



Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: convmcmbvющие заболевания. акцент на сочетание с эпилепсией

О.А. Пылаева¹, А.А. Шатенштейн², М.Ю. Дорофеева³, К.Ю. Мухин¹

¹000 «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 143396, Москва, Троиик, дер. Пучково, ул. Светлая, 6;

²кафедра психиатрии и медицинской психологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ отдел эпилептологии и психоневрологии Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты: Ольга Анатольевна Пылаева olgapylaeva@yandex.ru

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) — самая распространенная причина нарушений поведения и трудностей обучения в дошкольном и школьном возрасте.

У пациентов с СДВГ часто выявляются сопутствующие заболевания, создающие дополнительные диагностические и терапевтические проблемы и приводящие к еще большему снижению качества жизни больных. Так, СДВГ часто сочетается с эпилепсией, при этом по сравнению с пациентами в целом не только проявления СДВГ чаще встречаются при эпилепсии, но и эпилепсия чаще встречается среди больных СДВГ. Авторы рассматривают эпидемиологические факторы, причины, которые могут приводить к сочетанию этих двух заболеваний у одного пациента, принципы диагностики и дифференциального диагноза СДВГ у больных эпилепсией, особенности лечения данной категории пациентов. В том числе авторы делают акцент на том, что некоторые антиэпилептические препараты, например барбитураты, могут вызывать симптомы, напоминающие СДВГ (в этих случаях невнимательность и гиперактивность являются побочными эффектами терапии и уменьшаются или исчезают при отмене препарата), или усиливать проявления СДВГ у пациентов с сочетанием этих двух заболеваний. С другой стороны, нужно соблюдать осторожность и при выборе препаратов для лечения СДВГ в связи с возможностью учащения приступов. Поэтому у пациентов с СДВГ и эпилепсией следует отдавать предпочтение препаратам с отсутствием негативного влияния на течение сопутствующих заболеваний или с положительным терапевтическим эффектом в отношении обоих заболеваний.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания и гиперактивности, невнимательность, гиперактивность, импульсивность, поведение, обучение, трудности обучения, сопутствующие заболевания, эпилепсия, распространенность, диагностика, лечение, антиэпилептический препарат

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-2-59-71

ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER: COMORBIDITIES, EMPHASIS ON CONCURRENCE WITH EPILEPSY

O.A. Pylaeva¹, A.A. Shatenshtein², M.Yu. Dorofeeva³, K.Yu. Mukhin¹

¹Svt. Luka's Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy; 6 Svetlaya St., Puchkovo, Troitsk, Moscow, 143396, Russia;

²Department of Psychiatry and Medical Psychology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;

8 Trubetskaya St., Build. 2, Moscow, 119991, Russia;

³ Department of Epileptology and Psychoneurology Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the most common cause of behavioral disorders and learning problems at preschool and school ages.

Patients with ADHD are frequently found to have comorbidities that present additional diagnostic and therapeutic problems and result in an even greater decrease in quality of life in patients. Thus, ADHD is frequently concurrent with epilepsy; in this case, not only the manifestations of ADHD are more common in epilepsy, but the latter is more often encountered in patients with ADHD than in those as a whole. The authors consider the epidemiological factors and causes, which may lead to a concurrence of these two diseases in the same patient, the principles of diagnosis and differential diagnosis of ADHD in epileptic patients, the specific features of treatment in this patient category. At the same time, the authors place emphasis on the fact that some antiepileptic drugs, such as barbiturates, may cause symptoms that mimic ADHD (in these cases, inattention and hyperactivity are adverse reactions of therapy and lessen or disappear after drug discontinuation) or enhance the manifestations of ADHD in patients with a concurrence of these two diseases. On the other hand, care should be also taken to choose drugs for the treatment of ADHD due to the possible higher frequency of seizures. So preference should be given to the drugs having no negative effect on the course of comorbidities or those having a positive therapeutic effect against both diseases.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder, inattention, hyperactivity, impulsivity, behavior, learning, learning problems, comorbidities, epilepsy, prevalence, diagnosis, treatment, antiepileptic drug

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) – самая распространенная причина нарушений поведения и трудностей обучения в дошкольном и школьном возрасте. СДВГ встречается у 3-7 % (в среднем 5 %) детей в возрасте 6-11 лет и у 2-4 % взрослых; в России этим расстройством страдают около 2 млн детей. Чаще болеют мальчики: соотношение по полу варьирует от 2:1 до 9:1. Первые проявления СДВГ чаще встречаются в школьном возрасте, однако симптомы заболевания нередко сохраняются у подростков и взрослых. По Международной классификации болезней 10-го пересмотра и Руководству по диагностике и статистике психических расстройств IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV, DSM-IV) диагноз СДВГ требует выявления у пациента симптомов гиперактивности и/или импульсивности, а также невнимательности, которые значительно выражены, носят постоянный и упорный характер, не соответствуют возрасту и уровню развития ребенка. В большинстве случаев у детей диагностируется смешанный тип СДВГ. Синдром дефицита внимания без гиперактивности – вариант СДВГ, при котором преобладает нарушение внимания при слабо выраженных симптомах гиперактивности и импульсивности [3-5, 10, 15, 16, 18, 28, 35].

Историческая справка

Впервые типичные признаки СДВГ были описаны еще в 1845 г. немецким психиатром Генрихом Хоффманном (H. Hoffmann, 1809–1894) — врачом, который позднее основал первую психиатрическую больницу во Франкфурте. Главной сферой научного интереса Г. Хоффманна были генетические исследования в психиатрии. Но Г. Хоффманн был не только врачом, но и поэтом. Интересно, что его первое описание данного синдрома было опубликовано не в научной литературе, а в стихотворной форме в детской книге под названием "Struwwelpeter" («Растрепа»), которую он написал для своего 3-летнего сына Карла Филиппа. Симптомы СДВГ ярко изображены в красочно иллюстрированной «Истории неугомонного Филиппа». В стихотворении описан ребенок, который не может ни минуты спокойно сидеть за столом. Несмотря на уговоры измученных родителей, он постоянно находится в движении: мечется, дергается, раскачивается, подпрыгивает на стуле, «словно лошадь», при этом глупо смеется, и в конце концов он опрокидывает стул, падает под стол и стягивает на себя скатерть со всем содержимым стола - ложками, вилками, тарелками, стаканами и др., а родители остаются без обеда и в полном смятении... [40].

Сопутствующие заболевания

У пациентов с СДВГ часто выявляются сопутствующие заболевания, создающие дополнительные диаг-

ностические и терапевтические проблемы и приводящие к еще большему снижению качества жизни больных. По данным G. Lehmkuhl et al. (2002), сопутствующие расстройства выявляются у 2/3 пациентов с СДВГ. Чаще встречаются психические расстройства, наиболее распространены из них аффективные нарушения (расстройства настроения), тревожные расстройства, расстройства поведения и вызывающее оппозиционное расстройство [51]. До 30 % взрослых пациентов с СДВГ склонны к злоупотреблению алкоголем и наркотиками и к развитию лекарственной зависимости, у людей с СДВГ выше вероятность низкого уровня академической успеваемости, более низкого профессионального статуса, суицидальных попыток, заболеваний, передающихся половым путем, несчастных случаев, дорожно-транспортных происшествий и правонарушений по сравнению с общей популяцией [15, 16, 18, 28, 33, 35].

Результаты исследований показали, что симптомы СДВГ и сопутствующих расстройств оказывают выраженное негативное влияние на все аспекты функционирования пациентов и членов их семей по сравнению с общей популяцией. Показатели качества жизни у людей с СДВГ ниже популяционной нормы [30], что подчеркивает необходимость своевременной терапевтической коррекции.

Сочетание синдрома дефицита внимания и гиперактивности и эпилепсии

В современной литературе описано частое сочетание СДВГ и эпилепсии. Некоторые авторы рассматривают СДВГ как сопутствующее заболевание у пациентов с эпилепсией, другие, напротив, расценивают эпилепсию как сопутствующее заболевание у больных СДВГ [13, 66, 72, 78]. У детей с нарушениями развития (включая аутизм, детский церебральный паралич, умственную отсталость и СДВГ) распространенность эпилепсии выше, чем в общей популяции [26]. Симптомы СДВГ в одних случаях появляются позже дебюта эпилептических приступов, однако в других - предшествуют началу эпилепсии. Предполагается существование двусторонней связи между эпилепсией и расстройствами настроения и СДВГ. Это означает, что не только у пациентов с эпилепсией повышен риск развития данных нарушений, но и у пациентов с СДВГ и расстройствами настроения повышен риск развития эпилепсии [34].

