

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2016 Том 8 №1



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2016 Vol. 8 №1

www.epilepsia.ru

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-85, эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ЭПИЛЕПСИЯ У ВЗРОСЛЫХ: ГЕНДЕРНЫЕ КОМОРБИДНЫЕ РАССТРОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ ВАЛЬПРОАТОВ

Власов П. Н.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ

Резюме

Проанализированы основные соматические и репродуктивные коморбидные расстройства при эпилепсии у взрослых, а также роль вальпроатов в терапии эпилепсии на современном этапе. Индивидуальная терапия эпилепсии у взрослых наряду с формой эпилепсии/типами эпилептических припадков обязательно должна учитывать сопутствующую соматическую патологию, половую функцию и состояние эмоционально-волевой сферы. Вальпроевая кислота остается препаратом из первой группы выбора в лечении идиопатических (генерализованных/фокальных) криптогенных/симптоматических фокальных и недифференцированных эпилепсий у пациентов различных возрастных групп, при широком спектре сопутствующей соматической патологии и у мужчин. Вальпроат является средством выбора при почечной недостаточности, операциях трансплантации почки, заболеваниях сердца, патологии легких, опухолях головного мозга, разнообразных психических расстройствах. Препарат не следует применять при заболеваниях печени с декомпенсацией ее функции, при трансплантации костного мозга и печени, порфирии, ожирении и во время беременности. У лиц женского пола вальпроевая кислота применяется с осторожностью в случаях неэффективности других ПЭП с обязательным информированием пациента о возможных последствиях применения препарата.

Ключевые слова

Эпилепсия у взрослых, мужчины, женщины, коморбидность, вальпроаты, вальпроевая кислота.

Статья поступила: 03.11.2015 г.; в доработанном виде: 25.12.2015 г.; принята к печати: 19.02.2016 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Власов П. Н. Эпилепсия у взрослых: гендерные коморбидные расстройства, применение вальпроатов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 1: 43-49.

EPILEPSY AT ADULTS: GENDER COMORBIDE DISORDERS, APPLICATION OF VALPROATES

Vlasov P. N.

Moscow State University of Medicine and Dentistry

Summary

Was carried out the analysis of basic somatic and reproductive disorders at adults' epilepsy, as well as the role of valproates in the epilepsy therapy at the modern stage. The individual therapy of adults' epilepsy along with forms of epilepsy/types of epileptic attacks, should mandatory take into account such things as somatic pathology, sexual function and the condition of the emotional-volitional sphere. The valproic acid remains the substance, referred to the first choice group in the treatment of idiopathic (generalized/focal) cryptogenic/symptomatic focal and non-differentiated

epilepsies at patients from different age groups with broad spectrum of the accompanying somatic pathology and at men. The valproate is the selection choice at renal failures, kidney transplantation, heart diseases, pulmonary pathologies, brain tumors, different psychic disorders. The substance is not recommended in case of liver diseases with its decompensation, of the bone marrow and liver transplantation, porphyria, adiposity and during pregnancy. For women the valproic acid is applied with reserve in case of the inefficiency of other AED with mandatory information of the patient on possible consequences of the substance application.

Key words

Epilepsy at adults, men, women, comorbidity, valproates, valproic acid.

Received: 03.11.2015; **in the revised form:** 25.12.2015; **accepted:** 19.02.2016.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Vlasov P. N. Epilepsy at adults: gender comorbide disorders, application of valproates. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 1: 43-49 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Delegatskaya, d. 20-1, Moscow, Russia, 127473.

E-mail address: vpn_neuro@mail.ru (Vlasov P. N.).

