

Е.В. Железнова, И.Л. Медведев, В.В. Калинин

*Отделение экзогенно-органических расстройств и эпилепсии
ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития РФ*

Влияние противэпилептической терапии на течение аффективных расстройств при эпилепсии у женщин

Проведен анализ влияния противэпилептических препаратов (ПЭП) на аффективные расстройства у женщин с эпилепсией. Обследована 101 пациентка репродуктивного возраста, страдающая эпилепсией с депрессивным и эмоционально-лабильным расстройством. Принимали 1 ПЭП 32 (31,7%) женщины, 2 ПЭП — 64 (63,4%), не принимали ПЭП 5 (4,9%) пациенток. Показан более благоприятный профиль психотропных эффектов препаратов новой генерации по сравнению с традиционными ПЭП. Описаны позитивные психотропные эффекты ламотриджина при терапии эпилепсии у женщин с аффективными расстройствами.

Ключевые слова: аффективные расстройства, депрессия, эпилепсия, женщины репродуктивного возраста, противэпилептическая терапия.

Контакты: Елена Валерьевна Железнова e_zheleznova@mail.ru

Impact of antiepileptic therapy on the course of affective disorders in women with epilepsy

E.V. Zhelenova, I.L. Medvedev, V.V. Kalinin

Department of Exogenous Organic Disorders and Epilepsy, Moscow Research Institute of Psychiatry, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

The impact of antiepileptic drugs (AEDs) on affective disorders was analyzed in women with epilepsy. One hundred and one reproductive-aged epileptic patients with depressive and emotionally labile disorders were examined. Thirty-two (31.7%) and 64 (63.4%) took one and two AEDs, respectively; 5 (4.9%) patients did not take. New-generation AEDs were shown to have a more favorable profile of psychotropic effects than traditional ones. The positive psychotropic effects of lamotrigine in treating epilepsy in women with affective disorders are described.

Key words: affective disorders, depression, epilepsy, reproductive-aged women, antiepileptic therapy.

Contact: Elena Valeryevna Zheleznova e_zheleznova@mail.ru

Проблема влияния противэпилептических препаратов (ПЭП) на психические функции наиболее активно обсуждается в последние два десятилетия. Это связано с появлением новой генерации ПЭП, имеющих менее выраженное побочное действие на психические процессы. В связи с этим применение ПЭП старого поколения, в том числе фенобарбитала, несмотря на высокую эффективность, имеет ограничения, что обусловлено его выраженным депрессогенным эффектом и способностью ухудшать интеллектуально-мнестические функции.

Основные требования к ПЭП — высокая эффективность и безопасность. Одним из основных условий при создании новых ПЭП является минимизация нежелательного влияния как на соматическую, так и на психическую сферу [1].

Вместе с тем не все новые препараты отвечают этим требованиям. Модель Т.А. Ketter и соавт. [2], характеризующая зависимость психотропных эффектов ПЭП от ГАМК- или антиглутаматергического механизма действия, дает возможность предсказать влияние препаратов на аффективную сферу больных эпилепсией. В ряде исследований показана неодинаковая частота формирования депрессии при терапии эпилепсии различными препаратами [3, 4].

Препараты, усиливающие ГАМК-ергическую активность, взаимодействуя с постсинаптическими GABA(A)-рецепторами, вызывают седативный, анксиолитический и депрессогенный эффект. К препаратам этой группы относят-

ся бензодиазепины, барбитураты, вальпроаты, габапентин, вигабатрин, тиагабин, прегабалин.

Препараты с антиглутаматергическим механизмом действия — фелбамат и ламотриджин. Они обладают анксиогенным и антидепрессивным эффектом. Для топирамата и леветирацетама характерны как ГАМК-, так и антиглутаматергические свойства.

