

ЭПИЛЕПСИЯ И РИСК СУИЦИДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.А. Пылаева¹, К.Ю. Мухин¹, А.А. Шатеништейн²

EPILEPSY AND RISK OF SUICIDE (A REVIEW)

О.А. Pylaeva¹, К.Ю. Mukhin¹, А.А. Sbatensbteyn²

1. - Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (ИДНЭ), Москва

2. - Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

Авторы представляют фундаментальный обзор, посвященный факторам, повышающим риск суицидального поведения (суицидальные мысли и действия) при эпилепсии. Известно, что риск суицида в 5 раз выше у пациентов с эпилепсией, и в 25 раз выше при височной эпилепсии и сложных парциальных приступах, чем среди населения в целом. Основными факторами, повышающими риск суицидального поведения при эпилепсии, считают сопутствующие аффективные нарушения (депрессия), а также психоз. Рассматривается также роль антиэпилептических препаратов.

Ключевые слова: эпилепсия, аффективные нарушения, депрессия, психоз, суицид, суицидальные мысли, антиэпилептические препараты.

The authors propose a fundamental review, devoted to the factors, which increase the risk of suicidal behavior (suicidal ideation and suicide attempts) in patients with epilepsy. It is known, that suicidal risk is increased 5 times more in patients with epilepsy, and 25 times more in patients with temporal lobe epilepsy and complex focal seizures, than in general population. The main factors, increasing suicidal risk in epilepsy, are comorbid affective disorders (depression), and psychosis. The authors also describe the role of antiepileptic drugs.

Key words: epilepsy, affective disorders, depression, psychosis, suicide, suicidal ideation, antiepileptic drugs.

Суицидальные мысли, попытки суицида и завершённый суицид представляют собой разные состояния в рамках континуума, где суицидальные мысли можно поместить на одном конце спектра, попытки суицида - в центре и завершённый суицид - на другом конце спектра [52]. Многие авторы указывают на связь между эпилепсией и повышенным риском суицида [22, 23, 33, 51, 52, 69, 81, 84]. Суицид - важная причина летального исхода у пациентов с эпилепсией, частота и значимость которой часто недооценивается [84]. Связь между эпилепсией и суицидом сложна, многофакторна и двунаправлена [23, 54]. Причиной может служить как особенности самого заболевания - эпилепсия (в зависимости от формы эпилепсии, типа приступов, локализации поражения мозга), так и ограничения, с которыми встречаются больные эпилепсией в обществе (социальная стигматизация или «стигма эпилепсии»); также нельзя исключить причинную роль некоторых антиэпилептических препаратов (АЭП). По мнению большинства авторов, основная причина - развитие аффективных нарушений (депрессии) или психоза у больного эпилепсией, что может быть вызвано как течением заболевания, так и приемом АЭП [23].

Для оценки риска суицида рекомендуется применение специализированных опросников, например, Краткий международный ней-

ропсихиатрический опросник - MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview) [51] или Колумбийская шкала для оценки тяжести риска суицида (The Columbia Suicide-Severity Rating Scale - C-SSRS). Большую роль играет применение опросников для выявления симптомов депрессии (например, Шкала самооценки депрессии Цунга). Оценка тяжести риска очень важна, так как помогает обеспечить необходимые профилактические и терапевтические вмешательства и предотвратить появление суицидального поведения, представляющего угрозу для жизни больного [51].

Распространенность суицидального поведения у больных эпилепсией

Частота суицидальных явлений значительно выше у пациентов с эпилепсией, чем в общей популяции и достигает 8-12% по сравнению с 1,1-1,2% среди населения в целом [51]. Риск суицида в 5 раз выше у пациентов с эпилепсией, чем в общей популяции [22, 107], и еще выше (приблизительно в 25 раз) при височной эпилепсии и сложных парциальных приступах [21, 52, 69].

В мета-анализе данных литературы, проведенном Rompili M. и соавт. (2005), было выявлено 29 исследований, включающих 50.814 пациентов с эпилепсией, 187 из которых совершили суицид [84]. Повышенный риск суицида констатирован не только у взрослых, но

и у детей и подростков с эпилепсией [51]. Частота суицидальных попыток у больных с эпилепсией также повышена; и, в свою очередь, суицидальная попытка служит важным фактором риска завершённого суицида [51].

Hesdorffer D.C. и соавт. (2013) оценивали риск суицидальных мыслей и поведения (на протяжении всей жизни и в недавнем прошлом) с помощью диагностических шкал (MINI, C-SSRS и CSSRS с интерактивной системой голосового ответа) у 208 пациентов с частыми резистентными фокальными приступами; у 1,6-3,9% был выявлен высокий показатель суицидальных мыслей в недавнем прошлом и у 1,0-4,7% - высокий риск попытки суицида в недавнем прошлом. Высокий риск суицидальных мыслей на протяжении всей жизни выявлен у 12,1-14,1% пациентов. Попытки суицида на протяжении всей жизни возникали у 10,2-13,1% участников исследования. У пациентов, совершивших суицидальную попытку в недавнем прошлом, в 31,1% случаев потребовалась медицинская помощь и в 3,9% случаев - госпитализация в отделение неотложной терапии [49].

Факторы, повышающие вероятность суицида при эпилепсии

Любой случай завершённого суицида всегда является результатом действия сложной совокупности факторов [52]. В свою очередь, некоторые из этих факторов взаимосвязаны между собой. На взаимосвязь между эпилепсией и повышенным риском суицида могут оказывать влияние психиатрические, демографические (в том числе, связанные с полом) и социально-экономические факторы [33]. Однако, даже с поправкой на эти факторы, риск суицидального поведения у людей с эпилепсией значительно выше, чем в общей популяции [33].

Факторы, связанные с основным заболеванием (эпилепсия). По мнению Bell G.S. и соавт. (2009), факторы риска суицида при эпилепсии, связанные с заболеванием, включают: ранний дебют приступов, височную эпилепсию, тяжелое течение приступов и недавно достигнутый контроль над приступами. Кроме того, к факторам риска, безусловно, относится сопутствующая психиатрическая патология [22, 23]. Калинин В.В. (2004) отмечает, что к важным факторам риска, следует относить характеристики основного заболевания (эпилепсии): форму эпилепсии, семиологию приступов, их частоту и тяжесть [3]. Риск суицидальных явлений значительно

выше при височной эпилепсии, при высокой частоте и тяжести приступов и на ранней стадии заболевания [21], а также при высокой частоте первично-генерализованных приступов и при полиморфизме приступов [4].

Форма эпилепсии и типы приступов. Риск суицида в 25 раз выше при височной эпилепсии и при сложных фокальных приступах [21, 52, 69]. Возможно, отчасти это объясняется существованием связи между височной эпилепсией и депрессией [87].

Несмотря на то, что большинство авторов указывают на связь суицидального риска, прежде всего с фокальной (височной) эпилепсией, существуют работы, выявляющие повышение риска суицида также и при идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ). Hara E. и соавт. (2009) провели анализ историй болезни 145 последовательно набранных взрослых пациентов с электро-клиническими признаками ИГЭ и выявили 7 пациентов (4,8%) с суицидальными попытками в виде передозировки лекарств (у одного из этих пациентов были многократные попытки суицида). Все суицидальные попытки были зарегистрированы в интериктальном периоде без прямой связи с эпилептическими приступами. Все пациенты имели не менее одного сопутствующего диагноза психического заболевания (в двух случаях было зарегистрировано два сопутствующих психических заболевания). Несмотря на различие психиатрических диагнозов, во всех случаях выявлялась эмоциональная лабильность и нарушение импульсивного контроля. Только у одного пациента суицидальная попытка была связана непосредственно с сопутствующей депрессией [44].

Частота приступов. Плохо контролируемая эпилепсия (более частые приступы, меньше промежутков между приступами) повышают риск суицида [80]. В исследовании Kalinin V.V. (2005) ранний дебют эпилепсии и высокая частота вторично-генерализованных и простых парциальных приступов, а также высокая частота эпилептических приступов в целом, были факторами риска суицидальных явлений у мужчин; в то время как фактором риска у женщин оказалась частота сложных парциальных приступов. В исследовании Kwon O.Y., Park S.P. (2013) с участием 568 пациентов с эпилепсией вероятность аффективных нарушений повышалась у пациентов с плохо контролируемыми приступами [62].

Продолжительность эпилепсии. Риск достоверно более высок в первые полгода после установления диагноза эпилепсии ($p < 0,0001$) [33].

Факторы, связанные с развитием аффективных, когнитивных нарушений и психоза при эпилепсии.

Наибольшее значение, по мнению многих авторов, играет повышение частоты сопутствующих психических нарушений, включая аффективные и тревожные расстройства, когнитивные нарушения, личностные нарушения и психоз [23, 52]. Каждое из этих заболеваний может спровоцировать суицид при эпилепсии. Риск суицида при этих расстройствах различен, однако точно не установлен [52]. Тем не менее, считается, что особенное значение имеют расстройства настроения (депрессия) и эпилептические психозы, в рамках которых возможны суицидальные мысли и поведение. Наиболее высокий риск идентифицирован у пациентов с эпилепсией и сопутствующими психическими заболеваниями (особенно, депрессией) во многих исследованиях [23, 33, 51, 52, 69, 81]. Однако и при отсутствии сопутствующих психических заболеваний риск суицидального поведения при эпилепсии выше, чем в общей популяции [23]. Следует учесть, что во многих случаях психические нарушения при эпилепсии не диагностируются своевременно [23]. В исследовании Christensen J. и соавт. (2007) риск суицида был особенно высок у пациентов с сопутствующими психиатрическими заболеваниями в анамнезе ($p < 0,0001$) [33]. Kwon O.Y., Park S.P. (2013) обследовали 568 пациентов с эпилепсией при помощи нейропсихологического опросника, включающего параметры для оценки симптомов депрессии, тревоги, социальной стигмы, суицидальных мыслей и качества жизни. У 30,5% пациентов были выявлены аффективные нарушения. Частота депрессии и тревоги составила 27,8% и 15,3%, соответственно, и была значительно выше, чем у здоровых людей контрольной группы. Вероятность аффективных нарушений повышалась у пациентов с плохо контролируруемыми приступами. Частота ощущения пациентами «стигмы эпилепсии» и частота суицидальных мыслей была выше у пациентов с эпилепсией и аффективными нарушениями, чем при отсутствии аффективных нарушений [62]. Stefanello S. и соавт. (2010) сравнивали частоту встречаемости сопутствующих психических заболеваний и суицидального поведения у 153 пациентов с эпилепсией и 154 соответствующих по возрасту и полу представителей контрольной группы, не страдающих эпилепсией, с помощью структурированных опросников и валидизированных психиатрических шкал. Результаты исследования показали, что

у людей с эпилепсией в течение жизни выше частота тревоги (39,4% vs. 23,8%, отношение шансов (ОШ) 2,1; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2-3,5; $p = 0,006$), депрессии (24,4% vs. 14,7%, ОШ 1,9; 95% ДИ 1,01-3,5; $p = 0,04$) и гнева (55,6% vs. 39,7%, ОШ 1,9; 95% ДИ 1,2-3,1; $p = 0,008$); а также чаще встречаются суицидальные мысли (36,7% vs. 23,8%, ОШ 1,8; 95% ДИ 1,1-3,1; $p = 0,02$), планы (18,2% vs. 3,3%, ОШ 2,0, 95% ДИ 1,0-4,0; $p = 0,04$) и попытки (12,1% vs. 5,3%, ОШ 2,4; 95% ДИ 1,1-3,2, $p = 0,04$) по сравнению с контрольной группой [92, 93, 94].