В целом у детей с эпилепсией распространенность сопутствующих заболеваний, в том числе различных нейропсихиатрических нарушений, значительно выше, чем у здоровых детей [32, 33, 57, 61, 64]. По мнению авторов, СДВГ и другие психиатрические расстройства, такие как расстройства настроения, тревожные расстройства и психотические заболевания, — наиболее распространенные сопутствующие заболевания у пациентов с эпилепсией. По данным

D.W. Dunn et al. (2003), поведенческие проблемы, такие как СДВГ с преобладанием невнимательности, тревога и депрессия, часто встречаются при эпилепсии и особенно часто ассоциируются с органическим поражением центральной нервной системы (ЦНС), наследственными формами эпилепсии и тяжелыми приступами [28]. При этом поведенческие нарушения (включая СДВГ) нередко проявляются до дебюта эпилепсии [61]. В то же время нарушения внимания часто встречаются у пациентов с эпилепсией при проведении нейропсихологического исследования и требуют направленной коррекции даже при отсутствии других симптомов СДВГ [52].

Распространенность СДВГ у пациентов с эпилепсией варьирует в разных исследованиях от 8 до 77 % в зависимости от изучаемой выборки и критериев диагностики, в среднем составляя 30-40 % [28, 46, 49]. Например, S.H. Kang et al. (2015) провели ретроспективный анализ историй болезни 149 детей в возрасте 6-16 лет с недавно диагностированной идиопатической или криптогенной эпилепсией (103 пациента с фокальными приступами, 46 – с генерализованными приступами), частота СДВГ составила 49,2 % [44]; в исследовании Е.М. Sherman et al. (2007) среди 203 детей с тяжелыми формами эпилепсии частота СДВГ достигала 60 % [66]; в исследовании В. Hermann et al. (2007) симптомы СДВГ встречались у 31 % детей с недавно диагностированной идиопатической эпилепсией (по сравнению с 6 % в контрольной группе – здоровые дети, соответствующие по возрасту и полу) [38]. По данным A.P. Aldenkamp et al. (2006), распространенность СДВГ у пациентов с эпилепсией в 3-5 раз выше, чем в общей популяции [13]. С другой стороны, D.C. Hesdorffer et al. (2004) сообщили, что симптомы СДВГ в 2,5 раза чаще были выявлены в анамнезе (до дебюта эпилепсии) у детей с недавно диагностированными приступами, чем в контрольной группе [39]. По данным M. Tan, R. Appleton (2005), клинические признаки СДВГ могут встречаться не менее чем у 20 % детей с эпилепсией [70].

Возможно сочетание СДВГ как с генерализованными, так и с фокальными формами эпилепсии. По данным Е.М. Sherman et al. (2007), у детей со смешанным типом СДВГ чаще встречались генерализованные формы эпилепсии, а при СДВГ с преобладанием невнимательности — фокальные формы заболевания [66]. По данным D.W. Dunn и W.G. Kronenberger (2005), распространенность дефицита внимания и СДВГ у детей с эпилепсией достигает 30—40 % (при этом симптомы невнимательности встречаются чаще, чем симптомы гиперактивности и импульсивности), основным фактором риска служат резистентные к терапии эпилептические приступы [29].

Результаты исследования В. Hermann et al. (2007) показали, что распространенность СДВГ значитель-

но выше у пациентов с недавно диагностированной эпилепсией, чем у здоровых детей контрольной группы (31 % против 6 %), чаще встречался подтип СДВГ с преобладанием невнимательности, у большинства детей клинически СДВГ появлялся до установления диагноза эпилепсии. В популяции детей с эпилепсией не обнаружено взаимосвязи между СДВГ и демографическими или клиническими характеристиками эпилепсии, а также с возможными факторами риска в течение беременности и родов. Количественный анализ магнитно-резонансной томографии (МРТ) продемонстрировал, что СДВГ у пациентов с эпилепсией ассоциировался с увеличением объема серого вещества в определенных областях лобной доли и достоверным уменьшением объема ствола мозга [38]. В исследовании D.W. Dunn et al. (2003) 20 детей из 175 (90 мальчиков, 85 девочек в возрасте от 9 до 14 лет, средний возраст – 11 лет 10 месяцев, стандартное отклонение 1 год 8 месяцев) отвечали критериям DSM-IV для смешанного типа СДВГ, у 42 был диагностирован СДВГ с преобладанием невнимательности, у 4 – СДВГ с преобладанием гиперактивности/импульсивности. Были обнаружены достоверные корреляции между показателями внимания и невнимательности по листу наблюдения за поведением ребенка (child behavior checklist, CBC; r = 0.68) и показателем гиперактивности/импульсивности (r = 0.59). Пол, тип приступов и локализация очага эпилептической активности не являлись предикторами для появления симптомов СДВГ. Исследование продемонстрировало повышение риска развития СДВГ у детей с эпилепсией. Дети с эпилепсией отличаются от других категорий детей с СДВГ более высокой пропорцией типа СДВГ с преобладанием невнимательности и изменением соотношения по полу (доля пациентов мужского и женского пола не различается, в то время как в общей популяции детей с СДВГ преобладают мальчики) [28].

В исследовании R.C. Ibekwe et al. (2014), включавшем 113 детей с эпилепсией, у 6 (14%) был диагностирован СДВГ при помощи рейтинговых шкал. Подтип СДВГ с преобладанием невнимательности встречался наиболее часто (68,8%). Среди факторов, достоверно ассоциированных с частотой СДВГ у пациентов с эпилепсией, авторы выделяют плохую успеваемость в школе (p = 0,01), неблагоприятные социальные условия (p < 0,001), эпилептический статус в анамнезе (p < 0,001) и наличие других ассоциированных неврологических нарушений (p < 0,001) [41].

В некоторых исследованиях применялся принципиально иной подход — изучались клинические ситуации, в которых дебют СДВГ предшествовал дебюту эпилепсии, а также ретроспективно оценивалась частота симптомов СДВГ в анамнезе у пациентов с диагностированной в дальнейшем эпилепсией.

=

æ

百

РУССКИЙ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

В исследовании В. Wisniewska et al. (2007) эпилепсия была диагностирована у 2 мальчиков из 28 детей и подростков от 7 до 13 лет (средний возраст 10,2 года) [77].

В популяционном исследовании D.C. Hesdorffer et al. (2004), включавшем все случаи впервые диагностированных непровоцируемых эпилептических приступов у исландских детей младше 16 лет, указание на симптомы СДВГ в анамнезе было выявлено в 2,5 раза чаще у детей с недавно диагностированными приступами, чем в контрольной группе (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,1–5,5). При этом связь между СДВГ и эпилепсией была установлена преимущественно в отношении СДВГ с преобладанием невнимательности (отношение шансов (ОШ) 3,7; 95 % ДИ 1,1–12,8), а не в отношении СДВГ с преобладанием гиперактивности/импульсивности (ОШ 1,8; 95 % ДИ 0,6–5,7) или смешанного типа СДВГ (ОШ 2,5; 95 % ДИ 0,3–18,3) [39].

В исследовании S.M. Davis et al. (2010) изучались распространенность и характеристики эпилепсии в когортах детей с СДВГ (n = 358) и без СДВГ (n =728). Проведен анализ историй болезни (до 20-летнего возраста). Эпилепсия в 2,7 раза чаще встречалась в популяции детей с СДВГ, чем в контрольной группе (95% ДИ 0.94-7.76; p = 0.066). У детей с СДВГ отмечено появление приступов в более раннем возрасте (средний возраст 5,5 года против 15 лет; p = 0.020) и тенденция к более высокой частоте эпилептических приступов (чаще 1 приступа в месяц; 63 % против 17%). У детей с эпилепсией и симптомами СДВГ реже был установлен диагноз СДВГ (63 % против 89 %; p = 0.052) и реже проводилось лечение психостимуляторами (50 % против 85 %; p = 0.025). Результаты исследования показали более высокую частоту эпилепсии и более тяжелое ее течение у детей с СДВГ (чем у детей без этого расстройства). Кроме того, у детей с эпилепсией СДВГ диагностировался реже, и коррекция симптомов СДВГ (в том числе медикаментозное лечение) во многих случаях не проводилась [24].

