

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2016 Том 8 №3



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2016 Vol. 8 №3

[www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su)

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

# ВЫБОР АНТИДЕПРЕССАНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АССОЦИИРОВАННЫХ С ЭПИЛЕПСИЕЙ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Липатова Л. В., Бутома Б. Г., Капустина Т. В.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт  
им. В. М. Бехтерева» Минздрава РФ

## Резюме

Распространенность депрессии (Д) среди больных эпилепсией (БЭ) достаточно высока и составляет 12-37%, что обусловлено общими нейробиологическими структурно-морфологическими и нейромедиаторными механизмами, лежащими в основе этих заболеваний. Депрессия отрицательно влияет на качество жизни и контроль припадков у БЭ, ассоциирована с высоким риском суицидальности у БЭ, при этом заболевание плохо диагностируется у БЭ, и редко назначаются антидепрессанты (АД) для лечения Д у БЭ. Целью нашего проспективного наблюдательного исследования с активным контролем было оценить клиническую эффективность и безопасность АД второго поколения – эсциталопрама при лечении депрессивных расстройств у 30 БЭ с Д. Материалы и методы. Группу контроля составили 30 БЭД, не получавших АД. Оценка эффективности лечения у БЭ с Д осуществлялась в трех точках (исходно, через 3 и 6 месяцев лечения АД) посредством бальной оценки выраженности депрессии с помощью психометрических шкал и шкал оценки общего клинического впечатления о тяжести нарушений. Результаты. В группе БЭД, получавших АД, достоверно уменьшились значения Д, имелась тенденция к уменьшению тяжести и частоты припадков, улучшение показателей общего клинического впечатления, в то время как отчетливой динамики этих показателей в группе сравнения не отмечалось. Заключение. Полученные нами данные подтверждают необходимость раннего выявления Д у БЭ и назначения АД с гармоничным профилем эффективности и безопасности.

## Ключевые слова

Эпилепсия, депрессивные расстройства, антидепрессанты.

Статья поступила: 18.05.2016 г.; в доработанном виде: 19.08.2016 г.; принята к печати: 22.09.2016 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Липатова Л. В., Бутома Б. Г., Капустина Т. В. Выбор антидепрессантов для лечения ассоциированных с эпилепсией депрессивных расстройств. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 3: 34-44.

### THE CHOICE OF ANTIDEPRESSANTS FOR THE TREATMENT OF DEPRESSIVE DISORDERS ASSOCIATED WITH EPILEPSY

Lipatova L. V., Butoma B. G., Kapustina T. V.

St. Petersburg V. M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

#### Summary

*The prevalence of depression (D) in patients with epilepsy (PE) is quite high and 12-37% due to common neurobiological structural and morphological and neurotransmitter mechanisms underlying these diseases. Depression negatively affects the quality of life and control of seizures in PE is associated with a high risk of suicidality in PE, the disease is poorly diagnosed the PE shall be appointed and rarely antidepressants (AD) for the treatment D in PE. **Materials and Methods.** The aim of our prospective observational study with an active control was to evaluate the clinical efficacy and safety of AD the second generation – of escitalopram in the treatment of depressive disorders in 30 PE with D. The control group consisted of 30 PE not receiving AD. Evaluation of the effectiveness of treatment in PE with D was carried out at three points (baseline, after 3 and 6 months of treatment AD) by depression rating score using psychometric scales and scales assessing the overall clinical impression of the gravity of the violations. **Results.** In the PED group, treated with AD significantly decreased the values of D, there was a decrease in the severity and frequency of seizures, improvement in the overall clinical impression, while distinct trends in these indicators in the comparative group were note. **Conclusion.** Our findings confirm the need for early detection of D in PE and destination AD with a harmonious profile of efficacy and safety.*

#### Key words

*Epilepsy, depressive disorders, antidepressants.*

**Received:** 18.05.2016; **in the revised form:** 19.08.2016; **accepted:** 22.09.2016.

#### Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

#### For citation

Lipatova L. V., Butoma B. G., Kapustina T. V. The choice of antidepressants for the treatment of depressive disorders associated with epilepsy. *Epilepsiya I paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2016; 3: 34-44 (in Russian).

#### Corresponding author

Address: ul. Bekhtereva, 3, St. Petersburg, Russia, 192019

E-mail address: l\_lipatova@mail.ru (Lipatova L. V.).

Депрессия (Д) является четвертой основной причиной, приводящей к инвалидизации людей в общей популяции [37]. Распространенность Д среди больных эпилепсией (БЭ) во всем мире колеблется между 12 и 37% [4,17,29,36,13]. Несмотря на высокую встречаемость Д у БЭ, это расстройство часто остается нераспознанным, так как такие симптомы, как нарушение сна, подавленное настроение или повышенная возбудимость, трудности концентрации внимания и нарушение поведения, изменение аппетита, снижение либидо, могут быть расценены как нежелательные явления терапии антиэпилептическими препаратами (АЭП) или когнитивные и поведенческие нарушения вследствие эпилепсии. Недооценка данной проблемы и неправильная тактика ведения пациентов приводит к целому ряду значимых социальных последствий, росту прямых и не прямых расходов на здравоохранение [1,14]. Наличие

депрессии снижает качество жизни в большей степени, чем частота и тяжесть эпилептических приступов [9,21]. Депрессия уносит жизни около 1 млн человек ежегодно из-за совершенного суицида, причем на один завершённый суицид приходится 20 незавершённых [8,26]. Частота суицида при сочетании депрессии и эпилепсии в 5-10 раз выше, чем в общей популяции. Этот показатель в 5 раз выше (возрастает до 25 раз) у больных парциальной височной эпилепсией [7]. Суицид имеет наибольший стандартизованный индекс смертности среди всех летальных случаев больных эпилепсией [10,21].

Коморбидность эпилепсии и депрессии обусловлена общими патогенетическими нейромедиаторными механизмами и вовлечением единых структурно-анатомических отделов головного мозга в патологический процесс. Возникновение депрессии при эпилепсии может быть обусловлено как

особенностями течения самого заболевания (формой эпилепсии, фармакорезистентностью, прогрессирующей патологическим процессом), так и ятрогенными причинами. У пациентов с височной формой эпилепсии Д занимает первое место и оказывает существенное влияние на психоэмоциональное состояние больных. Депрессия выявляется у 3-10% пациентов с контролируемым припадками и у 20-55% – с фармакорезистентными [28]. Кроме того, существуют данные о развитии и утяжелении депрессии у БЭ, подвергшихся оперативному лечению этого заболевания, в послеоперационном периоде, что делает проблему особенно актуальной. Результаты Каппер А. и соавт. (2006) свидетельствуют о том, что в течение 4-6 нед. после операции примерно у 30% БЭ выявляется депрессия, а при сохраняющихся припадках – у 68% БЭ.

