

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН и Минздравсоцразвития России
Российская Противозпилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2010 Том 2 №2



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +74999409938; e-mail: info@irbis-1.ru
Copyright © 2009 Издательство ИРБИС

ПРЕГАБАЛИН И АЛПРАЗОЛАМ В ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ТРЕВОЖНОГО РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ С ПАРЦИАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Киссин М.Я., Бондаренко И.И.

*Кафедра психиатрии и наркологии с курсами общей и медицинской психологии
и психосоматической медицины с основами психотерапии Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, городской эпилептологический центр*

У больных эпилепсией в клинической картине часто наблюдаются тревожные нарушения, что необходимо учитывать при выборе терапии. Целью настоящего исследования являлась оценка терапевтической эффективности и побочных явлений у больных эпилепсией, получающих в качестве дополнительной терапии прегабалин (ПГБ) 300 мг в сутки (20 пациентов), алпразолам (АЛП) 1,5 мг в сутки (20 пациентов) и плацебо (П) (18 пациентов). В процессе исследования оценивалась частота припадков, степень выраженности тревожной симптоматики и побочных эффектов в каждой группе. Длительность исследования составила 50 дней. ПГБ продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при терапии фармако-резистентных случаев эпилепсии, коморбидной с психическими нарушениями, в особенности при сочетании эпилепсии с генерализованными тревожными расстройствами. ПГБ является более безопасным препаратом по сравнению с АЛП, поскольку привыкание к нему не развивается. ПГБ рекомендуется при длительной терапии тревожных расстройств при эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, генерализованное тревожное расстройство, антиэпилептические препараты, бензодиазепиновые транквилизаторы, прегабалин.

Эпилепсия относится к числу наиболее распространенных нервно-психических заболеваний. Заболеваемость эпилепсией составляет 50-70 на 100 тыс. человек, распространенность – 5-10 на тыс. (0,5-1,0%), у 20-30% больных заболевание является пожизненным [5, 7].

Фармакотерапия антиэпилептическими препара-

тами (АЭП) парциальных форм эпилепсии остается важной проблемой практической эпилептологии. По данным Санкт-Петербургского городского эпилептологического центра (ГЭЦ) за 2009 год, около 80% больных страдают симптоматическими локально обусловленными формами эпилепсии, причем у 25% пациентов положительного ответа на проводимую антиэпилептическую терапию нет. В зарубежных публикациях отмечается, что у 20-30% больных эпилепсией терапия недостаточно эффективна [11, 18].

Как известно, начиная с МКБ-9, «психические расстройства при эпилепсии» исчезли из класса V «Классификации психических и поведенческих расстройств», так как, по мнению авторов современных классификаций, эпилепсия лишь случайно сочетается с психическими и поведенческими расстройствами, поэтому в настоящее время ее диагностика основывается исключительно на рубрике G 40 из класса VI «Болезни нервной системы» [7].

На протяжении последних лет в структуре психической заболеваемости отмечается рост форм эпилепсии с непсихотическими аффективными расстройствами, снижение удельного веса эпилептических психозов, что отражает очевидный патоморфоз клинических проявлений болезни. В наибольшей степени увеличилось количество больных эпилепсией с пограничными тревожными и аффективными расстройствами (с 11% до 66%) [6, 8]. В отдельных работах отмечается неуклонная тенденция к росту доли больных эпилепсией с непсихотическими аффективными расстройствами [4, 22]. Следует отметить, что среди больных эпилепсией преобладают лица с атипичными депрессиями, в том числе с наличием в структуре психопатологических нарушений тревожной симптоматики [2].

Многим больным эпилепсией с целью коррекции аффективных, в том числе тревожных нарушений дополнительно к имеющейся противозлепти-

ческой терапии требуется назначать антидепрессанты и транквилизаторы. Ввод в схему терапии еще одного препарата увеличивает риск развития лекарственных взаимодействий, что необходимо учитывать при подборе терапии. Длительное применение бензодиазепиновых транквилизаторов (БТ), в том числе альпразолама (АЛП), нередко вызывает привыкание, лекарственную зависимость и развитие синдрома отмены, в том числе учащение припадков и усиление тревожной симптоматики, что в последующем ухудшает качество жизни и снижает комплаентность больных. Кроме этого, БТ усиливают действие на центральную нервную систему совместно применяемых препаратов, в том числе противосудорожных. У больных эпилепсией при использовании такой схемы лечения нередко возникают сонливость, замедление психических и двигательных реакций, головокружение, шаткость походки, снижение концентрации внимания. Длительное применение БТ может спровоцировать развитие таких парадоксальных реакций, как агрессивность, возбуждение, раздражительность, тревожность и галлюцинации, что нередко требует назначения антипсихотических препаратов.

