

Приборкай енергію ХВИЛІ



ВАЛЬПРОКОМ хроно

ВАЛЬПРОАТ НАТРІЮ/ВАЛЬПРОЕВА КИСЛОТА

- Препарат першої лінії для терапії всіх форм епілепсії^{1,2}
- Доведена ефективність при біполярному афективному розладі (маніакальний епізод)³
- Один з найдоступніших за ціною вальпроатів в Україні⁴

 **acino**

Швейцарські стандарти якості

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ВАЛЬПРОКОМ 300 ХРОНО, 500 ХРОНО

Діюча речовина. Вальпроат натрію/вальпроєва кислота. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії. 1 таблетка Вальпрокому 300 хроно містить вальпроату натрію 200 мг і вальпроєвої кислоти 87 мг (що відповідає 300 мг вальпроату натрію на 1 таблетку). 1 таблетка Вальпрокому 500 хроно містить вальпроату натрію 333 мг і вальпроєвої кислоти 145 мг (що відповідає 500 мг вальпроату натрію на 1 таблетку). **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Похідні жирних кислот. **Фармакологічні властивості.** Протисудомний препарат пролонгованої дії. Інгібує ГАМК-трансферазу, гальмує біотрансформацію ГАМК (інактивацію), стабілізує і підвищує її вміст у центральній нервовій системі. Стимулює центральні ГАМК-ергічні процеси (у т. ч. гальмівні стрес-лімбічні), знижує збудливість та судомну готовність моторних зон головного мозку. **Показання.** Для дорослих та дітей: як монотерапія або в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами: для лікування генералізованих епілептичних нападів (клонічних, тонічних, тоніко-клонічних нападів, абсансів, міоклонічних та атонічних нападів); синдрому Леннокса — Гасто; для лікування парціальних епілептичних нападів (парціальних нападів із вторинною генералізацією чи без). Лікування маніакального синдрому при біполярних розладах. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до вальпроату, дивальпроату, вальпроаміду або до будь-якого з компонентів лікарського засобу в анамнезі, гострий гепатит, хронічний гепатит, випадки тяжкого гепатиту в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинені лікарськими препаратами, печінкова порфірія, комбінація з мефлохіном і препаратами зірбою (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), діти з масою тіла менше 20 кг, діти віком до 6 років. **Побічні реакції.** Анемія, тромбоцитопенія, підвищення апетиту, збільшення маси тіла, гіпернатріємія, сплутаність свідомості, сонливість, головний біль, атаксія, нистагм, дрібноамплітудний постральний тремор, парестезія, погіршення пам'яті, екстрапірамідні розлади, судороги, ізольовані спудорні стани, агресія, роздратованість, зниження слуху, втрата слуху, нудота, блювання, біль в епістрі, діарея, порушення функції печінки (транзиторне підвищення рівня печінкових трансамінз і рівня білірубіну у сироватці крові), реакції гіперчутливості, випадіння волосся, аменорея, порушення менструального циклу тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** № UA/2169/01/01, № UA/2169/01/02. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Haddad P.M., Das A., Ashfaq M., Wiecek A. (2009) A review of valproate in psychiatric practice. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol., 5(5): 539–551. 2. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії у дорослих», затверджений наказом МОЗ України від 17.04.2014 р. № 276. 3. Rosa A.R., Fountoulakis K., Siamouli M. et al. (2011) Is anticonvulsant treatment of mania a class effect? Data from randomized clinical trials. CNS Neurosci. Ther., 17(3): 167–177. 4. Щоткиненик «АПТЕКА» (<https://www.apteka.ua>).

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

А.Є. Дубенко, М.В. Набока

Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків

Психогенні неепілептичні стани (PNES) — мультидисциплінарна проблема

Усі пароксизмальні стани досить умовно можна розподілити на три основні категорії: епілептичні напади, психогенні неепілептичні стани (ПНЕС) та фізіологічні неепілептичні пароксизмальні явища. Міжнародна протиепілептична ліга (International League Against Epilepsy — ILAE) визнала ПНЕС одним із 10 основних питань нейропсихіатрії, пов'язаних з епілепсією. Лікування пацієнтів із ПНЕС починають зі встановлення точного діагнозу. Помилкова діагностика ПНЕС призводить до невідповідного лікування при підозрі на епілепсію, що становить суттєвий ризик ятрогенної травми, ускладнень та підвищення вартості лікування для пацієнтів і системи охорони здоров'я. ПНЕС може виникати як прояв самостійного конверсійного розладу, який потребує адекватної діагностики і диференційної діагностики, а може бути коморбідним з іншими неврологічними, психіатричними і соматичними розладами. Достатньо часто виявляють коморбідність ПНЕС із пароксизмальними подіями, які відзначають у клінічній картині того чи іншого захворювання. Найбільш вивчена та ймовірно найчастіша така коморбідність у хворих на епілепсію.

Ключові слова: пароксизмальні події, психогенні неепілептичні стани (PNES), епілептичні напади, конверсійний розлад.

Актуальність проблеми

При оцінюванні пароксизмальної події необхідно пам'ятати, що деякі пароксизмальні стани (ПС) мають вітальний ризик, а тривали пароксизми є одним із факторів, що призводить до інвалідності. Окрім подібності клінічної картини різних пароксизмів, складність їх диференційної діагностики включає цілий ряд певних факторів: великий об'єм необхідних інструментальних методів дослідження, полідисциплінарність проблеми, один етіологічний фактор може призводити до різних пароксизмів, поєднання у клінічній картині одного пацієнта різних ПС, чітке і точне інструментальне підтвердження для багатьох ПС можливе тільки під час пароксизму, а для деяких — неможливе і під час пароксизму, трансформація одних пароксизмів в інші, зміни на електроенцефалограмі (ЕЕГ) відзначають при багатьох пароксизмах, навіть при психогенних, і більшість клініцистів знають, що цей перелік можна довго продовжувати.