Больным эпилепсией с клинически выраженной депрессией зачастую АД не назначаются: только 17% БЭ получают терапию антидепрессантами. Существует ряд аргументов для тактики избегания лечения АД больных с активной эпилепсией, однако они, как правило, иррациональны. С точки зрения больного, основной проблемой может явиться то обстоятельство, что психиатрический диагноз депрессии для пациента может быть более стигматизирующим, чем диагноз эпилепсии. А с точки зрения врача, недостаточно осведомленного в области психиатрии, существуют необоснованные опасения, что лечение АД сопряжено с увеличением проконвульсивного риска у БЭ и возникновением кинетических и динамических взаимодействий с АЭП.

Перед назначением АД больным эпилепсией необходимо оценить этиологические (психологические и биологические) факторы, которые могут быть ответственными за развитие депрессивной реакции у пациентов [15]. Кроме того, очень важен анализ АЭП-терапии: класса применяемых антиэпилептических препаратов (АЭП), механизма действия, дозы, темпа титрования применяемых АЭП, межлекарственных взаимодействий, индивидуальной чувствительности к АЭП и спектра побочных эффектов терапии, позитивных и негативных психотропных эффектов АЭП [13,43,47].

АЭП-стабилизаторы аффекта применяются в психиатрии для лечения и профилактики аффективных расстройств [51]. Карбамазепин используется как альтернатива литию при долгосрочном лечении биполярной депрессии. Препараты вальпроевой кислоты особенно эффективны при лечении острой мании, но также используются и для профилактики этого расстройства [44]. Кроме того, АЭП нового поколения были апробированы для широкого круга психиатрических показаний. В плацебо-контролируемых исследованиях были установлены позитивные психотропные эффекты ламотриджина при биполярных расстройствах [12]; доказана эффективность габапентина при отдельных тревожных расстрой-

ствах [31]. Окскарбазепин обладает такими стабилизирующими свойствами, как карбамазепин. Накоплены данные и о позитивном психотропном эффекте тиагабина, активно исследуется действие топирамата при аффективных расстройствах, однако пока еще получено недостаточно данных контролируемых исследований, касающихся этого вопроса [32]. К сожалению, отсутствуют систематические исследования позитивных психотропных эффектов АЭП у больных с эпилепсией. Положительный опыт применения АЭП при лечении больных с психическими заболеваниями не всегда применим к эпилептологии [44].

Негативные психотропные эффекты АЭП в виде повышенного риска развития фармакогенной депрессии как у взрослых, так и детей отмечены в контролируемых исследованиях барбитуратов [11], вигабатрина [11,32], тиагабина [48] и топирамата [22], что связано с потенциацией эффектов ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) этих АЭП, патогенетически важных для индукции депрессии.

Эти эффекты объяснимы с позиций теории Ketter T. A. и соавт. (1999), которые разделили АЭП – модуляторы настроения на два класса: оказывающие деактивирующее действие вследствие ГАМК-ергических механизмов и оказывающие активирующие эффекты за счет антиглутаматергического действия. Препараты второго класса обладают потенциально анксиогенным и антидепрессивным эффектом, могут вызвать активизацию, возбуждение пациента, снижение массы тела. Кроме нейромедиаторной, существуют другие теории, объясняющие психотропные эффекты АЭП и основанные на воздействии АЭП на вольтаж-зависимые каналы нейрональных мембран [16,40]. В ряде исследований было показано, что гомеостаз  $Ca^{2+}$  и  $Na^{+}$  важен для настроения и поведения [49]. В нескольких экспериментальных моделях было установлено, что  $Ca^{2+}$ -блокаторы вольтаж-зависимых каналов обладают антидепрессивной активностью, а некоторые антидепрессанты по своему механизму действия являются ингибиторами активности каналов  $Ca^{2+}$  [20]. Большинство препаратов-стабилизаторов настроения с антидепрессивными свойствами имеют механизм действия, связанный с блокадой  $Na^{+}$ -каналов [16]. Таким образом, следует учитывать описанные психотропные эффекты для того, чтобы избежать усиления существующих поведенческих и аффективных нарушений и достичь позитивного поведенческого действия [5,29].

Предсказать развитие позитивного психотропного эффекта при лечении АЭП сложно, так как лекарственное воздействие на настроение зависит от биологических и преморбидных особенностей пациента, наличия у него в анамнезе психических расстройств или индивидуальной уязвимости (генетически обусловленной предрасположенности) к их возникновению. Если у пациента развивается депрессия, следует

прежде всего проанализировать текущую терапию АЭП, так как в некоторых случаях при хорошем контроле припадков АЭП может развиться феномен Ландольта – «альтернативная депрессия», или «насильственная нормализация ЭЭГ» [30]. Возникновение такой реакции не требует отмены АЭП, но необходима коррекция лечения: пересмотр доз применяемых АЭП, назначение альтернативной или добавочной терапии АЭП или АД.

В международном соглашении ILAE (International League Against Epilepsy) по лечению нейropsychиатрических состояний у больных эпилепсией отмечено, что следует предпринимать безотлагательные меры даже в случае наличия у БЭ легкого эпизода депрессии, так как при этом возрастает риск суицида. Депрессия отрицательно влияет на качество жизни пациента и контроль припадков, при этом значительно увеличиваются расходы системы здравоохранения на ведение БЭ с тяжелыми и неконтролируемыми припадками. Необходимо также соблюдать осторожность при отмене АЭП с позитивными психотропными свойствами, что может привести к развитию или усилению уже имеющейся депрессии. При биполярных расстройствах у БЭ следует избегать лечение литием, если есть другие терапевтические возможности, так как возрастает риск усиления припадков и нейротоксичности при лечении литием, а при сочетании лития с карбамазепином возможно развитие энцефалопатии [25].

При выборе антидепрессантов для лечения БЭ с депрессией специалист должен оценить три принципиальных момента: проконвульсивные свойства АД, фармакодинамические свойства АД и фармакокинетические взаимодействия с АЭП [46].

Единственное опубликованное контролируемое исследование эффективности антидепрессантов (амитриптилина, номифензина и плацебо) у пациентов с эпилепсией не смогло продемонстрировать существенные преимущества антидепрессантов по сравнению с плацебо, что, возможно, было связано с малыми дозами применяемых АЭП (75 мг/сут.). В продолженном исследовании в открытой фазе лечения 26 нон-респондеров получали большие дозы АД (150 мг/сут.). После 6 нед. терапии АД у 17 пациентов отмечена ремиссия депрессивных симптомов [39]. Позитивный эффект лечения АД БЭ был продемонстрирован в исследовании Blumer D., Altshuler L. L. (1998, 2004). 200 БЭ получали АД в течение 20 мес.: вначале трициклические АД (имипрамин и амитриптилин) в дозах не более 150 мг/сут. для предотвращения развития нежелательных явлений терапии. 22 нон-респондера получали дополнительно комбинацию с селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС) пароксетином в дозе 10-50 мг в сут. При этом у 15 пациентов полностью регрессировали симптомы депрессии, у четырех – частично, и только три пациента оставались рефрактерными к такому лечению.

Антидепрессант	Риск развития припадка
Bupropion – IR	0,4
Bupropion – SR	0,08-0,1
Citalopram	0,3
Duloxetine	0,2
Escitalopram	0,04
Fluoxetine	0,2
Fluvoxamine	0,2
Mirtazapine	0,04
Paroxetine	0,1
Reboxetine	0,2
Sertraline	0,0-0,2
Trazodone	0,0
Venlafaxine	0,3
Venlafaxine XR	0,0

**Таблица 1.** Риск развития эпилептических припадков у больных, получающих антидепрессанты нового поколения (адаптировано из [37]).