В соответствии с этой моделью положительный эффект у больных эпилепсией с симптомами бессонницы, ажитации, тревоги, снижением массы тела и ускорением мыслей достигается при применении препаратов с «седативным» эффектом, обусловленным ГАМК-ергическим механизмом действия. При преобладании явлений гиперсомнии, усталости, апатии, депрессии, напротив, показаны препараты «активирующего» действия с антиглутаматергической активностью [2]. Кроме того, ряд ПЭП (карбамазепин, вальпроат, ламотриджин) широко используются как нормотимики, стабилизаторы настроения при расстройствах аффективного спектра [5, 6].

Монотерапия остается идеальным стандартом лечения эпилепсии. Вместе с тем в случаях особой резистентности больных возможна и рациональная политерапия, но при применении 2 и более ПЭП возрастает риск суммации нежелательных эффектов, что приводит к более частому развитию и утяжелению течения депрессивных расстройств [7, 8].

Таблица 1. ПЭП, которые получали пациентки с эпилепсией в виде моно- и политерапии

Препарат	Средняя доза, мг	Диапазон доз, мг	Количество больных
ВПР	910,23±364,18	150—1500	44 (43,6)
КБЗ	738,57±312,03	100—1200	35 (34,7)
ЛМТ	206,25±109,16	25—450	24 (23,8)
ТПМ	137,96±86,43	50—400	27 (26,7)
БРБ	105,77±52,20	25—200	13 (12,9)
КЛН	2,35±0,96	1—4	17 (16,8)
ОКЗ	1031,25±490,58	300—1800	8 (7,9)

Примечание. В скобках — процент больных. Здесь и в табл. 2: ВПР — вальпроаты, КБЗ — карбамазепины, ЛМТ — ламотриджин, ТПМ — топирамат, БРБ — барбитураты, КЛН — клоназепам, ОКЗ — окскарбазепин.

С приемом ПЭП сопряжена и проблема ремиссии при эпилепсии. Известно, что после купирования приступов эпилепсии, в том числе по вторично реактивным механизмам, могут развиваться аффективные расстройства.

Цель исследования — изучение влияния различных ПЭП на течение аффективных (депрессивных и эмоционально-лабильных) расстройств у больных эпилепсией. Это тем более важно, что существуют неоднозначные и даже противоречивые представления о влиянии этих препаратов на картину аффективных расстройств при эпилепсии.

Пациенты и методы. В исследование включена 101 женщина репродуктивного возраста с эпилепсией с сопутствующими аффективными (депрессивными и эмоционально-лабильными) расстройствами.

Психопатологическую квалификацию психических нарушений при эпилепсии у женщин проводили по диагностическим критериям МКБ-10. Психические нарушения рассматривались в рубриках: F06.362 — органическое непсихотическое депрессивное расстройство в связи с эпилепсией — 66 (65,3%) женщин и F06.62 — органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство в связи с эпилепсией — 35 (34,7%).

В группе больных с депрессией выделены 3 основных ее варианта в зависимости от ведущего аффекта: тоскливая; тревожная; со смешанным аффектом. В исследовании преобладали больные с депрессией легкой и умеренной степени тяжести.

В ходе исследования у большинства женщин (84, или 83,2%) диагностирована парциальная (фокальная) форма эпилепсии, преимущественно с лобной и височной локализацией очага.

Для оценки симптомов психических расстройств и эмоционального состояния применяли следующие клинические шкалы: 1) госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) [9]; 2) шкалу Цунга для самооценки тревоги (Zung Anxiety Rating Scale — ZARS) [10]; 3) шкалу самооценки для выявления личностно-психопатологических расстройств (Symptom check list — SCL-90) [11, 12].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты исследования. В исследовании больные получали ПЭП как старой, так и новой генерации в виде мо-

но- или политерапии в стабильном режиме не менее 6 мес.

В табл. 1 представлен спектр ПЭП, которые получали наши пациентки.

При невыборочном анализе терапии установлено, что наиболее часто назначались вальпроаты и карбамазепины, что отражает общую тенденцию терапии эпилепсии, характеризующуюся широким применением традиционных ПЭП как средств первой очереди лечения таких больных (см. табл. 1).

Принимали 1 ПЭП 32 (31,7%) женщины, 2 ПЭП 64 (63,4%), не принимали ПЭП 5 (4,9%) пациенток.