Несмотря на то, что «золотым стандартом» лечения парциальной эпилепсии является монотерапия, не во всех случаях удается достичь контроля над приступами, даже с использованием максимально разрешенных доз базовых препаратов [17]. Поэтому часто приходится сталкиваться с проблемой выбора дополнительного АЭП. В качестве препаратов первого выбора при парциальной эпилепсии традиционно назначаются карбамазепины или вальпроаты. Общеизвестно, что карбамазепины и вальпроаты обладают высоким потенциалом возникновения лекарственных взаимодействий, что приходится учитывать при выборе дополнительного АЭП. Новейший антиконвульсант прегабалин (ПГБ) не метаболизируется в печени и не связывается с белками плазмы. У него также не отмечено индуцирующего или ингибирующего действия на ферменты печени, что представляется важным при решении вопроса о назначении дополнительного АЭП. Проведенные исследования доказали отсутствие фармакокинетических взаимодействий

ПГБ с карбамазепином, вальпроатами, амтретрином и феноитоном [13]. Эффективность ПГБ в качестве дополнительной терапии у пациентов, страдающих рефрактерной парциальной эпилепсией, была подтверждена зарубежными [9,10,12,15,16,19] и отечественными исследователями [1,3]. В ряде работ показана целесообразность применения ПГБ у больных эпилепсией с тревожными расстройствами [14,20,21].

На базе ГЭЦ г. Санкт-Петербурга проводилось комплексное исследование эффективности и безопасности ПГБ у больных с парциальной формой эпилепсии с частыми приступами и тревожными расстройствами.

Задачами исследования являлись: оценка влияния ПГБ в дозе 300 мг в сутки и АЛП 1,5 мг в сутки в качестве дополнительной терапии на частоту припадков и на степень выраженности тревожной симптоматики у больных с парциальной эпилепсией с полиморфными приступами по сравнению с плацебо (П), а также анализ переносимости и безопасности вышеуказанной комбинированной терапии. В настоящее исследование включались больные эпилепсией с генерализованным тревожным расстройством с недостаточным контролем припадков (показатель редукции 60%).

Все пациенты получали антиэпилептическую терапию в режиме монотерапии. В исследование не включались пациенты, принимающие более одного АЭП, нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты, больные с прогрессирующими заболеваниями нервной системы, пациенты, употребляющие наркотические препараты или алкоголь, пациенты, не соблюдающие режим терапии, а также беременные и кормящие женщины.

Полученные данные подверглись статистической обработке и дальнейшему анализу. Для анализа данных использовался пакет прикладных программ STATISTICA® version 6.0 фирмы StatSoft, Inc. (США).

В таблице 1 приведена характеристика исследуемых групп пациентов. Больные группы №1 получали АЭП в сочетании с ПГБ 300 мг в сутки, пациенты группы №2 – АЭП в комбинации с АЛП 1,5 мг в сутки и больные группы №3 – АЭП и П.

Больные эпилепсией	Группа №1 АЭП+ПГБ 300 мг в сутки	Группа №2 АЭП+АЛП 1,5 мг в сутки	Группа №3 АЭП+П
Количество больных	23 (10 мужчин – 43,5%, 13 женщин – 56,5%)	24 (12 мужчин – 50%, 12 женщин – 50%)	21 (11 мужчин – 52,4%, 10 женщин – 47,6%)
Средняя частота припадков в месяц	2,31±1,36 (min – 1, max – 5)	2,16±1,13 (min – 1, max – 4)	2,09±1,04 (min – 1, max – 5)
Возраст (лет)	36,43±6,39 (min – 24, max – 46)	35,92±6,18 (min – 25, max – 47)	34,29±5,64 (min – 24, max – 43)
Длительность заболевания (лет)	3,78±1,65 (min – 2, max – 8)	3,42±1,91 (min – 1, max – 8)	4,09±1,71 (min – 3, max – 10)
Средний балл ШТГ	29,25±4,14 (min – 20, max – 35)	28,70±5,04 (min – 20, max – 37)	28,45±4,19 (min – 20, max – 33)

Таблица 1. Характеристика изучаемой выборки больных эпилепсией.