Депрессия. По мнению Vuljan R., Santic A.M. (2011), в основе суицидального поведения во всех случаях лежит депрессия. 70-80% больных с эпилепсией страдают хронической депрессией, или депрессивный эпизод различной продолжительности возникает хотя бы однократно за время болезни [29]. Депрессия при эпилепсии имеет мультифакториальную этиологию. В последние годы была выявлена важная роль в процессе развития депрессии палеокортикальной височной эпилепсии [87].

Результаты исследования Okubadejo N.U. и соавт. (2007) показали, что риск суицида повышен именно у пациентов с эпилепсией, страдающих депрессией, но не у пациентов с эпилепсией без признаков депрессии (в этой группе больных риск суицида был не выше чем у здоровых людей контрольной группы). В то же время риск суицида у пациентов с депрессией был значительно выше, чем у пациентов с эпилепсией. Авторы провели проспективное исследование, в которое было включено 96 пациентов с эпилепсией и две контрольные группы (103 здоровых людей, соответствующих по возрасту и полу, и 13 пациентов с диагнозом большого депрессивного расстройства по DSM-IV, не страдающих эпилепсией). Выраженность симптомов депрессии оценивалась по Шкале самооценки депрессии Цунга (40 баллов - показатель депрессии). Депрессия была более распространена у людей с эпилепсией (25/96, 26,0%), чем у здоровых людей в контрольной группе (10/103; 9,7%) ($p = 0,004$). Средняя продолжительность эпилепсии (в годах) явилась единственным показателем, достоверно связанным с депрессией ($p = 0,01$). Показатель частоты суицидальных мыслей был сходным для пациентов с эпилепсией, у которых были выявлены проявления депрессии, и у здоровых людей контрольной группы с симптомами депрессии ($1,7 \pm 1,0$ по сравнению с $1,5 \pm 1,0$; $p > 0,05$), однако, был достоверно выше у пациентов контрольной группы с депрессией ($2,6 \pm 1,3$; $p = 0,04$), не страдающих эпилепсией [81].

Nesimovic H. и соавт. (2012) проспективно обследовали 193 последовательно набранных взрослых пациентов с эпилепсией для оценки уровня депрессии и суицидальных мыслей. Доля пациентов, у которых возникали суицидальные мысли за последние 2 недели, составила 11,9%. Хотя такие исследуемые факторы, как токсическое влияние терапии, связанное со здоровьем качество жизни и показатель Шкалы депрессии Бека, были ассоциированы с суицидальными мыслями при проведении бивариационного анализа, только один показатель - балл по Шкале депрессии Бека - сохранял статистическую значимость при применении логистической регрессии. Тем не менее, у 1/4 пациентов с суицидальными мыслями достоверные симптомы депрессии отсутствовали [47].

Целью исследования Vuljan R., Santic A.M. (2011) было выяснение причин суицидального поведения пациентов с эпилепсией, получающих лечение в стационаре. Пациенты были разделены на две группы: с суицидальными попытками в прошлом и без суицидальных попыток (контрольная группа). По результатам этого исследования, 14,6% пациентов с эпилепсией совершали суицидальные попытки. Неблагоприятная атмосфера в семье и сопутствующая психиатрическая патология играла значительную роль в формировании суицидального поведения. В этом исследовании факторы, связанные с заболеванием, не играли статистически значимой роли при установлении связи с суицидальным поведением [29].

Связь между эпилепсией и депрессией двунаправленная - не только эпилепсия повышает риск депрессии и суицида, но также депрессия с суицидальными явлениями может повышать риск развития эпилептических приступов [23].

Психоз. В 1991 году Blumer D. и соавт. представили концепцию «межприступного дисфорического расстройства», которое может явиться предиктором развития интериктального психоза, а также суицида. Риск возникновения психозов при эпилепсии ассоциирован с дебютом эпилепсии после 11, но до 18 лет, длительностью заболевания более 10 лет, эпилептиформной активностью на ЭЭГ в височных и лобных отделах левого полушария, этиологией эпилепсии (мезиальный темпоральный склероз), тяжёлым течением заболевания, резистентностью к терапии, социальными факторами, терапией некоторыми АЭП (особенно, барбитураты, вигабатрин), феноменом Ландольта [2].

Синдром Ландольта (феномен насильственной нормализации) - вариант интериктального психоза, который рассматривается отдельно и может быть результатом эффективной в отношении эпилептических приступов антиэпилептической терапии или хирургического лечения. Данный феномен проявляется в классических случаях развитием шизофреноподобного параноидного психоза или, реже, другими психическими нарушениями, включая депрессию, на фоне значительного урежения или полного исчезновения эпилептических приступов и относительной «нормализации» электроэнцефалограммы [22, 23]. Является клинико-энцефалографическим феноменом и встречается в 8% всех психозов при эпилепсии [102, 103]. Наиболее часто синдром Ландольта ассоциирован с приёмом вигабатрина, топирамата, тиагабина, зонизамида; реже встречается при приеме других АЭП [96]. «Нормализация», то есть отсутствие эпилептиформной активности на ЭЭГ, клинически характеризуется прекращением приступов. Однако тот факт, что нормализация является «насильственной», по ЭЭГ определить не возможно. Патогенез синдрома Ландольта до конца не ясен. Landolt H. предполагал, что во время «насильственной нормализации» эпилептическая активность не исчезает, а сохраняется на субкортикальном уровне и распространяется по другим путям, приводя к развитию психоза [63].

Тревожное расстройство. Тревожное расстройство нередко сочетается с депрессией, в том числе, и у пациентов с эпилепсией.

Uebelacker L.A. и соавт. (2013) провели проспективное исследование с участием 676 пациентов с тревожным расстройством, которые находились под наблюдением в среднем на протяжении 12 лет. Целью исследования было выявление факторов, которые повышают риск суицидальной попытки у пациентов с тревожным расстройством. Авторы установили, что такие сопутствующие заболевания, как посттравматическое стрессовое расстройство, большое депрессивное расстройство и периодические депрессивные эпизоды, эпилепсия, болевые синдромы и нарушение профессионального и социального функционирования, а также попытка суицида в прошлом повышали риск суицидальной попытки. Наиболее важными факторами риска суицида авторы считают расстройства настроения и попытку суицида в прошлом [99].

Однако, принципиально важно, что связь эпилепсии и аффективных нарушений (которые повышают риск суицида) нередко недо-

оценивается. В исследование Zamani G. и соавт. (2012) было включено 1169 пациентов младше 17 лет, поступивших в отделение неотложной терапии в связи с отравлением (попытка суицида) в период с апреля 2006 г. по февраль 2008 г., в 31 случае (13 мальчиков и 18 девочек; средний возраст $15,8 \pm 1,3$ лет) дети страдали эпилепсией. Психологическое исследование выявило у пациентов с эпилепсией (31 пациент) длительно сохраняющиеся симптомы психических нарушений - 21 (91,4%) случай - до суицидальной попытки; однако, только 5 (16%) пациентов были обследованы психиатром, и только 3 из них получали лечение. Авторы делают акцент на том, что известный факт о частом сочетании эпилепсии и аффективных нарушений нередко недооценивается, и аффективные нарушения часто не выявляются своевременно. В тоже время передозировка АЭП может привести к летальному исходу, поэтому необходимо своевременно оценивать риск суицида среди пациентов с эпилепсией [107].

Другие потенциальные факторы риска суицидальных явлений при эпилепсии включают проблемы в семье, физическое здоровье, особенности личности, жизненный стресс, суицидальное поведение в прошлом [80], и доступность оружия [51].

Nuhu F.T. и соавт. (2013) оценивали риск суицида в группе из 170 последовательно набранных взрослых пациентов с эпилепсией (99 мужчин и 71 женщина; средний возраст $28,7 \pm 12,1$ лет). Для оценки риска суицида применяли ряд опросников: MINI (модуль «суицидальность»), three-item Oslo Social Support Scale (3-пунктовая шкала социальной поддержки Осло) и Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии). Показатель суицидального риска составил 20,0%. Такие факторы как короткие межприступные интервалы ($\chi^2=4,658$, $p=0,031$), суицидальные попытки в прошлом ($\chi^2=12,216$, $p<0,001$), симптомы тревоги ($\chi^2=5,075$, $p=0,024$) и симптомы депрессии ($\chi^2=5,093$, $p=0,016$) были достоверно связаны с риском суицидального поведения [80].

В исследовании Buljan R., Santic A.M. (2011) при анализе многочисленных факторов (возраст и пол; психосоциальные факторы - семейный статус, профессиональный статус, семейное окружение, сопутствующая психиатрическая патология; факторы, связанные с заболеванием - этиология, тип приступов, продолжительность заболевания, отношение к лечению, отношение пациента к

своему заболеванию) статистически значимые различия были зарегистрированы по двум психосоциальным факторам - кроме сопутствующей психиатрической патологии, семейное окружение пациентов было достоверно связано с попыткой суицида у пациентов с эпилепсией (семейное окружение было более благоприятным в контрольной группе, без попыток суицида) [29].

Гендерные различия. Некоторые авторы указывают на существование половых различий в отношении факторов риска суицида у пациентов с эпилепсией [4, 53]. Целью исследования Kalinin V.V. (2005) явилось изучение зависимости риска суицида у пациентов с эпилепсией от пола. Результаты исследования показали, что риск суицида был выше у больных эпилепсией с сопутствующими диагнозами органических аффективных нарушений ($F=06,3$, МКБ-10) и когнитивных нарушений ($F=07,62$, МКБ-10). Риск был выше у женщин, чем у мужчин. Ранний дебют эпилепсии и высокая частота вторично-генерализованных, простых парциальных приступов и высокая частота эпилептических приступов в целом были факторами риска суицидальных явлений у мужчин; в то время как фактором риска у женщин оказалась частота сложных парциальных приступов. Суточная доза фенобарбитала явилась фактором риска для пациентов с эпилепсией, независимо от пола. Суточные дозы карбамазепина и вальпроата находились в обратной зависимости от степени риска суицидального поведения у женщин, но не у мужчин [53]. По данным Полянского Д.А. (2003, 2004 гг.), риск суицидального поведения при наличии органического аффективного расстройства повышался в 31 раз у женщин и в 15 раз у мужчин.