При сравнении двух групп больных, принимавших 1 или 2 ПЭП, статистически значимых различий по

психопатологическим показателям не выявлено.

У женщин, леченных окскарбазепином, были менее выражены обсессивно-компульсивные переживания ($p=0,023$) по шкале SCL-90. У пациенток, принимавших барбитураты, был более высоким показатель фобии по шкале SCL-90 — $8,54 \pm 5,11$, у остальных больных он составил $4,81 \pm 4,40$ ($p=0,014$).

В группе больных, получавших монотерапию топираматом или топирамат в комбинации с другими ПЭП, отмечались более низкие значения по суммарной оценке шкалы SCL-90 — $58,82 \pm 39,10$, у остальных пациенток — $87,87 \pm 52,76$ ($p=0,009$).

Среди больных с депрессией 1 ПЭП получали 20 (30,3%), 2 ПЭП — 41 (62,1%), тогда как не принимали ПЭП 5 (7,6%) женщин. Статистически значимых различий по показателям шкал самооценки в группе больных, принимавших 1 или несколько препаратов, не отмечено.

У больных, получавших барбитураты, наблюдались большая выраженность фобии ($p=0,046$) по шкале SCL-90, а также тенденция к более высоким показателям депрессии по шкале SCL-90, тревоги по шкалам HADS и SCL-90, агрессивности по шкале SCL-90. В то же время суточная доза барбитуратов положительно коррелировала с показателями депрессии ($r=0,24$, $p<0,05$), фобии ($r=0,26$, $p<0,05$) по шкале SCL-90 и тревоги по шкале HADS ($r=0,25$, $p<0,05$).

У больных, принимавших топирамат, отмечалась меньшая выраженность симптомов по шкале депрессии ($p=0,027$) и агрессивности по шкале SCL-90 ($p=0,038$). Выявлено, что вероятность развития депрессии при приеме топирамата возрастает при быстром титровании дозы, чего следует избегать.

У больных, принимавших окскарбазепин, отмечались меньшая выраженность обсессивно-компульсивных симптомов ($p=0,009$) и фобий ($p=0,043$) по шкале SCL-90. В то же время доза карбамазепина положительно коррелировала с показателем обсессивности-компульсивности по шкале SCL-90 ($r=0,32$, $p<0,05$), а суточная доза окскарбазепина отрицательно коррелировала с тем же показателем ($r=-0,32$, $p<0,01$), а также с показателем фобии ($r=-0,25$, $p<0,05$).

У больных с тревожной депрессией прослеживалась связь дозы барбитуратов с уровнем фобии по шкале SCL-90 ($r=0,39$, $p<0,05$). Доза ламотриджина отрицательно коррелировала с уровнем фобии по шкале SCL-90 ($r=-0,32$, $p<0,05$).

лировала практически со всеми показателями шкал. На фоне приема ламотриджина наблюдалась тенденция к снижению уровня фобий, obsессий, депрессии, тревоги, агрессии и психотицизма и параноидных симптомов по шкале SCL-90. Вместе с тем статистически значимой была отрицательная корреляция дозы ламотриджина с показателем тревоги по шкале ZARS ($r=-0,39$, $p<0,05$).

Отмечена положительная связь дозы клоназепама с выраженностью параноидных симптомов по шкале SCL-90 ($r=0,39$, $p<0,05$). Доза карбамазепина положительно коррелировала с obsессивно-компульсивными переживаниями ($r=0,50$, $p<0,01$) и трудностью социальных контактов по шкале SCL-90 ($r=0,39$, $p<0,05$), а также с показателем тревоги по шкале ZARS ($r=0,40$, $p<0,05$). Имелась отрицательная корреляция дозы окскарбазепина с выраженностью obsессивно-компульсивных симптомов по шкале SCL-90 ($r=-0,43$, $p<0,05$).