Фактор пола чрезвычайно важен в вопросах диагностики, прогноза и, особенно, терапии эпилепсии у взрослых. Если рассматривать проблему терапии эпилепсии максимально широко для данной категории пациентов, то практически все принципы назначения противозепилептических препаратов (ПЭП): преимущественное использование минимальной эффективной дозы в монотерапии, соответствие ПЭП форме эпилепсии (эпилептическому синдрому) и типам эпилептических припадков, приемственность, длительность, комплексность и др. применимы как к лицам мужского, так и женского пола. Вместе с тем существует определенная специфика терапии эпилепсии у лиц детородного возраста. Так, для мужчин — это прежде всего состояние мужского полового здоровья, а для женщин — комплекс мероприятий подготовки к беременности, ведение беременности и послеродового периода. На практике спектр вопросов, которые эпилептолог должен знать и обсуждать с пациентом, значительно более широк (см. рис. 1 и 2).

Обсуждение коморбидности при эпилепсии чаще всего происходит в рамках сопутствующих тревожных и депрессивных расстройств (см. рис. 3), существенно реже рассматриваются вопросы сопутствующей соматической патологии. Вместе с тем изучение коморбидных расстройств со стороны мужской и женской половой сферы является чрезвычайно актуальным. При рассмотрении патогенеза данных нарушений можно выделить два основных фактора: саму эпилепсию и проводимую терапию противозепилептическими препаратами (ПЭП). Поэтому нередко в обсуждении проблемы выявленная патология на-

прямую связывается с приемом того или иного ПЭП, а множеству других факторов придается второстепенное значение.

Эпилептические припадки и межприступная активность сами по себе могут вызывать дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы, изменяя амплитуду и частоту секреции гонадотропных гормонов, базальный уровень дофамина гипоталамо-гипофизарной системы с развитием гипогонадизма и гиперпролактинемии, которые приводят, в свою очередь, к гипосексуальности, снижению либидо, эректильной дисфункции и изменению качества спермы [10]. По данным автора, около 40% больных эпилепсией пациентов имеют пониженный уровень тестостерона. Другим патогенетическим механизмом, приводящим к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-половой системы, является структурное поражение преимущественно височной доли, характеризующееся главным образом понижением половой функции (еще за несколько месяцев до клинических проявлений опухоли височной доли страдала половая функция), очень редко регистрируется гиперсексуальность; также достаточно хорошо известен феномен нормализации половой функции после операции резекции височной доли, проведенной по поводу фармакорезистентной эпилепсии. Кроме того, пониженное настроение и депрессия, часто сопровождающие эпилепсию, приводят к половым расстройствам. Роль ПЭП в развитии расстройств со стороны мужской половой сферы обусловлено влиянием препаратов на зоны коры, формирующие половое поведение, опосредованное влияние на рилизинг-, тропные и стероидные половые гормоны.

Фермент-индуцирующие ПЭП, такие как карбамазепин, окскарбазепин, барбитураты, фенитоин, примидон, повышают метаболизм стероидных половых гормонов и уровень глобулина, связывающего половые стероиды, соответственно снижается уровень активной фракции тестостерона, что, в свою очередь, приводит к уменьшению общей активности, настроения, понижению либидо, изменению костной плотности и ухудшению течения эпилепсии.

Вместе с этим не стоит забывать о том, что наряду с «патогенетически-эпилептическим» и «лекарственным» механизмами существуют и другие. В частности проблемы эрекции более 60% имеют системную органическую природу (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, гиперхолестеринемия и сахарный диабет), в основе которой лежит патология сердечно-сосудистой системы и расстройство метаболизма; в 4-10% случаев причиной сексуальных расстройств является доброкачественная гиперплазия простаты и патология мочевыводящих путей, в т.ч. после оперативных вмешательств. Другими причинами сексуальных дисфункций являются: возраст, вредные привычки (злоупотребление алкоголем и никотином), ожирение и побочные действия

лекарств [9]. Резюмируя, следует отметить, что влияние ПЭП на развитие коморбидных расстройств со стороны мужской половой сферы, как правило, не является ведущим.

