia, chorobami towarzyszącymi, nie jest jednoznaczna. Na rozwój depresji u chorych z padaczką mają wpływ czynniki demograficzne, tj. starszy wiek [13], płeć męska [15], płeć żeńska [13], brak zatrudnienia [11, 14], bycie osobą samotną [13], dodatni wywiad rodzinny w kierunku depresji [16]. Czynniki ryzyka związane z padaczką wymieniane przez badaczy to większa częstość napadów padaczkowych [11], stwardnienie hipokampa [17], lokalizacja ogniska padaczkowego w płacie skroniowym i czołowym [18]. Większą częstość zaburzeń depresyjnych opisywano u pacjentów z padaczką płata skroniowego w porównaniu z pacjentami z młodzieńczą padaczką miokloniczną i in-

nymi zespołami idiopatycznych padaczek uogólnionych [18]. W przypadku padaczki ogniskowej zachorowalność na depresję może zależeć od umiejscowienia ogniska padaczkorodnego w płacie skroniowym w porównaniu z lokalizacją pozaskroniową [19], jednak wyniki innych prac nie potwierdzają tego związku [20].

Tradycyjnie uważano, że związek padaczki z depresją jest jednostronny i polega na zwiększonej częstości występowania zaburzeń depresyjnych u pacjentów z padaczką. Ostatnie badania populacyjne sugerują istnienie dwustronnych relacji, ponieważ występowanie zaburzeń afektywnych zwiększa ryzyko pojawienia się napadów padaczkowych od czterech do siedmiu razy. Autorzy szwedzcy stwierdzili, że nowo zdiagnozowana padaczka występuje siedmiokrotnie częściej u osób dorosłych z wywiadem depresji poprzedzającym wystąpienie napadów padaczkowych niż wśród dobranych pod względem wieku i płci osób z grupy kontrolnej, a w przypadku napadów ogniskowych depresja w wywiadzie występowała 17 razy częściej niż w grupie kontrolnej [21]. Również w kohorcie dzieci powyżej 10 r.ż. i dorosłych w Islandii depresja i próby samobójcze zwiększały ryzyko wystąpienia niesporowokowanych napadów padaczkowych i padaczki [22], podobnie zwiększone ryzyko stwierdzono też u osób starszych z depresją [23]. Powyższe dane wskazują na możliwy dwustronny związek pomiędzy padaczką a depresją lub istnienie wspólnego patomechanizmu, który ułatwia powstanie jednej choroby w przypadku wystąpienia drugiej.

Przyczyny i mechanizmy depresji w padaczcze

Kanner i wsp. [24] wiążą dużą częstość zaburzeń nastroju wśród pacjentów z padaczką z oddziaływaniem różnych czynników etiopatogenetycznych. Są to m.in.: a) zmiany neurochemiczne i neurofizjologiczne zachodzące w strukturach układu limbicznego w przebiegu padaczki, b) przyczyny jatrogenne (negatywny wpływ psychotropowy leków przeciwpadaczkowych, leczenie chirurgiczne padaczki), c) proces reaktywny na schorzenie przewlekłe oraz d) predyspozycje genetyczne. Struktury płata skroniowego istotne dla pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi to hipokamp, ciało migdałowate, kora śródwęczowa i zakręt parahipokampalny. U pacjentów z padaczką ze stwardnieniem hipokampa, która jest najczęstszą formą padaczki skroniowej, stwierdza się atrofię hipokampa, ciała migdałowatego, kory śródwęczowej i zakrętu parahipokampalnego. Wykazano związek stwardnienia hipokampa w padaczcze przyśrodkowej części płata skroniowego z większym nasileniem objawów depresyjnych w porównaniu z ogniskiem w bocznej części płata skroniowego [17]. Toczek i wsp. [25] wykazali w płacie skroniowym po stronie ogniska padaczkowego zmniejszony wychwyty [18F] FCWAY – selektywnego antagonisty receptora 5HT_{1A} – co może wskazywać na zmniejszenie liczby lub wielkości receptorów lub zmniejszenie powinowactwa do receptora, inni badacze – w hipokampie, ciele migdałowatym, przedniej części zakrętu obręczy i bocznych obszarach kory nowej po stronie ogniska [26].