Потенциальной проблемой антидепрессантов является провокация эпилептических припадков, хотя риск возникновения припадков АД зачастую переоценивается [42,45]. В таблице 1 представлены данные, основанные на сообщениях о возникновении *de novo* припадков у больных, получавших АД в Англии. Наибольший проконвульсивный риск, согласно этим данным, установлен для трициклического АД кломипрамина, а также длететрациклического АД мапротилина. Важно отметить, что риск развития припадка зависел от дозы АД: у амитриптилина риск развития припадков *de novo* был выявлен только при применении относительно высоких ежедневных доз (более 200 мг в сут.).

Риск провоцирования приступов является относительно низким для антидепрессантов нового поколения. В клинических исследованиях пароксетина риск развития припадка составил 0,1% (у шести больных из 4,126 пациентов). В группе активных контролей, получавших амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, миансерин, доксепин, или мапротилин, частота приступов возрастала в три раза (0,3%; пять больных из 1 775) (база данных Smith Kline Beecham). Согласно данным Montgomery S. A. (2005), риск развития эпилептических припадков у пациентов, получающих антидепрессанты нового поколения, не выше популяционного (см. табл. 1).

На экспериментальных моделях эпилепсии было показано, что СИОЗС имеют низкий эпилептогенный потенциал, при этом был отмечен дозозависимый антиэпилептогенный эффект СИОЗС. Ингибиторы MAO и атипичные АД, такие как виллоксазин и trazодон, также обладают минимальным риском развития припадков. С учетом имеющегося высокого проконвульсивного риска, следует избегать назначения таких классических АД, как мапротилин и кломипрамин. Кроме того, в ряде случаев может быть полез-

Механизм	Побочный эффект
Антихолинергический	Сухость во рту, делирий
Антагонисты натриевых каналов	Кардиотоксичность
Антагонисты Н1-рецепторов	Седация
Стимуляция 5-HT2-рецепторов	Увеличение веса
Блокада $\alpha_1$ -рецепторов	Ортостатическая гипотония

**Таблица 2.** Побочные эффекты трициклических антидепрессантов [45].

ным проведение ЭЭГ и ЭЭГ-мониторинга большим количеством больных эпилепсией, получающим АД.

Исследования риска увеличения припадков при лечении антидепрессантами БЭ малочисленны. В исследовании Kappner A. M. и соавт. (2000) было показано, что из 100 больных, получавших сертралин, 28 имели ятрогенные депрессии вследствие лечения АЭП. Только у одного БЭ имелось значительное увеличение частоты приступов на протяжении периода наблюдения в течение 10 мес.

По мнению K. Noe и соавт. (2011), для инициальной терапии депрессии у БЭ оптимальное сочетание безопасности и эффективности отмечается при использовании циталопрама, сертралина или миртазапина, при этом следует избегать назначения бупропиона. Следует руководствоваться правилом «Start low, go slow, and use the lowest effective dose» (начинать с малых доз, медленно увеличивать дозу и использовать минимальные эффективные дозы АД). В клиническом исследовании Yilmaz Z. и соавт. (2010) была показана большая безопасность при использовании высоких доз S-энантиомера циталопрама (эсциталопрама) по сравнению с циталопрамом: эсциталопрам реже вызывал развитие НЯ и возникновение припадков. Частота единичных или повторных приступов составила 43 случая (13,5%) в группе, получавшей лечение циталопрамом, и 1 (1,6%) случай (однократный приступ) в группе, получавшей эсциталопрам ( $p=0,0065$ ). Причина этого отличия не ясна, однако существует предположение, что R-энантиомер циталопрама уменьшает ингибиторное влияние на гистаминовые рецепторы.

Интересные данные были получены E. Favale и соавт. [18]: исследователи, основываясь на существующих представлениях и роли серотонинергического дефицита в эпилептогенезе, провели открытое наблюдательное исследование, целью которого было оценить эффект СИОЗС циталопрама у больных эпилепсией с плохим контролем припадков в течение 8-10 мес. наблюдения. Средняя частота припадков у БЭ общей группы, получавших циталопрам в дозе 20 мг/сут., уменьшилась на 55,6%, а у 9 пациентов отмечено улучшение, по меньшей мере, на 50%.

По мнению B. Schmitz (2002), АД, эффективные в лечении депрессии при эпилепсии, могут также

улучшать контроль припадков у БЭ, так как у пациентов улучшается сон, и они становятся более комплаентными к лечению АЭП.

Особое внимание при выборе АД следует обратить на фармакодинамические и фармакокинетические свойства АД. Классические трициклические антидепрессанты имеют потенциально опасные антихолинергические побочные эффекты. Ряд других побочных эффектов, таких как кардиотоксичность, седация, прибавка в весе, тремор, связаны с их воздействием на натриевые каналы, Н1-рецепторы, 5-HT2 рецепторы и  $\alpha_1$ -рецепторы (см. табл. 3). Эти побочные эффекты особенно трудно или невозможно диагностировать у больных эпилепсией, которые принимают АЭП, имеющие похожий спектр побочных эффектов.

АЭП-ингибиторы, или индукторы цитохромов печени также существенно изменяют биотрансформацию АД, назначаемых в качестве сопутствующей терапии. Некоторые фармакокинетические взаимодействия между АЭП и антидепрессантами в значительной степени предсказуемы, потому что имеют аналогичный метаболизм с участием ферментов цитохромов P-450.

АД второго поколения неодинаковы по своему фармакокинетическому потенциалу фармакокинетических взаимодействий с АЭП: флуоксетин и пароксетин являются потенциальными ингибиторами цитохрома CYP2D6, флювоксамин значительно ингибирует CYP1A2 и CYP2C19, анефазодон значительно ингибирует CYP3A4. Таким образом, могут формироваться существенные клинически значимые межлекарственные взаимодействия. Дулоксетин и бупропион являются умеренными ингибиторами CYP2D6, а сертралин может вызывать значительную ингибицию изоформы этого фермента, но только в высоких дозах. Циталопрам, эсциталопрам, венлафаксин, миртазапин и ребоксетин – слабые или незначимые ингибиторы цитохромов *in vitro* и маловероятно, что они будут значимо взаимодействовать с препаратами сопутствующей терапии. Таким образом, хотя взаимодействие АД может быть предсказуемым при особых обстоятельствах, предпочтение должно быть отдано АД с наиболее благоприятным профилем межлекарственного взаимодействия [47].

Немаловажным критерием при выборе АД для женщин, больных эпилепсией, является низкая вероятность возникновения аномалий развития вследствие приема медикаментов. В исследовании J. Reefhuis с соавт. (2015), в котором изучался риск врожденных мальформаций у детей, рожденных от 27872 матерей, принимавших АД- СИОЗС за месяц до беременности и в течение 3 мес. беременности, было показано, что при лечении циталопрамом, эсциталопрамом и сертралином риск тератогенеза не увеличивался, в то время как при приеме флуоксетина и пароксетина в раннем периоде беременности риск развития врожденных аномалий увеличивался в 2-3,5 раза [41].