Диагностика сексуальных расстройств у мужчин с эпилепсией должна опираться на квалифицированное мультидисциплинарное обследование с целью выявления основной причины заболевания, а терапия при ее комплексности должна быть узконаправленной — на ведущее звено патогенеза. При проведении терапии ПЭП следует добиваться медикаментозной ремиссии на минимальных дозах и по возможности избегать назначения фермент-индуцирующих препаратов. Препаратами выбора являются фермент-ингибирующие и не оказывающие влияния на систему цитохрома P 450 (см. 3 и 4 строки в рисунке 4). Также требуется дальнейшее изучение влияния новых ПЭП на гормональные концентрации стероидных половых гормонов.

При рассмотрении взаимосвязи патологии со стороны женской половой сферы исследователи часто напрямую связывают развитие того или иного синдрома с конкретным принимаемым ПЭП. В этой связи

- Повышен процент симптоматических посттравматических эпилепсий
- Алкогольная зависимость – чаще среди факторов риска (сопутствующие ЧМТ) и факторов провокации
- Другие симптоматические формы достоверно не отличаются по частоте
- (Тестостерон – противозепилептические свойства)**

Теоретические вопросы:

- Вклад в развитие сексуальных расстройств первичных эпилептических механизмов и ПЭП
- Влияние эпилепсии и ПЭП на концентрации тестостерона и сперматогенез

Практические аспекты:

- Влияет ли эпилепсия на половую функцию и на потомство?
- Передается ли заболевание по наследству?

Рисунок 1. Эпилепсия у мужчин [1].

- Пубертатный период, динамика заболевания и особенности ПЭП-терапии
- Синдром катамениальной эпилепсии
- Эпилепсия, ПЭП и патология со стороны женской половой сферы
- ПЭП и вопросы контрацепции
- Эпилепсия и беременность, роды, грудное вскармливание
- Эпилепсия и менопауза
- (Эстрадиол – проэпилептическое влияние, Прогестерон – антиэпилептическое)**

Рисунок 2. Эпилепсия у женщин [5].

Пациент с депрессией	Показатель	Подопытные животные с аудиогенными судорогами
Да	Дефицит серотонина	Да
Да	Дефицит норадреналина	Да
Да	Дефицитарность гормона роста	Да
Да	Повышение уровня глюкокортикостероидов	Да
Да	Дефицитарность функции щитовидной железы	Да
Да	Нарушения иммунитета	Да
Да	Ангедония	Да
Да	Безысходность	Да
Да	Нарушение сна	Да

Рисунок 3. Клинико-экспериментальные параллели (эпилепсия – депрессия) [11].

наиболее часто обсуждается вальпроат (ВК), как препарат высокоэффективный в отношении широкого спектра эпилептических припадков, в то же время ему приписывают свойство провоцировать развитие дисгормональных расстройств у женщин детородного возраста, в частности синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). В 2010 г. на кафедре нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ

Индукторы и индуцируемые	КБЗ, ФБ, ФТ, ПМД
Индуктируемые, обычно не индукторы	ОКС*, ТПМ*, ЛТД, ЗНС, ТГБ, ЛКМ, ПЕР, ЭСЛ
Больше ингибиторы	ВК, ФБМ
Не взаимодействуют	ГБП, ЛТЦ, ПГБ

*ТПМ<200 мг/сут, ОКБЗ<600 мг/сут, в более высоких суточных дозах активируют систему цитохрома Р450 (дополнены все современные ПЭП, внедренные в практику после 2001 года)

Рисунок 4. Фармакокинетические группы ПЭП (по Faught E. 2001 с дополнениями).

Примечание. ВК – вальпроевая кислота, ЛТД – ламотриджин, ЛЕВ – леветирацетам, ТПМ – топирамат, ОКС – окскарбазетин, ФБ – фенobarбитал, ФТ – фенитоин, ФБМ – фелбамат, ГБП – габапентин, ЗНС – зонисамид, ЛКМ – лакосамид, ПЕР – перампанел, ЭСЛ – эсикарбазетин.