Zaburzenia w zakresie neuroprzekazników (serotonina, noradrenalina, dopamina, kwas gamma-aminomasłowy, glutamina) stanowią wspólny czynnik etiopatogenetyczny dla padaczki i depresji. W zwierzęcych modelach padaczki, obejmujących dwa szczepy genetycznie podatnych na padaczkę szczurów (genetic epilepsy-prone rats,

GEPR), GEPR-3 i GEPR-9, występują wrodzone deficyty przekąźnictwa serotoniner-gicznego oraz pre- i postsynaptycznego przekąźnictwa noradrenergicznego [27].

Innym możliwym czynnikiem etiologicznym depresji u chorych z padaczką jest zjawisko tzw. „wymuszonej normalizacji” opisane po raz pierwszy przez Landolta w 1953 r. [28]. Polega ono na pojawieniu się zaburzeń zachowania, najczęściej w formie objawów psychotycznych, a niekiedy także afektywnych w trakcie poprawy zapisu elektroencefalograficznego i ustąpienia napadów padaczkowych. Objawy „wymuszonej normalizacji” łączono ze stosowaniem wielu leków przeciwpadaczkowych, m.in. etosuksymidu, lewetyracetamu, lamotryginy, topiramatu, a także obserwowano je podczas terapii stymulatorem nerwu błędnego.

Jatrogenne zaburzenia depresyjne u pacjentów z padaczką mogą być spowodowane przez:

- a) wprowadzenie leku przeciwpadaczkowego, który może wywołać obniżenie nastroju,
- b) wycofanie leku przeciwpadaczkowego o właściwościach stabilizujących,
- c) wprowadzenie leków przeciwpadaczkowych z grupy induktorów enzymów wątrobowych, a przez to zwiększenie klirensu wątrobowego i obniżenie skuteczności dotychczas stosowanych leków antydepresyjnych. Leki szczególnie obciążone ryzykiem wywołania objawów depresyjnych to barbiturany, topiramat, wigabatryna, tiagabina, lewetyracetam, zonisamid [29]. W przypadku zaburzeń depresyjnych związanych z wprowadzeniem lub podniesieniem dawki leku przeciwpadaczkowego o negatywnych właściwościach psychotropowych wskazane jest obniżenie dawki lub wycofanie tego leku. Jeśli lek przeciwpadaczkowy przyczynia się do wystąpienia depresji, ale jednocześnie poprawia kontrolę napadów padaczkowych, skuteczne jest leczenie zaburzeń depresyjnych inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny: sertralina lub paroksetyna [30]. Opisywano epizody depresji, manii czy lęku po wycofaniu leków normotymicznych (karbamazepina, kwas walproinowy). Kolejną przyczyną wystąpienia jatrogennych zaburzeń depresyjnych może być lobektomia skroniowa, stosowana w leczeniu lekoopornej padaczki [28].

Psychospołeczne czynniki związane z częstym występowaniem schorzeń psychicznych u pacjentów z padaczką to przewlekły przebieg padaczki, niski status społeczno-ekonomiczny, niskie wykształcenie, kulturowo uwarunkowany negatywny stosunek do padaczki, trudności w dostosowaniu się do konsekwencji choroby, lęk przed napadami, stygmatyzacja społeczna, częsta nadopiekuńczość ze strony rodziny, poczucie niskiej wartości, ograniczenia prawne, np. zakaz prowadzenia samochodu [31].

Obraz kliniczny

Objawy depresyjne w padaczce dzieli się w zależności od ich związku czasowego z napadami padaczkowymi, tj. zaburzenia śródnapadowe – będące kliniczną manifestacją napadu padaczkowego, przednapadowe – poprzedzające napad padaczkowy, ponapadowe – następujące po napadzie padaczkowym oraz międzynapadowe – występujące niezależnie od napadów padaczkowych [32]. Objawy depresyjne śródnapadowe jako objaw napadu częściowego prostego jest bezpośrednim efektem wyładowania padaczkowego.