Этиология синдрома дефицита внимания и гиперактивности у пациентов с эпилепсией

Эпилепсия и СДВГ могут представлять собой 2 разных заболевания, сочетающихся у одного больного. Однако среди ученых продолжается спор о природе СДВГ при эпилепсии и о преемственности этих двух заболеваний (существует предположение о том, что эпилепсия снижает порог для развития СДВГ). По мнению М. Seidenberg et al. (2009), связь между эпилепсией и сопутствующим заболеванием можно рассматривать в трех плоскостях [64]. Эпилепсия (или ее лечение) может стать причиной сопутствующего заболевания, а сопутствующее заболевание (или его лечение) может стать причиной эпилепсии.

Кроме того, возможно существование единого этиологического фактора (и механизма патогенеза), лежащего в основе эпилепсии и сопутствующего заболевания.

По данным A.P. Aldenkamp et al. (2006) [13], симптомы СДВГ у пациентов с эпилепсией могут быть не только проявлением самостоятельного заболевания, но и иметь эпилептический генез [46, 55] или представлять побочные эффекты антиэпилептической терапии [46]. D.C. Hesdorffer et al. (2004) считают возможным существование двусторонней связи между эпилепсией и СДВГ. Хотя большинством авторов признается первичная роль эпилепсии (СДВГ в этих случаях может рассматриваться как осложнение эпилепсии или ее лечения), в большинстве проведенных исследований не удается установить, какое из заболеваний возникло первично. Предполагается, что СДВГ может быть следствием поражения определенных областей мозга (как причины эпилепсии), длительно сохраняющихся эпилептических приступов, субклинических эпилептиформных разрядов или побочных эффектов антиэпилептических препаратов (АЭП) [39]. В настоящее время изучается роль генетических механизмов, дизрегуляции норадренергической системы и психосоциальных факторов в развитии этих двух заболеваний [34, 46, 58].

По данным P.L. Pearl et al. (2001), локализация поражения, приводящего к симптомам СДВГ (нейробиологические субстраты СДВГ), включает лобные и теменную доли недоминантного полушария и подкорковые ядра; предполагается, что в патогенезе СДВГ играют важную роль кольцевые корково-подкорковые и подкорково-корковые связи [59]. Таким образом, поражение указанных областей коры может стать причиной появления симптомов СДВГ. Структурное поражение коры лобной доли может привести к развитию как эпилептических приступов, так и поведенческих нарушений в виде симптомов СДВГ. В то же время формирование эпилептического очага в лобной доле даже при отсутствии структурного поражения также может вызвать клинические проявления СДВГ.

Известно, что у детей с СДВГ частота выявления эпилептиформных нарушений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) выше, чем в общей популяции (5,6—30,1 % против 3,5 %) [46]. D. Socanski et al. (2010) провели ретроспективное исследование для изучения частоты эпилептиформных нарушений на ЭЭГ у детей с СДВГ. Проведено обследование 607 пациентов с СДВГ. ЭЭГ-исследование проведено у 517 пациентов, эпилептиформные нарушения были выявлены у 39 (7,5 %) детей, из них в 21 (53,9 %) случае были обнаружены генерализованные эпилептиформные изменения, в 16 (41 %) — фокальные эпилептиформные изменения, в 2 (5,1 %) — сочетание генерализованных и фокальных нарушений. Роландические спайки

выявлены в 9 случаях, что составляет 1,7 % в общей выборке. Эпилептические приступы в анамнезе были обнаружены у 14 (2,5 %) детей и чаще встречались у пациентов с эпилептиформными нарушениями на ЭЭГ, чем без них. В группе пациентов с СДВГ и эпилептиформными нарушениями на ЭЭГ девочек было больше и чаще встречался СДВГ с преобладанием невнимательности независимо от наличия эпилепсии в анамнезе. Авторы отмечают необходимость проведения дальнейших исследований для выявления роли эпилептиформных нарушений на ЭЭГ у детей с СДВГ [69].

По имеющимся данным, симптомы СДВГ (особенно нарушение внимания, но также и гиперактивность/импульсивность) могут также быть следствием субклинических эпилептиформных разрядов на ЭЭГ в рамках когнитивной эпилептиформной дезинтеграции, при отсутствии клинических проявлений эпилептических приступов [6, 17, 46].

СДВГ может возникать у больных эпилепсией также как осложнение терапии АЭП. СДВГ-подобные побочные эффекты могут возникать при приеме фенобарбитала, габапентина, вигабатрина и топирамата [34]. Однако наиболее часто нарушения внимания и поведения вызывают барбитураты (особенно фенобарбитал), что чаще отмечается в педиатрической практике. В настоящее время барбитураты не рекомендованы как препараты первого выбора у детей с эпилепсией в связи с их негативным влиянием на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение. Однако эти препараты и в настоящее время применяются в комбинированной терапии резистентных форм эпилепсии, а в недавнем прошлом они чрезмерно широко назначались в детском и подростковом возрасте. Частота поведенческих нарушений при приеме барбитуратов составляет 20-40 %, а у детей с задержкой развития может достигать 60 % [2]. Факторами риска служат органическое поражение головного мозга, сложные фокальные приступы, височная и лобная формы эпилепсии. Однако в этих случаях особенно трудно определить вклад побочных эффектов терапии в развитие поведенческих и когнитивных нарушений. Во-первых, контакт врача с пациентами этой группы затруднен. Во-вторых, трудно сделать вывод о том, являются ли выявленные нарушения медикаментозными осложнениями терапии или свидетельствуют об ухудшении течения заболевания. В-третьих, поведенческие и когнитивные нарушения на фоне лечения барбитуратами в большинстве случаев возникают при приеме препарата в терапевтической дозе и при нормальной концентрации АЭП в крови. Эти нарушения могут отсутствовать в начале терапии и постепенно развиваться при продолжении приема барбитуратов [2, 11]. По данным различных авторов, при приеме барбитуратов возможно развитие многочисленных тяжелых медикаментозных неврологических и психиатрических осложнений, значительно снижающих качество жизни пациентов, в том числе: ухудшение памяти и внимания; нарушение способности к обучению; агрессия, аутоагрессия; депрессия; гиперактивность; СДВГ (у 20–40 % детей); раздражительность; лабильность настроения; нарушение сна; приступы гнева; оппозиционное поведение; отказ от выполнения врачебных назначений [2, 11, 14]. Таким образом, лечение барбитуратами больных эпилепсией может приводить к формированию яркой картины СДВГ в сочетании с характерными сопутствующими психическими расстройствами (часто встречающимися у пациентов с СДВГ). В этом случае установление причинно-следственных взаимоотношений может быть затруднено. Тем не менее информация о длительном приеме барбитуратов должна послужить сигналом к пересмотру антиэпилептической терапии у детей с эпилепсией и симптомами СДВГ.

Нозологическая специфичность эпилепсии у пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности

Симптомы СДВГ чаще встречаются при некоторых специфических формах эпилепсии: лобная эпилепсия, детская абсансная эпилепсия (ДАЭ) и роландическая эпилепсия, и в большой части случаев симптомы СДВГ появляются раньше дебюта приступов [58].

Клинические проявления СДВГ описываются достаточно часто у пациентов с фокальной (лобной) эпилепсией, что логически обосновано, исходя из предполагаемого патогенеза СДВГ [79]. Встречаются и описания семейных случаев сочетания СДВГ и лобной эпилепсии. Так, А. L. Powell et al. (1997) описали семейный случай сочетания лобной эпилепсии и СДВГ у отца (45 лет) и сына (6 лет). По мнению авторов, проявления СДВГ могли быть вызваны дисфункцией лобной доли или эпилепсией [60].

M. Semrud-Clikeman и В. Wical (1999) изучали нарушения внимания у детей со сложными фокальными приступами. Авторы обследовали 12 детей со сложными фокальными приступами и СДВГ, 21 ребенка со сложными фокальными приступами без СДВГ, 22 детей с СДВГ и 15 здоровых детей (контрольная группа). Обследование включало тест CPT (computerized performance test), оценивающий способность к поддержанию внимания, подавлению реакции, скорость ответа и постоянство реакции. В группе детей с СДВГ это исследование проводилось также до и после приема метилфенидата. Наименее выраженные нарушения по результатам теста СРТ были получены в группе детей со сложными фокальными приступами и/или СДВГ. Наиболее выраженные нарушения внимания были выявлены у детей с эпилепсией, независимо от того, страдали они СДВГ или нет [65].