Роль антиэпилептических препаратов

Отдельного внимания заслуживает побочное действие антиэпилептических препаратов (АЭП), как фактор риска возникновения суицидальных мыслей и поведения при эпилепсии. Далеко не все исследователи упоминают среди факторов риска суицида прием АЭП; однако, в настоящее время интерес к изучению взаимосвязи между приемом АЭП и повышением риска суицида растет, особенно после опубликованного в 2008 году Предупреждения FDA (FDA alert) о риске суицидального поведения, связанного с приемом АЭП.

Так как суицид всегда должен рассматриваться как результат действия сложной совокупности факторов, неверно утверждать, что

АЭП могут быть непосредственной и единственной причиной суицида, скорее всего, они являются лишь одним из факторов в этой совокупности [52]. Известно, что практически все АЭП могут оказывать влияние на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение больных; однако, это влияние может быть различным (как позитивным, так и негативным). Исходя из этой точки зрения, наибольшим «просуицидальным действием» должны обладать АЭП, которые могут оказывать выраженное негативное влияние на настроение, поведение и когнитивные функции, и, особенно, антиконвульсанты, которые могут вызывать, в качестве побочных явлений, депрессию и психоз. По данным Mula M., Sander J.W. (2007), наибольшая частота развития симптомов депрессии зарегистрирована на фоне терапии барбитуратами, вигабатрином и топираматом, достигая 10%, однако она еще более высока у пациентов из группы риска по развитию данных нарушений. На фоне приема зонисамида депрессия была зарегистрирована примерно у 7% пациентов с эпилепсией. Тиагабин, леветирацетам и фелбамат занимают промежуточное положение, распространенность депрессии - примерно 4% или ниже. Фенитоин, этосуксимид, карбамазепин, окскарбазепин, габапентин, вальпроат натрия, прегабалин и ламотриджин - все эти препараты ассоциируются с низким риском развития депрессии (<1%) [70]. Влияние АЭП на риск суицида зависит от механизма действия препарата. В соответствии с существующими представлениями, психотропные эффекты АЭП могут быть результатом взаимодействия препаратов с рецепторами двух типов - рецепторы ГАМК (ГАМКергическое действие) и рецепторы глутамата (антиглутаматергическое действие); другим механизмам придается меньшее значение. Считается, что наибольший риск развития когнитивных и поведенческих нарушений имеется при приеме препаратов, усиливающих ГАМКергическое торможение (барбитураты, бензодиазепиновые производные и некоторые другие АЭП, у которых ГАМКергический механизм преобладает). По мнению V.V. Kalinin (2007), в патогенезе суицидального поведения, играет важную роль нарушения метаболизма серотонина. АЭП, обладающие серотонинергическими свойствами, могут уменьшать риск суицида, так как оказывают действие, сходное с эффектами антидепрессантов (таких, как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина). В тоже время АЭП, у которых серотонинергическое действие не вы-

ражено, по-видимому, не должны быть эффективны для профилактики суицида. В рамках данной модели фенобарбитал и фенитоин - препараты с наиболее высоким риском суицида. С другой стороны, карбамазепин, окскарбазепин, вальпроат и ламотриджин могут рассматриваться как препараты с «антисуицидальными свойствами», в связи с тем, что они улучшают когнитивные функции и настроение у пациентов с эпилепсией, и имеют серотонинергический механизм действия [52].

Предупреждение Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами, США (FDA)

В 2008 году Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами, США (Food and Drug Administration - FDA) опубликовало предупреждение о том, что АЭП усиливают суицидальные мысли, а также повышают риск суицидальных попыток и суицида. Это предупреждение касалось всех АЭП. Данное заключение было сделано на основании мета-анализа 199 плацебо-контролируемых исследований 11 АЭП, применявшихся для лечения эпилепсии, психиатрических заболеваний или по другим показаниям. Зарегистрировано 4 случая завершеного суицида у пациентов, принимающих АЭП, и ни одного случая - у принимающих плацебо участников исследования. Отношение шансов для суицидального поведения или суицидальных мыслей составило 1,8 (95% ДИ 1,24; 2,66). Эти данные позволяют предположить, что у людей, принимающих АЭП, риск выше, чем при приеме плацебо. Отношение шансов достоверно повышалось у пациентов, получавших АЭП для лечения эпилепсии, но не по другим показаниям [22].

Предупреждение FDA вызвало значительный резонанс в научном обществе, множество противоречивых мнений и проведение дополнительных исследований. Некоторые авторы считают, что выводы, принятые FDA, были основаны на результатах мета-анализа, включавшего недостаточное количество случаев для оценки риска, связанного с отдельными АЭП [83]. Приводимые ниже исследования можно рассматривать как ответ или реакцию на Предупреждение FDA.

По мнению Bell G.S. и соавт. (2009), АЭП могут оказывать влияние на настроение при помощи нескольких механизмов. У людей с эпилепсией, однако, также может играть роль концепция насильственной нормализации (или альтернативного психоза). В этой ситуа-

ции достижение контроля над приступами (с помощью АЭП или хирургического лечения эпилепсии) может привести к появлению психотических проявлений или, реже, депрессии. Риск суицидальных мыслей и поведения в результате побочных эффектов АЭП, также повышен, однако, по-видимому, в меньшей степени [22, 23]. FDA предупреждает врачей о том, что они должны информировать пациентов и членов их семей о существующем повышении риска, однако, необходимо объективно оценивать ситуацию. У некоторых пациентов с эпилепсией имеется склонность к развитию психиатрических побочных эффектов при приеме любого из АЭП, и эти пациенты требуют тщательного наблюдения при назначении любого нового АЭП (при любом изменении схемы лечения и введения нового препарата). Тем не менее, у людей с эпилепсией необходимо соблюдать правильный баланс между риском суицидального поведения, ассоциированного с АЭП, и риском эпилептических приступов при отсутствии лечения [22]. Фактически, риск, связанный с прекращением приема АЭП или отказом от назначения АЭП с целью контроля над приступами, может быть значительно выше и привести к серьезным неблагоприятным последствиям, включая смерть пациента [22, 78].

Shneker B.F. и соавт. (2009) провели анкетирование практических врачей-неврологов для оценки реакции неврологической обществу на Предупреждение FDA в отношении риска суицидальных мыслей и поведения, связанного с приемом АЭП. 21-пунктовый опросник оценивал отношение врачей к риску суицидального поведения и депрессии у пациентов с эпилепсией, а также реакцию врачей на Предупреждение FDA и влияние, которое может оказать постановление FDA в клинической практике, по мнению врачей. В опросе приняли участие 175 врачей. Большинство участников опроса были специалистами по лечению эпилепсии, работающими в академических клиниках. Практически 62% участников не использовали в своей практике специальные шкалы для оценки депрессии у пациентов с эпилепсией. Врачи, использующие эти шкалы, применяли только опросник депрессии Бека. Около 42% испытывали значительные сложности и сомнения перед началом лечения депрессии у пациента с эпилепсией. Примерно 98% врачей предупреждали пациентов о возможности поведенческих побочных эффектов перед началом приема АЭП, и только 44% предупреждали пациентов о возможности суицидальных мыслей и пове-

дения. Более половины врачей не встречали в своей практике пациентов, планирующих или совершающих суицид. Средние баллы по показателям «ясность», «целесообразность» и «влияние на клиническую практику» положений, заключенных в Предупреждении FDA (по шкале от 1 до 10 баллов), были низкими и составили 5,3; 4,1 и 3,6 соответственно. Почти 46% врачей не считали, что этот документ приведет к изменениям в их практической работе [90].

VanCott A.C. и соавт. (2010) проводили оценку риска суицида у пожилых пациентов (от 66 лет и старше) с эпилепсией, получающих АЭП в монотерапии и находящихся под наблюдением в системе госпиталей для ветеранов. Исследование также было реакцией на Предупреждение FDA о суицидальном риске, связанном с АЭП. Наиболее важным предиктором суицидального поведения (N = 64; контрольная группа N = 768), на основании анализа методом логистической регрессии, были аффективные нарушения (депрессия, тревога, посттравматическое стрессовое расстройство; ОШ 4,42; 95% ДИ 2,30-8,49), диагностированные до назначения АЭП. Повышение выраженности суицидального поведения не было связано с приемом какого-либо конкретного АЭП, включая и фенитоин.

Таким образом, авторы исследования показали, что основной предиктор риска суицида при эпилепсии - сопутствующие аффективные расстройства, а не влияние АЭП [100].

Andersohn и соавт. (2010) провели исследование случай-контроль с использованием базы данных «UK General Practice Research Database», включавшей около 6 млн. пациентов в общей практике, и получили следующие выводы: (1) только у пациентов, получающих антиэпилептическую терапию и принимающих АЭП, характеризующиеся высокой частотой негативного влияния на настроение (леветирацетам, вигабатрин, тиагабин и топирамат), риск суицидальных явлений был повышен; (2) риск был в три раза выше, чем у пациентов, не получавших АЭП, или у пациентов, получающих новые АЭП из группы низкого риска (ламотриджин, габапентин, прегабалин и окскарбазепин) [16].

Olesen J.V. и соавт. (2010) провели исследование для оценки различий риска суицида при приеме разных АЭП. Исследование проводилось в Дании, и включало информацию, полученную в период с 1997 по 2006 гг. За 10-летний период было идентифицировано 6780 случаев суицида, из них в 422 случаях проводилось лечение АЭП в период соверше-

ния суицида. Перекрестный анализ показал, что начало лечения следующими АЭП повышает риск суицида (ОШ: 1,84; 95% ДИ: 1,36-2,49): клоназепам (ОШ: 2,01; ДИ: 1,25-3,25); вальпроат (ОШ: 2,08; ДИ: 1,04-4,16); ламотриджин (ОШ: 3,15; ДИ: 1,35-7,34) и фенобарбитал (ОШ: 1,96; ДИ: 1,02-3,75) вскоре после начала лечения. Остальные исследуемые АЭП существенно не повышали риск суицида [82].