Таким образом, все исследуемые группы были сопоставимы по всем рассмотренным характеристикам: средней частоте припадков в месяц, возрасту, длительности заболевания и среднему баллу по Шкале для оценки тревоги Гамильтона (ШТГ), что позволяет считать их статистически однородными.

На рисунке 1 представлена фармакотерапия больных эпилепсией в изучаемых группах.

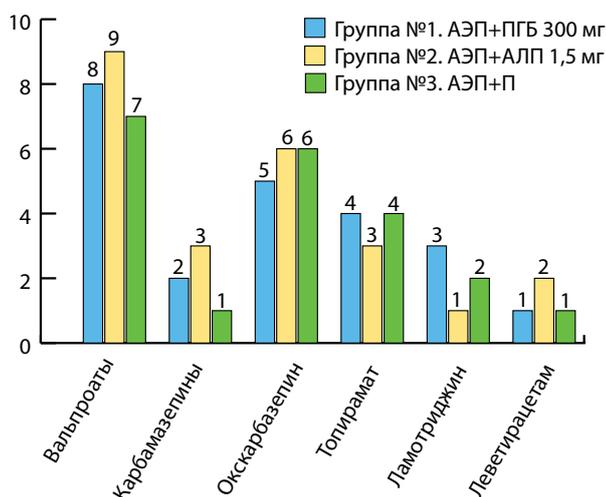


Рисунок 1. Фармакотерапия АЭП в исследуемых группах.

Как видно из рисунка 1, исследуемые группы больных эпилепсией по получаемым препаратам статистически значимо не различались, и, таким образом, оказались сопоставимыми.

Исследование длилось 50 дней. При включении в исследование (0 день) у всех пациентов проводилась клиническая оценка частоты эпилептических приступов и оценка выраженности тревожной симптоматики по ШТГ. В дальнейшем частота приступов оценивалась в конце каждой недели исследования (на

7-й день, на 14-й день, 21-й день, на 28-й день, на 35-й день, 42-й день, на 49-й день). Степень выраженности тревожной симптоматики также оценивалась при завершении исследования на 49-й день.

Приведем схему титрования ПГБ у пациентов первой группы: на первой неделе пациенты получали 75 мг ПГБ в сутки вечером, на второй – 150 (в 2 приема), на третьей – 225 (в 2 приема), а начиная с четвертой недели и до завершения исследования – 300 мг ПГБ в сутки (в 2 приема).

АЛП пациентам второй группы назначался следующим образом: на первой неделе 0,5 мг вечером, на второй и третьей неделе 1 мг в сутки (в 2 приема), начиная с четвертой недели и до завершения исследования – 1,5 мг в сутки (в 2 приема).

Пациенты третьей группы получали П с той же кратностью приема, что и в предыдущих двух группах.

В процессе исследования из группы №1 выбыло 3 больных: 2 отказались от приема ПГБ ввиду высокой стоимости терапии и 1 пациент (4,3%) был исключен в связи с развитием сонливости и головокружения. Исследование завершило 20 пациентов из группы №1.

Из группы №2 было исключено 4 больных (3 самовольно повысили дозу АЛП, 1 пациент начал принимать вместо АЛП диазепам 10 мг в сутки). Исследование завершило 20 пациентов из группы №2.

3 пациента выбыло из группы №3: два пациента – по собственному желанию, в связи с отсутствием необходимого противотревожного эффекта от приема плацебо и просьбой назначить другой препарат. Еще один пациент был исключен исследователем ввиду ухудшения состояния – нарастания тревожной симптоматики, нарушения социального функционирования. Исследование в группе №3 завершило 18 пациентов.

В таблице 2 представлены результаты исследования больных группы №1.