При тоскливой депрессии установлена положительная связь дозы барбитуратов с уровнем тревоги и депрессии по шкале HADS ($r=0,40$, $r=0,44$ соответственно, $p<0,05$). Доза топирамата отрицательно коррелировала с показателями депрессии, агрессии и параноидными симптомами по шкале SCL-90 ($r=-0,37$, $r=-0,38$, $r=-0,37$ соответственно, $p<0,05$). При тоскливой депрессии антидепрессивным свойством обладал топирамат, тогда как барбитураты способствовали формированию более глубокого уровня тревоги и депрессии.

Анализ уровня гормонов у женщин с тоскливой депрессией, принимавших различные ПЭП, показал, что доза барбитуратов отрицательно коррелировала с уровнем прогестерона на 5–7-й день менструального цикла ($r=-0,56$, $p<0,05$).

У больных с умеренной депрессией отмечена отрицательная связь дозы окскарбазепина с obsессивными и компульсивными симптомами ($r=-0,47$, $p<0,01$), трудностью социальных контактов ($r=-0,33$, $p<0,05$), депрессий ($r=-0,34$, $p<0,05$), тревогой ($r=-0,37$, $p<0,05$), фобиями ($r=-0,38$, $p<0,05$), параноидными симптомами ($r=-0,36$, $p<0,05$), психотицизмом ($r=-0,40$, $p<0,01$) по шкале SCL-90, тревогой по шкале HADS ($r=-0,36$, $p<0,05$). Обнаружена также положительная связь между дозой карбамазепина и уровнем obsессивности-компульсивности по шкале SCL-90 ($r=0,42$, $p<0,01$).

У больных с легкой депрессией доза топирамата отрицательно коррелировала с показателем депрессии по шкале SCL-90 ($r=-0,45$, $p<0,05$).

Таким образом, при приеме окскарбазепина как при тревожной, так и при тоскливой депрессии имелись менее выраженные депрессивные и тревожные симптомы, а также obsессивно-компульсивные переживания и повышение уровня социальных контактов.

Среди больных с эмоционально-лабильным расстройством 1 ПЭП получали 12 (34,3%), 2 ПЭП — 23 (65,7%). У этих пациенток суточная доза вальпроатов положительно коррелировала с показателем фобии по шкале SCL-90 ($r=0,52$, $p<0,05$), а доза топирамата — отрицательно с тревогой, определяемой по той же шкале ($r=-0,36$, $p<0,05$). У больных этой группы корреляции между дозой ПЭП и психопатологическими симптомами не установлено.

ПЭП новой генерации имели более благоприятный профиль психотропных эффектов по сравнению с традиционными (табл. 2).

Обсуждение. Результаты исследования показали, что влияние ПЭП на формирование тревожно-депрессивных

симптомов у женщин, страдающих эпилепсией, неоднородно. ПЭП новой генерации оказывают благоприятное влияние как на аффективную симптоматику (депрессия и тревога), так и на проявления фобий, навязчивостей, агрессивности и даже параноидные и психотические симптомы. Можно говорить о сходстве психотропных эффектов ламотриджина, топирамата и окскарбазепина.

Напротив, применение препаратов старой генерации не приводило к подобным эффектам и даже усиливало депрессивно-тревожные, фобические и параноидные симптомы, что особенно отчетливо видно на примере барбитуратов. На их фоне нарастали симптомы как тоскливой, так и тревожной депрессии, фобических переживаний, агрессивности и явления параноидного круга. При увеличении суточной дозы барбитуратов усиливалась выраженность всех этих симптомов.

Наши данные полностью подтверждают известные депрессогенные свойства барбитуратов, доказанные в многочисленных российских и международных исследованиях. В связи с этим результаты проведенного нами исследования женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией с аффективными расстройствами, расширяют представления о неблагоприятном влиянии барбитуратов на эмоциональную сферу в случае уже диагностированного аффективного расстройства и позволяют считать их прием фактором риска не только развития, но и утяжеления депрессий.