Альтернативні назви, що часто використовують для психогенних неепілептичних станів (ПНЕС), — пароксизмальний неепілептичний розлад, функціональні напади, стресорні напади, психогенні напади і pseudoseizures. Останній термін здебільшого не використовують у зв'язку із назвою «псевдо», яка може означати, що ці симптоми нерелевантні й не відіграють важливої ролі у житті пацієнта.

Актуальність ПС зумовлена цілим рядом об'єктивних причин. Перш за все, це їх вкрай висока розповсюдженість — майже кожна людина в будь-якій популяції декілька разів за життя переживала ПС, який, вірогідно, не потребував надання медичної допомоги. Пароксизмальна подія (пароксизм або напад) — це раптове погіршення загального стану здоров'я, яке проявляється або супроводжується епізодом хвороби або різке і нетривале (частіше повторне) загострення хронічного перебігу хвороби. Інше визначення пароксизмальної події — ПС — це напад церебральної чи іншої етіології, який проявляється на фоні уявного здоров'я або при раптовому погіршенні хронічного патологічного стану та характеризується короткочасністю, оборотністю розладів, схильністю до повторів, стереотипністю.

Якщо пацієнт звернувся за медичною допомогою зі скаргами на раптове погіршення стану здоров'я, яке прийнято називати пароксизмом або нападом, то перше завдання лікаря-спеціаліста — встановити характер нападу, оскільки багато ПС дуже схожі між собою за клінічною картиною і перед призначенням терапії потребують тривалої та детальної диференційної діагностики. Пароксизмальні події, які супроводжуються зміною чи втратою свідомості, потребують особливо ретельної діагностики.

Кожен другий пацієнт, який звертається за допомогою до лікаря, у своєму житті хоча б один раз зустрічався один на один із ПС, коли абсолютно без вагомості на те причини втрачав свідомість. Найважливіше в цій ситуації вчасно правильно діагностувати етіологію і

причину нападу. Від цього залежить подальше лікування і загальний стан здоров'я хворого в майбутньому.

Усі ПС досить умовно можна розподілити на три основні категорії: епілептичні напади (ЕН), ПНЕС та фізіологічні неепілептичні пароксизмальні явища (ФНПЯ) (Gates J.R., 1998).

ЕН — це короткі та зазвичай неспровоковані стереотипні порушення поведінки, емоцій, моторних або сенсорних функцій, які можна пов'язати з нейрональним розрядом у корі головного мозку. Тобто концептуально ЕН — тимчасове виникнення клінічних проявів та/чи симптомів внаслідок патологічної надмірної або синхронної нейрональної діяльності мозку.

Як і ЕН, ПНЕС характеризуються нетривалими пароксизмальними проявами та симптомами порушення моторних, сенсорних, автономних та/або когнітивних функцій, але, на відміну від епілепсії, ПНЕС не виникають внаслідок іктальної епілептиформної активності (LaFrance W.C.Jr., Devinsky O., 2004). На відміну від ЕН, які є проявом надмірних та гіперсинхронних розрядів у мозку, ПНЕС зазвичай пояснюються психологічними проблемами та причинами.

ФНПЯ не належать ні до епілептичних, ані до психогенних. Це швидше явища, пов'язані із системними змінами, які викликають раптовий пароксизм (наприклад кардіогенне синкопе, вазовагальне синкопе, гіпоглікемічний стан, пароксизмальні міоплегії тощо).

Інструментальне підтвердження характеру нападу в момент розвитку зазвичай можливе для ЕН та ФНПЯ. Діагноз ПНЕС зазвичай є діагнозом виключення.

Може здаватися парадоксальним, але інтерес до ПНЕС різко виріс внаслідок широкого впровадження відеоЕЕГ-моніторингу, коли було з'ясовано, що у хворих із фармакорезистентною епілепсією досить часто виникають неепілептичні пароксизмальні стани. У 20% пацієнтів із рефрактерною епілепсією відзначали неепілептичні напади (коморбідність).

ПНЕС виявляють в усіх верствах населення на всіх континентах. Явища, що описуються як ПНЕС та трапляються в контексті, характерному для ПНЕС, зареєстровані в економічно розвинених країнах, у бідних країнах та країнах, що розвиваються. Отже, ПНЕС — досить універсальний стан, притаманний організму людини. В осіб, які належать до різних етнічних та культурних груп, спостерігають аналогічну симптоматику (Yang C.H. et al., 1996; De Paola L. et al., 2006; Szabo L. et al., 2012). Міжнародна протиепілептична ліга (International League Against Epilepsy — ILAE) визнала ПНЕС одним із 10 основних питань нейропсихіатрії, пов'язаних з епілепсією (Kerr M.P. et al., 2011).

У Діагностичному і статистичному посібнику з психічних розладів (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders — DSM)-5 ПНЕС класифікують як різновид конверсійного розладу в категорії «соматичний симптом і пов'язані з ним розлади». За визначенням ПНЕС є психічним розладом. Якщо більш детально — це конверсійний розлад,

який потрапляє під діагностичну категорію соматичних симптомів розладів у DSM-5. Згідно з класифікацією DSM-5, неврологічні симптоми, які після відповідної неврологічної оцінки виявляються несумісними із неврологічною патофізіологією, можуть відповідати конверсійному розладу, фіктивному розладу або симуляції.

Діагностичні критерії DSM-5 для конверсійного розладу такі: один або декілька симптомів зміни вільної рухової чи сенсорної функції, доведена несумісність між симптомом і неврологічним або соматичним статусом, симптом або дефіцит неможливо пояснити іншим соматичним чи психічним розладом, симптом або дефіцит викликає клінічно вагомий дистрес чи погіршення в соціальних, професійних та інших важливих сферах функціонування і потребує медичної оцінки. ПНЕС потрапляє під симптомний підтип «із нападами або припадками». Зазначимо, що із критеріїв конверсійного розладу DSM-5 виключено критерій обов'язкового психологічного стресу для підтвердження діагнозу ПНЕС.