В исследовании Machado R.A. и соавт. (2011) с участием 131 пациента с эпилепсией, которые находились под наблюдением в течение 5 лет, два исследуемых АЭП были ассоциированы с суицидальными попытками (фенобарбитал и ламотриджин) и четыре АЭП были связаны с повышением суицидального риска: фенобарбитал, примидон, фенитоин и ламотриджин, однако риск, ассоциированный с АЭП, уменьшался или полностью исчезал при включении в анализ сопутствующей психиатрической патологии и других известных факторов, связанных с риском суицида. У значительной доли пациентов были выявлены депрессивные эпизоды, ассоциированные с приемом топирамата, фенитоина, фенобарбитала и ламотриджина [67].

По мнению Mula M., Kanner A.M. и соавт. (2013), некоторые (но не все) АЭП могут быть ассоциированы со связанными с лечением психическими нарушениями, которые могут вызывать суицидальные мысли и поведение, но, в действительности, суицидальный риск, связанный с АЭП, еще не установлен, и он представляется достаточно низким. Вред, связанный с отказом от назначения АЭП или прекращением приема АЭП, значительно более выражен. Врач должен иметь представления о факторах, повышающих риск суицида, и применять соответствующие скрининговые инструменты для выявления депрессии и суицида. При необходимости пациент должен быть направлен к психиатру, однако, даже если риск суицидального поведения повышен, не следует отменять АЭП. При назначении нового АЭП или при переходе на другой АЭП пациенту рекомендовано сообщать своему лечащему врачу об изменениях настроения и о суицидальных мыслях [78].

Ниже рассмотрим отдельно эффекты различных АЭП, на основании представленные в литературе данных.

«Старые» антиэпилептические препараты

Фенобарбитал был первым АЭП, его противосудорожные свойства были открыты в 1912 году, что произвело настоящую «революцию» в области лечения эпилепсии. Однако впоследствии выяснилось, что фенобарбитал оказывает выраженное негативное влияние на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение. В связи с этим, Международная противоэпилептическая лига (ИЛАЕ) рекомендовала значительно сузить показания к применению барбитуратов, особенно в детской эпилептологии [2, 18, 42, 95]. Однако, низкая цена и эффективность в отношении многих типов эпилептических приступов - основная причина того, что фенобарбитал и другие барбитураты до сих пор достаточно широко применяются в лечении эпилепсии. Частота поведенческих нарушений при приеме барбитуратов составляет 20-40% и может достигать 60% у детей с задержкой развития [2, 20]; факторами риска также являются: органическое поражение головного мозга, сложные парциальные приступы, височная и лобная формы эпилепсии [45]. По данным литературы, барбитураты могут вызывать многочисленные неврологические и психиатрические медикаментозные осложнения, включая агрессию, аутоагрессию, депрессию, гиперактивность, раздражительность и лабильность настроения, приступы гнева, оппозиционное поведение, отказ от выполнения врачебных назначений [6, 8, 9]. Прием барбитуратов может быть ассоциирован с развитием тяжелой депрессии [20]. В обзоре Kalinin V.V. (2007) указывается, что нарушение когнитивных функций, депрессия и суицидальное поведение - основные поведенческие побочные реакции, наблюдаемые на фоне терапии фенобарбиталом.

В исследовании Brent D.A. и соавт. (1987) депрессивное расстройство было диагностировано у 40% (из 15) детей, получавших фенобарбитал и только у 4% (из 21 пациента), получавших карбамазепин. Частота появления суицидальных мыслей составила 47% и 4%, соответственно [27]. В исследовании Kalinin V.V. (2005) зависимость от суточной дозы фенобарбитала явилась фактором риска развития суицидального поведения у пациентов с эпилепсией, независимо от пола. По данным Mula M., Sander J.W. (2007), фенобарбитал относится к АЭП с высоким риском развития депрессии (> 10%) [70], а по данным широкомасштабного исследования Olesen J.B. и соавт. (2010), фенобарбитал повышал риск суицида у больных эпилепсией (ОШ: 1,96; ДИ: 1,02-3,75) [82]. В исследовании Machado R.A. и соавт. (2011) с участием 131 пациента с эпилепсией фенобарбитал был связан с возникновением депрессивных эпизодов и попыт-

люцию» в области лечения эпилепсии. Однако впоследствии выяснилось, что фенобарбитал оказывает выраженное негативное влияние на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение. В связи с этим, Международная противоэпилептическая лига (ИЛАЕ) рекомендовала значительно сузить показания к применению барбитуратов, особенно в детской эпилептологии [2, 18, 42, 95]. Однако, низкая цена и эффективность в отношении многих типов эпилептических приступов - основная причина того, что фенобарбитал и другие барбитураты до сих пор достаточно широко применяются в лечении эпилепсии. Частота поведенческих нарушений при приеме барбитуратов составляет 20-40% и может достигать 60% у детей с задержкой развития [2, 20]; факторами риска также являются: органическое поражение головного мозга, сложные парциальные приступы, височная и лобная формы эпилепсии [45]. По данным литературы, барбитураты могут вызывать многочисленные неврологические и психиатрические медикаментозные осложнения, включая агрессию, аутоагрессию, депрессию, гиперактивность, раздражительность и лабильность настроения, приступы гнева, оппозиционное поведение, отказ от выполнения врачебных назначений [6, 8, 9]. Прием барбитуратов может быть ассоциирован с развитием тяжелой депрессии [20]. В обзоре Kalinin V.V. (2007) указывается, что нарушение когнитивных функций, депрессия и суицидальное поведение - основные поведенческие побочные реакции, наблюдаемые на фоне терапии фенобарбиталом.

ками суицида. Фенобарбитал и примидон были ассоциированы с риском суицидального поведения в целом [67].

Фенитоин, по данным Mula M., Sander J.W. (2007), относится к АЭП с низким риском развития депрессии (< 1%) [70], однако, по данным исследования Machado R.A. и соавт. (2011) с участием 131 пациента с эпилепсией фенитоин был ассоциирован с возникновением депрессивных эпизодов и риском суицидальных явлений [67].

Клоназепам (препарат бензодиазепинового ряда) был ассоциирован с риском суицида, по данным широкомасштабного исследования Olesen J.B. и соавт. (2010), вскоре после начала лечения [82].

Традиционные АЭП (карбамазепин, вальпроаты)

Карбамазепин. Основной механизм противосудорожного действия карбамазепина - блокирование вольтаж-зависимых натриевых каналов, однако, препарат также повышает уровень серотонина в головном мозге и, следовательно, должен снижать риск депрессии и суицида при эпилепсии [52]. Активирующий психотропный эффект (улучшение настроения) отмечен во многих работах. Тем не менее, имеющиеся данные противоречивы. По мнению большинства авторов, карбамазепин не оказывает существенного влияния на процессы памяти и другие когнитивные функции или вызывает их улучшение. В тех случаях, когда выявляется негативное влияние карбамазепина на когнитивные функции, оно может быть обусловлено лекарственными взаимодействиями и другими факторами [28]. Карбамазепин (наряду с вальпроатами и ламотриджином) применяется как корректор настроения [2]. По данным Mula M., Sander J.W. (2007), карбамазепин относится к АЭП с низким риском развития депрессии (< 1%) [70] и с успехом применяется в лечении биполярных расстройств, в том числе, и для профилактики риска суицида в этой популяции пациентов [25, 105, 106]. В исследовании Kalinin V.V. (2005) суточная доза карбамазепина находилась в обратной зависимости от степени риска суицидального поведения у женщин, страдающих эпилепсией; таким образом, были выявлены «антисуицидальные свойства» карбамазепина в этой популяции пациентов. По мнению Kalinin V.V. (2007), карбамазепин следует рассматривать как препарат, который может применяться для профилактики суицидального

поведения при эпилепсии (у пациентов из группы риска).

Препараты вальпроевой кислоты (вальпроаты). Производные вальпроевой кислоты имеют комплексный механизм действия, основной компонент которого - усиление ГАМКергической функции на уровне головного мозга. В тоже время, вальпроаты повышают экстрацеллюлярный уровень серотонина в стриатуме и гиппокампе [52]. Препараты вальпроевой кислоты в течение многих лет широко применяются в лечении биполярных расстройств. Имеются данные об их эффективности в лечении депрессии и пограничного расстройства личности с агрессивным поведением [25, 105, 106]. Вальпроаты обладают низким потенциалом негативного влияния не когнитивную сферу, однако, в редких случаях вызывают развитие энцефалопатии, которая может носить обратимый характер [2]. По данным Kalinin V.V. (2005), выявлена обратная зависимость между суточными дозами вальпроатов и риском суицидального поведения у женщин, но не у мужчин. Таким образом, результаты этого исследования продемонстрировали «антисуицидальные свойства» вальпроатов в пациентов женского пола с эпилепсией.

Redden L. и соавт. (2011) с целью выявления связи между вальпроатами и суицидальным поведением провели независимый мета-анализ данных, полученных в 13 плацебо-контролируемых исследованиях и в одном контролируемом исследовании низких доз вальпроатов. Для оценки суицидальных явлений была использована Колумбийская шкала оценки риска суицида. Суицидальные явления были зарегистрированы в 5 из 13 плацебо-контролируемых исследований. Среди 1.327 пациентов, получавших вальпроат, было зарегистрировано 11 (0,83%) случаев суицидального поведения: 2 суицидальные попытки и 9 пациентов с суицидальными мыслями. Среди 992 участников исследования, получавших плацебо, было идентифицировано 9 суицидальных событий (0,91%): 1 - подготовка суицида, 2 - суицидальные попытки и 6 - суицидальные мысли. Таким образом, не было выявлено достоверных различий по риску суицида в группе, получавшей вальпроат и плацебо [88].

Вальпроаты могут оказывать антидепрессивное действие, как и карбамазепин (несмотря на различия по структуре и механизму действия), в основе которого, вероятно, лежат сходные серотонинергические свойства двух препаратов [52]. По данным Mula M.,

Sander J.W. (2007), вальпроат относится к АЭП с низким риском развития депрессии (< 1%) [70].

Большинству исследований противоречат данные широкомасштабного исследования Olesen J.V. и соавт. (2010), в котором вальпроат повышал риск суицида у больных эпилепсией (ОШ: 2,08; ДИ: 1,04-4,16) вскоре после начала лечения [82].

Этосуксимид. Этосуксимид не относится в полной мере к группе традиционных АЭП или АЭП «первого выбора», однако, последнее время показания к применению этого препарата, особенно в детской эпилептологии, значительно расширяются. Впервые связь между приемом антиэпилептического препарата и возникновением психоза была выявлена Roger G. и соавт. (1968) именно при применении этосуксимида [2]. По данным литературы, этосуксимид может вызывать психоз, суицидальные мысли и симптомы маниакального расстройства, в том числе, у детей [32].