День исследования	0	7	14	21	28	35	42	49
Средняя частота приступов	2,31±1,36 (min – 1, max – 5)	2,25±1,29 (min – 1, max – 5)	2,15±1,14 (min – 1, max – 4)	1,95±0,89 (min – 1, max – 3)	1,70±0,98 (min – 0, max – 3)	1,55±1,05 (min – 0, max – 3)	1,45±1,15 (min – 0, max – 3)	1,40±1,23 (min – 0, max – 3)
Степень редукции приступов (%)	0	2,6	6,9	15,6	26,4	32,9	37,2	39,4
Статистические показатели	-	t=1,83; d.f.=19; p=0,0828	t=2,52; d.f.=19; p=0,0210	t=2,93; d.f.=19; p=0,0086	t=3,25; d.f.=19; p=0,0042	t=3,62; d.f.=19; p=0,0018	t=3,85; d.f.=19; p=0,0011	t=4,05; d.f.=19; p=0,0007

Таблица 2. Результаты исследования: группа №1.

Как следует из таблицы 2, начиная с 14 дня лечения ПГБ частота припадков статистически значимо снижалась ($p < 0,05$), с 21 дня – $p < 0,01$; с 28 дня – $p < 0,005$, и с 49 дня – $p < 0,001$ по сравнению с исходной. У 7 пациентов (35%) было достигнуто 100% прекращение припадков.

Результаты исследования в группе больных эпилепсией, получающих в качестве дополнительной терапии АЛП, выглядят следующим образом (таблица 3).

День исследования	0	7	14	21	28	35	42	49
Средняя частота приступов	2,16±1,13 (min – 1, max – 4)	2,10±0,85 (min – 1, max – 4)	1,85±0,75 (min – 1, max – 3)	1,55±0,76 (min – 1, max – 3)	1,45±1,05 (min – 0, max – 3)	1,55±0,83 (min – 0, max – 3)	1,50±0,76 (min – 0, max – 3)	1,60±1,06 (min – 0, max – 3)
Степень редукции приступов (%)	0	2,8	14,4	28,2	32,9	28,2	30,6	25,9
Статистические показатели	-	t=0,81; d.f.=19; p=0,4283	t=2,33; d.f.=19; p=0,0308	t=2,44; d.f.=19; p=0,0248	t=2,34; d.f.=19; p=0,0302	t=2,13; d.f.=19; p=0,0464	t=2,12; d.f.=19; p=0,0467	t=2,37; d.f.=19; p=0,0285

Таблица 3. Результаты исследования: группа №2.

Начиная с 7 дня терапии АЛП в сочетании с АЭП частота припадков несколько снизилась ($p < 0,05$). У 4 пациентов (20%) было достигнуто 100% прекращение припадков. Следует отметить, что с течением времени степень редукции припадков у больных эпилепсией прогрессивно не нарастала, в отличие от пациентов группы №1.

Результаты исследования в группе №3 выглядят следующим образом: средняя частота приступов на 0 день составила 2,09±1,04 (min – 1; max – 5); средняя частота приступов на 49 день: 1,94±0,84 (min – 1; max – 4) и степень редукции приступов на 49 день 7,2%; $t=1,76$; d.f.=17; $p=0,0962$. В группе №3 за период проведения исследования значимой редукции частоты припадков по сравнению с группами №1 и №2 не зарегистрировано. Ремиссии припадков не было достигнуто ни у одного пациента.

Таким образом, не выявлено статистически значимых различий по степени редукции припадков к концу исследования между группой №1 и группой №2. Отмечено снижение противопароксизмальной активности АЛП после 1 месяца применения. Возможно, это связано с привыканием, чего не наблюдается у больных, получающих ПГБ.

На рисунке 2 обобщены данные по оценке степени редукции приступов у больных эпилепсией в изучаемых группах.

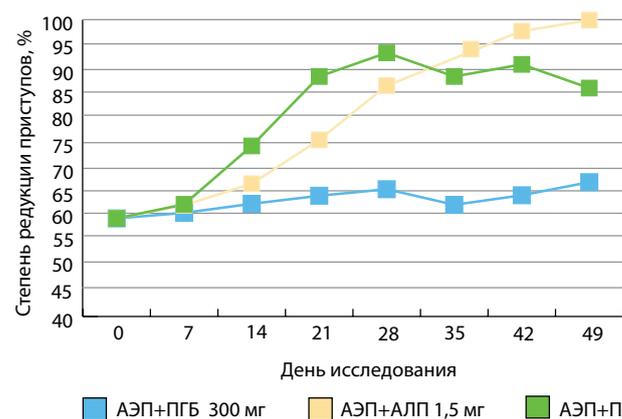


Рисунок 2. Оценка степени редукции приступов (0-49 день).