им. А. И. Евдокимова было закончено два независимых исследования, результаты которых свидетельствуют об отсутствии ведущей роли ВК в развитии дисфункции яичников и СПКЯ (см. рис. 5, 6). Еще более показательными являются результаты исследования, проведенного в Израиле [8]. По своему дизайну исследование было проспективным, двойным слепым, плацебо-контролируемым. Авторы наблюдали за здоровьем девочек в возрасте 3-16 лет на фоне проводимой монотерапии вальпроатами в сравнении с другими ПЭП (группа сравнения) и сделали заключение, что основные физикальные и лабораторные показатели в группе девочек, принимающих длительно вальпроаты, достоверно не различались от группы сравнения по росту, массе тела, индексу массы тела, уровню инсулина, глюкозы, липидов, эндокринному профилю. Частота выявления синдрома поликистозных яичников была сопоставима в группе пациенток, получавших вальпроаты (11%), с группой пациенток, принимавших другие ПЭП (5-10%). Основным выводом проспективного исследования — прием 3,2 года (средняя длительность наблюдения) препаратов вальпроевой кислоты — не влиял на массу тела, метаболический и эндокринный статус девочек. На этом основании авторы сделали соответствующий вывод о возможности применения вальпроатов у девочек.

Широкое применение вальпроевой кислоты в практической медицине на протяжении полувека основано на ряде его уникальных свойств. Препарат эффективен в отношении практически всего спек-

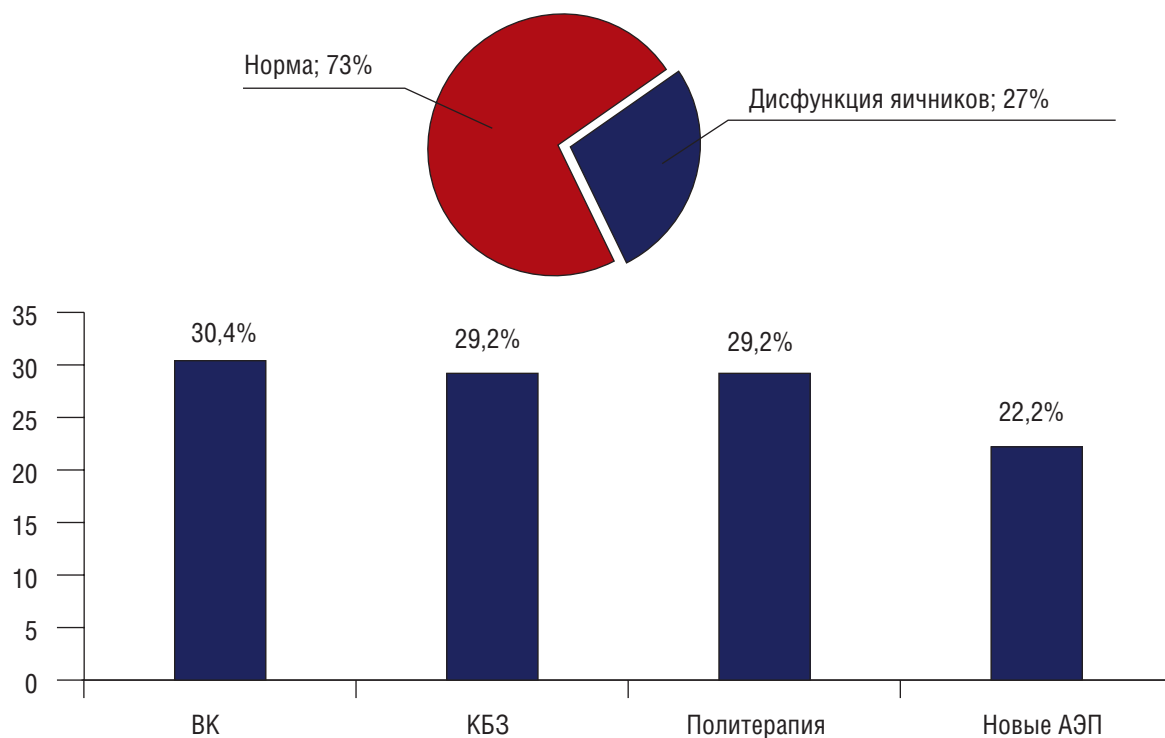


Рисунок 5. Дисфункция яичников на фоне приема ПЭП [3].