Шкала	Показатель депрессии	БЭД			БЭД+АД		
		Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 1	Визит 2	Визит 3
MADRS1	Объективная гипотимия	3,0±1,5	2,9±1,4	3,0±1,0	3,1±1,6	2,7±1,0	2,0±0,9*
MADRS2	Субъективная гипотимия	3,0±1,1	3,0±1,0	3,0±0,9	3,1±1,0	2,9±0,9	2,1±0,7*
MADRS3	Тревога	2,8±0,9	2,8±1,1	2,8±1,1	2,5±1,1	2,9±1,0	1,7±0,8*
MADRS4	Бессонница	2,7±0,6	2,7±1,1	2,6±0,7	2,4±1,1	2,7±0,9	2,0±0,7
MADRS5	Снижение аппетита	3,2±1,1	3,1±1,0	3,1±1,0	3,3±1,1	2,9±0,8	2,5±0,8
MADRS6	Трудности концентрации внимания	2,9±0,8	2,9±1,0	2,9±1,1	3,0±1,0	2,8±0,9	2,1±0,9
MADRS7	Нарушения деятельности	3,4±1,3	3,3±1,3	3,4±1,3	3,3±1,4	2,9±0,9	2,0±0,8*
MADRS8	Ангедония	3,0±1,2	3,1±1,2	3,1±1,2	3,1±1,0	2,8±0,9	1,8±1,1*
MADRS9	Пессимистические мысли	3,2±1,0	3,1±0,9	3,0±0,9	3,1±1,0	3,1±0,8	1,9±1,3*
MADRS10	Суицидальные мысли	2,7±1,2	2,6±1,1	2,5±0,7	2,8±1,3	2,6±1,2	1,5±0,8*
MADRS	Суммарный балл	29,9±1,0	29,5±1,0	29,4±1,1	29,7±1,1	28,3±0,9	19,6±0,8*

**Таблица 3.** Динамика показателей депрессии по шкале MADRS в сравниваемых группах больных эпилепсией.

Примечание. БЭД (1) – группа больных эпилепсией с депрессией, не получавшие антидепрессант, БЭД+АД (2) – группа больных эпилепсией с депрессией, получавшие антидепрессант (эсциталопрам), \* статистически значимо,  $p \leq 0,05$  (2-1).

**Целью** нашего проспективного наблюдательного исследования с активным контролем было оценить клиническую эффективность и безопасность АД второго поколения – эсциталопрама при лечении депрессивных расстройств у больных эпилепсией.

## Материалы и методы

Обследовано 60 больных эпилепсией и ассоциированными депрессивными расстройствами (БЭД). Депрессивные расстройства верифицировались психиатром согласно критериям МКБ-10. Типология депрессий у БЭД определялась согласно классификации, предложенной Авербухом Е. С. (1962). Степень выраженности депрессии и тревоги оценивалась с помощью шкалы Монтгомери-Асберг для оценки депрессии – MADRS (Montgomery S. A., Asberg M., 1979), исследовалась динамика ряда биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, ГГТ).

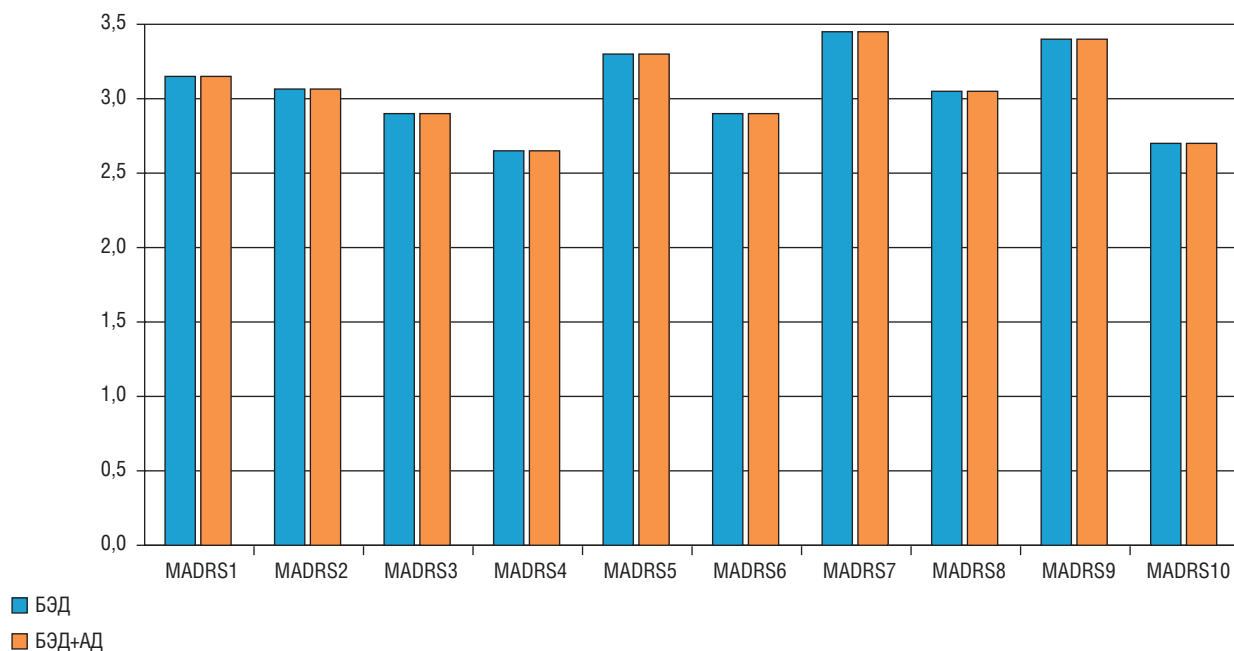
Первая группа БЭ (30 человек) с верифицированной депрессией получала антидепрессант из группы СИОЗС эсциталопрам. Выбор АД обусловлен наименьшей вероятностью развития проконвульсивного действия у БЭД (Montgomery S. A., 2005). Эсциталопрам назначался по 10 мг однократно в течение суток, длительность приема препарата составляла 6 мес. Другая группа больных эпилепсией с синдромом депрессии (30 человек) АД не получала. Базовая терапия АЭП не менялась в обеих группах. Оценка эффективности лечения БЭД осуществлялась в трех точках (исходно, через 3 и 6 мес. лечения АД) посредством бальной оценки выраженности депрессии по шкале MADRS, тяжести эпилептических припадков по шкале «National Health Seizure Severity Scale-NHS-3» (O'Donoghue M.F. et al., 1996) и частоты припадков, исследования общего клинического впечатления о тяжести нарушений (CGI-S) по шкале «Clinical Global Impression scale-CGI-S» (Guy W., 1976), исследования общего клинического впечатления об улуч-

шении состояния по шкале «Clinical Global Impressionscale-CGI-I» (Guy W., 1976) – изменения по сравнению с исходным состоянием.