Рівень наявності психологічної травми становить 44–100% у пацієнтів із ПНЕС, хоча більшість пацієнтів не повідомляють про тригер або стресор під час первинної психіатричної оцінки. Травматичні фактори зазвичай виявляють пізніше у процесі лікування. Про фізичне або сексуальне насильство повідомляють 23–77% дорослих пацієнтів. Також пацієнти відзначають тяжкі втрати, були свідками дорожньо-транспортної пригоди або мали інші можливі провокуючі фактори.

При кодуванні для ПНЕС як конверсійного розладу з використанням Міжнародної класифікації хвороб (МКХ)-10 діагноз повинен включати специфікатор «з атаками або припадками» (МКХ-10 код F44.5), необхідне коректне диференціювання його від інших симптомів конверсії (наприклад таких, як дизартрія, втрата чутливості), які кодуються окремо.

Клінічна картина ПНЕС

Клінічна картина ПНЕС абсолютно різноманітна, але дуже схожа на клінічну картину ЕН. Дуже важливо вчасно діагностувати цю патологію і почати лікування, що в майбутньому позитивно впливатиме на прогноз захворювання, запобігатиме хронізації процесу, допоможе зменшити витрати на лікування пацієнта.

Для ПНЕС характерні судоми, яким притаманна асиметричність, асинхронність, нестереотипність та різноманітність, під час яких пацієнти можуть реагувати на втручання спостерігача. Також для ПНЕС характерна збережена свідомість під час подій, особливо з двобічними судомами кінцівок. Підозру на ПНЕС також викликають бокові рухи головою і тілом разом із заплющуванням очей і закриттям рота. Також варто звернути увагу на довшу тривалість нападу, що суттєво відрізняється від тривалості ЕН, яка в середньому не перевищує 2–3 хв. ПНЕС тривають довше, ніж ЕН. У разі судомних станів, моторні прояви яких зазвичай тривають >2 хв, слід розглянути можливість ПНЕС, а їх тривалість >10 хв дає переконливі підстави підозрювати ПНЕС. Несинхронні рухи кінцівок та рухи головою з боку в бік або вгору — вниз, особливо якщо вони супроводжуються координованою почерговою агоністичною та антагоністичною активністю (тобто тремором), з високою імовірністю вказують на ПНЕС (Gates J.R., 1998). Швидке відновлення ясності свідомості в постіктальний період характерне для ПНЕС, також цим пацієнтам притаманна можливість швидко і повністю згадати іктальні події, відсутність астенії та головного болю. Епізоди ПНЕС супроводжуються швидким неглибоким диханням, яке досить швидко нормалізується, тоді як при ЕН спостерігають тривале, жорстке, гучне і глибоке дихання.

Окремі елементи симптоматики пароксизмів не є надійними діагностичними критеріями (Reuber M., Elger C.E., 2003; Devinsky O. et al., 2011; Syed T.U. et al., 2011). Оpubліковано таблиці, де зазначено елементи симптоматики ЕН та ПНЕС та порівняльну частоту їх виникнення. Ці таблиці можуть бути корисними для узагальнення даних, наведених у літературі, але вони мають обмежене клінічне застосування значною мірою тому, що в опублікованих на сьогодні матеріалах не приділяється уваги важливим особливостям симптоматики. Наприклад фактично диференційний діагноз ПНЕС «судомного» типу проводиться з тоніко-клонічних ЕН, а диференційний діагноз ПНЕС «синкопального» типу — з вазовагальним або кардіальним синкопе. Як приклад наводимо таблицю з матеріалів А. Avbersek, S. Sisodiya (2010), в якій враховано деякі семіологічні особливості симптоматики (табл. 1). Проблема є те, що в опублікованих таблицях не завжди зазначено, чи симптоми зареєстровані на підставі повідомлень свідків, чи на підставі розгляду відеоматеріалів, причому є переконливі дані, що повідомлення про клінічну картину та симптоматика явища — це різні речі (Syed T.U. et al., 2011).

Наприклад А. Avbersek та S. Sisodiya (2010) зазначили, що «виникнення під час сну» зі 100% специфічністю свідчить про ЕН. Це правильно лише для нападів, які виникають під час сну, підтвердженого ЕЕГ (щодо відповідних застережень — див.: Orbach D. et al., 2003). Проте при початковому клінічному обстеженні близько половини пацієнтів із ПНЕС повідомляють про виникнення пароксизмальних явищ під час сну. Таким чином, зареєстровані під час сну пароксизми не можна вважати переконливим доказом епілепсії, за винятком випадків, коли ці явища відбуваються виключно під час сну (Duncan R. et al., 2004). У таких випадках зіставлення висновків, зроблених на підставі матеріалів відеоЕЕГ, з даними, отриманими з історії хвороби (анамнезу) під час початкового клінічного обстеження, з великою імовірністю можуть ввести в оману.

Ще коротші таблиці (наприклад табл. 2) можуть слугувати лише для скринінгової оцінки та розуміння загальних відмінностей ПНЕС від ЕН (Diprose W. et al., 2016) і їх використання неможливе для встановлення остаточного діагнозу в клінічній практиці.

Зазначимо, що у симптоматиці ЕН та ПНЕС наявні як відмінності, так і часткові збіги, які підтверджують, що не можна встановити діагноз на підставі однієї ознаки або симптому. Діагностика ПНЕС потребує неврологічної (семіологія пароксизму і ЕЕГ) та психіатричної (психосоціальний анамнез і діагностичні критерії) узгодженості.