Примечание. ВК – вальпроевая кислота, КБЗ – карбамазетин.

тра эпилептических припадков и форм эпилепсии: идиопатических (генерализованных/фокальных) криптогенных/симптоматических, недифференцированных у пациентов различных возрастных групп, включая эпилептические энцефалопатии [5]. Следует особо подчеркнуть, что наряду с идиопатическими эпилепсиями, где ВК является средством первой очереди выбора, показанием к ее назначению являются симптоматические фокальные эпилепсии после перенесенных мозговых катастроф (ЧМТ, инсульт, нейроинфекции), учитывая доказанные нейропротективные свойства препарата. Ограничением к его применению при эпилепсии являются митохондриальные энцефалопатии, беременность, заболевания

печени с декомпенсацией ее функции, трансплантация печени/костного мозга, порфирия, избыточная масса тела и ожирение [13]. Противозепилептические, нейропротекторные, и нейрорегуляторные свойства ВК реализуются подавлением икталной и межприступной нейрональной активности, предотвращением kindlinga, патологического аксонального спрутинга и эпилептического нейрогенеза. Посредством блока Ca^{++} -каналов ВК препятствует эксайтотоксической гибели нейронов. Влияя на генную экспрессию через киназные каскады, ВК регулирует нейротрансмиссию, регулирует нейротрофические факторы и апоптоз. Под влиянием ВК дифференциация нейробластов человека идет преимущественно или

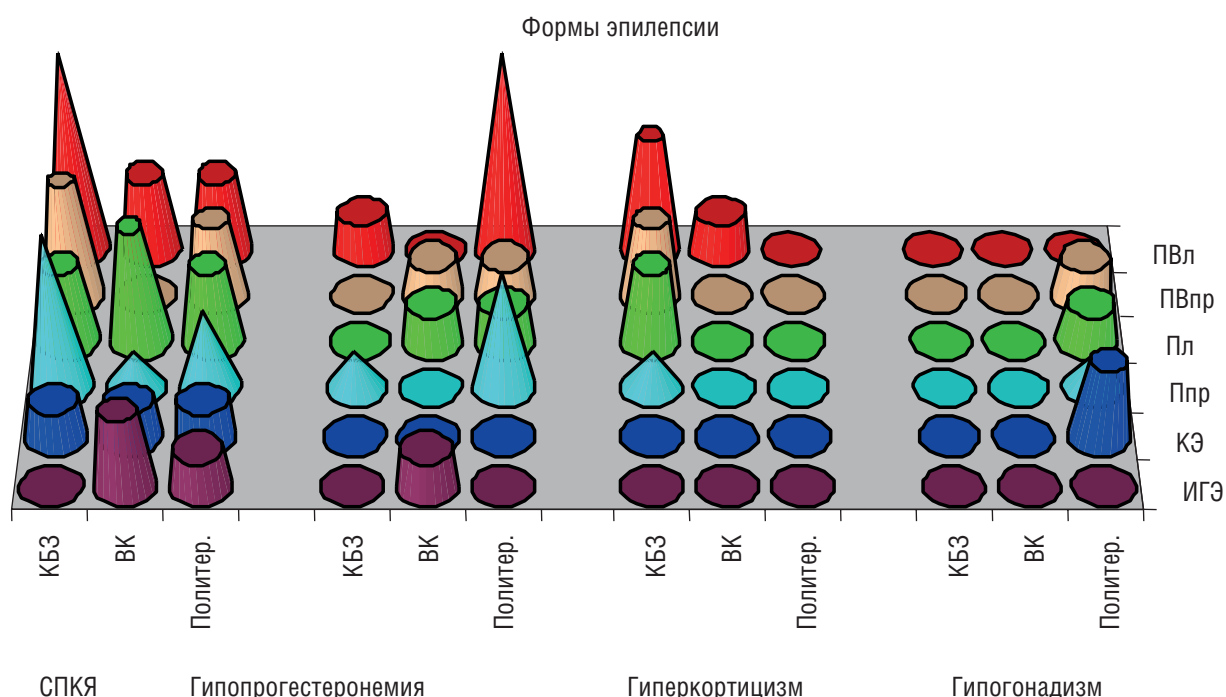


Рисунок 6. Синдромы в корреляции с принимаемым ПЭП и формой эпилепсии [2].