Obniżenie nastroju jest drugim co do częstości (po lęku) objawem psychopatologicznym w napadach częściowych prostych. Śródnapadowe zmiany nastroju są krótkie, stereotypowe, pojawiają się bez przyczyny, mogą im towarzyszyć inne objawy napadu padaczkowego. Najczęściej jest to anhedonia, poczucie winy i myśli samobójcze. Gdy napad prosty ewoluje do napadu złożonego, pojawiają się zaburzenia świadomości. Zaburzenia przednapadowe są rzadkie, charakteryzują się dominacją dysforii i drażliwości, zapowiadają pojawienie się napadu w ciągu kilku godzin do 2 dni, z reguły mijają samoistnie tuż po napadzie [33]. Ponapadowe zaburzenia nastroju są znacznie częstsze, mogą występować u blisko połowy pacjentów po napadach ogniskowych i trwają średnio 24 godziny [34]. Objawy depresyjne i depresja międznapadowa są najczęstszymi rodzajami zaburzeń afektywnych u pacjentów z padaczką [35]. Epizody depresyjne mogą manifestować się klinicznie podobnie do każdego z zaburzeń afektywnych opisanych w klasyfikacji DSM-IV, tj. dużej depresji, dystymii, zaburzeń dwubiegunowych itd. Jednak wiele przypadków depresji międznapadowej nie spełnia kryteriów żadnego z zaburzeń afektywnych wyszczególnionych w DSM-III czy DSM-IV.

Klasyczne objawy endogennej depresji, jak poczucie winy, bezradności czy dobowe wahania nasilenia objawów, nie są częste u pacjentów z padaczką. W pracy Kanner i wsp. [36] tylko 30% pacjentów z padaczką i zaburzeniami depresyjnymi spełniało kryteria dużej depresji według DSM-IV. Pozostali pacjenci nie spełniali kryteriów żadnej z kategorii DSM-IV, ich objawy miały charakter pleomorficzny, obejmowały anhedonię (z poczuciem beznadziejności lub bez niego), zmęczenie, lęk, drażliwość, słabą tolerancję frustracji, labilność nastroju z napadami płaczu. Niektórzy pacjenci skarżyli się również na brak apetytu, zaburzenia snu, problemy z koncentracją. Dolegliwości miały charakter przewlekły, przerywany okresami wolnymi od objawów, trwającymi od jednego do kilku dni. Taki przebieg zaburzeń depresyjnych najbardziej przypomina dystymię. Dlatego też Kanner zasugerował termin „dystymiczopodobne zaburzenia padaczkowe” (ang. dysthymic-like disorders of epilepsy) [35]. Również Blumer opisał pleomorficzne zaburzenia afektywne w padaczce, charakteryzujące się ośmioma kluczowymi objawami: depresyjnymi (nastój depresyjny, brak energii, ból, bezsenność), afektywnymi (lęk, strach) oraz prawdopodobnie specyficznymi dla padaczki (napadowa drażliwość, nastrój euforyczny) i zaproponował termin „międzynapadowe zaburzenia dysforyczne” (interictal dysphoric disorder, IDD) [37]. Do rozpoznania IDD konieczne jest występowanie u pacjenta co najmniej trzech z ośmiu wyżej wymienionych objawów. W ciężkiej postaci IDD mogą wiązać się z próbami samobójczymi w trakcie nasilonego epizodu depresyjnego, cechami psychotycznymi (halucynacje, urojenia, iluzje, dziwaczne zachowania). Rozpoznanie depresji u pacjentów z padaczką jest dodatkowo utrudnione przez interpretację objawów depresyjnych, np. zaburzeń snu, zmian apetytu, spadku libido czy zaburzeń poznawczych, jako działania niepożądanego leków przeciwpadaczkowych lub konsekwencji padaczki per se.

Konsekwencje współistnienia depresji i padaczki

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że nasilenie objawów depresyjnych i depresji u pacjentów z wieloletnim przebiegiem padaczki ma większy wpływ na jakość ich

życia niż częstość napadów padaczkowych [38]. Obecność objawów depresyjnych lub depresji u pacjentów z padaczką wpływa na zwiększenie kosztów ich leczenia w porównaniu z pacjentami bez depresji [39]. Niepowodzenie w rozpoznaniu i leczeniu zaburzeń psychicznych u pacjentów z padaczką ma też inne poważne konsekwencje. Metaanalizy 11 badań wykazały, że ryzyko samobójstwa jest 5 razy wyższe u chorych z padaczką niż w populacji ogólnej i aż 25 razy wyższe w przypadku napadów częściowych złożonych wywodzących się z płata skroniowego [40].

Leczenie zaburzeń depresyjnych u chorych z padaczką

Pomimo tak częstego występowania zaburzeń depresyjnych u chorych na padaczkę są one często nie rozpoznane i nie leczone, a ewentualna terapia jest oparta na niekontrolowanych danych.