Діагностика ПНЕС

Діагностування ПНЕС може ґрунтуватися на комбінаціях різних даних. Для встановлення діагнозу розглядають у сукупності анамнез пацієнта, повідомлення свідків, відеореєстрацію події, зробленої родичами чи знайомими, клінічні спостереження, ЕЕГ під час нападів та між нападами, а також інші додаткові дані. Враховуючи найпоширеніші сценарії пароксизмальних подій та комбінації даних, наявних у клінічній практиці, комісія ILAE запропонувала встановити чотири категорії достовірності діагнозу ПНЕС. На кожному рівні достовірності підвищується при комбінації повідомлень свідків та результатів ЕЕГ. Відзначимо, що неможливо сформулювати категорії з урахуванням усіх можливих комбінацій клінічних даних. Слід пам'ятати, що нормальні показники інтеріктальної ЕЕГ не виключають епілепсії та не підтверджують ПНЕС. Так само аномальні результати інтеріктальної ЕЕГ не підтверджують епілепсії та не виключають ПНЕС. Інше, дуже важливе застереження: у пацієнтів може бути наявна епілепсія у поєднанні з ПНЕС, отже, симптоматику різних нападів необхідно оцінювати та класифікувати окремо (табл. 3).

Можливе діагностування ПНЕС (на підставі клінічного анамнезу, повідомленого пацієнтом/свідком(-ами), та нормальних показників інтеріктальної ЕЕГ)

Має ґрунтуватися на анамнезі пацієнта, описі явищ пацієнтом та за можливості — свідками. Ці дані мають вказувати на специфічне явище (або специфічні типи явищ, якщо наявно >1 набору симптомів), клінічно типове для ПНЕС. Слід пам'ятати, що деякі типи поведінки, які зазвичай вважають характерними для ПНЕС, — не підтверджують ПНЕС. Наприклад напади, які відбуваються за наявності зовнішніх або емоційних стресогенних факторів, не є надійними індикаторами ПНЕС і не виключають епілепсії. Напади, які можна зупинити за допомогою поведінкових технік, також не є надійним підтвердженням ПНЕС (Reiter J.M., Andrews D.J., 2000). Вочевидь анамнез та описи свідків, що вказують на ПНЕС, а також нормальні показники інтеріктальної ЕЕГ, можуть бути підставою для можливого діагнозу ПНЕС, проте за відсутності перегляду нападу лікарем на відео чи особисто та до вирішення питання щодо інтеріктальних епілептиформних розрядів не слід виключати ЕН.

Імовірний діагноз ПНЕС (на підставі клінічного анамнезу, перегляду нападу лікарем на відео чи особисто при нормальних результатах інтеріктальної ЕЕГ)

Інформація, отримана від пацієнтів та свідків, може не збігатися із фактичною симптоматикою зареєстрованих нападів (Syed T.U. et al., 2011). Домашній відеозапис стає все доступнішим для опікунів та родичів і допомагає чіткіше відтворити картину нападів. На підставі розповіді свідка зазвичай неможливо виявити такі прояви, як клонічні рухи, тремор або смикання, а перегляд явищ у відеозаписі зазвичай дає змогу спеціалістам розрізнити їх та дати їм оцінку. Окрім відсутності ЕЕГ, основний недолік домашнього відео в тому, що

Таблиця 1. Підсумок доказів на підтвердження ознак, які застосовують для розрізнення ПНЕС та ЕН (Avbersek A., Sisodiya S., 2010)

Ознаки, що є доказом на користь ПНЕС	Докази з основних досліджень	Чутливість щодо ПНЕС*, %	Специфічність щодо ПНЕС*, %
Довга тривалість	Надійні	69 випадків	96
Нестабільний перебіг	Надійні	47–88 пацієнтів	96–100
Несинхронні рухи	Надійні (парціальні лобно-дольові напади виключено)	44–96 випадків	93–96
Виштовхування таза	Надійні (парціальні лобно-дольові напади виключено)	9–56 пацієнтів	93–100
Рухи головою з боку в бік чи вгору – вниз або рухи тілом	Надійні (лише судомні явища)	1–31 випадок	96–100
Закриті очі	Надійні	7,4–44 пацієнтів	92–100
Іктальний крик	Надійні	25–63 випадки	96–100
Збереження пам'яті	Надійні	15–36 пацієнтів	92–100
		34–88 випадків	74–100
		52–96 пацієнтів	97
		13–14 випадків	100
		3,7–37 пацієнтів	100
		63 випадки	96
		77–88 пацієнтів	90
Ознаки, що є доказом на користь ЕН	Докази з основних досліджень	Чутливість щодо ЕН	Специфічність щодо ЕН, %
Виникнення під час сну, підтвердженого ЕЕГ	Надійні	31–59 випадків	100
Постіктальна сплутаність свідомості	Надійні	61–100 випадків	88
Хрипле, важке дихання	Надійні (лише при судамах)	67 пацієнтів	84
Інші ознаки	Докази з основних досліджень	61–91 випадків	100
Поступовий початок	Недостатні		
Нестереотипні явища	Недостатні		
Розмахувальні або смікальні рухи	Недостатні		
Опістотонус «за дугою окружності»	Недостатні		
Прикушування язика	Недостатні		
Нетримання сечі	Недостатні		

*Значення чутливості та специфічності розраховували за частотою клінічних ознак при ПНЕС та ЕН.