Примечание. ВК – вальпроевая кислота, КБЗ – карбамазепин.

Table 6
Recommendations for the use of AEDs in patients with epilepsy and other comorbidities.

	Most recommended AEDs	Less recommended AEDs	AEDs to be avoided
Heart disease	LEV, LTG, TPM, VPA, ZNS, GBP*	CBZ, OXC, PGB, PHT	—
Lung disease	LEV, LTG, OXC, PGB, TPM, VPA, ZNS, GBP*	CBZ, PHT	BZD, PB, PRM
Hepatic impairment	LEV, OXC, PGB, TPM, GBP*	BZD, CBZ, ESM, PB, PHT, PRM, TGB, ZNS	LTG, VPA
Renal impairment	BZD, CBZ, ESM, PHT, TGB, VPA	GBP, LEV, LTG, OXC, PB, PGB, PRM, TPM, ZNS	—
Porphyria	LEV, OXC, PGB, GBP*	BZD	CBZ, LTG, PB, PHT, PRM, TGB, TPM, VPA, ZNS
Liver transplantation	LEV, PGB, TPM, GBP*	CBZ, PB, PHT, PRM	VPA
Kidney transplantation	BZD, LTG, VPA	AEDs with renal excretion	—
Bone marrow transplantation	LEV, LTG, TPM, GBP*	—	CBZ, OXC, PB, PRM, VPA
Hypothyroidism	BZD, LEV, LTG, PGB, ZNS, GBP*	OXC, TPM, VPA	CBZ, PB, PHT, PRM
Osteoporosis	BZD, LEV, LTG, PGB, ZNS, GBP*	VPA	CBZ, PB, PHT, PRM
Obesity	TPM, ZNS	CBZ, CLB	GBP, PGB, VPA
HIV	LEV, PGB, TPM, GBP*	BZD, LTG, OXC, VPA, ZNS	CBZ, PB, PHT, PRM
Mental disability	LEV, LTG, OXC, VPA, GBP*	PGB, ZNS	BZD, CBZ, PB, PHT, PRM, TPM
Cognitive impairment	LEV, LTG, PGB, GBP*	CBZ, OXC, VPA, ZNS	BZD, PB, PHT, PRM, TPM
Stroke	LEV, LTG, GBP*	CBZ, OXC, PHT, TPM, VPA	BZD, PB, PRM
Brain tumour	LEV, VPA, GBP*, PGB*, ZNS*	CBZ, LTG, OXC, PHT, TPM	PB, PRM

(*) Useful as add-on therapy. (The medications are ordered alphabetically and not necessarily by order of recommendation.)

Рисунок 7. Рекомендации по применению ВК при сочетании эпилепсии и коморбидных расстройствах [13].

избирательно по линии нейрогенеза ГАМК-эргических тормозных нейронов [4]. Вальпроат обладает доказанным онкостатическим эффектом в отношении рецидивирования и метастазирования опухолей мозга [14]. Высокое сродство ВК к транспортным протеинам играет важную роль при почечной патологии, в связи с чем препарат является средством выбора при почечной недостаточности, так как при проведении гемодиализа препарат в 90% остается в организме и не выводится из кровеносного русла. ВК относится к фермент-ингибирующим ПЭП и может успешно применяться при широком спектре соматической патологии в связи с тем, что препарат не ускоряет метаболизм других лекарственных средств, принимаемых пациентом по поводу сопутствующих хронических/острых заболеваний (см. рис. 7). Препарат успешно применяется при сопутствующей кардиальной патологии, в связи с тем, что не влияет на проводимость по миокарду и не повышает риск внезапной смерти от кардиальной патологии [6].