Следует отметить также известное негативное влияние барбитуратов на когнитивные функции — от легких нарушений до выраженного когнитивного дефекта. Указанные симптомы встречаются и у больных эпилепсией в рамках депрессии. При эпилепсии часто развиваются когнитивные нарушения, которые могут маскировать аффективные расстройства. Так, А.М. Kanner [13] показано, что при эпилепсии аффективные и когнитивные нарушения часто сочетаются, что позволяет рассматривать их как внешние проявления одного более общего нейropsychологического синдрома в виде нарушения функций лобных долей мозга, обозначаемого термином «гипофронтальность» [14].

Клоназепам — ПЭП с мощным противотревожным действием, имеет ряд побочных психических эффектов в виде замедления темпа мышления, повышенной сонливости и быстрого привыкания, свойственного всем бензодиазепинам. Помимо этого, в нашем исследовании показано, что у больных с тревожной депрессией на фоне терапии клоназепамом отмечалась прямая зависимость между дозой препарата и усилением параноидных симптомов (подозрения, идеи отношения и др.).

Наиболее перспективной оказалась терапия окскарбазепином по сравнению с традиционным карбамазепином. Хотя оба препарата обладают выраженными нормотимическими свойствами, окскарбазепин в отличие от карбамазепина уменьшал явления obsессивно-компульсивности и фобии, особенно при умеренной депрессии. Очевидно, что карбамазепин, являясь нормотимиком, по химическому строению подобен трициклическим антидепрессантам и в большей мере влияет на депрессивные, а не на тревожные симптомы, что и объясняет полученные результаты. Вместе с тем окскарбазепин, по-видимому, ближе по действию к антидепрессантам группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), действие которых направлено на купирование в том числе и obsессивно-компульсивных симптомов как одного из проявлений депрессивного расстройства.

Таблица 2. Влияние ПЭП на психопатологические симптомы при аффективных расстройствах у женщин с эпилепсией

Психопатологические симптомы	БРБ	КЛН	ЛМТ	ТПМ	ВПр	КБЗ	ОКЗ
Депрессия*	↑↑	—	↓	↓↓	—	—	↓↓
Тревога*	↑↑	—	↓	↓↓	—	—	↓↓
Фобия*	↑↑	—	↓	—	↑↑	—	↓↓
Обсессии*	—	—	↓	—	—	↑↑	↓↓
Трудности социальных контактов*	—	↑↑	↓	—	—	↑	↓↓
Агрессия*	↑	—	↓	↓↓	—	—	—
Параноидные симптомы*	↑	↑↑	↓	↓↓	—	—	↓↓
Психотицизм*	—	—	↓	—	—	—	↓↓
Тревога**	↑	↑↑	↓↓	—	—	↑	—
Депрессия***	↑	—	—	—	—	—	↓↓

Примечание. Примечание. * — по шкале SCL-90, ** — по шкале ZARS, *** — по шкале HADS. ↑ — тенденция к усилению симптомов, ↑↑ — достоверное усиление симптомов (p<0,05); ↓ — тенденция к ослаблению симптомов, ↓↓ — достоверное уменьшение симптомов (p<0,05).

У больных, принимавших топирамат, отмечались менее выраженные симптомы по шкале депрессии и агрессивности (SCL-90), что отличает полученные результаты от данных ряда авторов [4, 15—17], указывающих на развитие депрессии при использовании топирамата. Тем не менее исследования, проводимые в отделе экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Московского НИИ психиатрии [18—21], подтверждают антидепрессивные и антиагрессивные свойства препарата. Выявлено, что вероятность развития депрессии при приеме топирамата возрастает в случае быстрого титрования дозы, и этого следует избегать.

При эмоционально-лабильном расстройстве отмечалась меньшая зависимость между дозой ПЭП и показателями шкал самооценки. Как и при депрессивном расстройстве, положительный эффект, нивелирующий тревожные симптомы, наблюдался при использовании топирамата. Хотя эта связь недостаточно выраженная, вместе с тем не учитывать ее нельзя, так как клинические наблюдения, выходящие за рамки настоящего исследования, полностью подтверждают описанные эффекты. Несколько неожиданной была зависимость дозы вальпроатов от уровня фобии, что требует дальнейшего уточнения. Указанные закономерности можно объяснить тем, что симптомы фобии отмечались у больных в структуре депрессии, а не как самостоятельный феномен при тревожном расстройстве. Поэтому анксиолитическое действие ГАМК-ергических препаратов в этом случае было недостаточным из-за преобладания депрессивной симптоматики, включающей симптомы фобии.