Таблиця 2. 6 факторів для диференційної діагностики ЕН та ПНЕС

Фактор	ЕН	ПНЕС
Очі	Відкриті	Закриті
Голова	Фіксована/однорічні стереотипні унілатеральні рухи	Рухи з боку в бік
Кінцівки	Синхронні, стереотипні, однорічні в одному напрямку	Несинхронні, хаотичні, з різних боків
Тіло (положення)	Прямо	Опістотонус
Тіло (рухи)	Відсутність ротаційних рухів	Інтенсивні ротаційні рухи в ліжку
Клінічна картина судом	Безперервні продовжувані	Флюктуція судом

Таблиця 3. Запропоновані рівні визначеності діагнозу при ПНЕС

Діагностичний рівень	Анамнез*	Хто був свідком явища	ЕЕГ**
Можливо	+	Повідомлення свідка чи самостійне повідомлення/опис пацієнта	Відсутність епілептиформної активності під час інтеріктальної ЕЕГ (рутинної чи з депривацією сну)
Імовірно	+	Лікар, який переглянув відеозапис або особисто бачив напад із типовою симптоматикою ПНЕС	Відсутність епілептиформної активності під час інтеріктальної ЕЕГ (рутинної чи з депривацією сну)
Клінічно встановлено	+	Лікар, який має досвід у діагностиці розладів, що супроводжуються нападами (переглянув відео або бачив напад особисто), симптоматика типова для ПНЕС, але не підтверджена на ЕЕГ	Відсутність епілептиформної активності під час рутинної чи амбулаторної іктальної ЕЕГ під час типового нападу/явища з такою симптоматикою, що можна було б очікувати на іктальну епілептиформну ЕЕГ-активність, характерну для ЕН
Документально підтверджено	+	Лікар, який має досвід у діагностиці пароксизмальних розладів, симптоматика яких типова для ПНЕС, підтверджена на відеоЕЕГ	Відсутність епілептиформної активності безпосередньо до, під час або після нападу, зареєстрованого на іктальній відеоЕЕГ, з типовою для ПНЕС симптоматикою

*Анамнез, характерний для ПНЕС; **на достовірність діагнозу можуть вплинути додаткові тести, наприклад оцінка феномену самозахисту, примусове заплушування очей пацієнта у несвідомому стані або нормальні постіктальні рівні пролактину при пароксизмах із судомними явищами.

рідко вдається зняти початок явища. Важливо відзначити, що в постіктальній фазі деякі ЕН можуть виглядати як ПНЕС. Однак загалом наявність відеозапису, який може бути переглянутий лікарем, з високою імовірністю підвищує достовірність клінічного діагнозу. Нормальні показники інтеріктальної ЕЕГ та ретельний опис свідками стану, характерного для ПНЕС, але не зареєстрованого на відеоЕЕГ, також можна віднести до рівня імовірного ПНЕС.

При цьому клініцисту необхідно пам'ятати, що дані інтеріктальної ЕЕГ слід інтерпретувати з великою обережністю. На їх підставі неможливо підтвердити або виключити ПНЕС, також не можна виключити і епілепсію, оскільки частота хибнонегативних результатів досить висока. Епілептиформні феномени спостерігають приблизно у 2–5% здорових осіб або пацієнтів із ПНЕС без супутніх ЕН.

Клінічно діагностований ПНЕС (на підставі клінічного анамнезу, засвідчення ПС лікарем та наявності характерних явищ на амбулаторній ЕЕГ за відсутності відеореєстрації)

Можна клінічно встановити ПНЕС, якщо лікар був свідком нападу та задокументував результати обстеження, типові для ПНЕС (наприклад спротив відкриванню очей, ступінь взаємодії з частковою відсутністю реагування в той час або завершення смікальної активності під дією «заспокоїливої розмови» лікаря). Клінічно встановлений ПНЕС також можна встановити у тому разі, якщо лікар мав змогу

спостерігати (на відеозаписі або особисто) явище, не зареєстроване на ЕЕГ, та, окремо від цього, результати іктальної ЕЕГ типового явища без відео, що свідчить про відсутність епілептиформної активності безпосередньо до, під час та після нападу. До цієї діагностичної категорії можна віднести також клінічну ситуацію, коли лікар бачить пароксизмальну подію безпосередньо під час ЕЕГ-запису без епілептичної активності, але і без відеофіксації.

Задокументований ПНЕС (на підставі клінічного анамнезу в поєднанні з відеоЕЕГ типових для пацієнта явищ)

Як допоміжний засіб до надійних клінічних даних відеоЕЕГ-запису типових для пацієнта явищ забезпечує найбільш достовірний діагноз ПНЕС. Застосування провокаційних методів (наприклад сугестивний вплив або плацебо) останнім часом не вважають доцільним, оскільки це може негативно вплинути на взаємодію пацієнта з лікарем (Stagno S.J., Smith M.L., 1997). Стандартні процедури активації ЕЕГ шляхом сенсорної стимуляції (наприклад світлової стимуляції та гіпервентиляції) не дезінформують пацієнтів та дають змогу лікарям зареєструвати типові ПНЕС майже у 50% пацієнтів під час коротких відеоЕЕГ-записів без необхідності довготривалої госпіталізації. Отже, для задокументованого діагностування ПНЕС необхідно, щоб напад був зафіксований на відеоЕЕГ, яку лікар може переглянути та зіставити клінічну картину з електрофізіологічною картиною. Для встановлення задокументованого ПНЕС необхідне підтвердження того,

що записане(-и) явище(-а) є типовим(-ими) для ПС, які зазвичай трапляються у пацієнта.

Із додаткових лабораторних методів диференційної діагностики можна виокремити лише визначення пролактину у постіктальний період (рекомендовано Американською академією неврології — American Academy of Neurology). Рівень пролактину підвищується у 88% пацієнтів із тоніко-клонічними судомними нападами, у 64% — зі скроневими комплексними парціальними нападами і у 12% — із простими парціальними нападами. Відсутність підвищення пролактину — діагностичний фактор для ПНЕС (чутливість у середньому 89%); помилково-позитивний результат можливий при застосуванні антагоністів дофаміну, трициклічних антидепресантів, а також при синкопе, помилково-негативний — при застосуванні агоністів дофаміну, а також при епілептичному статусі.