## Результаты

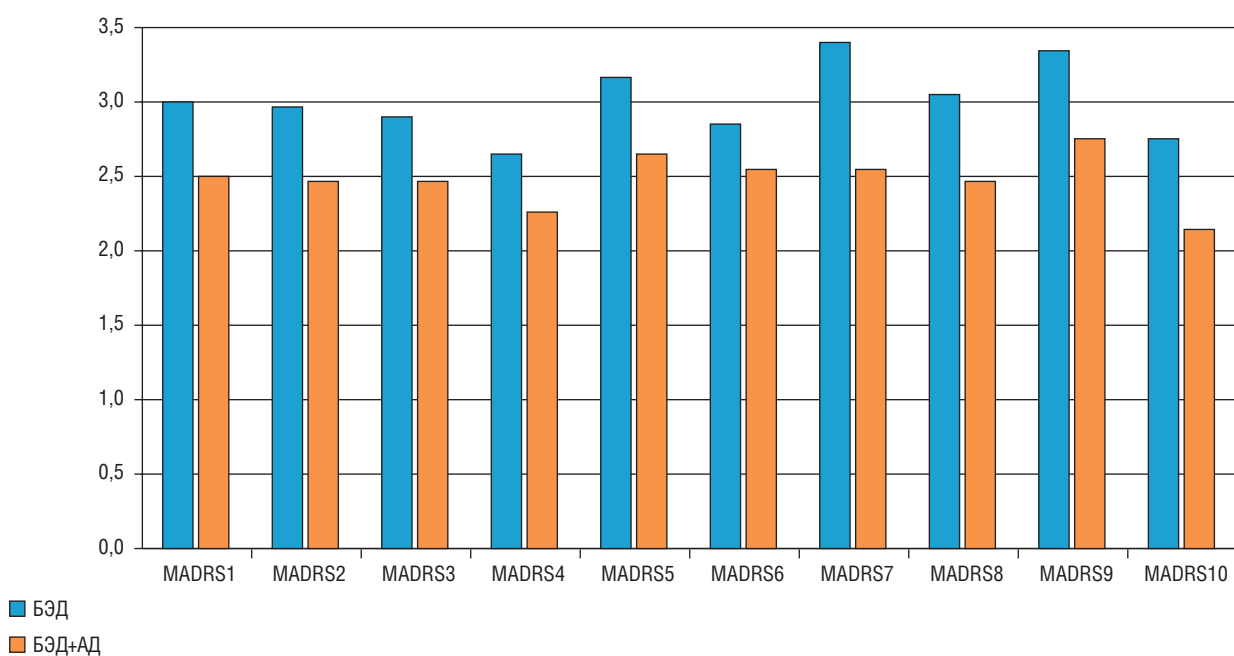
У обследованных нами БЭД были выявлены три варианта депрессий, согласно классификации типологии депрессий Авербуха Е. С. (1962): ипохондрически-депрессивный – у 40%, астенически-депрессивный – у 30%, тревожно-депрессивный – у 30%. Другие виды депрессий – деперсонализационно-депрессивный, меланхолический, навязчиво-депрессивный – у обследуемых групп БЭ не обнаружены. В ряде случаев отнести клинические проявления депрессивного синдрома к одному из указанных вариантов представлялось затруднительным. Это объясняется тем, что у значительной доли больных эпилепсией депрессивные синдромы имеют атипичную картину [33].

У 85 % больных общей группы выявлен средней степени тяжести исходный уровень депрессии, у 3% – легкой, у 2% – тяжелой. Шкальные значения уровня депрессии и тревоги, тяжести припадков в группах сравнения в начале исследования были практически одинаковыми, а через 6 месяцев наблюдения в первой группе остались практически неизменными (суммарный балл по шкале MADRS на первом визите был равен 29,9±1,0, в конце наблюдения – 29,4±1,1), а во второй, получавшей АД, отмечалось статистически значимое снижение уровня депрессии – суммарный балл по шкале MADRS до лечения АД был равен 29,7±1,1, после – 19,6±0,8 ( $p \leq 0,05$ ). Наибольшая динамика отмечена по таким субсферам шкалы оценки депрессии, как объективные признаки подавленности (объективная гипотимия); субъективные, высказываемые, признаки подавленности (субъективная гипотимия); тревога; ангедония; нарушение деятельности; пессимистические и суицидальные мысли (см. табл. 3, рис. 1 и 2).



**Рисунок 1.** Структура депрессивного состояния по шкале MADRS в сравниваемых группах больных эпилепсией на 1-м визите (до лечения антидепрессантом).

*Примечание.* БЭД – группа больных эпилепсией с депрессией, не получавшие антидепрессант, БЭД+АД – группа больных эпилепсией с депрессией, получавшие антидепрессант (эсциталопрам). Показатели шкалы MADRS: MADRS1 – объективная гипотимия; MADRS2 – субъективная гипотимия; MADRS3 – тревога; MADRS4 – бессонница; MADRS5 – бессонница; MADRS6 – трудности концентрации внимания; MADRS7 – нарушения деятельности; MADRS8 – ангедония; MADRS9 – пессимистические мысли; MADRS10 – суицидальные мысли.



**Рисунок 2.** Структура депрессивного состояния по шкале MADRS в сравниваемых группах больных эпилепсией на 3-м визите (после лечения антидепрессантом).

*Примечание.* БЭД – группа больных эпилепсией с депрессией, не получавшие антидепрессант, БЭД+АД – группа больных эпилепсией с депрессией, получавшие антидепрессант (эсциталопрам). Показатели шкалы MADRS: MADRS1 – объективная гипотимия; MADRS2 – субъективная гипотимия; MADRS3 – тревога; MADRS4 – бессонница; MADRS5 – бессонница; MADRS6 – трудности концентрации внимания; MADRS7 – нарушения деятельности; MADRS8 – Ангедония; MADRS9- Пессимистические мысли; MADRS10 – суицидальные мысли.



Визит	БЭД			БЭД+АД		
	NHS-3	CGI-S	CGI-I	NHS-3	CGI-S	CGI-I
1	18,5±0,5	5,3±0,5	–	18,5±0,5	5,5±0,9	–
2	19,2±1,1	5,2±1,1	4,9±1,2	15,9±0,9	4,2±1,8	3,3±1,2
3	18,9±1,6	5,0±1,0	4,7±1,4	15,2±0,8	3,5±1,7*	2,5±0,6*

**Таблица 4.** Динамика показателей тяжести эпилептических припадков, общего клинического впечатления о тяжести нарушений и общего клинического впечатления об улучшении состояния в сравниваемых группах больных эпилепсией.

*Примечание:* БЭД (1) – группа больных эпилепсией с депрессией, не получавших антидепрессант; БЭД+АД (2) – группа больных эпилепсией с депрессией, получавших антидепрессант (эсциталопрам), статистически значимо \*  $p \leq 0,05$  (2-1).

В группе БЭД, получавших АД, имелась тенденция к уменьшению тяжести припадков, оцениваемых по шкале NHS-3, частота приступов сократилась у них, в среднем, на 18%, в то время как отчетливой динамики этих показателей в первой группе БЭД не отмечалось.