Ламотриджин — единственный применяемый в России препарат с антиглутаматергическим эффектом и антидепрессивными свойствами, если следовать концепции Т.А. Ketter и соавт. [2].

Большой опыт применения оригинального препарата ламотриджина (ламиктал, «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг») в нашей стране свидетельствует о его высокой эффективности не только при разных формах эпилепсии, но и в качестве нормотимика при фазно протекающих психозах.

В настоящее время пополняются данные, подтверждающие хорошую переносимость ламотриджина, его положительное влияние на когнитивную и аффективную сферу. Особое предпочтение отдается этому препарату при лечении женщин репродуктивного возраста, ламиктал не взаимодействует с женскими половыми гормонами, оральными контрацептивами и не дает тератогенного эффекта [22, 23]. Касаясь влияния препарата на эмоциональную сферу, следует отметить, что ламиктал способен тормозить обратный захват серотонина в тромбоцитах крови человека и синапсомозга крыс *in vitro*, что приближает его к антидепрессантам группы СИОЗС [18].

Кроме того, ламотриджин благоприятно влияет на процессы нейропластичности при депрессии, которые обусловлены гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и, соответственно, гиперактивностью кортикотропин-рилизинг-фактора, аденокортикотропного гормона и кортизола [24]. Поэтому препарат способствует также уменьшению симптомов депрессии.

Ламотриджин в отличие от других ПЭП препятствует избыточному выбросу возбуждающих аминокислот, в основном глутамата, не снижая при этом его физиологический уровень, что обеспечивает сохранность функций нейронов и подавление эпилептической активности. Кроме того, он блокирует потенциал-зависимые кальциевые каналы нейронов гиппокампа, снижая патологическую гиперактивность нейронов гиппокампа, в значительной степени ответственных за регуляцию эмоциональной сферы, когнитивных функций и подкорково-корковых взаимоотношений [25, 26].

Положительное влияние ламиктала не только на эмоциональную, но и на когнитивную сферу выгодно отличает его от большинства не только традиционных, но и новых ПЭП. Результаты настоящего исследования подтвердили высокую эффективность препарата при эпилепсии у женщин репродуктивного возраста, он хорошо переносится и при этом оказывает положительное влияние практически на все симптомы тревожно-депрессивного круга. Так, при лечении ламикталом снижался уровень фобических переживаний, уменьшалась выраженность obsessions, прежде всего на идеаторном уровне. У больных с тревожной депрессией значительно снижался уровень тревоги, нормализовалось настроение, что в ряде случаев позволяло избежать дополнительного назначения антидепрессантов. Это значительно уменьшило

число возможных побочных эффектов, наблюдаемых при терапии некоторыми антидепрессантами (увеличение массы тела, сексуальная дисфункция), и позволило в ряде случаев сохранить беременность, тогда как лечение традиционными антидепрессантами является показанием для ее прерывания.

Таким образом, с помощью одного препарата — ламиктала — удалось эффективно воздействовать одновременно на две мишени: эпилепсию и депрессию.

Анализ положительных психотропных эффектов ламиктала свидетельствует об уникальности препарата, в котором сочетаются противоэпилептические и выраженные антидепрессивные свойства, что позволяет применять его у больных эпилепсией с коморбидными аффективными расстройствами.