Вальпроат также широко применяется при эпилепсии и сопутствующих тревожных расстройствах,

депрессии, психозе (см. рис. 8). По данным литературы, лечение препаратами ВК не приводило к развитию когнитивных нарушений [10], а другие авторы [12] указывают на то, что ВК обладает благоприятным профилем, нормотимическим влиянием, что особенно важно у пациентов с исходными и сопутствующими психическими отклонениями (см. рис. 9).

Таким образом, можно констатировать, что вальпроат, несмотря на почти 50-летнюю историю эффективного клинического применения, в настоящее время остается препаратом из первой группы выбора в лечении идиопатических (генерализованных/фокальных) криптогенных, симптоматических фокальных и недифференцированных эпилепсий у пациентов различных возрастных групп, при широком спектре сопутствующей соматической патологии и у мужчин. Применение ВК у лиц женского пола во время (первого триместра) беременности нежелательно, поэтому при планировании беременности эпилептолог должен произвести попытку замены ВК на альтернативный ПЭП с более низким тератогенным потенциалом.

Психиатрическая коморбидность

	Antiepileptic treatment		Psychiatric treatment	
	Recommended	To be avoided	Recommended	To be avoided
Depression	CBZ, GBP, LTG, OXC, PGB, <u>VPA</u>	PB, PHT, PRM, TGB, TPM	Citalopram Escitalopram Sertraline Trazodone Venlafaxine BZD SSRIs	Amoxapine Maprotiline Bupropion
Anxiety	BZD, GBP, PGB, <u>VPA</u>	LEV		
Psychosis	LTG, OXC, <u>VPA</u>	ESM, LEV, TPM	Olanzapine Quetiapine Risperidone	Chlorpromazine Clozapine

Когнитивные расстройства при применении ПЭП

отсутствие	умеренные	выраженные
ЛЕВ, ЛТД, ГБП, ПГБ	ФТ, ТПМ	ФБ, ПМД, БЗД

Рисунок 8. Психиатрическая коморбидность и когнитивные расстройства при применении ПЭП [13].

Примечание. ЛТД – ламотриджин, ЛЕВ – леветирацетам, ТПМ – топирамат, ФБ – фенобарбитал, ФТ – фенитоин, ГБП – габапентин, БЗД – бензодиазепины.

Депрессия	Психоз	Раздражительность / эмоциональная лабильность
Барбитураты	Этосуксимид	Фелбамат
Тиагабин	Леветирацетам	Ламотриджин
Топирамат	Фенитоин (токсические уровни)	Леветирацетам
Вигабатрин	Топирамат	
Зонисамид	Вигабатрин	
	Зонисамид	

Рисунок 9. Психиатрические побочные эффекты у пациентов с эпилепсией при применении ПЭП [12].

Литература:

1. Власов П. Н. Гендерные аспекты эпилепсии. Глава 15. в кн. «Эпилепсия» под общей редакцией Н. Г. Незнанова. СПб. 2010: 408-451.
2. Власов П. Н., Филатова Н. В., Наумова Г. И. Эпилепсия у женщин, гормональный аспект. В кн.: Современная эпилептология. Под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. М. 2011; 269-276.
3. Жидкова И., Карлов В., Адамян Л. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины. Palmarium academic publishing. 2012. 278с.
4. Зенков Л. Р. Место вальпроатов (Депакин) в фармакотерапии эпилепсии XXI века. РМЖ. 2009; 17 (11): 726-733.
5. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М. 2010; 720 с.

