

## Расстройства биполярного спектра при эпилепсии

Мазо Г.Э., Липатова Л.В., Жуков Н.Э.

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

**Резюме.** Взаимоотношения между расстройствами биполярного спектра и эпилепсией имеют очевидную коморбидность, схожие теоретические основы патогенеза и общие терапевтические подходы. При обоих заболеваниях отмечается высокий риск суицида, без лечения частота эпизодов биполярных аффективных расстройств (БАР) увеличивается, а светлые промежутки становятся короче, прогрессирование заболевания становится похожим на таковое у эпилепсии. Рассматриваются общие патофизиологические механизмы формирования эпилепсии и БАР и принципы лечения аффективных расстройств биполярного спектра у больных эпилепсией (БЭ).

**Ключевые слова:** расстройства биполярного спектра, эпилепсия, депрессия, нормотимики.

### Bipolar affective disorders in epilepsy

Mazo G.E., Lipatova L.V., Zhukov N.E.

St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

**Summary.** The relationship between bipolar affective disorders (BAD) and epilepsy have an obvious comorbidity, similar theoretical bases of pathogenesis and treatment approaches. In both diseases, there is a high risk of suicide without treatment, the frequency of episodes of BAD increases, and the lucid intervals become shorter, the progression of the disease is similar to one as for epilepsy. Discusses general pathophysiological mechanisms of epilepsy and BAD and treatment of affective disorders of the bipolar spectrum in patients with epilepsy.

**Key words:** bipolar affective disorders, epilepsy, depression, mood stabilizers.

Взаимоотношения между расстройствами биполярного спектра и эпилепсией привлекают внимание исследователей десятилетиями. Взаимоотношения между расстройствами биполярного спектра и эпилепсией имеют очевидную коморбидность, схожие теоретические основы патогенеза и общие терапевтические подходы. Для БЭ [11, 12, 26, 76] и больных БАР [33, 59, 50] характерен высокий риск суицида. Хотя дисфорические расстройства широко распространены среди больных эпилепсией (БЭ), данных о встречаемости БАР ограничены.

Связь эпилепсии и расстройств биполярного спектра имеет давнюю историю: около 400 до н. э. В трактатах Гиппократом было отмечено, что «меланхолики часто становятся эпилептиками, а эпилептики — меланхоликами: это определяется направлением, в котором развивается болезнь; если затрагивает тело — развивается эпилепсия, если рассудок — меланхолия» [47,78]. В настоящее время установлено, что причины такого «родства» этих состояний — биологические и психосоциальные [39]. В отличие от доказанной связи эпилепсии с депрессивным расстройством, БАР и, в частности, маниакальные состояния, встречаются при эпилепсии гораздо реже. Действительно, ранее считалось, что классическое биполярное расстройство встречается редко в этой субпопуляции [81]. Такие выводы были основаны на клиническом представлении, а не структурированной оценке психопатологии. Но недавние исследования показали, что биполярные симптомы представлены у 12,2% БЭ, что в два раза превышает распространенность БАР у больных астмой, и в 7

раз — у контрольной группы людей из общей популяции [20]. Европейские исследования демонстрируют схожие результаты распространенности БАР в группе БЭ [55]. Эти сведения породили несколько сомнений относительно прежних указаний на редкость биполярного расстройства у БЭ и о наших представлениях о взаимосвязи этих двух заболеваний.

#### Общие патофизиологические механизмы формирования эпилепсии и БАР

Поиск общих патофизиологических механизмов эпилепсии и БАР основан на клинических данных терапевтической эффективности и течения этих заболеваний. Примерно 30% БЭ резистентны к терапии АЭП [46] и у 40% больных БАР также не удаётся получить адекватного ответа на лечение нормотимиками [49]. Более того, без лечения частота эпизодов БАР увеличивается, а светлые промежутки становятся короче [7], прогрессирование заболевания становится похожим на таковое у эпилепсии. Эпилептогенез и связанные с ним аффективные расстройства у БЭ, объединены общими нейроанатомическими, патофизиологическими и нейрохимическими механизмами, включающими вовлечение в патологический процесс височных долей головного мозга [66] и нарушение метаболизма нейротрансмиттеров [57]. Более того, эпилепсию и БАР объединяет эпизодическое течение, которое со временем становится хроническим. Последние данные подтверждают, что нестабильность настроения действительно часто встречается у пациентов с эпилепсией.