Аналогичным профилем эффективности, как показали результаты исследования, обладают окскарбазепин

и топирамат. Возникает вопрос об общих нейрохимических механизмах психотропного эффекта всех трех препаратов, окончательно ответить на который пока невозможно, поскольку топирамат и ламиктал оказывают сходное влияние на глутаматергические рецепторы [2]. Окскарбазепин и ламиктал также имеют общие черты — они, как и СИОЗС, тормозят обратный захват серотонина синапсами, что приводит к повышению концентрации серотонина. Этим эффектом не обладает топирамат, но наделены карбамазепин и вальпроаты [27], хотя последние не оказывали благоприятного влияния на аффективные и другие психопатологические симптомы в настоящем исследовании. Очевидно, что для проявления всего многообразия благоприятных психотропных эффектов требуется взаимодействие разных нейрохимических механизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурбелло А.Т. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. Пособие для врачей. СПб., 2008; 28 с.
2. 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)(2):53—67.
3. Paciello N., Mazza M., Mazza S. Depression in epilepsy: symptom or syndrome? *Clin Ter* 2002;153(6):397—402.
4. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30(7):555—67.
5. Amann B., Grunze H., Vieta E. et al. Antiepileptic drugs and mood stability. *Clin EEG Neurosci* 2007;38(2):116—23.
6. Barry J.J., Lembke A., Bullock K.D. Current status of the utilization of antiepileptic treatments in mood, anxiety and aggression: drugs and devices. *Clin EEG Neurosci* 2004;35(1):4—13.
7. Suljic E., Alajbegovic A., Kucukalic A. Comorbid depression in patients with epilepsy treated with single and multiple drug therapy. *Med Arh* 2003;57(5—6):45—6.
8. Beghi E., Roncolato M., Visona G. Depression and altered quality of life in women with epilepsy of childbearing age. *Epilepsia* 2004;45(1):64—70.
9. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361—70.
10. Zung W.W. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics* 1971;12(6):371—9.
11. Derogatis L.P., Lipman R.S., Covi L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale—preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1973;9(1):13—28.
12. Derogatis L.R., Cleary P.A. Factorial invariance across gender for the primary symptom dimensions of the SCL-90. *Br J Soc Clin Psychol* 1977;16(4):347—56.
13. Kanner A.M. Recognition of the various expressions of anxiety, psychosis and aggression in epilepsy. *Epilepsia* 2004;45(2):22—7.
14. Hermann B.P., Seidenberg M., Haltiner A. et al. Mood state in unilateral temporal lobe epilepsy. *Biol Psychiatry* 1991;30(12):1205—18.
15. Martin R., Kuzniecky R., Ho S. et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999;52:321—7.
16. Kuzniecky R., Ho S., Pan J. et al. Modulation of cerebral GABA by topiramate, lamotrigine, and gabapentin in healthy adults. *Neurology* 2002;58:368—72.
17. Mula M., Trimble M.R., Lhatoo S.D. et al. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:659—63.
18. Калинин В.В., Железнова Е.В. Психотропные и когнитивные эффекты топирамата при лечении больных эпилепсией. *Журн неврол и психиатр* 2008(Прил. Эпилепсия);2:78—84.
19. Калинин В.В., Железнова Е.В. Противосудорожные и психотропные эффекты противоэпилептических препаратов при лечении больных эпилепсией. М.: Артинфо публ-инг, 2008; 29 с.
20. Железнова Е.В., Калинин В.В., Земляная А.А. и др. Монотерапия эпилепсии у женщин: психиатрический и нейроэндокринный аспект. *Журн неврол и психиатр* 2008;10:63—9.
21. Железнова Е.В., Калинин В.В. Эпилепсия у женщин: нейропсихиатрический аспект. М.: Фантом-Пресс, 2010; 224 с.
22. Власов П.Н. Ламотриджин в терапии эпилепсии у женщин. *Журн неврол и психиатр* 2011(Прил. Эпилепсия);2:38—42.
23. Карлов В.А., Власов П.Н. Эпилепсия у женщин. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Под ред. В.А. Карлова. М.: Медицина, 2010; 527—67.
24. Sapolsky R.M. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch gen psychiatry* 2000;57:925—35.
25. Petrilli S., Durufle A., Nicolas B. et al. Prognostic factors in recovery of the ability to walk after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2002;11:330—5.
26. Hirschfeld R., Calabrese J.R., Weissman M.M. et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiat* 2003;64:53—9.
27. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs. Is there a link? *Drug Safety* 2007;30(2):123—42.