Lekarze, opiekujący się chorymi z padaczką, niechętnie rozpoczynają terapię lekami przeciwdepresyjnymi z obawy przed objawami niepożądanymi, interakcjami lekowymi, a także ich prodrgawkowym działaniem. Rosenstein i wsp. [41] na podstawie dokonanego w 1993 roku przeglądu piśmiennictwa sugerują jednak, że napady padaczkowe związane z lekami przeciwdepresyjnymi występują przede wszystkim u pacjentów z czynnikami predysponującymi, m.in. napadami padaczkowymi w wywiadzie, po wycofaniu leków sedatywnych lub alkoholu, przy jednoczesnym zażywaniu wielu leków. Dla większości leków przeciwdepresyjnych ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych wzrasta wraz z dawką i stężeniem leku w surowicy. Przy stosowaniu imipraminy w dawkach skutecznych przeciwdepresyjnie ryzyko to wynosi od 0,3% do 0,6%. Fluoksetyna, sertralina, fluoksamina, trazodon, nomifenzyna oraz inhibitory monoaminooksydazy charakteryzują się niskim ryzykiem wystąpienia napadów padaczkowych. Wyższe ryzyko napadów wiązało się ze stosowaniem klomipraminy i bupropionu. Bupropion, maprotylina i amoksapina są lekami przeciwdepresyjnymi o najsilniejszym działaniu prodrgawkowym i nie powinny być stosowane u pacjentów z padaczką. Barry i wsp. [29] podzielili leki przeciwdepresyjne na pięć grup, rozpoczynając od leków obciążonych największym ryzykiem wywołania napadów padaczkowych, przeciwwskazanych u pacjentów z padaczką, do leków stosunkowo bezpiecznych (tabela 1).

Tabela 1. Siła działania drgawkorodnego leków przeciwdepresyjnych (na podstawie Barry i wsp. [29] oraz Bazire [46] – zmodyfikowane – w kolejności od największego do najmniejszego potencjału drgawkorodnego)

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. amoksapina, klomipramina, bupropion 2. maprotylina 3. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne 4. wenlafaksyna, mirtazapina 5. fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, citalopram, escitalopram, fluoksamina, trazodon, nefazodon, moklobemid, reboksetyna, agomelatyna |
|--|

Napady padaczkowe mogą występować u pacjentów bez padaczki jako objaw zatrucia lekami przeciwdepresyjnymi w przypadku ich przedawkowania lub u osób wolno metabolizujących leki. Ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych podczas terapii

lekami przeciwdepresyjnymi zależy od następujących czynników: indywidualnego progu drgawkowego, padaczki lub drgawek gorączkowych w wywiadzie, uszkodzenia mózgu, wysokich dawek i szybkiego podnoszenia dawki, interakcji lekowych [42].

Kolejnym problemem związanym z terapią depresji u chorych z padaczką są interakcje pomiędzy lekami przeciwdepresyjnymi i przeciwpadaczkowymi. Większość leków przeciwpadaczkowych starej generacji (fenytoina, fenobarbital, prymidon i karbamazepina) to silne induktory izoenzymów cytochromu P450. Aktywując metabolizm wątrobowy, obniżają one stężenie w surowicy trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, m.in. amitryptyliny, nortryptyliny, imipraminy, desipraminy, klomipraminy i doksepiny. Barbiturany, które pomimo niekorzystnej farmakokinetyki i wielu objawów niepożądanych są podawane u stosunkowo dużej grupy chorych z padaczką, wchodzi w klinicznie istotne interakcje z lekami przeciwdepresyjnymi. Stężenie w surowicy wielu leków przeciwdepresyjnych nowej generacji, takich jak mianseryna, bupropion, nefazadon, nomifenzyna, a w mniejszym stopniu też citalopram i paroksetyna, jest również obniżane przez leki przeciwpadaczkowe stymulujące enzymy wątrobowe [43]. Podczas stosowania walproinianu, inhibitora enzymów wątrobowych, opisywano wzrost stężenia w surowicy amitryptyliny, nortryptyliny, klomipraminy i paroksetyny. Fluoksetyna, fluwoksamina i sertralina, hamując izoenzymy cytochromu P450, mogą podnosić stężenie karbamazepiny i fenytoiny w surowicy [44, 45], co wymaga dostosowania dawki leków przeciwpadaczkowych. Leki przeciwpadaczkowe nowej generacji, lewetyracetam, gabapentyna, pregabalina i wigabatryna, nie są metabolizowane w wątrobie i nie wchodzi w klinicznie istotne interakcje z innymi lekami. Podstawowe informacje dotyczące metabolizmu leków przeciwpadaczkowych i przeciwdepresyjnych oraz interakcji pomiędzy nimi zawiera tabela 2 – *na następnej stronie*.