«Новые» антиэпилептические препараты

Оскарбазетин. Механизм действия окскарбазепина сходен с таковым у карбамазепина, однако имеет некоторые отличия и преимущества. Данные о влиянии окскарбазепина на уровень серотонина противоречивы, и в настоящее время нельзя с уверенностью утверждать, что окскарбазетин обладает серотонинергическими свойствами [52]. Данные о влиянии терапии окскарбазепином на риск суицидального поведения отсутствуют, однако, отмечен положительный психотропный эффект препарата (улучшение настроения), в том числе, у детей с эпилепсией и улучшение качества жизни больных эпилепсией на фоне терапии окскарбазепином. По мнению Mula M., Sander J.W. (2007), окскарбазетин относится к АЭП с низким риском развития депрессии (< 1%) [70]. По данным Andersohn и соавт. (2010) окскарбазетин относится к группе низкого риска по формированию суицидального поведения [16].

Ламотриджин. Ламотриджин блокирует вольтаж-зависимые натриевые и кальциевые каналы, препятствуя высвобождению возбуждающих медиаторов глутамата и аспартата. Вероятно, что этот механизм лежит в основе антидепрессивного эффекта ламотриджина. Кроме того, ламотриджин оказывает слабое влияние на обратный захват серотонина, обладая некоторой серотонинергической активностью [52]. Ламотриджин обладает положительным действием на когнитивные функции и аффективно-личностную сферу, даже у

пациентов с недостаточной эффективностью препарата в отношении эпилептических приступов. Позитивное действие ламотриджина на высшие психические функции здоровых добровольцев и больных с эпилепсией доказано во многих двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [2, 37]. Ламотриджин, как стабилизатор настроения, эффективен в лечении биполярного расстройства, в том числе, выявлены «антисуицидальные свойства» препарата у пациентов с этой патологией. Эффективность ламотриджина в отношении профилактики риска суицидального поведения у пациентов с биполярным расстройством сопоставима с эффективностью препаратов лития, а по данным некоторых исследований ламотриджин может быть более эффективен, чем соли лития [2, 25, 105, 106]. В связи с тем, что ламотриджин оказывает позитивные психотропные эффекты, как на настроение, так и на когнитивные функции пациентов с эпилепсией, можно предположить его охранительную (превентивную) роль в отношении риска суицида при эпилепсии [52]. По данным Mula M., Sander J.W. (2007), ламотриджин относится к АЭП с низким риском развития депрессии (< 1%) [70], и по данным Andersohn и соавт. (2010), ламотриджин относится к группе низкого риска по развитию суицидального поведения [16]. Это мнение большинства авторов, которому, однако, противоречат результаты более поздних работ. По данным широкомасштабного исследования Olesen J.V. и соавт. (2010) ламотриджин повышал риск суицида у больных эпилепсией (ОШ: 3,15; ДИ: 1,35-7,34) вскоре после начала лечения [82]. А в исследовании Machado R.A. и соавт. (2011) с участием 131 пациента с эпилепсией, которые находились под наблюдением в течение 5 лет, терапия ламотриджином была ассоциирована с депрессивными эпизодами, суицидальными попытками и повышением риска суицида в целом [67].

Леветирацетам. Механизм действия леветирацетама - модулирующее влияние на функцию синаптических пузырьков в результате связывания с пресинаптическим протеином SV2, находящимся в синаптических пузырьках - вероятно, отличается от механизмов действия всех других АЭП. Многие авторы отмечают позитивное влияние препарата на когнитивные функции [2, 24, 79]. В исследованиях Neuwirth M. и соавт. (2006), позитивный эффект леветирацетама на высшую психическую сферу был зарегистрирован у 30% пациентов [79].

Тем не менее, на фоне приема леветирацетама нарушения поведения встречаются с частотой 10-15% и включают ажитацию, враждебность, тревогу, эмоциональную лабильность, невротические реакции, апатию, депрессию [2]. Серьезные психиатрические нарушения встречаются редко, однако, в литературе имеются описание случаев развития психоза (Chouinard M.J. и соавт., 2006). В исследовании Mula M. и соавт. (2004), включавшем 118 пациентов с эпилепсией и трудностями обучения, получающих леветирацетам, побочные реакции со стороны поведения и аффективной сферы были отмечены в 12% случаев: аффективные нарушения (1,7%), агрессивное поведение (7,6%), эмоциональная лабильность (1,7%); ажитация, гнев и враждебность (1,7%). Эти нарушения коррелировали с эпилептическим статусом и психиатрическими расстройствами в анамнезе [73]. Негативные психотропные эффекты леветирацетама, предположительно, могут повышать риск суицидального поведения у пациентов с эпилепсией; однако, это предположение не имеет научных доказательств и степень риска не определена [52]. Ряд авторов указывают на риск суицидальных явлений (преимущественно, суицидальных мыслей), ассоциированный с терапией леветирацетамом [36, 40, 70].

Mula M., Sander J.W. (2007) провели ретроспективный анализ историй болезни 517 пациентов с эпилепсией, получавших леветирацетам. Суицидальные мысли были отмечены у 4 пациентов (0,7%). Все случаи были зарегистрированы в контексте расстройств настроения, развивающихся на раннем этапе во время терапии леветирацетамом и являющихся типичными проявлениями «межприступного дисфорического расстройства при эпилепсии» [71]. Cramer J.A. и соавт. (2003) провели анализ поведенческих побочных реакций, зарегистрированных у взрослых пациентов, получавших леветирацетам (или плацебо), которые участвовали в кратковременных плацебо-контролируемых исследованиях леветирацетама при эпилепсии (n=1023), когнитивных расстройствах (n=719), и тревожных расстройствах (n=1510), а также у пациентов с эпилепсией в исследованиях длительной терапии леветирацетамом (n=1393). Авторы выявили, что аффективные нарушения, психотические проявления и суицидальные симптомы достоверно чаще встречались у пациентов с эпилепсией, чем у пациентов с когнитивными проблемами и аффективными нарушениями, как в исследованиях крат-

ковременной терапии, так и на фоне длительного лечения ($p=0,022$). Аффективные симптомы чаще ($\geq 1\%$) встречались на фоне терапии леветирацетамом, чем при приеме плацебо в плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с эпилепсией, включая симптомы депрессии (3,8% леветирацетам; 2,1% плацебо), нервозность (3,8%-1,8%), враждебность (2,3%-0,9%), тревогу (1,8%-1,1%), и эмоциональную лабильность (1,7%-0,2%). У пациентов с когнитивными и тревожными расстройствами частота этих побочных реакций была значительно ниже. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что некоторые характеристики, связанные с основным заболеванием (эпилепсией), играют более важную роль, как причина поведенческих нарушений, чем действие специфических антиэпилептических препаратов [36]. По данным Mula M., Sander J.W. (2007), леветирацетам относится к АЭП с промежуточным риском развития депрессии (около 4%) [70], а по данным результатам исследования Andersohn и соавт. (2010) леветирацетам относится к группе повышенного риска по формированию суицидального поведения [16].

Топирамат. Топирамат имеет сложный многокомпонентный механизм действия (включая блокаду вольтаж-зависимых натриевых и кальциевых каналов, ГАМКергическое действие, ингибирование карбоангидразы, антиглутаматергические свойства), что, вероятно, обуславливает эффективность препарата в отношении различных типов приступов, однако, препарат не имеет серотонинергических свойств [52].

Частота когнитивных и поведенческих нарушений, в том числе, и транзиторных, на фоне приема топирамата, по данным некоторых авторов, достаточно высока: от 23,9% до 57% [2, 55, 72]. Однако многие авторы подчеркивают, что неблагоприятное побочное действие на когнитивную сферу и поведение, в том числе, и появление симптомов депрессии, наиболее выражено в начале терапии и при быстром повышении дозы, и может значительно уменьшаться при продолжении лечения и при медленном титровании дозы [2, 35, 91]. «Когнитивное замедление», трудности подбора слов и сонливость объясняются ГАМКергическим седативным механизмом топирамата, а уменьшение этих проявлений на этапе стабилизации суточной дозы возникает за счёт антиглутаматергического эффекта активации [89]. В обзоре Levinsohn P.M. (2000) сообщается, что наиболее часты-

ми побочными действиями топирамата со стороны высших психических функций являются нарушения концентрации внимания, дисмнестический синдром, изменения поведения [64]. В исследовании Kanner A.M. и соавт. (2003), включавшем 596 пациентов в возрасте 16 лет и старше, когнитивные нарушения на фоне приёма топирамата выявлялись у 247 (41,5%) пациентов, поведенческие и аффективные нарушения - у 75 (12,6%) пациентов, у 9 пациентов отмечено развитие психоза (1,5%). Основные факторы риска развития когнитивных нарушений включали психиатрические нарушения в анамнезе и пожилой возраст [55]. Другие авторы считают важными факторами риска также психиатрические нарушения в анамнезе больного и в семейном анамнезе, фебрильные судороги в анамнезе и наличие тонических и атонических приступов [72]. По мнению этих авторов, благоприятными прогностическими факторами, снижающими риск развития психиатрических побочных эффектов при приеме топирамата, является низкая частота приступов до начала приема топирамата и одновременный прием ламотриджина. Когнитивные и поведенческие нарушения могут служить основной причиной отмены топирамата, однако они носят, преимущественно, транзиторный и обратимый характер, наблюдаясь в период титрации, многие из них являются дозозависимыми и чаще возникают при политерапии [2].

В литературе встречается описание суицидального поведения на фоне терапии топираматом [11, 34].

Некоторые исследователи отмечают, что важным фактором риска развития когнитивных и поведенческих нарушений у больных с височной эпилепсией на фоне приема топирамата служит мезиальный височный склероз [73, 74]. Высокая вероятность развития психиатрических побочных реакций у пациентов с мезиальной височной эпилепсией и гиппокампальным склерозом, получающих топирамат, позволяет предположить, что при височной эпилепсии с гиппокампальным склерозом дефицит серотонина играет центральную роль в развитии депрессии и, вероятно, последующем повышении вероятности суицида. Вероятно, что развитие депрессии может быть проявлением естественного течения заболевания в этой популяции больных, а топирамат играет лишь дополнительную роль, так как не уменьшает симптомы депрессии в связи с дефицитом серотонинергических свойств. В связи с этим, с целью предотвращения суицидальных явлений топирамат

нежелательно назначать больным височной эпилепсией с гиппокампальным склерозом, хотя требуется проведение исследований, посвященных этому вопросу [52].

По данным Mula M., Sander J.W. (2007), топирамат относится к АЭП с высоким риском развития депрессии (> 10%) [70], а по данным результатам исследования Andersohn и соавт. (2010) топирамат относится к группе повышенного риска по развитию суицидального поведения [16].