=

百

Y. Inaba et al. (2000) описали клинический случай развития эпилепсии дополнительной моторной зоны у 6-летней девочки с СДВГ (в анамнезе жестокое обращение с ребенком). Эпилептические приступы характеризовались билатеральными тоническими судорогами, вовлекающими верхние и нижние конечности, остановкой речи, сохранением сознания во время приступа и отсутствием постприступной спутанности сознания. Продолжительность приступов обычно составляла 10-60 с. Иногда наблюдалась кластеризация приступов. На основании характерных клинических симптомов, картины интериктальной ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинга и иктальной картины однофотонной эмиссионной компьютерной томографии была диагностирована эпилепсия дополнительной моторной зоны. Комплексная терапия, включающая применение АЭП в сочетании с психологической работой с семьей, привела к улучшению состояния больной (уменьшение частоты эпилептических приступов, улучшение симптомов СДВГ). Авторы предполагают, что оба заболевания связаны с дисфункцией лобной доли. Интересно, что приступы, хотя и четко соответствовали критериям эпилептических, провоцировались изменением психоэмоционального состояния больной, эффективность антиконвульсантов была недостаточной - полный эффект был достигнут только при сочетании антиэпилептической терапии и психотерапии [42].

Существуют работы, посвященные изучению взаимосвязи между эпилепсией и СДВГ у пациентов с туберозным склерозом [23, 25]. Нейробиологическая основа СДВГ при туберозном склерозе недостаточно изучена. Предполагается, что определенная локализация кортикальных туберсов, изменение функции лобной доли как воздействие эпилептических приступов и субклинической эпилептиформной активности могут привести к нарушению систем, регулирующих внимание и поведение на ранних этапах созревания головного мозга. При туберозном склерозе характерно сочетание эпилепсии, СДВГ, умственной отсталости и аутизма. Проявления СДВГ при туберозном склерозе также могут быть результатом определенных генетических нарушений [23].

С. Vega et al. (2010) изучали нарушение внимания у пациентов с ДАЭ и роль факторов, оказывающих влияние на эти нарушения. В исследовании участвовали 38 пациентов с ДАЭ и 46 здоровых детей (контрольная группа) в возрасте от 6 до 16 лет. Анализ данных, полученных при заполнении родителями опросника для оценки поведения у детей (the behavior assessment system for children, BASC), а также результаты оценки по субшкалам «невнимательность» и «гиперактивность» показали более высокую частоту встречаемости симптомов гиперактивности и невнимательности (забывчивость и отвлекаемость) у паци-

ентов с ДАЭ. Проблемы невнимательности при выполнении домашних заданий были более выражены у пациентов с активной эпилепсией, а также при большей продолжительности заболевания [74].

Признаки СДВГ могут быть клиническими проявлениями субклинических эпилептиформных разрядов. Целью длительного катамнестического исследования N. Laporte et al. (2002) явилось определение эффективности и безопасности антиэпилептической терапии у детей с СДВГ и субклиническими эпилептиформными разрядами на ЭЭГ (без клинических проявлений эпилептических приступов). Результаты исследования показали существование четкой временной связи между эпилептиформными разрядами и когнитивной дисфункцией, а также выраженную эффективность АЭП в отношении симптомов СДВГ и эпилептиформных изменений на ЭЭГ [50].

Роландические спайки на ЭЭГ (доброкачественные эпилептиформные паттерны детства) при отсутствии эпилептических приступов нередко встречаются у детей с СДВГ [6]. Гиперактивность и дефицит внимания описаны и у детей, страдающих роландической эпилепсией. В исследовании S.A. Hemmer et al. (2001) y 36 (15,4 %) из 234 пациентов с СДВГ, не страдающих эпилепсией, до назначения психостимуляторов были выявлены эпилептиформные изменения на ЭЭГ, из которых роландические спайки встречались в 40 % случаев, а фокальные нарушения – в 60 % случаев. Эпилептические приступы возникали только в группе детей, получавших лечение психостимуляторами: у 1 (0,6 %) из 175 пациентов с нормальной ЭЭГ (95 % ДИ) и у 3 (10 %) из 30 пациентов с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ (95 % ДИ). В том числе эпилептические приступы возникли у 2 (16,7 %) из 12 детей с роландическими спайками [27].

Диагностика и дифференциальный диагноз

В связи с частым сочетанием эпилепсии и СДВГ F. Mulas et al. (2004) рекомендуют проводить ЭЭГ-исследование всем пациентам с жалобами на нарушение внимания для исключения тех случаев, когда основой нарушения внимания становится эпилептическая активность. В то же время авторы предлагают широко применять нейропсихологическое исследование у пациентов с эпилепсией для исключения когнитивных расстройств, в том числе и нарушения внимания [55].

По мнению многих авторов, эпилепсия должна быть в обязательном порядке включена в дифференциальный диагноз у больных СДВГ [51]. Нередко симптомы СДВГ служат клиническими проявлениями эпилепсии. Невнимательность и гиперактивность могут быть проявлением эпилептического приступа или субклинических эпилептиформных разрядов, когнитивных и поведенческих нарушений, связанных

с ведущим заболеванием, лежащим в основе эпилепсии, или побочных эффектов антиэпилептической терапии. Во всех этих случаях диагноз СДВГ не является самостоятельным заболеванием, а обусловлен проявлением эпилептического процесса или осложнений антиэпилептической терапии. Очень важно, что во многих случаях эпилепсия не диагностируется своевременно, и больные не получают адекватного лечения в связи с ошибочно установленным диагнозом СДВГ.

В некоторых случаях симптомы СДВГ нужно дифференцировать с такими формами эпилепсии, как абсансная эпилепсия, фокальная (преимущественно лобная) эпилепсия, в том числе фокальные приступы с гиперкинетическими автоматизмами, субклинические эпилептиформные разряды.

Результаты исследований показали, что симптомы СДВГ могут быть следствием субклинических эпилептиформных разрядов на ЭЭГ [17, 50]. Целью исследования N. Laporte et al. (2002) являлось определение эффекта антиэпилептической терапии у ребенка с СДВГ и субклиническими эпилептиформными разрядами на ЭЭГ при отсутствии клинических проявлений эпилептических приступов. Результаты длительного катамнестического наблюдения показали существование временной связи между субклиническими эпилептиформными разрядами и когнитивными нарушениями, а также выявили выраженный положительный эффект АЭП на симптомы СДВГ и патологические изменения на ЭЭГ [50].

D.D. Duane (2004) отмечает повышение частоты роландических спайков в популяции детей с СДВГ. Существование причинно-следственных связей еще требует изучения [27].

Абсансные формы эпилепсии играют важную роль в дифференциальном диагнозе СДВГ (нарушения внимания, приводящего к проблемам школьного обучения). J.K. Sinzig и A. von Gontard (2005) предлагают в обязательном порядке проводить ЭЭГ детям с нарушением внимания для исключения эпилептиформных изменений, лежащих в основе невнимательности и школьных проблем. Авторы провели ретроспективный анализ данных ЭЭГ, полученных у 8132 детей и подростков, находящихся под наблюдением в 2 стационарах детской и подростковой психиатрии. Абсансы были диагностированы впервые у 0,44% (n=12) пациентов исследуемой группы. Средний возраст детей составил 9,5 года. У 50 % пациентов был диагностирован СДВГ. Хотя частота впервые диагностированных абсансов оказалась низкой в исследуемой популяции, по мнению авторов, это могло быть связано с возрастом детей (абсансы дебютируют в более раннем возрасте). В тех случаях, когда генерализованные судорожные приступы отсутствуют, диагностика особенно сложна. В связи с этим ЭЭГ имеет решающее значение для дифференциального диагноза между СДВГ и эпилепсией у детей с симптомами невнимательности и гиперактивности [68].

В исследовании R. Caplan et al. (2008) приняли участие 69 детей с ДАЭ (средний возраст 9,6 года) и 103 ребенка контрольной группы, соответствующей по возрасту и полу. Результаты обследования с применением полуструктурированного психиатрического интервью, листа поведения ребенка, нейропсихологического исследования выявило легкий когнитивный дефицит у 25 % детей с ДАЭ, речевые нарушения – у 43 % детей, психиатрические расстройства (преимущественно СДВГ и тревожные расстройства) — у 61 % детей с ДАЭ. Такие факторы, как длительность заболевания, частота приступов и антиэпилептическая терапия, ассоциировались с тяжестью когнитивных, речевых и психиатрических сопутствующих заболеваний. Несмотря на высокую распространенность сопутствующих нарушений при ДАЭ, только в 23 % случаев дети получали терапию по поводу данных нарушений [20].

По данным D.B. Sinclair и H. Unwala (2007), обследовавших 119 детей с абсансными формами эпилепсии, сопутствующие расстройства в виде СДВГ (а также трудности обучения и энурез) с равной частотой встречались у детей с типичными и атипичными абсансами (по клиническим признакам и данным ЭЭГ) [67].