Aktualnie brak jest randomizowanych, podwójnie ślepych badań z kontrolą placebo, oceniających skuteczność leków przeciwdepresyjnych w terapii depresji u chorych z padaczką. W próbach otwartych, niekontrolowanych wykazano skuteczność citalopramu, mirtazapiny, reboksetyny w terapii depresji u pacjentów z padaczką, nie obserwowano zwiększenia częstości napadów. Leczenie zaburzeń depresyjnych u chorych z padaczką należy rozpoczynać od inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny – sertraliny lub citalopramu – ze względu na ich niewielki potencjał do wchodzenia w interakcje z lekami przeciwpadaczkowymi. Inne leki polecane z tego powodu w terapii depresji u chorych z padaczką to escitalopram, wenlafaksyna i mirtazapina [29, 30]. Przydatne w leczeniu zaburzeń afektywnych u chorych z padaczką mogą być leki przeciwpadaczkowe o działaniu stabilizującym nastrój lub przeciwdepresyjnym (walproinian, karbamazepina, okskarbazepina, lamotrygina) [33]. Algorytmy leczenia depresji u chorych z padaczką przedstawiono w tabeli 3 – *na następnej stronie*.

Tabela 2. Leki przeciwpadaczkowe i przeciwdepresyjne jako substraty, induktory i inhibitory izoenzymów cytochromu P450

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
substrat	trójcykliczne leki przeciwdepresyjne fluoksamina	fenytoina fenobarbital	trójcykliczne leki przeciwdepresyjne citalopram fenytoina diazepam	trójcykliczne leki przeciwdepresyjne fluoksetyna paroksetyna wenlafaksyna mianseryna	trójcykliczne leki przeciwdepresyjne sertralina nefazodon reboksetyna diazepam midazolam
inhibitor	fluoksamina moklobemid	fluoksetyna fluoksamina paroksetyna** sertralina** walproinian	felbamat fluoksetyna fluoksamina moklobemid paroksetyna** fenytoina sertralina ** walproinian	fluoksetyna paroksetyna moklobemid sertralina (efekt proporcjonalny do dawki) trójcykliczne leki przeciwdepresyjne	fluoksetyna fluoksamina nefazodon citalopram** paroksetyna**
induktor	karbamazepina fenytoina fenobarbital prymidon	karbamazepina* fenytoina* fenobarbital *	karbamazepina*	karbamazepina* fenytoina* fenobarbital *	karbamazepina fenytoina fenobarbital prymidon okskarbazepina* topiramata* felbamat*

* niewielka indukcja enzymów wątrobowych. **słaba blokada enzymów wątrobowych. Zmodyfikowane wg Spina i Perruca [43] oraz Bazire [46]

Tabela 3. Zasady leczenia depresji w padaczce (na podstawie: Dudek, Siwek, Grabski [33]; zmodyfikowane)

1. Wykluczenie lub w razie ich obecności leczenie wszelakich schorzeń mogących wywoływać lub powodować nasilenie się objawów depresyjnych.
2. Ustalenie, czy objawy depresyjne mają charakter międzynapadowy, czy też wykazują związek czasowy z napadami <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku zaburzeń międzynapadowych: wprowadzenie LPD, • w przypadku zaburzeń pozostających w związku czasowym z napadem: korekta leczenia przeciwpadaczkowego.
3. Weryfikacja adekwatności i skuteczności leczenia przeciwpadaczkowego oraz jego potencjalnego – negatywnego lub pozytywnego – wpływu na objawy zaburzeń nastroju.

ciąg dalszy tabeli na następnej stronie

4. Leczenie psychofarmakologiczne (w razie nieskuteczności postępowania zawartego w punktach 1–3)
- leki przeciwdepresyjne (LPD) wprowadzane powoli, rozpoczynając od małych dawek
 - **leczenie pierwszego rzutu** (leki przeciwdepresyjne o najsłabszym działaniu prodrzawkowym lub leki przeciwpadaczkowe o działaniu przeciwdepresyjnym):
 - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny
 - moklobemid
 - lamotrygina
 - **leczenie drugiego rzutu** (leki przeciwdepresyjne o nieco większym działaniu prodrzawkowym):
 - wenlafaksyna
 - duloksetyna,
 - mirtazapina,
 - mianseryna.
 - reboksetyna,
 - trazodon
 - **LPD, których należy unikać w padaczce ze względu na istotne działanie prodrzawkowe:**
 - bupropion
 - maprotylina
 - leki trójpierścieniowe