Зонисамид. Механизм действия зонисамида сходен с таковым у топирамата (блокада вольтаж-зависимых натриевых и кальциевых каналов, ГАМКергическое действие, ингибирование карбоангидразы). Однако, в отличие от топирамата, зонисамид оказывает влияние на обратный захват серотонина в области стриатума и гиппокампа [52]. Психотропные свойства зонисамида изучены не достаточно, и имеющиеся данные противоречивы. По данным обзора Kalinin V.V., (2007), описаны эпизоды психоза на фоне терапии зонисамидом; в клинических исследованиях зонисамида побочные эффекты, которые чаще встречались на фоне приема зонисамида, чем плацебо, включали бред, галлюцинации, тревогу, депрессию, и раздражительность. По данным Mula M., Sander J.W. (2007), риск развития депрессии при приеме зонисамида составляет около 7% [70].

Редким осложнением терапии зонисамидом является психоз (зарегистрирован у 2% пациентов, получавших зонисамид) [12], а также синдром насильственной нормализации. Hirose M. и соавт. (2003) описали случай развития синдрома насильственной нормализации у 5-летней девочки с резистентной эпилепсией: прекращение эпилептических приступов сопровождалось развитием психоза с коммуникативными и личностными нарушениями и стереотипным поведением. Эти симптомы сохранялись и после отмены зонисамида и постепенно купировались на фоне назначения флувоксамина, что сопровождалось возобновлением эпилептических приступов [50]. Другой редкий побочный эффект - сложные зрительные галлюцинации после введения зонисамида или повышения дозы - описали Akman S.I. и соавт. (2003) у трех пациентов. Зрительные галлюцинации не коррелировали с изменениями на ЭЭГ. В прошлом у этих пациентов галлюцинации отсутствовали. При снижении дозы или отмене препарата зрительные галлюцинации исчезали и в дальнейшем не возобновлялись [13].

Mago R. и соавт. (2006) описали появление суицидальных мыслей на фоне приема препарата [68].

Лакосамид. Лакосамид представляет собой функционализированную аминокислоту. Препарат избирательно снижает патологическую гиперактивность нейронов, не влияя на их физиологическую активность, уменьшает аномальную возбудимость нейронов в эпилептогенном очаге, селективно усиливает медленную инактивацию натриевых каналов, не влияя на быструю инактивацию. Кроме того, лакосамид взаимодействует с белком-медиатором коллапсина-2 (*collapsin-response mediator protein-2*; CRMP-2), фосфопротеином [60]. Лакосамид обычно хорошо переносится. Хотя, по данным большинства исследований, препарат не оказывает негативного влияния на когнитивные функции пациентов, в последнее время появляются отдельные сообщения о развитии при приеме лакосамида психоза [31] и о возникновении суицидальных мыслей (которые исчезли после отмены препарата) [60].

Вигабатрин. Вигабатрин - АЭП с ГАМКергическим механизмом действия: тормозит обратный захват ГАМК и усиливает ГАМКергическую активность. По данным Trimble M. (2002), вигабатрин можно рассматривать как препарат с «пропсихотическими» свойствами; приём вигабатрина ассоциирован с агрессивным поведением, дисфорией, депрессией и развитием психоза [96]. В обзоре Levinson D.F., Devinsky O. (1999), включавшем двойные слепые плацебо-контролируемые исследования вигабатрина, на фоне приема вигабатрина, по сравнению с плацебо, достоверно повышалась частота депрессии (12,1% по сравнению с 3,5%, $p < 0,001$) и психоза (2,5% по сравнению с 0,3%, $p = 0,028$). Психоз обычно носил транзиторный характер, и его проявления претерпевали обратное развитие после отмены препарата, снижения дозы или назначения нейролептиков; депрессия в типичных случаях характеризовалась как легкая [65].

Риск суицида на фоне терапии вигабатрином не определен, хотя, исходя из основного ГАМКергического механизма действия препарата и возможного негативного влияния на аффективную сферу и когнитивные функции, можно предположить «просуицидальные свойства» вигабатрина. В обзоре Levinson D.F., Devinsky O. (1999) сообщается, что тяжелая депрессия, приводящая к исключению

пациента из исследования, отмене терапии или ассоциированная с суицидальными попытками, были зарегистрированы у 9 из 49 пациентов, у которых на фоне терапии вигабатрином было выявлено развитие депрессии [65].

Mula M., Sander J.W. (2007) относят вигабатрин к одному из трех АЭП, на фоне приема которых риск развития депрессии наиболее высок, не ниже 10% [70], и может быть еще выше у пациентов из группы риска по формированию расстройств настроения [70]. А по данным результатам исследования Andersohn и соавт. (2010), вигабатрин относится к группе повышенного риска по развитию суицидального поведения [16].

Прегабалин. Прегабалин представляет собой структурный нефункциональный аналог ГАМК, не взаимодействующий с ГАМК-рецепторами (Kubota T. и соавт., 2001). Прегабалин связывается с альфа-2-дельта-субъединицей вольтаж-зависимых кальциевых каналов Р- и Q-типов, локализованных на пресинаптической мембране нейронов. Посредством этого механизма препарат обеспечивает аллостерическую модуляцию кальциевых каналов, что способствует снижению кальциевого тока в пресинаптических нервных окончаниях и приводит к уменьшению чрезмерного выделения специфических возбуждающих нейромедиаторов из пресинаптических нейронов, включая глутамат, норадреналин и субстанцию Р, селективно подавляя возбудимость нейронов, находящихся в состоянии чрезмерного патологического возбуждения (Yuen A.W. и соавт., 2009; Arain A.M., 2009; Beydoun A., 2008; Warner G., 2005; Dooley D.J. и соавт., 2002).

По данным Mula M., Sander J.W. (2007), прегабалин относится к АЭП с низким риском развития депрессии (< 1%) [70], а по результатам исследования Andersohn и соавт. (2010) прегабалин относится к группе низкого риска суицидального поведения [16].

Габанентин, в структурном отношении и по механизму действия имеющий сходство с прегабалином, также как и прегабалин, относится к АЭП с низким риском развития депрессии (< 1%) [70], и низким риском суицидального поведения [16].

Gibbons R.D. и соавт. (2010) провели исследование с участием 131.178 пациентов с эпилепсией, болевым синдромом, биполярным расстройством, депрессией, шизофренией и другими психическими заболеваниями, по-

лучавших габапентин; наблюдение проводилось не менее 1 года до и после назначения габапентина. Авторы не обнаружили существенных различий по частоте суицидальных попыток до и после назначения габапентина. Частота суицидальных попыток была в 5 раз выше у пациентов с психическими заболеваниями, чем в группе без психических заболеваний; в этой группе больных не было выявлено влияния габапентина. В тоже время после назначения габапентина была отмечена значительная редукция частоты суицидальных попыток: при биполярных расстройствах, депрессии и других психических заболеваниях. Таким образом, габапентин не повышал риск суицидальных попыток у пациентов без психических заболеваний (в том числе у больных эпилепсией) и значительно снижал риск суицидальных попыток у пациентов с психическими заболеваниями [40].

Хирургическое лечение эпилепсии

В некоторых случаях хирургическое лечение может приводить к развитию психоза (например, в рамках синдрома Ландольта, на фоне прекращения приступов и нормализации ЭЭГ в результате операции) и аффективных нарушений. По мнению Koch-Stoeker S. и соавт. (2013), наиболее уязвимым можно считать вторую послеоперационную фазу, продолжающуюся несколько месяцев после выписки больного из стационара [61]. Именно в этом период наиболее высок риск развития аффективных нарушений и повышение риска суицида, и больной должен находиться под тщательным наблюдением [61].

Andermann L.F. и соавт. опубликовал в 1999 г. данные о развитии психоза у 6 детей после резекции ганглиogliомы или дизембриопластической нейроэпителиомы по поводу резистентных к терапии эпилептических приступов. В большинстве случаев патологический процесс локализовался в височной доле. У всех пациентов после операции приступы прекратились, однако, у шести детей развился шизофреноподобный симптом с параноидными чертами и выраженными симптомами депрессии. Хотя и до операции у части детей отмечались некоторые проблемы поведения, ни у одного из них не было в про-

шлом эпизодов психоза. Такое осложнение как психоз в послеоперационном периоде встречалось очень редко (у 1 из 39 пациентов после удаления данных видов опухолей; и не встречалось после резекции других видов опухолей). Так как развитие психоза совпадало с прекращением приступов, авторы статьи предполагают, что психоз развивался по механизму «насильственной нормализации» [15].

Несмотря на то, что антиэпилептические препараты, без сомнения, существенно отличаются по степени риска возникновения суицидальных явлений, точный риск для каждого из АЭП не определен. Поэтому, в соответствие с рекомендациями FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США), все пациенты, получающие антиэпилептическую терапию, должны находиться под тщательным наблюдением для выявления суицидальных мыслей и поведения, и других необычных изменений поведения. Врачу необходимо своевременно выявлять депрессию у пациентов с эпилепсией и назначать соответствующее лечение [23]. Следует иметь в виду, что такие симптомы, как тревога, агитация, враждебность, мания и гипомания, могут быть предшественниками суицидальных явлений. Наиболее внимательно следует контролировать риск суицидального поведения в процессе терапии новыми АЭП, появившимися в последние годы, так как частота негативных психотропных эффектов, ассоциированных с приемом этих препаратов, не достаточно изучена, и риск суицидального поведения, связанный с терапией, не определен [52]. Необходимо проведение дальнейших рандомизированных исследований, уточняющих этот риск [39]. Риск, связанный с приемом АЭП, нельзя не учитывать, но нельзя и его переоценивать; так как риск, связанный с прекращением приема АЭП или отказом от назначения АЭП с целью контроля над приступами, может быть значительно выше и привести к серьезным неблагоприятным последствиям, включая смерть пациента [23, 39, 78].