Фокальные приступы с гипермоторными автоматизмами могут напоминать эпизоды гиперактивности при СДВГ. Целью исследования A. Weinstock et al. (2003) явилось изучение клинических и ЭЭГ-характеристик сложных фокальных приступов с преобладанием гиперкинетических проявлений у детей. Некоторые типы фокальных приступов трудно дифференцировать от неэпилептических приступов, так как они проявляются в виде интенсивной двигательной активности, вовлекающей туловище и конечности, при отсутствии в некоторых случаях явного нарушения сознания. Это так называемые гиперкинетические приступы – фокальные моторные приступы с гиперкинетическими автоматизмами. Авторы описали 5 детей, у которых были диагностированы гиперкинетические приступы по данным видео-ЭЭГмониторинга, из них 3 мальчика и 2 девочки, средний возраст на период наблюдения составил 10 ± 3 года. Всем пациентам проведен видео-ЭЭГ-мониторинг для исключения псевдоэпилептических приступов. У 4 из 5 пациентов выявлены поведенческие нарушения в анамнезе, у 2 пациентов установлен диагноз СДВГ. У 1 девочки диагностированы выраженная задержка развития и нарушения в неврологическом статусе. Патологические изменения на МРТ выявлены у 2 пациентов. Картина приступов включала стереотипные чрезмерные интенсивные движения,

=

百

преимущественно вовлекающие верхние конечности, – размахивание руками, боксирование; вокализация, в том числе крик, наблюдалась в 3 случаях; сильный страх — у 2 пациентов. Вторичная генерализация с развитием тонико-клонических приступов зарегистрирована у 2 пациентов. Приступы возникали в состоянии бодрствования или при пробуждении у 4 пациентов. Интериктальная ЭЭГ была нормальной у 1 пациента, у 2 больных выявлено генерализованное замедление или дезорганизация альфа-ритма, у 1 больного зарегистрирована интериктальная эпилептиформная активность в лобных и центральных отведениях, у 1 — интермиттирующее ритмическое замедление в левом полушарии в сочетании с острыми волнами в лобных отведениях с двух сторон. Иктальная ЭЭГ характеризовалась многочисленными артефактами у всех больных, что затрудняло интерпретацию; регистрировалась эпилептиформная активность в сочетании с постиктальным замедлением. При катамнестическом наблюдении контроль над приступами на фоне медикаментозной терапии был достигнут у 3 пациентов. У 1 пациента впоследствии была диагностирована аутосомно-доминантная лобная эпилепсия с ночными пароксизмами [75].

Лечение синдрома дефицита внимания и гиперактивности у пациентов с эпилепсией

Результаты многих исследований показали, что сочетание эпилепсии и СДВГ приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов при сравнении с больными эпилепсией [66] и с пациентами с СДВГ. По мнению А.М. Каппет (2008), СДВГ, а также и другие психиатрические расстройства, такие как расстройства настроения, ухудшают качество жизни больных эпилепсией даже в большей степени, чем частота и тяжесть эпилептических приступов [45]. По данным В. Hermann et al. (2007), СДВГ у детей с недавно диагностированной идиопатической эпилепсией ассоциировался со значительным повышением объема дополнительных лечебных и коррекционных мероприятий [38]. По данным R.O. Kinney et al. (1990), сочетание СДВГ с эпилепсией ассоциировалось с негативным влиянием на коэффициент интеллекта (IQ) [47].

В исследовании Е.М. Sherman et al. (2007) с участием 203 детей с тяжелыми формами эпилепсии сопутствующий СДВГ ассоциировался с низким качеством жизни. У детей с СДВГ с преобладанием невнимательности и со смешанным типом СДВГ вероятность низкого качества жизни была выше в 2 и 4 раза соответственно по сравнению с больными эпилепсией, не страдавшими СДВГ. Авторы сделали вывод о том, что СДВГ (особенно смешанного типа) служит важным предиктором низкого качества жизни при эпилепсии [66].

Цель лечения СДВГ заключается в уменьшении выраженности симптомов, улучшении функциональной активности, а также здоровья и благополучия в целом и качества жизни у детей с СДВГ и их близких [48]. Цель лечения эпилепсии — прекращение эпилептических приступов или значительное (максимально возможное) снижение их частоты при минимально возможной выраженности побочных эффектов АЭП [8, 9]. Эпилепсия в настоящее время считается курабельным заболеванием, в ее лечении с успехом применяются международные стандарты терапии. В лечении СДВГ также достигнуты значительные успехи в последние годы. Однако лечение этих двух заболеваний (при их сочетании) у одного больного сопряжено с целым рядом проблем. К ним относятся возможность аггравации эпилептических приступов на фоне приема препаратов для лечения СДВГ и возможность лекарственного взаимодействия между препаратами для лечения СДВГ и эпилепсии.

В тех случаях, когда симптомы гиперактивности, импульсивности и невнимательности служат проявлением эпилепсии или субклинических эпилептиформных разрядов (т.е. имеют эпилептический генез), лечение АЭП может привести к уменьшению выраженности поведенческих нарушений.

Однако если эпилептический генез симптомов СДВГ не доказан и предполагается иной генез нарушений поведения и внимания или простое сочетание 2 заболеваний (эпилепсии и СДВГ), может потребоваться назначение специфической терапии СДВГ. По мнению А.М. Каппег (2008), СДВГ и другие психиатрические нарушения у пациентов с эпилепсией требуют лечения психотропными препаратами (в дополнение к антиэпилептической терапии), так как значительно ухудшают качество жизни больных. Представления о том, что все психотропные препараты можно рассматривать как проконвульсанты, нередко ошибочно и приводит к несвоевременному и неадекватному лечению сопутствующих расстройств [45].

Применение психостимуляторов для лечения СДВГ широко распространено в мире, однако в нашей стране в настоящее время они не зарегистрированы для лечения данного заболевания. Вопрос о том, в какой мере психостимуляторы могут вызывать учащение и утяжеление эпилептических приступов у больных эпилепсией, в настоящее время находится в процессе изучения. Описания отдельных случаев содержат предупреждение о возможности возникновения эпилептических приступов de novo у пациентов, получающих лечение метилфенидатом, а также о возможных проблемах, связанных с лекарственными взаимодействиями между метилфенидатом и АЭП. Результаты исследований, проведенных к настоящему времени, противоречивы. Хотя результаты несколь-

ких работ показали, что стимуляторы не вызывают экзацербацию приступов у пациентов с хорошо контролируемой эпилепсией, с другой стороны, существуют данные о повышении риска возникновения эпилептических приступов у пациентов, в том числе у детей, ранее не страдавших эпилепсией, с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ [73]. По данным ряда исследований, у детей с нормальной ЭЭГ (отсутствие эпилептиформных изменений) до начала лечения психостимуляторами риск развития эпилептических приступов минимальный; однако наличие эпилептиформных изменений на ЭЭГ у неврологически здоровых детей указывает на значительный риск развития приступов в дальнейшем, хотя и не доказано, что этот риск связан непосредственно с терапией психостимуляторами [37].

Атомоксетин (страттера). Атомоксетина гидрохлорид (страттера) – новый эффективный препарат, не относящийся к классу стимуляторов ЦНС и специально разработанный для лечения СДВГ. В России атомоксетин был первым препаратом, зарегистрированным для лечения СДВГ у детей, подростков и взрослых. Атомоксетин является высокоселективным мощным ингибитором пресинаптических переносчиков норадреналина и обладает минимальным сродством к другим норадренергическим рецепторам или к другим переносчикам или рецепторам нейротрансмиттеров. Этот препарат имеет принципиально иной механизм действия по сравнению с психостимуляторами, так как большинство препаратов, применяющихся для лечения СДВГ, включая метилфенидат и амфетамины, представляют собой неселективные блокаторы обратного захвата дофамина и норадреналина. Страттера усиливает норадренергическую активность, нарушение которой часто выявляется при СДВГ. Хотя страттера не блокирует переносчик дофамина и не имеет прямого воздействия на его высвобождение из нервных окончаний, препарат оказывает непрямое влияние на дофамин на уровне префронтальной коры – предполагается, что поражение этой области мозга играет роль в патогенезе СДВГ. Блокируя переносчик обратного захвата норадреналина на пресинаптическом уровне, страттера вызывает повышение уровня дофамина в префронтальной коре. Эта область мозга характеризуется низким содержанием дофамина, и его транспорт в нервные клетки осуществляется при помощи пресинаптического переносчика норадреналина. Однако в отличие от метилфенидата и других стимуляторов страттера не изменяет уровень дофамина в полосатом теле (стриатуме) – области мозга, участвующей в регуляции движений, или в прилежащем ядре (nucleus accumbens) — области мозга, вовлеченной в развитие наркотической зависимости. Эти зоны мозга содержат переносчики дофамина, и в норме обратный захват дофамина в этих областях не осуществляется при помощи пресинаптического переносчика норадреналина [19]. Поэтому важное преимущество атомоксетина по сравнению с психостимуляторами – отсутствие наркогенного потенциала [19]. Исследования на животных и с участием людей подтвердили отсутствие наркогенного потенциала страттеры [36]. Поэтому страттера может назначаться даже пациентам, в прошлом злоупотреблявшим психоактивными веществами (что не приводит к повышению риска, связанного с терапией). Страттера не относится к контролируемым веществам, в соответствии с «Законом о контролируемых веществах», принятым в США в 1970 г. Поэтому применение этого препарата становится более удобным для пациентов, врачей, фармацевтов и представителей страховых компаний. Результаты исследований показали, что страттера эффективна у пациентов с СДВГ и сопутствующим тревожным расстройством, а также тиками или синдромом Туретта, у которых имеются противопоказания к терапии психостимуляторами. В настоящее время отсутствуют данные о том, что атомоксетин может вызывать аггравацию эпилептических приступов у пациентов с сочетанием СДВГ и эпилепсии [63].