Обратимся к таблице 4. К концу первого месяца терапии ПГБ 300 мг в сутки и АЛП 1,5 мг в сутки продемонстрировали выраженный противотревожный эффект, причем АЛП превосходил ПГБ ($t=6,13$; d.f.=19; $p < 0,001$). К концу исследования оба препарата показали одинаковую противотревожную активность ($t=1,23$; d.f.=19; $p=0,23$).

День исследования	0	28	49
Средний балл ШТГ	29,25±4,14 (min – 20, max – 35)	17,81±2,28 (min – 10, max – 20)	11,32±3,35 (min – 6, max – 17)
Степень редукции тревожной симптоматики (%)	0	39,1	61,4
Статистические показатели	-	t=12,58; d.f.=19; p<0,001	t=23,64; d.f.=19; p<0,001

Таблица 4. Результаты исследования: группа №1.

Таблица 4 демонстрирует статистически значимую редукцию степени выраженности тревожной симптоматики у больных эпилепсией, получающих в каче-

стве дополнительной терапии ПГБ 300 мг в сутки.

В таблице 5 показаны результаты лечения больных эпилепсией АЛП 1,5 мг в сутки.

День исследования	0	28	49
Средний балл ШТГ	28,70±5,04 (min – 20, max – 37)	12,40±3,02 (min – 10, max – 20)	10,15±2,54 (min – 6, max – 16)
Степень редукции тревожной симптоматики (%)	0	56,8	64,6
Статистические показатели	-	t=13,47; d.f.=19; p<0,001	t=14,28; d.f.=19; p<0,001

Таблица 5. Результаты исследования: группа №2.

Таким образом, и ПГБ 300 мг в сутки, и АЛП 1,5 мг в сутки способствуют уменьшению степени выраженности тревожной симптоматики, однако у АЛП это действие развивается раньше, что графически отображено на рисунке 3.

Как видно из рисунка 4, среди побочных эффектов у 2 пациентов (10,0%) отмечалась сонливость и еще у 2 больных (10,0%) – утомляемость. В единичных случаях выявлялись тошнота (1 больной, 5,0%) и головокружение (1 больной, 5,0%).

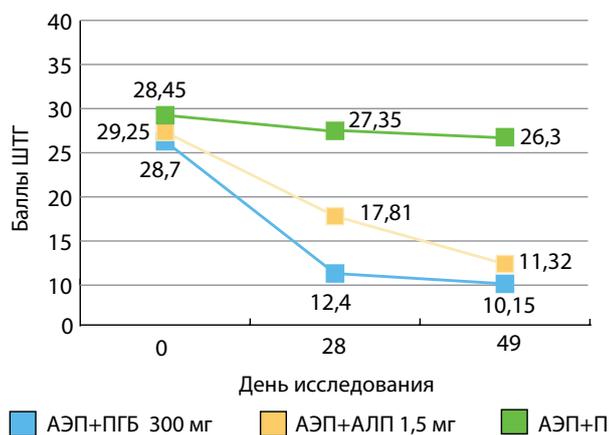


Рисунок 3. Оценка степени редукции тревожной симптоматики у больных эпилепсией (средний балл ШТГ).

Транзиторные побочные эффекты легкой и умеренной степени выраженности, не требующие отмены лечения, выявились у 6 пациентов (30,0%), получающих ПГБ 300 мг в сутки, отсутствие побочных эффектов отмечено у 14 больных (70,0%).

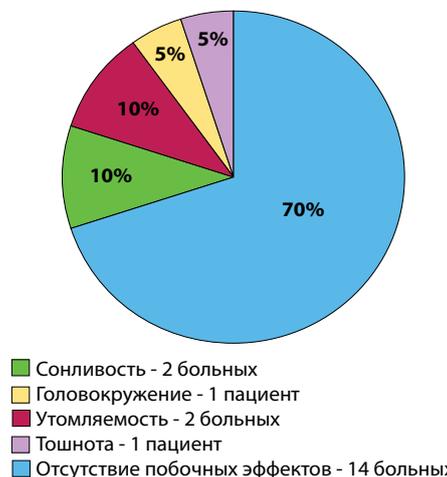


Рисунок 4. Переносимость ПГБ 300 мг в сутки (n=20).