References:

1. Vlasov P. N. Gender aspects of epilepsy. Chapter 15 in the book. «Epilepsy», edited by NG Neznanov [Gendernye aspekty epilepsii. Glava 15. v kn. «Epilepsiya» pod obshchei redaktsiei N. G. Neznanova (in Russian)]. SPb. 2010: 408-451.
2. Vlasov P. N., Filatova N. V., Naumova G. I. Epilepsy in women, hormonal aspect. In the book : Modern Epileptology. Ed. El Gusev, AB Hecht [Epilepsiya u zhenshchin, gormonal'nyi aspekt. V kn.: Sovremennaya epileptologiya. Pod red. E. I. Guseva, A. B. Gekht (in Russian)]. Moscow. 2011; 269-276.
3. Zhidkova I., Karlov V., Adamyan L. Epilepsy and women's reproductive health [Epilepsiya i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny (in Russian)]. Palmarium academic publishing. 2012. 278s.
4. Zenkov L. R. RMZh. 2009; 17 (11): 726-733.

6. Bardai A., Blom M. T., van Noord C., Verhamme K. M., Sturkenboom M. C. J. M., Tan H. L. Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic medications. Heart. 2015; 101 (1): 17-22.
7. Faught E. Pharmacokinetic considerations in prescribing antiepileptic drugs. Epilepsia. 2001; 42 (4): 19-23.
8. Goldberg-Stern H., Yaacobi E., Phillip M., de Vries L. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: a prospective study. Eur. J. Paediatr. Neurol. 2014; 18(6): 759-765.
9. Hellmis E. Sexual problems in males with epilepsy — an interdisciplinary challenge! Seizure. 2008; 17 (2): 136-140.
10. Herzog A. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Primary neurological mechanisms. Seizure. 2008; 17 (2): 101-110.
11. Jobe P. C., Dailey J. W., Wernicke J. F. A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders. Crit. Rev. Neurobiol. 1999; 13: 317-356.
12. Mula M., Kanner A. M., Schmitz B., and Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. Epilepsia. 2013; 54 (1): 199-203.
13. Ruiz-Gimenez J., Sanchez-Alvarez J. C., Canadillas-Hidalgo F., Serrano-Castro P. J. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. Seizure. 2010; 19: 375-382.
14. Vajda F. Valproate and neuroprotection. J. Clinical Neuroscience. 2002; 9: 508-514.
5. Karlov V. A. Epilepsy in children and adult women and men: a guide for physicians [Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachei (in Russian)]. Moscow. 2010; 720 s.
6. Bardai A., Blom M. T., van Noord C., Verhamme K. M., Sturkenboom M. C. J. M., Tan H. L. Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic medications. Heart. 2015; 101 (1): 17-22.
7. Faught E. Pharmacokinetic considerations in prescribing antiepileptic drugs. Epilepsia. 2001; 42 (4): 19-23.
8. Goldberg-Stern H., Yaacobi E., Phillip M., de Vries L. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: a prospective study. Eur. J. Paediatr. Neurol. 2014; 18(6): 759-765.
9. Hellmis E. Sexual problems in males with epilepsy — an interdisciplinary challenge! Seizure. 2008; 17 (2): 136-140.
10. Herzog A. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Primary neurological mechanisms. Seizure. 2008; 17 (2): 101-110.
11. Jobe P. C., Dailey J. W., Wernicke J. F. A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders. Crit. Rev. Neurobiol. 1999; 13: 317-356.
12. Mula M., Kanner A. M., Schmitz B., and Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. Epilepsia. 2013; 54 (1): 199-203.
13. Ruiz-Gimenez J., Sanchez-Alvarez J. C., Canadillas-Hidalgo F., Serrano-Castro P. J. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. Seizure. 2010; 19: 375-382.
14. Vajda F. Valproate and neuroprotection. J. Clinical Neuroscience. 2002; 9: 508-514.

Сведения об авторе:

Власов Павел Николаевич — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета. Адрес: ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473. Тел. +7(495)2612843. E-mail: vpn_neuro@mail.ru.

About the author:

Vlasov Pavel Nikolaevich — MD, Professor of Neurology of General Medical Faculty and Neurosurgery, Medical Faculty of the Moscow State University of Medicine and Dentistry. Address: ul. Delegatskaya, d. 20-1, Moscow, Russia, 127473. Tel.: +7(495)2612843. E-mail: vpn_neuro@mail.ru.