J. F. Wernicke et al. (2007) провели исследование, чтобы ответить на вопрос, повышен ли риск развития эпилептических приступов у пациентов с СДВГ, получающих атомоксетин? Данные о частоте эпилептических приступов на фоне терапии атомоксетином были получены из 2 баз данных: базы данных клинических исследований атомоксетина и базы данных постмаркетинговых побочных реакций. Обзор клинических исследований показал, что частота судорожных приступов, которые расценивались как нежелательные явления на фоне терапии, составила 0,1-0,2 % и достоверно не различалась у пациентов, получавших атомоксетин, метилфенидат и плацебо. Только 2 % постмаркетинговых спонтанных отчетов о нежелательных явлениях содержали информацию об эпилептических приступах при отсутствии других провоцирующих факторов, и полученная частота судорожных приступов (8 на 100 000 пациентов, получавших атомоксетин) находилась в пределах ожидаемой популяционной частоты. Авторы делают вывод о том, что хотя у детей с СДВГ, по современным данным, повышен риск развития эпилепсии, лечение симптомов СДВГ атомоксетином не приводит к повышению существующего риска в этой популяции [76].

В исследовании А. Torres et al. (2011) изучалась переносимость атомоксетина у 27 пациентов с эпилепсией и СДВГ. Не было зарегистрировано ни одного случая отмены препарата в связи с аггравацией приступов. Таким образом, атомоксетин не вызывал ухудшение контроля над приступами у пациентов с эпилепсией [71].

=

百

Отечественные авторы традиционно применяли в лечении СДВГ препараты из группы ноотропов, включая пирацетам (ноотропил), семакс и др. [3–5]. При сочетании СДВГ и эпилепсии применение препаратов этой группы во многих случаях также возможно при стабилизации состояния (прекращение или значительное урежение эпилептических приступов), курсами продолжительностью до 4–8 нед перорально.

Отечественными авторами проведены исследования препарата Глицин, которые продемонстрировали его эффективность в лечении СДВГ. Глицин относится к группе метаболических препаратов (улучшающих метаболизм в головном мозге), является регулятором обмена веществ, нормализует и активирует процессы защитного торможения в ЦНС, уменьшает психоэмоциональное напряжение, повышает умственную работоспособность [7]. Глицин обладает глицини ГАМКергическим, альфа₁-адреноблокирующим, антиоксидантным, антитоксическим действием; регулирует деятельность глутаматных (NMDA) рецепторов, за счет чего препарат способен уменьшать психоэмоциональное напряжение, агрессивность, конфликтность, проявление вегетососудистых расстройств; повышать умственную работоспособность, социальную адаптацию; облегчать засыпание и нормализовать сон [7]. Глицин часто назначается пациентам с эпилепсией в качестве наиболее безопасного при этом заболевании лекарственного средства с успокоительными и ноотропными свойствами. Глицин не вызывает учащение приступов и безопасен при эпилепсии. Таким образом, возможно назначение курсов Глицина пациентам с СДВГ, эпилепсией, а также при сочетании этих заболеваний. ВНИИЦ гигиены и профилактики заболеваний детей, подростков и молодежи МЗ СССР проводилось исследование продолжительностью 3 года, посвященное влиянию длительного приема глицина на умственную работоспособность школьников с минимальной мозговой дисфункцией (ММД) в классах коррекции и среди подростков с девиантными формами поведения. В исследовании участвовали 80 детей и подростков. Результаты исследования показали, что курс терапии Глицином оказал корригирующее действие на нервно-психический статус детей и иммунную систему. Установлено, что курсовой прием Глицина по 15-30 дней у 70-80 % детей с ММД вызывает положительный терапевтический эффект: улучшение памяти, внимания, умственной работоспособности, эмоционального состояния, нормализацию сна, исчезновение фобических состояний, уменьшение проявлений гипердинамического синдрома. У подростков с девиантными формами поведения на основе психофизиологических исследований и данных ЭЭГ установлено седативное действие Глицина, способность препарата гармонизировать психическое состояние, оптимизировать уровень личностного реагирования, стабилизировать поведенческие проявления.

Глицин назначали курсом от 2 нед до 1 мес по 1 таблетке 2 раза в день утром и днем, в индивидуальных случаях курс был продлен. Детям с СДВГ в возрасте от 4 до 14 лет Глицин и Биотредин[®] назначали сублингвально последовательно 3 курса по 20 дней с перерывом 10 дней. После лечения наблюдалась положительная динамика по эмоционально-поведенческим реакциям с наибольшим эффектом по шкале познавательной деятельности и шкале дисциплины и внимания. Выявлено достоверное улучшение показателей внимания (продуктивности и точности), оцениваемых с помощью буквенного варианта корректурной пробы Бурдона [1].

Лечение эпилепсии у пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности

Выбор АЭП зависит прежде всего от типа эпилептических приступов и формы эпилепсии. Однако на выбор АЭП также влияют характер и тяжесть сопутствующих нарушений. Негативное влияние АЭП на когнитивные функции и поведение чаще проявляется у детей с исходными когнитивными или поведенческими нарушениями, включая и СДВГ. Поэтому при лечении эпилепсии в этой категории пациентов необходим выбор препаратов с благоприятным влиянием на когнитивные функции и тщательный мониторинг побочных эффектов в процессе лечения [26]. У пациентов с эпилепсией, также страдающих СДВГ (часто в сочетании с другими сопутствующими нарушениями, в том числе аффективными расстройствами), не следует применять препараты с неблагоприятным влиянием на когнитивные функции и поведение, усугубляющие тяжесть СДВГ и сопутствующих нарушений. Как уже отмечалось выше, барбитураты, особенно фенобарбитал, не должны применяться в этой категории пациентов, так как оказывают множественное негативное влияние на когнитивные функции, поведение, аффективную сферу и провоцируют проявления гиперактивного поведения. К АЭП с положительным влиянием на когнитивные функции и поведение относят прежде всего ламотриджин, карбамазепин и окскарбазепин. В работе M. Mula и J.W. Sander (2007) указывается, что ламотриджин, фенитоин, этосуксимид, карбамазепин, окскарбазепин, габапентин, вальпроат натрия и прегабалин ассоциируются с низким риском развития депрессии (< 1 %) у больных эпилепсией. Эти же препараты, как правило, ассоциируются с низким риском суицидального поведения, обладают антисуицидальными свойствами. Наибольшая частота развития симптомов депрессии зарегистрирована на фоне терапии барбитуратами, вигабатрином и топираматом (достигает 10 %), а также у пациентов из группы риска по разви-

=

=

æ

5

=

百

тию данных нарушений. На фоне приема зонисамида депрессия была зарегистрирована примерно у 7 % пациентов с эпилепсией. Тиагабин, леветирацетам и фелбамат занимают промежуточное положение, распространенность депрессии примерно 4 % или ниже [54].

По данным R. Schubert et al. (2005), большинство АЭП в терапевтических дозах не оказывают негативного влияния на внимание и поведение, за исключением фенобарбитала, габапентина и топирамата. С другой стороны, такие АЭП, как ламотриджин и карбамазепин, могут благоприятно влиять на внимание и поведение. Следовательно, именно эти АЭП должны в первую очередь назначаться пациентам с эпилепсией и СДВГ [63].