Рассмотрим группу больных эпилепсией, получающих дополнительно АЛП (рисунок 5). Транзиторные побочные эффекты легкой и умеренной степени выраженности, не требующие отмены лечения, выявились у 8 пациентов (40,0%), отсутствие побочных эффектов отмечено у 12 больных (60,0%).



Рисунок 5. Переносимость АЛП 1,5 мг в сутки (n=20).

У пациентов, получающих плацебо, также отмечались транзиторные побочные эффекты легкой степени выраженности (3 пациента, 16,8%), не требующие отмены лечения (рисунок 6). У 15 больных (83,2%) побочных эффектов не выявлено.

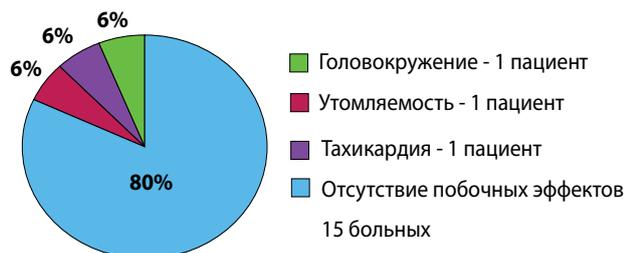


Рисунок 6. Переносимость П (n=18).

В качестве примеров значимости своевременной терапии сопутствующих тревожных нарушений приведем следующие клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение №1

Больная А., 1974 г.р. Обратилась с жалобами на генерализованные судорожные припадки с потерей сознания до нескольких раз в месяц и приступы сильного страха смерти до нескольких раз в неделю. Жаловалась на постоянное чувство внутренней дрожи, тревогу, сердцебиения, трудности засыпания и боязнь не справиться с повседневной работой. Чувствует себя напряженной, беспокойной, не может расслабиться. Испытывает трудности концентрации внимания, сухость во рту, страх неправильно дать сдачу покупателям, опасается развития припадка на работе. Болеет с 2001 г. В 1999 г. перенесла клещевой менингоэнцефалит. Лечение: топирамат 200 мг в сутки (в 2 приема). С 2003 года на инвалидности. На электроэнцефалограмме в фоновой записи и при нагрузках спонтанно регистрируется пароксизмальная активность в правой височной области.

Диагноз: Симптоматическая эпилепсия с частыми полиморфными приступами, генерализованное тревожное расстройство.

К схеме лечения добавлен ПГБ 300 мг в сутки, на фоне приема которого генерализованных судорожных приступов нет уже 5 месяцев, а парциальные отмечаются до 1-2 раза в несколько месяцев перед менструацией. Побочные явления отсутствуют. К концу исследования отмечалось уменьшение тревожной симптоматики, больная чувствует себя увереннее, устроилась на работу в цветочный магазин. Пациентка довольна результатами лечения и продолжает терапию топираматом 200 мг в сутки и ПГБ 300 мг в сутки.

Клиническое наблюдение №2

Больной В., 1964 г.р. Жалуетесь на простые парциальные моторные припадки до нескольких раз в течение дня, часто сериями. Припадок начинается со сведения кисти правой руки, затем судорога поднимается вверх по руке, доходит до правой стороны шеи и челюсти, сознание не утрачивается. В этот момент ощущает страх потери контроля над своими действиями. Пациента беспокоит постоянное чувство внутреннего напряжения, тревога, внутренняя дрожь и страх повторения припадков, особенно в присутствии сослуживцев. Работает менеджером. Болен с 2002 года. В 2001 году перенес ушиб головного мозга тяжелой степени со сдавлением острой субдуральной контузионной очага в левой лобной доле головного мозга. Была выполнена костно-пластическая трепанация черепа в левой лобно-височной области с удалением острой субдуральной гематомы. Получает окскарбазепин 1500 мг в сутки (в 3 приема). На электроэнцефалограмме выявлен очаг патологической активности локально в левой височной области.

Диагноз: Симптоматическая эпилепсия травматической этиологии с частыми простыми парциальными моторными приступами, генерализованное тревожное расстройство.