Podsumowanie

Depresja jest najczęstszym schorzeniem psychicznym towarzyszącym padaczce. Podobnie jak w innych chorobach neurologicznych jej współistnienie wywiera negatywny wpływ na jakość życia pacjentów, dlatego wczesne rozpoznanie i leczenie jest niezwykle istotne dla poprawy opieki nad chorym. Epizody depresyjne mogą manifestować się klinicznie podobnie do każdego z zaburzeń afektywnych opisanych w klasyfikacji DSM-IV, jednak w wielu przypadkach nie spełniają kryteriów rozpoznania depresji. Pomimo częstego występowania depresji w padaczce brak jest kontrolowanych danych dotyczących leczenia farmakologicznego i innych metod terapii.

Депрессия у больных эпилепсией

Содержание

Депрессия является одним из наиболее частых психических расстройств, сопутствующих эпилепсии. Причинами депрессии у пациентов с эпилепсией считаются: нейрохимические и нейрофизиологические изменения, происходящие в структурах лимбической системы при эпилепсии; ятрогенные процессы (отрицательное влияние психотропных противоэпилептических препаратов, хирургическое лечение эпилепсии), психическая реакция на хроническое заболевание и генетическая предрасположенность. Встречаемость депрессии у пациентов с эпилепсией оценивается, по разным источникам, от 9 до 62%. В специализированной литературе отсутствует также согласие по вопросу факторов риска возникновения депрессивных расстройств при эпилепсии. Значение демографических, генетических и ятрогенных факторов, а также факторов, связанных с самой эпилепсией и методами ее лечения или сопутствующими болезнями, оценивается довольно неоднозначно. Депрессия у пациентов с эпилепсией отрицательно влияет на качество жизни больных, увеличивает риск суицида, а также расходы на лечение по сравнению с пациентами без

депрессии. Лекарствами первой линии при терапии депрессивных расстройств у пациентов с эпилепсией являются ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина.

Depression bei Patienten mit Epilepsie

Zusammenfassung

Die Depression ist eine der häufigsten psychischen Störungen, die die Epilepsie begleiten. Als die Ursache für Depression bei den Patienten mit Epilepsie werden die neurochemischen und neurophysiologischen Veränderungen betrachtet, die in den Strukturen des limbischen Systems im Verlauf der Epilepsie erscheinen; die iatrogenen Prozesse (negativer psychotroper Einfluss der Medikamente gegen Epilepsie, chirurgische Behandlung der Epilepsie), psychische Reaktion auf die chronische Erkrankung und die genetischen Neigungen. Die Häufigkeit der Depression unter den epileptischen Patienten wird sehr unterschiedlich beurteilt, von 9 bis 62%. In der Literatur zu diesem Thema gibt es auch keine Einstimmigkeit zu den Risikofaktoren der depressiven Störungen bei der Epilepsie. Die Rolle der demographischen, genetischen, iatrogenen Faktoren, der mit der Epilepsie selbst und den Methoden ihrer Behandlung verbundenen Faktoren oder der komorbiden Krankheiten, ist nicht eindeutig. Die Depression bei den Patienten mit Epilepsie beeinflusst negativ die Lebensqualität der Patienten, erhöht das Suizidrisiko und auch die Behandlungskosten im Vergleich mit den Patienten ohne Depression. Die Medikamente, die in erster Linie bei der Therapie der depressiven Störungen bei den Patienten mit Epilepsie verabreicht werden, sind die Inhibitoren der Wiederaufnahme von Serotonin und Inhibitoren der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin.

La dépression chez les patients avec l'épilepsie

Résumé

La dépression est un trouble accompagnant très souvent l'épilepsie. On trouve qu'elle est causée par : changements neurochimiques et neurophysiologiques des structures limbiques au cours de l'épilepsie, processus iatrogéniques /effet négatif des psychotropes antiépileptiques, thérapie de l'épilepsie par les opérations chirurgicales /, réaction psychique à la maladie chronique, prédispositions génétiques. La fréquence de la dépression durant l'épilepsie est estimée de 9% jusqu'à 62 %. La littérature en question n'est pas univoque quant aux facteurs du risque de la dépression au cours de l'épilepsie. Il en est de même avec les facteurs démographiques, génétiques, iatrogéniques liés avec l'épilepsie elle-même, avec ses thérapies ou les maladies qui l'accompagnent. La présence de la dépression pendant l'épilepsie influe négativement sur la qualité de vie des patients ; elle augmente le risque du suicide et les frais du traitement comparés avec le traitement de l'épilepsie sans dépression. La thérapie des troubles dépressifs des patients avec l'épilepsie base sur les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et sur les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Piśmiennictwo