Библиография

1. Бурд С.Г., Ридер Ф.К., Бадалян О.Л., Авакян Г.Г., Чуканова А.С. Депрессия и эпилепсия: две стороны одной медали // Рус. мед. журн. (Неврология). - 2008. - Т. 16. - № 12. - С. 1-5.
2. Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А., Холин А.А. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия. - М: Бином, 2007 - 275 с.
3. Калинин В.В. Эпилепсия как нейropsychиатрическая проблема // Психиатрия и фармакотерапия. - 2004. - Т. 06 (1).
4. Калинин В.В., Полянский Д.А. Факторы риска развития суицидального поведения у больных эпилепсией // Журн неврол психиатр - 2003. - Т. 103, №3. - С. 18-21.
5. Киссин М.Я., Олина М.В., Пашкова И.М. Суицидальное поведение больных эпилепсией. Проблема антисуицидальных мотивов // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева. - 2011. - №1.
6. Пылаева О.А. Проблемы безопасности антиэпилептической терапии: влияние барбитуратов на психическое состояние, поведение и социальную адаптацию // Вестник эпилептологии - 2003. - № 1. - С. 8-11.
7. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. Возникновение феномена «насильственной нормализации» в рамках психотических изменений у больных с эпилепсией // Журн неврол психиатр. - 2004. - № 7. - С. 72-74.
8. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. Побочные эффекты и осложнения антиэпилептической терапии // Фарматека. - 2004. - № 9/10.
9. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. Эффективность и безопасность антиэпилептической терапии у детей (сравнительная оценка препаратов вальпроевой кислоты и барбитуратов) // Журн неврол психиатр. - 2004. - Т. 104. - №8 - С. 61-65.
10. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Холин А.А. Риск суицидального поведения при эпилепсии. Роль антиэпилептической терапии (обзор литературы) // Вестник эпилептологии. - 2008. - № 1. - С. 18-27.
11. Abraham G. Topiramate-induced suicidality // Can J Psychiatry. - 2003. - V. 48(2). - P. 127-8.
12. Abdoh M., Mersfelder T.L., Melgar T.A. Psychosis Induced by Zonisamide: a Case Report and Review of the Literature // Am J Ther. - 2011 Oct 17. [Epub ahead of print].
13. Akman C.I., Goodkin H.P., Rogers D.P., Riviello J.J.Jr. Visual hallucinations associated with zonisamide // Pharmacotherapy. - 2003. - V. 23(1). - P. 93-6.
14. Alvarez N. Barbiturates in the treatment of epilepsy in people with intellectual disability // J Intellect Disabil Res. - 1998. - V. 42 (Suppl 1). - P. 16-23.
15. Andermann L.F. et al. Psychosis after resection of ganglioglioma or DNET: evidence for an association // Epilepsia. - 1999. - V.40/1. - P. 83-87.
16. Andersohn F., Schade R., Willich S.N, Garbe E. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior // Neurology. - 2010. - V. 75. - P. 335-40.
17. Arana A., Wentworth C.E., Ayuso-Mateos J.L., Arellano F.M. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs // N Engl J Med. - 2010. - V. 363(6). - P. 542-51.
18. Arzimanoglou A. Treatment options in pediatric epilepsy syndromes // Epileptic disorders. - 2002. - V. 3. - P. 217-225.
19. Bagary M. Epilepsy, antiepileptic drugs and suicidality // Curr Opin Neurol. - 2011. - V. 24(2). - P. 177-82.
20. Barabas G., Matthews W.S. Barbiturate anticonvulsants as a cause of severe depression // Pediatrics. - 1988. - V. 82 - P. 284.
21. Barraclough B.M. The suicide rate of epilepsy // Acta Psychiatr Scand. - 1987. - V. 76. - P. 339-45.
22. Bell G.S., Mula M., Sander J.W. Suicidality in people taking antiepileptic drugs: What is the evidence? // CNS Drugs. - 2009. - V. 23(4). - P. 281-92.
23. Bell G.S., Sander J.W. Suicide and epilepsy // Curr Opin Neurol. - 2009. - V. 22(2). - P. 174-8.
24. Ben-Menachem E. Levetiracetam: treatment in epilepsy // Expert Opin Pharmacother. - 2003. - V. 4(11). - P. 2079-88.
25. Born C., Dittmann S., Post R.M., Grunze H. Newer prophylactic agents for bipolar disorder and their influence on suicidality // Arch Suicide Res. - 2005. - V. 9(3) - P. 301-6.
26. Boro A., Haut S. Medical comorbidities in the treatment of epilepsy // Epilepsy Behav. - 2003. - V. 4 (Suppl 2). - P. 2-12.
27. Brent D.A., Crumrine P.K., Varma R., et al. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy // Pediatrics. - 1987. - V. 80 - P. 909-917.
28. Brodie M.J., Johnson F.N. Carbamazepine in the treatment of seizure disorders: efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile // Rev. Contemp. Pharmacother. - 1997. - V.8. - P.87-122.

29. Buljan R., Santic A.M. Suicide attempts in hospital-treated epilepsy patients // *Acta Clin Croat.* - 2011. - V. 50(4). - P. 485-90.
30. Chaytor N., Ciechanowski P., Miller J.W., Fraser R., Russo J., Unutzer J., Gilliam F. Long-term outcomes from the PEARLS randomized trial for the treatment of depression in patients with epilepsy // *Epilepsy Behav.* - 2011. - V. 20(3). - P. 545-9.
31. Chatzistefanidis D., Karvouni E., Kyritsis A.P., Markoula S. First case of lacosamide-induced psychosis // *Clin Neuropharmacol.* - 2013. - V. 36(1). - P. 27-8.
32. Chien J. Ethosuximide-induced mania in a 10-year-old boy // *Epilepsy Behav.* - 2011. - V. 21(4). - P. 483-5.
33. Christensen J., Vestergaard M., Mortensen P.B., Sidenius P., Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study // *Lancet Neurol.* - 2007. - V. 6(8). - P. 693-8.
34. Christman D.S., Faubion M.D. Suicide attempt following initiation of topiramate // *Am J Psychiatry.* - 2007. - V. 164(4). - P. 682-3.
35. Coppola G., Caliendo G., Terracciano M.M., Buono S., Pellegrino L., Pascotto A. Topiramate in refractory partial-onset seizures in children, adolescents and young adults: a multicentric open trial // *Epilepsy Res.* - 2001. - V.43. - № 3. - P.255-60.
36. Cramer J.A., De Rue K., Devinsky O., Edrich P., Trimble M.R. A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials // *Epilepsy Behav.* - 2003. - V. 4(2). - P. 124-32.
37. Donati F., Gobbi G., Campistol J., Rapatz G., Daehler M., Sturm Y., Aldenkamp A.P.; on behalf of The Oxcarbazepine Cognitive Study Group. The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures // *Seizure.* - 2007 Jun 15.
38. Dudra-Jastrzebska M., Andres-Mach M.M., Luszczki J.J., Czuczwar S.J. Mood disorders in patients with epilepsy // *Pharmacol Rep.* - 2007. - V. 59(4). - P. 369-78.
39. Fountoulakis K.N., Gonda X., Samara M., Siapera M., Karavelas V., Ristic D.I., Iacovides A. Antiepileptic drugs and suicidality // *J Psychopharmacol.* - 2012. - V. 26(11). - P. 1401-7.
40. Gibbons R.D., Hur K., Brown C.H., Mann J.J. Gabapentin and suicide attempts // *Pharmacoeconom Drug Saf.* - 2010. - V. 19(12). - P. 1241-7.
41. Givon L., Porter S., Padmanabhan B., Goren J., Cohen P.A. Levetiracetam, seizures, and suicidality // *Harv Rev Psychiatry.* - 2011. - V. 19(1). - P. 47-55.
42. Glauser T.A. Behavioral and psychiatric adverse events associated with antiepileptic drugs commonly used in pediatric patients // *J Child Neurol.* - 2004. - V.19 Suppl 1. - P.25-38.
43. Guerrini R. Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy // *Paediatr Drugs.* - 2006. - V. 8(2). - P. 113-129.
44. Hara E., Akanuma N., Adachi N., Hara K., Koutroumanidis M. Suicide attempts in adult patients with idiopathic generalized epilepsy // *Psychiatry Clin Neurosci.* - 2009. - V. 63(2). - P. 225-9.
45. Harbord M.G. Significant anticonvulsant side-effects in children and adolescents // *J-Clin-Neurosci.* - 2000. - V.7. - №3. - P.213-216.
46. Hecimovic H., Salpekar J., Kanner A.M., Barry J.J. Suicidality and epilepsy: a neuropsychobiological perspective // *Epilepsy Behav.* - 2011. - V. 22(1). - P. 77-84.
47. Hecimovic H., Santos J.M., Carter J., Attarian H.P., Fessler A.J., Vahle V., Gilliam F. Depression but not seizure factors or quality of life predicts suicidality in epilepsy // *Epilepsy Behav.* - 2012. - V. 24(4). - P. 426-9.
48. Hesdorffer D.C., Berg A.T., Kanner A.M. An update on antiepileptic drugs and suicide: are there definitive answers yet? // *Epilepsy Curr.* - 2010. - V. 10(6). - P. 137-45.
49. Hesdorffer D.C., French J.A., Posner K., DiVentura B., Pollard J.R., Sperling M.R., Harden C.L., Krauss G.L., Kanner A.M. Suicidal ideation and behavior screening in intractable focal epilepsy eligible for drug trials // *Epilepsia.* - 2013. - V. 54(5). - P. 879-87.
50. Hirose M., Yokoyama H., Haginoya K., Iinuma K. A five-year-old girl with epilepsy showing forced normalization due to zonisamide // *No To Hattatsu.* - 2003. - V. 35(3). - P. 259-63.
51. Jones J.E., Hermann B.P., Barry J.J., Gilliam F.G., Kanner A.M., Meador K.J. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy // *Epilepsy Behav.* - 2003. - Suppl 3. - P. 31-8.
52. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? // *Drug Saf.* - 2007. - V. 30(2). - P. 123-42.
53. Kalinin V.V., Polyanskiy D.A. Gender differences in risk factors of suicidal behavior in epilepsy patients with a diagnosis of Major Depression // *Epilepsy Behav.* - 2005. - V. 6(3). - P. 424-9.
54. Kanner A.M. Suicidality and epilepsy: a complex relationship that remains misunderstood and underestimated // *Epilepsy Curr.* - 2009. - V. 9(3). - P. 63-6.
55. Kanner A.M., Wu J., Faught E., Tatum W.O. 4th, Fix A, French JA; The PADS Investigators. A past psychiatric history may be a risk factor for topiramate-related psychiatric and cognitive adverse events // *Epilepsy Behav.* - 2003. - V. 4(5). - P.548-52.