К схеме лечения добавлен ПГБ 300 мг в сутки, на фоне приема которого парциальные приступы развиваются до 1-3 раз в месяц, серийные приступы отсутствуют. Во время титрования ПГБ отмечалась незначительной степени выраженности утренняя сонливость, носящая транзиторный характер, которая при стабилизации дозы самостоятельно редуцировалась. Отмечено значительное уменьшение тревожной симптоматики, больной чувствует себя увереннее, продолжает работать по специальности. Рекомендовано продолжить лечение окскарбазепином 1500 мг в сутки и ПГБ 300 мг в сутки.

Клиническое наблюдение №3

Больная Ф., 1937 г.р. Обратилась с жалобами на генерализованные судорожные припадки с потерей сознания до нескольких раз в месяц, на страх смерти

во время приступа (боялась повторного инсульта), приступ начинается со страха смерти. Жаловалась на постоянное чувство «внутреннего трепыхания», трудности засыпания и боязнь выходить на улицу. Чувствует себя напряженной, беспокойной, «вот-вот внутри что-то оборвется», «постоянный страх в животе». Жалуется на неуверенность, снижение памяти, все перепроверяет и переспрашивает. Бойтса оставаться одна («кто поможет, если будет плохо?»). В анамнезе дистрофия. Больна с 1998 г. В 1997 г. перенесла инсульт. Лечение: леветирацетам 1000 мг в сутки (в 2 приема). На электроэнцефалограмме выявляются диффузные изменения биоэлектрической активности, распространенная ирритация коры и срединных структур на дизэнцефальном уровне.

Диагноз: Симптоматическая эпилепсия с частыми генерализованными судорожными приступами, генерализованное тревожное расстройство, астено-ипохондрический синдром.

К схеме лечения добавлен ПГБ 300 мг в сутки, на фоне приема которого приступов нет 5 месяцев. У пациентки уменьшилась выраженность тревожной симптоматики, уменьшились явления страха, больная стала лучше засыпать. Пациентка удовлетворена результатами лечения и продолжает терапию леветирацетамом 1000 мг утром и ПГБ 300 мг в сутки.

Заключение

1. ПГБ 300 мг в сутки и АЛП 1,5 мг в сутки оказались более эффективными при купировании припадков, чем П. Выявлено статистически значимое снижение частоты приступов к концу первой недели терапии АЛП и к концу второй недели терапии ПГБ ($p < 0,05$); к концу исследования этот показатель повысился в группе пациентов, получающих ПГБ ($p < 0,001$).
2. Противопароксизмальный эффект у АЛП развивался быстрее, чем у ПГБ, однако к концу первого месяца терапии эффективность АЛП стала

снижаться, возможно, это связано с ростом толерантности и развитием привыкания. В группе пациентов, получающих ПГБ, вышеописанные явления не наблюдались. Анализ карт выбывших из исследования больных показал высокую вероятность формирования привыкания к АЛП.

3. Ремиссия припадков чаще наблюдалась у пациентов, получающих в качестве дополнительного препарата ПГБ (35%), чем у больных, принимавших АЛП (20%) в указанных дозах.
4. Выявлено значимое снижение ($p < 0,001$) выраженности тревожной симптоматики к концу исследования у пациентов, получающих в качестве дополнительной терапии АЛП и ПГБ, однако симптомы тревоги продолжали сохраняться, что у некоторых пациентов потребовало дополнительных терапевтических мероприятий. К концу первого месяца терапии ПГБ 300 мг в сутки и АЛП 1,5 мг в сутки у больных отмечался выраженный противотревожный эффект, причем АЛП превосходил ПГБ ($p < 0,001$), однако к концу исследования оба препарата показали одинаковую противотревожную активность ($p = 0,23$).
5. Переносимость ПГБ и АЛП в указанных дозах оказалась хорошей: побочные эффекты имели место в небольшом проценте наблюдений, были незначительно выражены и носили транзиторный характер, что не потребовало отмены лечения.