1. *Epilepsy: epidemiology, aetiology and prognosis*. Geneva: World Health Organization; 2001.
2. Jędrzejczak J, Zwoliński P. *Padaczka*. W: *Choroby układu nerwowego*. Kozubski W, Liberski P. red. Warszawa: PZWL 2004. s. 442–466.
3. Reggio A, Failla G, Patti F, Nicoletti A, Grigoletto F, Meneghini F, Morgante L, Savettieri G, Di Perri R. *Prevalence of epilepsy: A door-to-door survey in the Sicilian community of Riposto*. Ital. J. Neurol. Sci. 1996; 17 (2): 147–151.
4. Osuntokun BO, Adeuja AO, Nottidge VA, Bademosi O, Olumide A, Ige O, Yaria F, Bolis CL, Schoenberg BS. *Prevalence of the epilepsies in Nigerian Africans: a community-based study*. *Epilepsia* 1987; 28 (3): 272–279.

5. Jalava M, Sillanpaa M. *Concurrent illnesses in adults with childhood-onset epilepsy: a population-based 35-year follow-up study*. *Epilepsia* 1996 ; 37: 1155–1163.
6. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. *Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis*. *Epilepsia*. 2007; 48 (12): 2336–2344.
7. Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. *The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study*. *Epilepsia* 1996; 37 (2): 148–161.
8. Lee SA, Lee SM, No YJ. *Factors contributing to depression in patients with epilepsy*. *Epilepsia* 2010; 51 (7): 1305–1308.
9. Lothe A, Didelot A, Hammers A, Costes N, Saoud M, Gilliam F, Ryvlin P. *Comorbidity between temporal lobe epilepsy: a [18F]MPPF PET study*. *Brain* 2008; 131 (10): 2765–2782
10. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, Kerr M. *The presence and clinical implications of depression in a community population of adults with epilepsy*. *Epilepsy Behav*. 2006; 8 (1): 213–219.
11. Beghi E, Roncolato M, Visonà, G. *Depression and Altered Quality of Life in Women with Epilepsy of Childbearing Age*. *Epilepsia* 2004; 45 (1): 64–70.
12. Devinsky O. *Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment*. *Epilepsy Behav*. 2003; 4 (supl. 4): S2–10.
13. Fuller-Thomson E, Brennenstuhl S. *The association between depression and epilepsy in a nationally representative sample*. *Epilepsia* 2009; 50 (5): 1051–1058.
14. Grabowska-Grzyb A, Jedrzejczak J, Nagańska E, Fiszer U. *Risk factors for depression in patients with epilepsy*. *Epilepsy Behav*. 2006; 8 (2): 411–417.
15. Altshuler LL, Devinsky O, Post RM, Theodore W. *Depression, anxiety, and temporal lobe epilepsy. Laterality of focus and symptoms*. *Arch. Neurol.* 1990; 47 (3): 284–288.
16. Bragatti JA, Torresa CM, Assmanna JB. *Left-sided EEG focus and positive psychiatric family history are independent risk factors for affective disorders in temporal lobe epilepsy*. *Epilepsy Res*. 2009; 87: 169–176 .
17. Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, Elger CE. *Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis*. *Epilepsy Res*. 2000; 39 (2): 121–125.
18. Perrini GI, Tosin C, Carraro C. *Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996; 61: 601–605.
19. Sanchez-Gistau V, Pintor L, Sugranyes G. *Prevalence of interictal psychiatric disorders in patients with refractory temporal and extratemporal lobe epilepsy in Spain. A comparative study*. *Epilepsia* 2010; 51 (7): 1309–1313.
20. Swinkels WAM, Kuyk J, De Graaf EH, Van Dyck R, Spinhoven PH. *Prevalence of psychopathology in Dutch epilepsy patients: a comparative study*. *Epilepsy Behav*. 2001; 2: 441–447.
21. Forsgren L, Nystrom L. *An incident case referent study of epileptic seizures in adults*. *Epilepsy Res*. 1990; 6: 66–81.
22. Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. *Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures*. *Ann. Neurol.* 2006; 59 (1): 35–41.
23. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. *Major depression is a risk factor for seizures in older adults*. *Ann. Neurol.* 2000; 47 (2): 246–249.
24. Kanner AM, Nieto JC. *Depressive disorders in epilepsy*. *Neurology* 1999; 53 (5 supl. 2): S26–32.
25. Toczek MT, Carson RE, Lang L, Ma Y i in. *PET imaging of 5-HT1A receptor binding patients with temporal lobe epilepsy*. *Neurology* 2003; 60: 749–756.
26. Savic I, Lindström P, Gulyás B, Halldin C, Andrée B, Farde L. *Limbic reductions of 5-HT1A receptor binding in human temporal lobe epilepsy*. *Neurology* 2004; 62: 1343–1351.