Ламотриджин следует рассматривать как один из АЭП, назначение которых наиболее целесообразно у пациентов с эпилепсией и СДВГ. Ламотриджин блокирует вольтаж-зависимые натриевые и кальциевые каналы, препятствуя высвобождению возбуждающих медиаторов глутамата и аспартата. Кроме того, он оказывает слабое влияние на обратный захват серотонина, обладая некоторой серотонинергической активностью. Вероятно, что эти механизмы лежат в основе антидепрессивного эффекта препарата. Ламотриджин оказывает выраженное позитивное влияние на когнитивную сферу, улучшает настроение и качество жизни пациентов. Положительное влияние ламотриджина на высшие психические функции здоровых добровольцев и больных с эпилепсией доказано во многих исследованиях, в том числе в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [2, 13, 21, 22, 43, 53, 56].

Имеются отдельные сообщения о положительном влиянии леветирацетама при сочетании эпилепсии и СДВГ. Описан случай эффективности леветирацетама у пациента с хроническими двигательными тиками, роландической эпилепсией и СДВГ [31]. Сообщается также об уменьшении гиперактивности, импульсивности, лабильности настроения и агрессивности у детей с аутизмом при приеме леветирацетама [62]. С другой стороны, в отечественной литературе описан случай развития СДВГ при введении леветирацетама [12]; при приеме данного препарата описаны случаи усиления возбудимости, раздражительности, колебаний настроения и периодической агрессивности.

Таким образом, высокая частота СДВГ у пациентов с эпилепсией представляет важную проблему, так как вызывает диагностические сложности и значительно снижает качество жизни пациентов. Лечение пациентов этой категории должно быть комплексным и направленным как на купирование эпилептических приступов, так и на коррекцию поведенческих нарушений. В лечении эпилепсии следует отдавать предпочтение препаратам, не оказывающим негативного влияния на когнитивные функции и поведение или вызывающим их улучшение (например, ламотриджин, карбамазепин) и избегать применения препаратов, негативно влияющих на аффективную сферу, когнитивные функции и поведение пациентов (например, барбитураты).

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Брязгунов И.П., Гончарова О.В., Касатикова Е.В. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей: протокол лечения. Российский педиатрический журнал 2001;5:34—6. [Bryazgunov I.P., Goncharova O.V., Kasatikova E.V. Attention deficit hyperactivity disorder in children: treatment protocol. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal 2001;5:34—6. (In Russ.)].
- 2. Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А., Холин А.А. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия. М.: Бином, 2007. 275 с. [Voronkova K.V., Petrukhin A.S., Pylaeva O.A., Kholin A.A. Rational antiepileptic drug treatment. Moscow: Binom, 2007. 275 p. (In Russ.)].
- 3. Заваденко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. М., 2005. 256 с. [Zavadenko N.N. Attention deficit hyperactivity disorder in childhood. Moscow, 2005. 256 р. (In Russ.)].
- 4. Заваденко Н.Н., Симашкова Н.В. Новые подходы к диагностике синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(1, вып. 2):45-51. [Zavadenko N.N., Simashkova N.V. New approaches to diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;114(1, issue 2):45-51. (In Russ.)]. 5. Заваденко Н.Н., Соломасова А.А. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью в сочетании с тревожными расстройствами: возможности фармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;112(8):44-8. [Zavadenko N.N., Solomasova A.A. Attention deficit hyperactivity syndrome in combination with anxious disorders: possibilities of drug treatment. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2012;112(8): 44-8. (In Russ.)].
- 6. Зенков Л.Р., Константинов П.А., Ширяева И.Ю. и др. Психические и поведенческие расстройства при идиопатических эпилептиформных фокальных разрядах. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007;107(6):39—49. [Zenkov L.R., Konstantinov P.A., Shiryaeva I.Yu. et al. Mental and behaviour disorders at idiopathic epileptiform localized discharges. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2007;107(6):39—49. [In Russ.)].
- 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Глицин. [Guidelines for medical use of glycine. (In Russ.)].
 8. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. С. 543—62. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 543—62. (In Russ.)].
- 9. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы.

=

=

æ

5

=

百

0

7 2 E 2 X MOT

Диагностика и терапия. 3-е изд. М.: ООО «Системные решения», 2014. С. 353-64. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. 3rd ed. Moscow: Systemnye resheniya LLC. 2014. Pp. 353-64. (In Russ.)]. 10. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. и др. Эпилепсия и синдром дефицита внимания и гиперактивности (обзор литературы). Вестник эпилептологии 2011;1:3-15. [Pylaeva O.A., Voronkova K.V., Petrukhin A.S. et al. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder (literature review). Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2011;1:3-15. (In Russ.)]. 11. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. Эффективность и безопасность антиэпилептической терапии у детей (сравнительная оценка препаратов вальпроевой кислоты и барбитуратов). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004;8:61-5. [Pylaeva O.A., Voronkova K.V., Petrukhin A.S. Efficacy and safety of antiepileptic therapy in children (valproic acid drugs vs. barbiturates). Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2004;8:61-5. (In Russ.)].

- 12. Холин А.А., Ильина Е.С. Сочетание эпилепсии с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (клинические примеры). Вестник эпилептологии 2011;1:16—22. [Kholin A.A., Ilyina E.S. Combination of epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder (clinical examples). Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2011;1:16—22. (In Russ.)].
- 13. Aldenkamp A.P., Arzimanoglou A., Reijs R., Van Mil S. Optimizing therapy of seizures in children and adolescents with ADHD. Neurology 2006;67(12 Suppl 4): 49–51.
- 14. Barabas G., Matthews W.S. Barbiturate anticonvulsants as a cause of severe depression. Pediatrics 1988;82(2):284–5.
- 15. Barkley R.A. Attention-deficit hyperactivity disorder. Sci Am 1998;279(3): 66–71.
- 16. Barkley R.A. How should attention deficit disorder be described? Harv Ment Health Lett 1998;14(8):8.
- 17. Becker K., Sinzig J.K., Holtmann M. Attention deficits and subclinical epileptiform discharges: are EEG diagnostics in ADHD optional or essential? Dev Med Child Neurol 2004;46(6):431–2.
- 18. Brown R.T., Freeman W.S., Perrin J.M. et al. Prevalence and assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder in primary care settings. Pediatrics 2001;107(3):E43.
 19. Bymaster F.P., Katner J.S., Nelson D.L. et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine
- et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder.

Neuropsychopharmacology 2002;27(5): 699–711.

- 20. Caplan R., Siddarth P., Stahl L. et al. Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. Epilepsia 2008;49(11):1838–46.
 21. Chadwick D., Marson T. Choosing a first drug treatment for epilepsy after SANAD: randomized controlled trials, systematic reviews, guidelines and treating patients. Epilepsia 2007;48(7):1259–63.
 22. Cramer J.A., Hammer A.E., Kustra R.P. Improved mood states with lamotrigine in patients with epilepsy. Epilepsy Behav 2004;5(5):702–7.
- 23. D'Agati E., Moavero R., Cerminara C., Curatolo P. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and tuberous sclerosis complex. J Child Neurol 2009;24(10): 1282–7.
- 24. Davis S.M., Katusic S.K., Barbaresi W.J. et al. Epilepsy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatr Neurol 2010;42(5):325–30.
- 25. de Vries P.J., Gardiner J., Bolton P.F. Neuropsychological attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC). Am J Med Genet A 2009;149A(3):387–95. 26. Depositario-Cabacar D.F., Zelleke T.G. Treatment of epilepsy in children with developmental disabilities. Dev Disabil Res Rev 2010;16(3):239–47.
- 27. Duane D.D. Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. Epilepsia 2004;45(5):564–5.
- 28. Dunn D.W., Austin J.K., Harezlak J., Ambrosius W.T. ADHD and epilepsy in childhood. Dev Med Child Neurol 2003;45(1):50–4.
- 29. Dunn D.W., Kronenberger W.G. Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: review and practical considerations. Semin Pediatr Neurol 2005;12(4):222–8.
- 30. Escobar R., Schacht A., Wehmeier P.M., Wagner T. Quality of life and attention-deficit/hyperactivity disorder core symptoms: a pooled analysis of 5 non-US atomoxetine clinical trials. J Clin Psychopharmacol 2010;30(2):145–51.
- 31. Fernández-Mayoralas D.M., Fernández-Jaén A., Muñoz-Jareño N. et al. Effectiveness of levetiracetam in a patient with chronic motor tics, Rolandic epilepsy and attentional and behavioural disorder. Rev Neurol 2009;49(9):502–3.
- 32. Gertrude H. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. Arch Gen Psychiatry 2004;61(7):731–6.
- 33. Gonzalez-Heydrich J., Dodds A., Whitney J. et al. Psychiatric disorders and behavioral characteristics of pediatric patients with both epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder. Epilepsy Behav 2007;10(3):384–8.