Окрім цього, зауважимо, що насичення капілярної крові киснем за результатами пульсоксиметрії під час та після ЕН нижче, ніж при ПНЕС, що також може бути диференційно-діагностичним критерієм, особливо при коморбідності цих станів.

Інші лабораторні методи, такі як визначення кортизолу у сироватці крові та тест пригнічення дексаметазоном, підвищення кількості лейкоцитів у периферичній крові, визначення нейронспецифічної ендолази, рівня нейротрофічного фактора головного мозку, не мають достатньої доказової бази для диференціювання ПНЕС та ЕН (LaFrance W.C.Jr., Devinsky O., 2004).

Нейропсихологічне тестування

За допомогою нейропсихологічного тестування можна оцінити когнітивні, емоційні, особистісні та розумові характеристики, що може бути корисним для вирішення певного завдання. Що стосується нейропсихологічного профілю хворого із ПНЕС та можливості за допомогою таких профілів розрізнити пацієнтів із ПНЕС та з епілепсією, дані неоднозначні. На індивідуальному рівні нейропсихологічні тести не дають можливості диференціювати ЕН від ПНЕС. Однак ці методи є обов'язковими для діагностики психіатричної коморбідності у хворих. Це може мати вирішальне значення для виявлення ПНЕС у хворих із верифікованою епілепсією (LaFrance W.C.Jr. et al., 2013).

Також необхідне розуміння клініциста щодо дуже частої, за даними деяких досліджень, і облігатної психіатричної коморбідності, яку мають пацієнти з ПНЕС у клінічній картині захворювання. При цьому слід відзначити, що найбільша частка коморбідності та ступеня вірогідності кореляцій з наявністю ПНЕС спостерігають саме у хворих із ЕН (Diprose W. et al., 2016) (табл. 4).

Таблиця 4. Психіатрична коморбідність при ПНЕС порівняно з ЕН

Супутна патологія	Показники супутньої патології при ПНЕС	Відносний ризик супутньої патології порівняно з ЕН
Загальна	53–100	1,3 статистично вірогідні
Депресія	8,9–85	1,6 статистично невірогідні
Тривожність	4,5–70 (вища цифра з панічними розладами)	1,82 статистично вірогідні
ПТСР	7–100	3,21 статистично вірогідні
Розлади особистості	5,4–74,3	1,73 статистично вірогідні
Психози	0–15	
Зловживання наркотичними речовинами	9,8–29,5	

Після діагностики ПНЕС, тобто наявності у хворого конверсійного розладу, перед клініцистом постає питання диференційної діагностики та можливої коморбідності між ЕН (або іншими пароксизмальними подіями, які не є ПНЕС) та ПНЕС. Про складність диференційної діагностики ПНЕС та ЕН зазначено вище, але зазначимо, що кожна наступна пароксизмальна подія, що має іншу клінічну картину, ніж попередня, має насторожувати клініциста щодо коморбідності.

Залежно від наявності або відсутності у клінічній картині захворювання у пацієнтів із ПНЕС інших ПС (найбільш вивчено — ЕН) тактика лікування ПНЕС суттєво не змінюється, а тактика загальної курації пацієнта значно різниться.

Якщо у пацієнта верифіковано епілепсію чи інші пароксизмальні розлади, на тлі яких з'явився ПНЕС, обов'язковим є подовження їх терапії і додавання лікувальних заходів щодо ПНЕС.

Лікування пацієнтів із ПНЕС

Ретельна психотерапевтична робота з пацієнтом та його оточенням має вирішальне значення і відіграє найважливішу роль

у успішному лікуванні. Пацієнти та їх сім'ї повинні розуміти діагноз для того, щоб дотримуватися рекомендацій лікаря-психіатра. При цьому зазначимо, що лікарі-психіатри скептично ставляться до можливості розвитку психогенних пароксизмальних симптомів, особливо у пацієнтів із верифікованим органічним розладом (не тільки епілепсією), які мають у клінічній картині пароксизмальні прояви, тому потрібна дуже довірлива взаємодія невролога та психіатра. Слід враховувати, що психогенні симптоми за визначенням є психічним розладом і лікувати за наявності цієї патології повинен саме психіатр, за необхідності в тісному контакті з іншим спеціалістом, найчастіше — з неврологом (LaFrance W.C.Jr. et al., 2013).

Суттєвою перешкодою на шляху до успішного лікування є прийняття діагнозу пацієнтом. У більшості пацієнтів із психогенними симптомами раніше встановлено діагноз органічного захворювання (наприклад епілепсії) і найчастіше обґрунтовано, тому реакція пацієнтів зазвичай включає недовіру і несприйняття, а також злість і ворожість. Наприклад, вони можуть запитати: «Ви звинувачуєте мене в симуляції?» або «Хочете сказати, що я божевільний?». Пацієнти, які сприймають і розуміють свій діагноз, комплексно продовжують терапію, мають вагомо більшу імовірність терапевтичного успіху і стійкого успішного результату лікування, тому психоосвітні, психокорекційні та психотерапевтичні процедури відіграють вирішальне значення в ефективності терапії.

Лікування ПНЕС зазвичай включає психотерапію і застосування препаратів для лікування супутньої тривоги і депресії. Останнім часом приділяють увагу психоосвіті та когнітивно-поведінковій психотерапії як основним методам лікування 1-ї лінії у хворих із ПНЕС. Більшість доступних невеликих клінічних дослідів показали позитивний результат. Також є деякі дані щодо ефективності психодинамічної терапії та майндфулнес-орієнтованої когнітивної терапії (mindfulness-based cognitive therapy). Ці форми психотерапевтичного втручання можуть бути корисні, якщо терапія 1-ї лінії неефективна або якщо психіатр вважає, що доцільним з урахуванням психологічного стресорного фактора, що лежить в основі проблеми (Goldstein L.H. et al., 2010).