27. Ryu JR, Jobe PC, Milbrandt JC i in. *Morphological deficits in noradrenergic neurons in GEPR-9s stem from abnormalities in both the locus coeruleus and its target tissues*. Exp. Neurol. 1999; 156: 84–91.
28. Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Sander JW, Kanner AM. *Forced normalization at the interface between epilepsy and psychiatry*. Epilepsy Behav. 2002; 3 (4): 303–308.
29. Barry JJ, Lembke A, Gisbert P, Gilliam F. *Affective disorders in epilepsy*. W: Ettinger AB, Kanner AM. red. *Psychiatric issues in epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment, 2nd edition*. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. s. 203–247.
30. Kanner AM, Balabanov A. *Depression and epilepsy: How closely related are they?* Neurology 2002; 58: S27–S39.
31. Torta R, Keller R. *Behavioral, psychotic, and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications*. Epilepsia 1999; 40 (supl. 10): S2–S20.
32. Kanner AM. *Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms and treatment*. Biol. Psychiatry 2003; 54: 388–398.
33. Dudek D, Siwek M, Grabski B. *Zaburzenia psychiczne w padaczce*. W: *Zaburzenia psychiczne w neurologii*. Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne; 2009. s. 35–46.
34. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. *Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy*. Neurology 2004; 62 (5): 708–713.
35. Kanner AM, Palac S. *Depression in Epilepsy: a common but often unrecognized comorbid malady*. Epilepsy Behav. 2000; 1 (1): 37–51.
36. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. *The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe?* Epilepsy Behav. 2000; 1 (2): 100–105.
37. Blumer D, Montouris G, Hermann B. *Psychiatric morbidity in seizure patients on a neurodiagnostic monitoring unit*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 1995; 7 (4): 445–456.
38. Cramer JA, Blum D, Reed M, Fanning K, Epilepsy Impact Project Group. *The influence of comorbid depression on seizure severity*. Epilepsia 2003; 44 (12): 1578–1584.
39. Cramer JA, Blum D, Fanning K, Reed M. *The impact of comorbid depression on health resource utilization in a community sample of people with epilepsy*. Epilepsy Behav. 2004; 5: 337–42.
40. Harris EC, Barraclough B. *Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis*. Br. J. Psychiatry 1997; 170: 205–228.
41. Rosenstein DL, Nelson JC, Jacobs SC. *Seizures associated with antidepressants: a review*. J. Clin. Psychiatry 1993; 54 (8): 289–299.
42. Pisani F, Oteri G, Costa C i in. *Effects of psychotropic drugs on seizure threshold*. Drug Saf. 2002; 25 (2): 91–110.
43. Spina E, Perucca E. *Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs*. Epilepsia 2002; 43 (supl 2): 37–44.
44. Woron J, Siwek M. *Interakcje leków normotymicznych – Cz.I: karbamazepina i okskarbazepina*. Med. Prakt. Psychiatr. 2010 (1): 73–77.
45. Woron J, Siwek M. *Interakcje leków normotymicznych – Cz.II: walproiniany i lamotrygina*. Med. Prakt. Psychiatr. 2010 (2): 69–71.
46. Bazire S. *Psychotropic drug directory 2010*. Aberdeen: Healthcomm UK Ltd; 2010.

Adres: Magdalena Bosak
Katedra i Klinika Neurologii UJ CM
31-503 Kraków, ul. Botaniczna 3

Otrzymano: 5.03.2012
Zrecenzowano: 4.05.2012
Otrzymano po poprawie: 24.05.2012
Przyjęto do druku: 31.08.2012
Adiustacja: A. K.