Общее клиническое впечатление о тяжести нарушений (CGI-S) в первой группе БЭД осталось неизменным и оценивалось пациентами на протяжении всех трех визитов как «выраженное заболевание с явными симптомами и очень значительными функциональными нарушениями». Во второй группе БЭД оценка тяжести нарушений из разряда «выраженное заболевание» переместилась в разряд «средней» и «легкой» степени тяжести заболевания.

Оценка общего клинического впечатления об улучшении состояния по сравнению с исходным уровнем состояния БЭД (CGI-I) в первой группе осталась практически неизменной (оценки варьировали между «незначительным снижением выраженности симптомов» и «без изменений»), а во второй – отмечена положительная динамика в сторону изменения оценок своего состояния как «очень значительное улучшение, очень высокий уровень активности и минимальные остаточные симптомы, что отражает выраженные изменения» и «значительное улучшение – заметное улучшение со значительным снижением выраженности симптомов, повышением уровня активности, при этом некоторые симптомы сохраняются» (см. табл. 4).

Биохимические показатели печеночных ферментов АЛТ, АСТ, ГГТ были в пределах нормативных значений в обеих группах в течение всего периода наблюдения.

### Заключение

Полученные нами данные подтверждают эффективность и безопасность применения АД-СИОЗС на примере эсциталопрама. Применение этого АД у БЭ с депрессивными расстройствами способствует регрессу депрессивной симптоматики у БЭ, улучшению контроля припадков и самооценки своего состояния пациентами.

Таким образом, после установления диагноза депрессивного эпизода (интериктальной депрессии) лечение этого расстройства следует начинать с АД-СИОЗС. Именно эта группа АД является препаратами первого ряда выбора, так как они обладают низким риском потенциации припадков и имеют благоприятный профиль безопасности. Следует избегать назначения энзим-ингибирующих АД-СИОЗС, способных значительно повышать уровень АЭП в крови. Начинать лечение АД следует с малых доз, с медленным повышением суточных доз, до достижения желаемого клинического эффекта с целью минимизировать нежелательные побочные явления. Терапию АД следует продолжать не менее 6 мес. после регресса депрессивного эпизода и продолжать не менее двух лет после выздоровления в случае рекуррентной депрессии, при наличии второго и последующих эпизодов [2,3,25].

### Литература:

- Бурд С. Г., Ридер Ф. К., Бадалян О. Л., Авакян Г. Г., Чуканова А. С. Депрессия и эпилепсия: две стороны одной медали. Русский медицинский журнал. Неврология. 2008; 16 (12): 1-5.
- Воробьева О. В. Фармакотерапия эпилепсии, ассоциированной с депрессией. Ж. Эффективная фармакотерапия. 2013; 32: 38-44.
- Калинин В. В. Аффективные и тревожные расстройства у больных эпилепсией: вопросы феноменологии и адекватной терапии. Ж. Вестник эпилептологии. 2008; 1: 13-17.
- Котов А. С. Тревога и депрессия у пациентов с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 3: 58.
- Липатова Л. В., Сивакова Н. А. Особенности терапии больных эпилепсией с непсихотическими психическими нарушениями. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (3): 59-60.
- Blumer D., Altshuler L.L. Affective disorders. In: Engel J, Pedley A, eds. Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia. 1998; 2083-99.
- Blumer D., Montouris G., Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. Epilepsy Behav. 2004; 5: 826-840.4.
- Blumer D., Montouris G., Davies K. et al. Suicide in epilepsy: psychopathology, pathogenesis, and prevention. Epilepsy Behav. 2002; 3: 232-241.
- Boylan L. S., Flint L.A., Labovitz D. L. et al. Depression but not seizure frequency

- predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*. 2004; 62: 258-261.
10. Brent D. A. Overrepresentation of epileptics in a consecutive series of suicide attempters seen at a children's hospital, 1978-1983. *J Am Acad Child Psychiatry* 1986; 25: 242-6.
  11. Brent D. A., Crumrine P. K., Varma R. R. et al. Phenobarbital: treat treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. *Pediatrics*. 1987; 80: 909-17.
  12. Calabrese J. R., Bowden CL., Sachs G. S., et al. A double blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression: Lamictal 602 Study group. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60: 79-8.
  13. Comai S., Tau M., Gobbi G. The psychopharmacology of aggressive behavior: a translational approach part 1: neurobiology. *J Clin Psychopharmacol*. 2012; 32: 83-94.
  14. Cramer J., Blum D., Fanning K., Reed M.; Epilepsy Impact Project Group. The impact of comorbid depression on health resource utilization in a community sample of people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004; 5: 337-342.
  15. Dudra-Jastrzebska M. et al. Mood disorders in patients with epilepsy. *Pharmacological reports*. 2007; 59: 369-378.
  16. El-Mallakh R.S., Huff M.O. Mood stabilizers and ion regulation. *Harv Rev Psychiatry*. 2001; 9: 23-32.
  17. Ettinger A., Reed M., Cramer J. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology*. 2004; 63: 1008-1014.
  18. Favale E., Audenino D., Cocito L., Albano C. The anticonvulsant effect of citalopram as an indirect evidence of serotonergic impairment in human. *Epileptogenesis Seizure*. 2003; 12: 316-318.
  19. Ferrie C. D., Robinson R. O., Panayiotopoulos C. P. Psychotic and severe behavioural reactions with vigabatrin: a review. *Acta Neurol Scand*. 1996; 93: 1-8.
  20. Galeotti N., Bartolini A., Ghelardini C., Blockade of intracellular calcium release induces an antidepressant-like effect in the mouse forced swimming test. *Neuropharmacology*. 2006 Mar; 50 (3): 309-16.
  21. Gillian F. G., Barry J. J., Hermann B. P. et al. Rapid detection of major depression in epilepsy a multicenter study. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 388-405.
  22. Janssen-Cilag. Topamax. Product Monograph. 1996.
  23. Kanner A. M., Kozak A. M., Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? *Epilepsy Behav*. 2000; 1: 100-5.
  24. Kanner A. M. Depression and Epilepsy: A New Perspective on Two Closely Related Disorders. *Epilepsy Currents*. 2006; 6 (5): 141-146.
  25. Kerr M. P., Mensah S., Besag F., Toffol B., Ettinger A., Kanemoto K., Kanner A., Kemp S., Krishnamoorthy E., Curt LaFrance Jr W., Mula M., Schmitz B., Tebartz van Elst L., Trollor J., Wilson S. J. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*. 52 (11): 2133-2138, 2011.
  26. Kessler R. C., Berglund P. A., Demler O., Jin R., Walters E. E. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) under review.
  27. Ketter T. A., Post R. M., Theodore W. H. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology*. 1999; 53 (5, Suppl. 2): 53-67.
  28. Kimiskidis Vasilios K. et al. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. *Annals of General Psychiatry*. 2007; 6: 28.
  29. Kobau R., Gilliam F., Thurman D. J. Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: results from the 2004 Healthstyles Survey. *Epilepsia*. 2006; 47: 1915-1921.
  30. Landolt H. Some clinical electroencephalographical correlations in epileptic psychoses (twilight states). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1953; 5: 121.
  31. Letterman L., Markowitz J. S. Gabapentin: a review of published experience in the treatment of bipolar disorder and other psychiatric conditions. *Pharmacotherapy*. 1999; 99: 565-72.
  32. Levinson D. F., Devinsky O. Psychiatric adverse events during vigabatrin therapy. *Neurology*. 1999; 53: 1503-11.
  33. Marcotte D. Use of topiramate, a new anti-epileptic as a mood stabilizer. *J Affect Disord*. 1998; 50: 245-51.
  34. Mendez M. F., Cummings J. L., Benson D. F. Depression in epilepsy: significance and phenomenology. *Arch Neurol*. 1986; 43: 766-770.
  35. Mohammadi M. R., Ghanizadeh A., Davidian H., Mohammadi M., Norouzi M. Prevalence of epilepsy and comorbidity of psychiatric disorders in Iran. *Seizure*. 2006; 15: 476-482.
  36. Montgomery S. A., Asberg M. A. new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979; 134: 382-389.
  37. Montgomery S. A. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. *Int J Clin Pract*. 2005; 59: 1435-40.
  38. Murray C. J., Lopez A. D. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study. *Lancet*. 1997; 349: 1436-1442.
  39. Noe K. H., Locke D. E. C., Sirven J. I. Treatment of Depression in Patients with Epilepsy. *Current Treatment Options in Neurology*. 2011; 13: 371-379.
  40. Porter R. J., Dhir A., Macdonald R. L., Rogawski M. A. Mechanisms of action of antiseizure drugs. *Handb Clin Neurol*. 2012; 108: 663-681.
  41. Ramsey T. A., Frazer A., Mendels J. Plasma and erythrocyte cations in affective illness. *Neuropsychobiology*. 1979; 5: 1-10.
  42. Reefhuis J., Devine O., Friedman J. M., Louik C., Honein M. A. Specific SSRIs and birth defects: bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. *BMJ*. 2015; 351. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h3190> (Published 08 July 2015).
  43. Robertson M. M., Trimble M. R. The treatment of depression in epilepsy: a double blind trial. *J Affect Disord*. 1985; 9: 127-36.
  44. Robertson M. M., Trimble M. R., Townsend H. R. A. Phenomenology of depression in epilepsy. *Epilepsia*. 1987; 28: 364-72.
  45. Schmitz B. Antidepressant Drugs: Indications and Guidelines for Use in Epilepsy. *Epilepsia*. 2002; 43 (2): 14-18.
  46. Schmitz B. Psychiatrische Symptome bei Epilepsie: welschen Effekth aben Antiepileptika? Novo Nordisk Satelliten Symposium, Deutsche Ligagegen Epilepsie, Handout: Tiagabin: Einweiterer Schritt in der Kunstzuehelfen. 1996; 24-7.
  47. Spina E., Santoro V., D'Arrigo C. Clinically Relevant Pharmacokinetic Drug Interactions with Second-Generation Antidepressants: An Update Clinical Therapeutics. 2008; 30 (7): 1206-47.
  48. Spina E. et al. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther*. 2008 Jul; 30 (7): 1206-27. Flockhart, DA (2007). Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine. <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>.
  49. Thomas L., Trimble M., Schmitz B., et al. Vigabatrin and behaviour disorders: a retrospective study. *Epilepsy Res* 1996; 25: 21-7.
  50. Torres S. J., Nowson C. A., Worsley A. Dietary electrolytes are related to mood. *Br J Nutr*. 2008; 100: 1038-1045.
  51. Walden J., Normann C., Langosch J., et al. Differential treatment of bipolar disorders with old and new antiepileptic drugs. *Neuropsychobiology*. 1998; 38: 181-4.
  52. Yilmaz Z., Ceschi A., Rauber-Luthy C. H., Sauer O., Stedler U., Prasa D., Seidel C., Hackl E., Hoffmann-Walbeck P., Gerber-Zupan G., Bauer K., Kupferschmidt H., Kullak-Ublick G.-A., Wilks M. Escitalopram causes fewer seizures in human overdose than citalopram. *Clinical Toxicology*. 2010; 48: 207-212.