Таким образом, ПГБ в данном исследовании продемонстрировал свою высокую эффективность и безопасность при терапии фармакорезистентных случаев эпилепсии, коморбидных с психическими нарушениями, в особенности при сочетании эпилепсии с генерализованными тревожными расстройствами. ПГБ является более безопасным препаратом по сравнению с АЛП, поскольку привыкание к нему не развивается. Поэтому ПГБ может использоваться при длительной терапии тревожных расстройств при эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко И.И. Опыт использования антиконвульсанта прегабалина в качестве вспомогательного средства у больных с парциальной формой эпилепсии с полиморфными приступами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 10. – С. 73-74.
2. Бондаренко И.И. Типология, патоморфоз и терапия непсихотических аффективных расстройств у больных эпилепсией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18. – СПб, 2009. – 24 с.
3. Бурд С.Г., Крикова Е.В., Бадалян О.Л., Чуканова А.С., Авакян Г.Г. Прегабалин в политерапии парциальной эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 7. – С. 96-98.
4. Калинин В.В., Железнова Е.В. Противосудорожные и психотропные свойства антиэпилептических препаратов при лечении больных эпилепсией. – М.: АртИнфо Паблшинг, 2008. – 29 с.
5. Карлов В.А. Эпилепсия / В.А. Карлов. М.: Медицина, 1990. 336 с.
6. Киссин М.Я. Структура и динамика непсихотических психических расстройств у больных эпилепсией Санкт-Петербурга: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.18. – СПб, 2007. – 42 с.
7. Киссин М.Я. Клиническая эпилептология / М.Я. Киссин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 256 с.
8. Эпилепсия. Изменения личности. Лечение / С.А. Громов, М.Я. Киссин, О.Н. Якунина и др. – СПб.: ИИЦ «Балтика», 2006. – 320 с.
9. Arroyo S., Anhut H., Kugler A.R. et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, a double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45: 1: 20-27.
10. Beydoun A., Nasreddine W., Atweh S. Efficacy and tolerability of pregabalin in partial epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 7: 1013-1024.
11. Brodie M. Do we need any antiepileptic drugs? *Epilepsy Res* 2001; 45: 3-6.
12. Brodie M. Pregabalin as adjunctive therapy for partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45: Suppl. 6: 19-27.
13. Brodie M.J., Wilson E.A., Wesche D.L. et al. Pregabalin drug interaction studies: lack of effect on the pharmacokinetics of

- carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, and valproate in patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 1407-13.
14. Feltner D.E., Crockatt J.G., Dubovsky S.J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 240-249.
 - French J.A., Kugler A.R., Robbins J.L. et al. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003; 60: 10: 1631-1637.
 15. Gil-Nagel Rein A., Gomez-Alonso J. Clinical experiences with pregabalin in the treatment of focal epilepsies. *Rev Neurol* 2005; 40: 10: 609-613.
 16. Kraemer G. The limitations of antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia* 1997; 38: Suppl. 5: 9-13.
 17. Kwan P., Brodie M. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-319.
 18. Lozsadi D., Hemming K., Marson A.G. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD005612.
 19. Pande A.C., Feltner D.E., Jefferson J.W. et al. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 141-149.
 20. Pohl R.B., Feltner D.E., Fieve R.R. et al. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 141-149.
 21. Torta R., Keller R. Behavioral, psychotic and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 10): S2-S20.

PREGABALIN AND ALPRAZOLAM IN TREATMENT OF GENERALIZED ANXIETY DISORDER IN PATIENTS WITH PARTIAL EPILEPSY

Kissin M.Ya., Bondarenko I.I.

I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University, Department of Psychiatry, St. Petersburg Epilepsy Centre, Russia

Hence anxiety disorders are frequently observed in the clinical picture of epilepsy these must be considered when choosing adequate therapy. Purpose of this study was evaluation therapeutic efficacy and adverse effects in people with epilepsy treated with pregabalin (PGB) 300 mg per day (20 patients), alprazolam (ALP) 1,5 mg per day (20 patients) and P (18 patients). In this study several characteristics had been evaluated in each group: seizure frequency, severity of anxiety disorder and adverse effects of the drugs administrated. In 50-days therapy of epileptic patients PGB demonstrated high efficacy and safety in treatment pharmaco-resistant epilepsy comorbid with mental disorders specifically in treatment epilepsy with generalized anxiety disorders. PGB proved to be safer compared with ALP since no habituation elaborated. In durable therapy of anxiety disorders in epilepsy PGB must be recommended.

Key words: epilepsy, generalized anxiety disorder, antiepileptic drugs, benzodiazepines, pregabalin.