Дослідження щодо фармакологічного лікування пацієнтів із ПНЕС зосереджені на застосуванні селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) як терапії 1-ї лінії. Показана ефективність комбінації СІЗЗС (пароксетин, есциталопрам) і когнітивно-поведінкової психотерапії для лікування за наявності ПНЕС (зменшення на 45% кількості випадків нападів у групі СІЗЗС на 12-му тижні). Результати відкритого 5-місячного проспективного дослідження за участю пацієнтів із ПНЕС свідчать, що венлафаксин при застосуванні в середній дозі 189,71 мг/добу зменшував кількість нападів на >50% (Pintor L. et al., 2012).

Імовірно, застосування антидепресантів у терапії ПНЕС може покращити результати шляхом лікування, спрямованого на супутні психіатричні розлади, а не шляхом прямого впливу на ПНЕС. Пошуки специфічної фармакотерапії за наявності ПНЕС слід продовжувати. Для цього необхідно проведення рандомізованих досліджень комбінації конкретного психотерапевтичного методу з різними психотропними препаратами або, навпаки, — найефективнішого препарату з рандомізацією різних психотерапевтичних методик.

Прогноз успішності курації пацієнтів із ПНЕС може бути різним. За відсутності лікування майже ½ із 260 пацієнтів із ПНЕС не мали нападів протягом 1 року спостереження. Після появи симптомів протягом 10 років >50% пацієнтів продовжували скаржитися на напади (McKenzie P. et al., 2010).

Психологічні фактори, які є предикторами несприятливого прогнозу, включають дисоціативні тенденції, соматизацію, негативізм і депресію. Тривалість хвороби, ймовірно, є найважливішим прогностичним фактором при ПНЕС (Salinsky M. et al., 2018).

Пацієнти з ПНЕС, яким ці ПС діагностовані, але не проведено адекватного лікування коморбідного психічного розладу, зазвичай продовжують регулярно звертатися за медичною допомогою, але головними скаргами найчастіше є біль, вегетативні порушення, соматоформні скарги, а не напади. Це призводить до того, що частота амбулаторних звернень не знижується, проте збільшується кількість спеціалістів, до яких пацієнти звертаються за допомогою (Duncan R. et al., 2016).

Зазначимо, що при своєчасній діагностиці ПНЕС, адекватній та своєчасній психонавчальній роботі з пацієнтами з адекватним

використанням ефективних методів психотерапії та застосуванням медикаментозних методів терапії, спрямованої на супутню психіатричну патологію, лікування пацієнтів із такими станами може мати достатню високу ефективність, доказово оцінити яку не дозволяє відсутність відповідних досліджень.

Висновки

Таким чином, ПНЕС може виникати як прояв самостійного конверсійного розладу, який потребує адекватної діагностики і диференційної діагностики, а може бути коморбідним з іншими неврологічними, психіатричними і соматичними розладами. Достатньо часто має місце коморбідність ПНЕС із пароксизмальними подіями, які відзначають у клінічній картині того чи іншого захворювання. Найбільш вивчена і, ймовірно, найчастіше така коморбідність наявна у хворих на епілепсію.

Питання діагностики, диференційної діагностики і лікування ПНЕС потребує подальшого вивчення, але зазначимо, що з проблемою ПНЕС можуть стикатися лікарі різних спеціальностей, які займаються курацією пацієнтів із пароксизмальними подіями.

Більше матеріалів, що стосуються діагностики та лікування епілепсії та інших ПС, ви можете знайти на сайті Української протиепілептичної ліги (УПЕЛ) – <http://www.ulae.org.ua>. На цьому ресурсі можна знайти Українські методичні рекомендації, рекомендації ILAE в українському перекладі, зокрема щодо цього питання, відеозаписи доповідей, представлених на останніх конференціях УПЕЛ.

Окремо відзначимо, що під час карантину, пов'язаного з COVID-19, коли спілкування лікарів є обмеженим, з квітня 2020 р. УПЕЛ започаткувала цикл вебінарів, які висвітлюють найактуальніші питання епілептіології, а також є частиною безперервної освіти лікарів, тобто наприкінці кожного вебінара кожен слухач, що був присутній онлайн, отримує сертифікат із певною кількістю балів. Відео цих вебінарів також можна переглянути на сайті УПЕЛ. У подальшому ми продовжуватимемо наші вебінари.

Сподіваємося, що наш онлайн-ресурс буде корисним для лікарів.