- 34. Hamoda H.M., Guild D.J., Gumlak S. et al. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and epilepsy in pediatric populations. Expert Rev Neurother 2009;9(12):1747–54.
 35. Hechtman L., Weiss G. Long-term
- outcome of hyperactive children. Am J Orthopsychiatry 1983;53(3):532–41.
 36. Heil S.H., Holmes H.W., Bickel W.K. et al. Comparison of the subjective, physiological, and psychomotor effects of atomoxetine and methylphenidate in light drug users. Drug Alcohol Depend 2002;67(2):149–56.

 37. Hemmer S.A. Pasternak L.E. Zecker S.G.
- 37. Hemmer S.A., Pasternak J.F., Zecker S.G., Trommer B.L. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. Pediatr Neurol 2001;24(2):99–102.
- 38. Hermann B., Jones J., Dabbs K. et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. Brain 2007;130(Pt 12):3135—48.
- 39. Hesdorffer D.C., Ludvigsson P., Olafsson E. et al. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. Arch Gen Psychiatry 2004;61(7):731–6.
 40. Hoffman H. Der struwwelpeter. Esslinger,

2014, 20 p.

- 41. Ibekwe R.C., Chidi N.A., Ebele A.A., Chinyelu O.N. Co-morbidity of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and epilepsy in children seen in University of Nigeria Teaching Hospital Enugu: prevalence, clinical and social correlates. Niger Postgrad Med J 2014;21(4):273–8.
 42. Inaba Y., Seki C., Ogiwara Y. et al. Supplementary motor area epilepsy associated with ADHD in an abused history. No To Hattatsu 2000;32(5):435–9.
- 43. Kaminow L., Schimschock J.R., Hammer A.E., Vuong A. Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in patients with epilepsy. Epilepsy Behav 2003;4(6):659–66.
- 44. Kang S.H., Yum M.S., Kim E.H. et al. Cognitive function in childhood epilepsy: importance of attention deficit hyperactivity disorder. J Clin Neurol 2015;11(1):20–5.
 45. Kanner A.M. The use of psychotropic drugs in epilepsy: what every neurologist should know. Semin Neurol 2008;28(3):379–88.
- 46. Kaufmann R., Goldberg-Stern H., Shuper A. Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: incidence, causative relations and treatment possibilities. J Child Neurol 2009;24(6):727–33.
- 47. Kinney R.O., Shaywitz B.A., Shaywitz S.E. et al. Epilepsy in children with attention deficit disorder: cognitive, behavioral, and neuroanatomic indices. Pediatr Neurol 1990;6(1):31–7.
- 48. Klassen A.F., Miller A., Fine S. Healthrelated quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attentiondeficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2004;114(5):541–7.

2017 X MOT

русский ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

- 49. Koneski J.A., Casella E.B. Attention deficit and hyperactivity disorder in people with epilepsy: diagnosis and implications to the treatment. Arq Neuropsiquiatr 2010;68(1):107–14.
- 50. Laporte N., Sebire G., Gillerot Y. et al. Cognitive epilepsy: ADHD related to focal EEG discharges. Pediatr Neurol 2002;27(4):307–11.
- 51. Lehmkuhl G., Sevecke K., Frohlich J., Dopfner M. Child is inattentive, cannot sit still, disturbs the classroom. Is it really a hyperkinetic disorder? MMW Fortschr Med 2002:144(47):26–31.
- 52. Liu S.T., Tsai F.J., Lee W.T. et al. Attentional processes and ADHD-related symptoms in pediatric patients with epilepsy. Epilepsy Res 2011;93(1):53–65.
- 53. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet 2007;369(9566):1000–15.
- 54. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. Drug Saf 2007;30(7):555–67.
 55. Mulas F., Tellez de Meneses M., Hernandez-Muela S. et al. Attention deficit hyperactivity disorder and epilepsy. Rev Neurol 2004;39(2):192–5.
- 56. Nieto-Barrera M., Brozmanova M., Capovilla G. et al.; Lamictal vs. Carbamazepine Study Group. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. Epilepsy Res 2001;46(2):145–55.
- 57. Ottman R., Lipton R.B., Ettinger A.B. et al. Comorbidities of epilepsy: results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) Survey. Epilepsia 2011;52(2):308–15.
 58. Parisi P., Moavero R., Verrotti A., Curatolo P. Attention deficit hyperactivity

- disorder in children with epilepsy. Brain Dev 2010;32(1):10–6.
- 59. Pearl P.L., Weiss R.E., Stein M.A. Medical mimics. Medical and neurological conditions simulating ADHD. Ann NY Acad Sci 2001;931:97–112.
- 60. Powell A.L., Yudd A., Zee P., Mandelbaum D.E. Attention deficit hyperactivity disorder associated with orbitofrontal epilepsy in a father and a son. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 1997;10(2):151–4.
- 61. Rasmussen N.H., Hansen L.K., Sahlholdt L. Comorbidity in children with epilepsy. I: Behaviour problems, ADHD and intelligence. Ugeskr Laeger 2007;169(19):1767–70.
- 62. Rugino T.A., Samsock T.C. Levetiracetam in autistic children: an open-label study. J Dev Behav Pediatr 2002;23(4):225–30.
- 63. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. Pediatr Neurol 2005;32(1):1–10.
 64. Seidenberg M., Pulsipher D.T., Hermann B. Association of epilepsy
- Hermann B. Association of epilepsy and comorbid conditions. Future Neurol 2009;4(5):663–8.
- 65. Semrud-Clikeman M., Wical B. Components of attention in children with complex partial seizures with and without ADHD. Epilepsia 1999;40(2):211–5.
 66. Sherman E.M., Slick D.J., Connolly M.B.,
- Eyrl K.L. ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy. Epilepsia 2007;48(6):1083–91.
- 67. Sinclair D.B., Unwala H. Absence epilepsy in childhood: electroencephalography (EEG) does not predict outcome. J Child Neurol 2007;22(7):799–802.
- 68. Sinzig J.K., von Gontard A. Absences as differential diagnosis in children with attention-deficit disorder. Klin Padiatr 2005:217(4):230–3.
- 69. Socanski D., Herigstad A., Thomsen P.H. et al. Epileptiform abnormalities in children diagnosed with attention deficit/hyperactivity disorder. Epilepsy Behav 2010;19(3):483–6.

- 70. Tan M., Appleton R. Attention deficit and hyperactivity disorder, methylphenidate, and epilepsy. Arch Dis Child 2005;90(1): 57–9.
- 71. Torres A.R., Whitney J., Gonzalez-Heydrich J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy: review of pharmacological treatment. Epilepsy Behav 2008;12(2):217–33.
- 72. Torres A., Whitney J., Rao S. et al. Tolerability of atomoxetine for treatment of pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder in the context of epilepsy. Epilepsy Behav 2011;20(1):95–102.
- 73. Van der Feltz-Cornelis C.M., Aldenkamp A.P. Effectiveness and safety of methylphenidate in adult attention deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy: an open treatment trial. Epilepsy Behav 2006;8(3):659–62.
- 74. Vega C., Vestal M., DeSalvo M. et al. Differentiation of attention-related problems in childhood absence epilepsy. Epilepsy Behav 2010;19(1):82–5.
- 75. Weinstock A., Giglio P., Kerr S.L. et al. Hyperkinetic seizures in children. J Child Neurol 2003;18(8):517–24.
- 76. Wernicke J.F., Holdridge K.C., Jin L. et al. Seizure risk in patients with attention-deficit-hyperactivity disorder treated with atomoxetine. Dev Med Child Neurol 2007;49(7):498–502.
- 77. Wisniewska B., Baranowska W., Wendorff J. The assessment of comorbid disorders in ADHD children and adolescents. Adv Med Sci 2007;52 Suppl 1: 215–7.
- 78. Young J. Common comorbidities seen in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Adolesc Med State Art Rev 2008;19(2):216–28.
- 79. Zhang Z., Lu G., Zhong Y. et al. Impaired attention network in temporal lobe epilepsy: a resting FMRI study. Neurosci Lett 2009;458(3):97–101.

西