лепсией, но феноменологически эти состояния отличаются от описания классического БАР.

**Модель «разжигания».** Первоначально модель «kindling paradigm» была описана Goddard с коллегами [27] в 1969 году. Она была разработана для понимания эпилептогенеза и может быть применена для объяснения эпизодического течения БАР. Суть этой теории в следующем: при повторных воздействиях подпороговыми стимулами вызываются приступы до того момента, пока приступы не станут спонтанными. Этот феномен связан с длительными (возможно, перманентными) функциональными и структурными изменениями в мозге. Отталкиваясь от феномена разжигания, Post и Weiss (1996) предположили, что аналогичные процессы могут иметь место и при БАР с эпизодическим течением [65]. В соответствии с этим исследованием, у генетически предрасположенных людей определённые виды стрессовых факторов, которые они повторно испытывали в уязвимые для себя периоды жизни или некомфортных ситуациях, могли приводить к повышению интенсивности и длительности изменений настроения, вплоть до развития депрессии или маниакальных эпизодов. Кроме того, было отмечено, что каждый новый эпизод оставляет отпечаток в психике человека, что было обозначено как «эпизодическая сенситизация» [45].

Фармакологические средства способны предотвратить развитие вызванных подпороговыми стимулами приступов, в частности, высокую эффективность в предотвращении судорог показали многие широко используемые антиконвульсанты (фенитоин, карбамазепин, ламотриджин и окскарбазепин) [64,53]. Ряд антиэпилептических препаратов (АЭП) также обладает нормотимическим действием и является препаратами первого выбора для лечения БАР (карбамазепин, вальпроаты и ламотриджин).

**Нейромедиаторная теория.** В настоящее время в научной литературе имеются немногочисленные сообщения об общих изменениях нейротрансмиттеров при БАР и эпилепсии, в которых отмечено, что и при БАР, и при эпилепсии допамин и серотонин следуют бимодальной регуляции. Есть убедительные доказательства, что мания может быть связана с гипердопаминергической функцией [28,6]. У серотонина и доamina имеются проконвульсивные свойства: блокада D2-рецепторов и высокая концентрация серотонина при блокировании 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов может спровоцировать развитие судорог [16].

Нейрохимический дисбаланс между ГАМК и глутаматом рассматривается в качестве ведущего патогенетического механизма эпилепсии. ГАМК-ергический механизм патогенеза БАР является предметом научной дискуссии [62]. При аутопсии головного мозга в префронтальной коре и гиппокампе больших шизофренией и БАР было обнаружено снижение рилина, который вырабатывается одним из подтипов ГАМК-ергических интернейронов [31], и изменение постсинаптической плотности в корковых и гиппокампальных пира-

мидных клетках [63]. Запускаемое этими ГАМК-ергическими интернейронами снижение торможения пирамидных клеток может приводить к эксайтотоксичности или апоптозу, что является одним из механизмов нейродегенерации, обнаруженной при шизофрении и БАР. Главный возбуждающий медиатор глутамат имеет важное значение в эпилептогенезе, и, вероятно, также участвует в стресс-опосредованной нейротоксичности [51]. Таким образом, можно предположить, что дисбаланс между ГАМК-зависимым торможением и глутамат-опосредованным возбуждением играет существенную роль в патогенезе и эпилепсии и БАР.

**Теория «ионных каналов».** В литературе обсуждается патогенетическая роль модификации потенциал-зависимых ионных каналов (натриевых, кальциевых и калиевых) и вторичных посредников (G-белка, фосфатидилинозитола, протеин-киназы C и MARCKS) в формировании эпилепсии и БАР [6]. Избыточный ток натрия в клетку коррелирует с нейрональной гипервозбудимостью и может способствовать развитию приступов у больных. Кроме того, избыточный приток кальция, по-видимому, лежит в основе генерирования высокоамплитудных электрических потенциалов в нейронах [72]. Интересно, что повышенная внутриклеточная концентрация кальция также отмечена у пациентов с острой манией и БАР [18]. Одним из механизмов действия АЭП, обладающих нормотимическим действием, является ингибция поступления кальция и натрия в клетку нейрона. Кроме того, в клинических исследованиях этих АЭП было показано, что у пациентов с БАР, постоянно получающих терапию нормотимиками, уменьшается количество стойких нежелательных явлений со стороны когнитивной сферы [51].