Список використаної літератури

- Reiter J.M., Andrews D.J. (2000) A neurobehavioral approach for treatment of complex partial epilepsy: efficacy. *Seizure*, 9(3): 198–203. doi: 10.1053/seiz.1999.0374.
- Avbersek A., Sisodiya S. (2010) Does the primary literature provide support for clinical signs used to distinguish psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 81: 719–725.
- De Paola L., Silvado C., Mäder M.J. et al. (2006) Clinical features of Psychogenic Nonepileptic Seizures (PNES): analysis of a Brazilian series. *J. Epilepsy Clin. Neurophysiol.*, 12(1): 37–40.
- Devinsky O., Gazzola D., LaFrance W.C.Jr. (2011) Differentiating between nonepileptic and epileptic seizures. *Nat. Rev. Neurol.*, 7: 210–220.
- Diprose W., Sundram F., Menkes D.B. (2016) Psychiatric comorbidity in psychogenic nonepileptic seizures compared with epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 56: 123–130. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.12.037.
- Duncan R., Anderson J., Cullen B., Meldrum S. (2016) Predictors of 6-month and 3-year outcomes after psychological intervention for psychogenic nonepileptic seizures. *Seizure*, 36: 22–26. DOI:10.1016/j.seizure.2015.12.016.
- Duncan R., Oto M., Russell A.J.C., Conway P. (2004) Pseudosleep events in patients with psychogenic nonepileptic seizures: prevalence and associations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 75: 1009–1012.
- Gates J.R. (1998) Diagnosis and treatment of nonepileptic seizures. In: H.W. McConnell, P.J. Snyder (Eds.) *Psychiatric comorbidity in epilepsy basic mechanisms, diagnosis, and treatment*. 1st ed. Am. Psychiatr. Press, Washington, 187–204 pp.
- Goldstein L.H., Chalder T., Chigwedere C. et al. (2010) Cognitive-behavioral therapy for psychogenic nonepileptic seizures. A pilot RCT. *Neurology*, 74(24): 1986–1994. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e39658.
- Kerr M.P., Mensah S., Besag F. et al. (2011) International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*, 52: 2133–2138.
- LaFrance W.C.Jr., Baker G.A., Duncan R. et al. (2013) Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: a staged approach: a report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia*, 54(11): 2005–2018. doi: 10.1111/epi.12356.
- LaFrance W.C.Jr., Devinsky O. (2004) The treatment of nonepileptic seizures: historical perspectives and future directions. *Epilepsia*, 45: 15–21.
- McKenzie P., Oto M., Russell A. et al. (2010) Early outcomes and predictors in 260 patients with psychogenic nonepileptic attacks. *Seizure*, 19(1): 64–9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c7da6a.
- Orbach D., Ritaccio A., Devinsky O. (2003) Psychogenic, nonepileptic seizures associated with video-EEG-verified sleep. *Epilepsia*, 44: 64–68.
- Pintor L., Bailles E., Matrai S. et al. (2012) Efficiency of venlafaxine in patients with psychogenic nonepileptic seizures and anxiety and/or depressive disorders. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 22: 401–408.

Reuber M., Elger C.E. (2003) Psychogenic nonepileptic seizures: review and update. *Epilepsy Behav.*, 4: 205–216.

Szalinsky M., Rutecki P., Parko K. et al. (2018) Psychiatric comorbidity and traumatic brain injury attribution in patients with psychogenic nonepileptic or epileptic seizures: a multicenter study of US veterans. *Epilepsia*, 59(10): 1945–1953.

Stagno S.J., Smith M.L. (1997) The use of placebo in diagnosing psychogenic seizures: who is being deceived? *Semin. Neurol.*, 17(3): 213–218. doi: 10.1055/s-2008-1040931.

Syed T.U., LaFrance W.C.Jr., Kahriman E.S. et al. (2011) Can semiology predict psychogenic nonepileptic seizures? A prospective study. *Ann. Neurol.*, 69(6): 997–1004. doi: 10.1002/ana.22345.

Szabo L., Siegler Z., Zubek L. et al. (2012) A detailed semiologic analysis of childhood psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*, 53: 565–570.

Yang C.H., Lee Y.C., Lin C.H., Chang K. (1996) Conversion disorders in childhood and adolescence: a psychiatric consultation study in a general hospital. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi (Acta Paediatrica Sinica)*, 37: 405–409.

Психогенные неэпилептические состояния (PNES) — мультидисциплинарная проблема

А.Е. Дубенко, М.В. Набока

Резюме. Все пароксизмальные состояния достаточно условно можно разделить на три основные категории: эпилептические припадки, психогенные неэпилептические состояния (ПНЭС) и физиологические неэпилептические пароксизмальные явления. Международная противозепилептическая лига (International League Against Epilepsy — ILAE) признала ПНЭС одним из 10 основных вопросов нейрорехабилитации, которые связаны с эпилепсией. Лечение больных ПНЭС начинают с установления точного диагноза. Ошибочная диагностика ПНЭС приводит к несоответствующему лечению при подозрении на эпилепсию, что составляет существенный риск ятрогенной травмы, осложнений и повышения стоимости лечения для пациентов и системы здравоохранения. ПНЭС может возникать как проявление самостоятельного конверсионного расстройства, требующее адекватной диагностики и дифференциальной диагностики, а может быть коморбидным с другими неврологическими, психиатрическими и соматическими расстройствами. Достаточно часто отмечается коморбидность ПНЭС с пароксизмальными событиями, выявляемыми в клинической картине того или иного заболевания. Наиболее изучена и чаще всего отмечается такая коморбидность у больных эпилепсией.

Ключевые слова: пароксизмальные события, психогенные неэпилептические состояния (PNES), эпилептические припадки, конверсионное расстройство.

Psychogenic nonepileptic seizures (PNES) — multidisciplinary problem

A. Ye. Dubenko, M. V. Naboka

Summary. All paroxysmal states can be rather conditionally divided into 3 main categories: epileptic seizures, psychogenic nonepileptic seizures (PNES) and physiological nonepileptic paroxysmal phenomena. The International League Against Epilepsy (ILAE) has recognized PNES as one of the top 10 neuropsychiatric issues associated with epilepsy. Treatment of patients with PNES begins with an accurate diagnosis. The diagnostics erroneous of PNES leads to inappropriate treatment for suspected epilepsy which constitutes a significant risk of iatrogenic injury, complications and increased cost of treatment for patients and for the health care system. PNES can occur as a manifestation of independent conversion disorder that requires adequate diagnosis and differential diagnosis or it can be comorbid with other neurological, psychiatric and somatic disorders. The comorbidity of PNES with paroxysmal events, which are had in the clinical picture of a particular disease is quite common. The most studied and most likely common such comorbidity in patients with epilepsy.

Key words: paroxysmal events, psychogenic nonepileptic states (PNES), epileptic seizures, conversion disorder.

Адреса для листування:

Дубенко Андрій Євгенійович
61068, Харків, вул. Академіка Павлова, 46
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»,
відділ судинної патології головного мозку та реабілітації
E-mail: nabadneuro1801@gmail.com

Одержано 18.11.2020



UA-VALP-PUB-112020-019