## References:

- Burd S.G., Rider F.K., Badalyan O.L., Avakyan G.G., Chukanova A.S. *Russkii meditsinskii zhurnal. Nevrologiya*. 2008; 16 (12): 1-5.
- Vorob'eva O.V. *Zh. Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013; 32: 38-44.
- Kalinin V.V. *Zh. Vestnik epileptologii*. 2008; 1: 13-17.
- Kotov A.S. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014; 3: 58.
- Lipatova L.V., Sivakova N.A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014; 6 (3): 59-60.
- Blumer D., Altschuler L.L. Affective disorders. In: Engel J, Pedley A, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia. 1998; 2083-99.
- Blumer D., Montouris G., Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2004; 5: 826-840.
- Blumer D., Montouris G., Davies K. et al. Suicide in epilepsy: psychopathology, pathogenesis, and prevention. *Epilepsy Behav.* 2002; 3: 232-241.
- Boylan L.S., Flint L.A., Labovitz D.L. et al. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*. 2004; 62: 258-261.
- Brent D.A. Overrepresentation of epileptics in a consecutive series of suicide attempters seen at a children's hospital, 1978-1983. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1986; 25: 242-6.
- Brent D.A., Crumrine P.K., Varma R.R. et al. Phenobarbital: treat treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. *Pediatrics*. 1987; 80: 909-17.
- Calabrese J.R., Bowden CL., Sachs G.S., et al. A double blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression: Lamictal 602 Study group. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60: 79-8.
- Comai S., Tau M., Gobbi G. The psychopharmacology of aggressive behavior: a trans-lational approach part 1: neurobiology. *J Clin Psychopharmacol*. 2012; 32: 83-94.
- Cramer J., Blum D., Fanning K., Reed M.; Epilepsy Impact Project Group. The impact of comorbid depression on health resource utilization in a community sample of people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2004; 5: 337-342.
- Dudra-Jastrzebska M. et al. Mood disorders in patients with epilepsy. *Pharmacological reports*. 2007; 59: 369-378.
- El-Mallakh R.S., Huff M.O. Mood stabilizers and ion regulation. *Harv Rev Psychiatry*. 2001; 9: 23-32.
- Ettinger A., Reed M., Cramer J. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology*. 2004; 63: 1008-1014.
- Favale E., Audenino D., Cocito L., Albano C. The anticonvulsant effect of citalopram as an indirect evidence of serotonergic impairment in human. *Epileptogenesis Seizure*. 2003; 12: 316-318.
- Ferrie C.D., Robinson R.O., Panayiotopoulos C.P. Psychotic and severe behavioural re-actions with vigabatrin: a review. *Acta Neurol Scand*. 1996; 93: 1-8.
- Galeotti N., Bartolini A., Ghelardini C. Blockade of intracellular calcium release in-duces an antidepressant-like effect in the mouse forced swimming test. *Neuropharmacology*. 2006 Mar; 50 (3): 309-16.
- Gilliam F.G., Barry J.J., Hermann B.P. et al. Rapid detection of major depression in epilepsy a multicenter study. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 388-405.
- Janssen-Cilag. Topamax. Product Monograph. 1996.
- Kanner A.M., Kozak A.M., Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? *Epilepsy Behav.* 2000; 1: 100-5.
- Kanner A.M. Depression and Epilepsy: A New Perspective on Two Closely Related Disorders. *Epilepsy Currents*. 2006; 6 (5): 141-146.
- Kerr M.P., Mensah S., Besag F., Toffol B., Ettinger A., Kanemoto K., Kanner A., Kemp S., Krishnamoorthy E., Curt LaFrance Jr W., Mula M., Schmitz B., Tebartz van Elst L., Trollor J., Wilson S.J. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*. 52 (11): 2133-2138, 2011.
- Kessler R.C., Berglund P.A., Demler O., Jin R., Walters E.E. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) under review.
- Ketter T.A., Post R.M., Theodore W.H. Positive and negative psychiatric effects of anti-epileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology*. 1999; 53 (5, Suppl. 2): 53-67.
- Kimiskidis Vasilios K. et al. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. *Annals of General Psychiatry*. 2007; 6: 28.
- Kobau R., Gilliam F., Thurman D.J. Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: results from the 2004 Healthstyles Survey. *Epilepsia*. 2006; 47: 1915-1921.
- Landolt H. Some clinical electroencephalographical correlations in epileptic psychoses (twilight states). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1953; 5: 121.
- Letterman L., Markowitz J.S. Gabapentin: a review of published experience in the treatment of bipolar disorder and other psychiatric conditions. *Pharmacotherapy*. 1999; 99: 565-72.
- Levinson D.F., Devinsky O. Psychiatric adverse events during vigabatrin therapy. *Neurology*. 1999; 53: 1503-11.
- Marcotte D. Use of topiramate, a new anti-epileptic as a mood stabilizer. *J Affect Disord*. 1998; 50: 245-51.
- Mendez M.F., Cummings J.L., Benson D.F. Depression in epilepsy: significance and phenomenology. *Arch Neurol*. 1986; 43: 766-770.
- Mohammadi M.R., Ghanizadeh A., Davidian H., Mohammadi M., Norouziyan M. Prevalence of epilepsy and comorbidity of psychiatric disorders in Iran. *Seizure*. 2006; 15: 476-482.
- Montgomery S.A., Asberg M.A. new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979; 134: 382-389.
- Montgomery S.A. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. *Int J Clin Pract*. 2005; 59: 1435-40.
- Murray C.J., Lopez A.D. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study. *Lancet*. 1997; 349: 1436-1442.
- Noe K.H., Locke D.E. C., Sirven J.I. Treatment of Depression in Patients with Epilepsy. *Current Treatment Options in Neurology*. 2011; 13: 371-379.
- Porter R.J., Dhir A., Macdonald R.L., Rogawski M.A. Mechanisms of action of anti-seizure drugs. *Handb Clin Neurol*. 2012; 108: 663-681.
- Ramsey T.A., Frazer A., Mendels J. Plasma and erythrocyte cations in affective illness. *Neuropsychobiology*. 1979; 5: 1-10.
- Reefhuis J., Devine O., Friedman J.M., Louik C., Honein M.A. Specific SSRIs and birth defects: bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. *BMJ*. 2015; 351. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h3190> (Published 08 July 2015).
- Robertson M.M., Trimble M.R. The treatment of depression in epilepsy: a double blind trial. *J Affect Disord*. 1985; 9: 127-36.
- Robertson M.M., Trimble M.R., Townsend H.R.A. Phenomenology of depression in epilepsy. *Epilepsia*. 1987; 28: 364-72.
- Schmitz B. Antidepressant Drugs: Indications and Guidelines for Use in Epilepsy. *Epilepsia*. 2002; 43 (2): 14-18.
- Schmitz B. Psychiatrische Symptome bei Epilepsie: welschen Effekth aben Antiepileptika? Novo Nordisk Satelliten Symposium, Deutsche Ligagegen Epilepsie, Handout: Tiagabin: Einweiterer Schritt in der Kunstzuhelfen. 1996; 24-7.
- Spina E., Santoro V., D'Arrigo C. Clinically Relevant Pharmacokinetic Drug Interactions with Second-Generation Antidepressants: An Update Clinical Therapeutics. 2008; 30 (7): 1206-47.
- Spina E. et al. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther*. 2008 Jul; 30 (7): 1206-27.
- Flockhart, DA (2007). Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine. <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>.
- Thomas L., Trimble M., Schmitz B., et al. Vigabatrin and behaviour disorders: a retrospective study. *Epilepsy Res*. 1996; 25: 21-7.
- Torres S.J., Nowson C.A., Worsley A. Dietary electrolytes are related to mood. *Br J Nutr*. 2008; 100: 1038-1045.
- Walden J., Normann C., Langosch J., et al. Differential treatment of bipolar disorders with old and new antiepileptic drugs. *Neuropsychobiology*. 1998; 38: 181-4.
- Yilmaz Z., Ceschi A., Rauber-Luthy C.H., Sauer O., Stedtler U., Prasa D., Seidel C., Hackl E., Hoffmann-Walbeck P., Gerber-Zupan G., Bauer K., Kupferschmidt H., Kullak-Ublick G.-A., Wilks M. Escitalopram causes fewer seizures in human overdose than citalopram. *Clinical Toxicology*. 2010; 48: 207-212.

**Сведения об авторах:**

Липатова Людмила Валентиновна – д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения лечения органических психических заболеваний и эпилепсии, СПбНИИПНИ им. В.М. Бехтерева. Адрес: ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, Россия, 192019. Тел.: +7(812)4127280. e-mail: l\_lipatova@mail.ru.

Бутома Борис Георгиевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения биопсихосоциальной реабилитации психически больных СПбНИИПНИ им. В.М. Бехтерева. Адрес: ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, Россия, 192019. Тел.: +7(812)4127280. e-mail: butbor08@gmail.com.

Капустина Татьяна Владимировна – врач лаборант-исследователь отделения отделения лечения органических психических заболеваний и эпилепсии, СПбНИИПНИ им. В.М. Бехтерева. Адрес: ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург, Россия, 192019. Тел.: +7(812)4127280. e-mail: ololoshakaptv@yandex.ru.

**About the authors:**

Lipatova Lyudmila Valentinovna – MD, PhD, Principal Researcher, Head of the Department of treatment of patients with organic mental disorders and epilepsy, St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute. Address: ul. Bekhtereva, 3, St. Petersburg, Russia, 192019. Tel.: +7(812)4127280. e-mail: l\_lipatova@mail.ru.

Butoma Boris Georgievitch – MD, PhD, leading researcher of the department of the psychosocial rehabilitation of psychiatric patients, St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute. Address: ul. Bekhtereva, 3, St. Petersburg, Russia, 192019. Tel.: +7(812)4127280. e-mail: butbor08@gmail.com.

Kapustina Tatiana Vladimirovna – MD, researcher of the Department of treatment of patients with organic mental disorders and epilepsy, St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute. Address: ul. Bekhtereva, 3, St. Petersburg, Russia, 192019. Tel.: +7(812)4127280. e-mail: ololoshakaptv@yandex.ru