56. Kanner A.M., Schachter S.C., Barry J.J., Hersdorffer D.C., Mula M., Trimble M., Hermann B., Ettinger A.E., Dunn D., Caplan R., Ryvlin P., Gilliam F. Depression and epilepsy, pain and psychogenic non-epileptic seizures: clinical and therapeutic perspectives // *Epilepsy Behav.* - 2012. - V. 24(2). - P. 169-81.
57. Kaufman K.R. Antiepileptic drugs in the treatment of psychiatric disorders // *Epilepsy Behav.* - 2011. - V. 21(1). - P. 1-11.
58. Kaufman K.R., Struck P.J. Activation of suicidal ideation with adjunctive rufinamide in bipolar disorder // *Epilepsy Behav.* - 2011. - V. 20(2). - P. 386-9.
59. Kaufman K.R., Struck P.J. Psychogenic nonepileptic seizures and suicidal behavior on a video/EEG telemetry unit: the need for psychiatric assessment and screening for suicide risk // *Epilepsy Behav.* - 2010. - V. 19(4). - P. 656-9.
60. Kellinghaus C. Reversible suicidal ideation after exposure to lacosamide // *Seizure.* - 2013 Jan 25. doi:pii: S1059-1311(13)00008-3. 10.1016/j.seizure.2013.01.007.
61. Koch-Stoecker S., Schmitz B., Kanner A.M. Treatment of postsurgical psychiatric complications // *Epilepsia.* - 2013. - V. 54 Suppl 1. - P. 46-52.
62. Kwon O.Y., Park S.P. Frequency of affective symptoms and their psychosocial impact in Korean people with epilepsy: a survey at two tertiary care hospitals // *Epilepsy Behav.* - 2013. - V. 26(1). - P. 51-6.
63. Landolt H. Die Bedeutung der EEG für die Behandlung der Epilepsie. Tagung. - Dtsch. EEG-Ges. Berlin, 1956.
64. Levinsohn P.M. Safety and tolerability of topiramate in children // *J Child Neurol.* - 2000. - V. 15. - P. 22-26.
65. Levinson D.F., Devinsky O. Psychiatric adverse events during vigabatrin therapy // *Neurology.* - 1999. - V. 53(7). - P. 1503-11.
66. Lim H.W., Song H.S., Hwang Y.H., Lee H.W., Suh C.K., Park S.P., Kwon S.H. Predictors of suicidal ideation in people with epilepsy living in Korea // *J Clin Neurol.* - 2010. - V. 6(2). - P. 81-8.
67. Machado R.A., Espinosa A.G., Melendrez D., Gonzalez Y.R., Garcia VF, Rodriguez Y.Q. Suicidal risk and suicide attempts in people treated with antiepileptic drugs for epilepsy // *Seizure.* - 2011. - V. 20(4). - P. 280-4.
68. Mago R., Huege S., Ahuja N., Kunkel E.J. Zonisamide-induced suicidal ideation // *Psychosomatics.* - 2006. - V. 47(1). - P. 68-9.
69. Mazza M., Orsucci F., De Risio S., Bria P., Mazza S. Epilepsy and depression: risk factors for suicide? // *Clin Ter.* - 2004. - V. 155(10). - P. 425-7.
70. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy // *Drug Saf.* - 2007. - V. 30(7). - P. 555-67.
71. Mula M., Sander J.W. Suicidal ideation in epilepsy and levetiracetam therapy // *Epilepsy Behav.* - 2007. - V. 11(1). - P. 130-2.
72. Mula M., Trimble M.R., Lhatoo S.D., Sander J.W. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy // *Epilepsia.* - 2003. - V. 44(5). - P. 659-63.
73. Mula M., Trimble M.R., Sander J.W. Psychiatric adverse events in patients with epilepsy and learning disabilities taking levetiracetam // *Seizure.* - 2004. - V. 13(1) - P. 55-7.
74. Mula M., Trimble M.R., Sander J.W. The role of hippocampal sclerosis in topiramate-related depression and cognitive deficits in people with epilepsy // *Epilepsia.* - 2003. - V. 44(12) - P. 1573-7.
75. Mula M., Bell G.S., Sander J.W. Assessing suicidal risk with antiepileptic drugs // *Neuropsychiatr Dis Treat.* - 2010. - Oct 5;6. - V. 613-8.
76. Mula M., Bell G.S., Sander J.W. Suicidality in epilepsy and possible effects of antiepileptic drugs // *Curr Neurol Neurosci Rep.* - 2010. - V. 10(4). - P. 327-32.
77. Mula M., Hersdorffer D.C. Suicidal behavior and antiepileptic drugs in epilepsy: analysis of the emerging evidence // *Drug Healthc Patient Saf.* - 2011. - V. 3. - P. 15-20.
78. Mula M., Kanner A.M., Schmitz B., 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. - V. 54(1). - P. 199-203.
79. Neuwirth M., Saracz J., Hegyi M., Paraicz E., Kollar K., Moser J., Rosdy B., Herczegfalvi A., Fogarasi A. Experience with levetiracetam in childhood epilepsy // *Ideggyogy Sz.* - 2006. - V. 59(5-6). - P. 179-82.
80. Nuhu F.T., Lasisi M.D., Yusuf A.J., Aremu S.B. Suicide risk among adults with epilepsy in Kaduna, Nigeria // *Gen Hosp Psychiatry.* - 2013 Jun 11. pii: S0163-8343(13)00133-3. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2013.04.012. [Epub ahead of print]
81. Okubadejo N.U., Danesi M.A., Aina O.F., Ojini F.I., Adeyemi J.D., Olorunshola D.A. Prospective case-control study of interictal depression and suicidal ideation in Nigerians with epilepsy // *Niger Postgrad Med J.* - 2007. - V. 14(3). - P. 204-8.
82. Olesen J.B., Hansen P.R., Erdal J., Abildstrøm S.Z., Weeke P., Fosbol E.L., Poulsen H.E., Gislason G.H. Antiepileptic drugs and risk of suicide: a nationwide study // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* - 2010. - V. 19(5). - P. 518-24.

83. Patorno E., Bohn R.L., Wahl P.M., Avorn J., Patrick A.R., Liu J., Schneeweiss S. Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death // *JAMA*. - 2010. - V. 303(14). - P. 1401-9.
84. Pompili M., Girardi P., Ruberto A., Tatarelli R. Suicide in the epilepsies: a meta-analytic investigation of 29 cohorts // *Epilepsy Behav.* - 2005. - V. 7(2) - P. 305-10.
85. Pompili M., Baldessarini R.J. Epilepsy: Risk of suicidal behavior with antiepileptic drugs // *Nat Rev Neurol.* - 2010. - V. 6(12). - P. 651-3.
86. Pompili M., Tatarelli R., Girardi P., Tondo L., Baldessarini R.J. Suicide risk during anticonvulsant treatment // *Pharmacoeconom Drug Saf.* - 2010. - V. 19(5). - P. 525-8.
87. Quiske A. et al. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy res.* - 2000. - V. 39 - P. 121-125.
88. Redden L., Pritchett Y., Robieson W., Kovacs X., Garofalo M., Tracy K., Saltarelli M. Suicidality and divalproex sodium: analysis of controlled studies in multiple indications // *Ann Gen Psychiatry.* - 2011. - V. 10(1):1.
89. Sachdeo R.C. et al. Topiramate monotherapy for partial onset seizures // *Epilepsia.* - 1997. - V.38. - P.294-300.
90. Shneker B.F., Cios J.S., Elliott J.O. Suicidality, depression screening, and antiepileptic drugs: reaction to the FDA alert // *Neurology.* - 2009. - V. 72(11). - P. 987-91.
91. Shorvon S.D. Safety of Topiramate: Adverse events and relationships to dosing // *Epilepsia.* - 1996. - V.37. - № 2. - P. 18-22.
92. Stefanello S., Marin-Leon L., Fernandes P.T., Li L.M., Botega N.J. Psychiatric comorbidity and suicidal behavior in epilepsy: a community-based case-control study // *Epilepsia.* - 2010. - V. 51(7). - P. 1120-5.
93. Stefanello S., Marin-Leon L., Fernandes P.T., Li L.M., Botega N.J. Depression and anxiety in a community sample with epilepsy in Brazil // *Arq Neuropsiquiatr.* - 2011. - V. 69(2B). - P. 342-8.
94. Stefanello S., Marin-Leon L., Fernandes P.T., Min L.L., Botega N.J. Suicidal thoughts in epilepsy: a community-based study in Brazil // *Epilepsy Behav.* - 2010. - V. 17(4). - P. 483-8.
95. Trimble M.R., Cull C. Children of school age: The influence of antiepileptic drugs on behavior and intellect // *Epilepsia.* - 1988. - V. 29 (Suppl). - P. 15-19.
96. Trimble M.R., Schmitz B. *Seizures, Affective Disorders and Anticonvulsant Drugs.* - Clarus Press Ltd, Guildford, UK, 2002. - 199 p.
97. Trimble M.R. *The psychosis of epilepsy.* - New York: Raven Press, 1991.
98. Trimble M.R., Cull C.A. Antiepileptic drugs, cognitive function, and behavior in children // *Cleve Clin J Med.* - 1989. - V.56. - Suppl 1. - P.140-146, discussion P147-149.
99. Uebelacker L.A., Weisberg R., Millman M., Yen S., Keller M. Prospective study of risk factors for suicidal behavior in individuals with anxiety disorders // *Psychol Med.* - 2013. - V. 43(7). - P. 1465-74.
100. VanCott A.C., Cramer J.A., Copeland L.A., Zeber J.E., Steinman M.A., Dersh J.J., Glickman M.E., Mortensen E.M., Amuan M.E., Pugh M.J. Suicide-related behaviors in older patients with new anti-epileptic drug use: data from the VA hospital system // *BMC Med.* - 2010. - V. 8. - P. 4.
101. Wen X., Meador K.J., Loring D.W., Eisenschenk S., Segal R., Hartzema A.G. Is antiepileptic drug use related to depression and suicidal ideation among patients with epilepsy? // *Epilepsy Behav.* - 2010. - V. 19(3). - P. 494-500.
102. Wolf P. Acute behavioral symptomatology at disappearance of epileptiform EEG abnormality. Paradoxical or «forced» normalization // *Adv. neurol.* - 1991. - V.55. - P. 127-142.
103. Wolf P., Trimble M.R. Biological antagonism and epileptic psychosis // *British Journal of Psychiatry.* - 1985. - V. 146. - P.272-276.
104. Wolf S.M., Forsythe A. Behavior disturbance, phenobarbital, and febrile seizures // *Pediatrics.* - 1978. - V.61(5). - P.728-31.
105. Yerevanian B.I., Koek R.J., Mintz J. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior. Part I: Lithium, divalproex and carbamazepine // *J Affect Disord.* - 2007. - V. 103(1-3). - P. 5-11.
106. Yerevanian B.I., Koek R.J., Mintz J. Lithium, anticonvulsants and suicidal behavior in bipolar disorder // *J Affect Disord.* - 2003. - V. 73(3). - P. 223-8.
107. Zamani G., Mehdizadeh M., Sadeghi P. Attempt to suicide in young ages with epilepsy // *Iran J Pediatr.* - 2012. - V. 22(3). - P. 404-7.