**Влияние АЭП на аффективную сферу у пациентов с эпилепсией.** Многие АЭП, с момента введения их в клиническую практику, были апробированы для лечения психических заболеваний [52]. В настоящее время они используются в психиатрической практике для терапии ряда психических расстройств, но именно при БАР, антиконвульсанты, наравне с солями лития, рассматриваются как обязательный компонент терапии, и большой пул исследований подтверждает их эффективность.

Получены убедительные данные репрезентативных исследований, свидетельствующие о нормотимическом эффекте карбамазепина [20]. Антиманийный эффект карбамазепина сравним с литием [73], есть данные о высокой эффективности карбамазепина или его комбинации с литием у пациентов БАР с быстрыми циклами [28]. Доказана эффективность вальпроатов при лечении маниакальных, депрессивных эпизодов и для поддержания лечения БАР, но наиболее убедительные доказательства эффективности этих АЭП получены при лечении острой мании [73] и биполярной депрессии [32]. Имеются данные, полученные в клинических исследованиях, об антидепрес-

сивных свойствах ламотриджина: он эффективен в терапии депрессивной фазы БАР II и способствует долговременной стабилизации настроения у пациентов с быстрыми циклами [73].

У ряда АЭП нового поколения, таких как тиагабин, фелбамат и вигабатрин, не удалось доказать наличие эффективности в лечении психических расстройств в качестве препаратов первого ряда выбора, но некоторые АЭП (топирамат, зонисамид) могут быть использованы в качестве дополнительной терапии для коррекции коморбидных состояний, например, для контроля над лишним весом при нарушениях пищевого поведения. Данные об окскарбазепине ограничены, намного меньше накопленных в отношении карбамазепина. Тем не менее, анализируя существующие в литературе сведения о нормотимических свойствах АЭП, можно сделать вывод о том, что карбамазепин и окскарбазепин менее эффективны, чем литий при лечении острой мании, но индивидуальная переносимость лучше у окскарбазепина. Результаты исследования прагалина свидетельствуют и наличии у него анксиолитических свойств [55].

Экстраполировать данные исследований эффективности АЭП при психических расстройствах на лечение эпилепсии достаточно сложно. Безусловно, важно знать, какие из АЭП оказывают позитивное и негативное влияние на психический статус БЭ, помимо их противосудорожного действия. Согласно данным ряда исследований, многие из АЭП отрицательно влияют на фон настроения, иногда приводя к развитию депрессии.

Появление маниакальных/гипоманиакальных симптомов описано при применении почти всех АЭП [56]. Среди препаратов первого поколения, у барбитуратов [44], фенитоина [61] и карбамазепина [67] были описаны эпизоды возникновения маниакальных симптомов. Более часто подобные расстройства наблюдались у больных, получавших препараты второго поколения — вигабатрин [68], габапентин [71], фелбамат [35], топирамат [69] и зонисамид [14]. В этом отношении так же интересен случай гипомании, вызванный стимуляцией блуждающего нерва [41], поскольку это, возможно, означает то, что механизм, лежащий в основе противосудорожного действия этого метода лечения, может быть напрямую связан с регуляцией настроения и его полярностью.

Маниакальные симптомы, связанные с приёмом АЭП, у пациентов с эпилепсией можно разделить на три группы: нежелательные побочные психотропные эффекты препаратов, возникающие в контексте постиктальной психопатологии и связанные с феноменом форсированной нормализации ЭЭГ — феноменом Ландольта. Первая группа — это вторичная мания, тогда как две другие — это совершенно иные явления, в основе которых лежат патофизиологические механизмы эпилепсии, и их возникновение характерны только БЭ. В сущности, опосредованная приёмом АЭП мания (первая группа), является лишь побочным действием препарата, а значит, может развиваться

у пациентов, принимающих противосудорожные средства по иным показаниям, помимо эпилепсии, (болевы синдромы, мигрень или двигательные расстройства). В противовес этому, два других варианта мании (постиктальная и феномен Ландольта) только опосредованно связаны с АЭП и не зависят от их специфических механизмов действия. Эпизоды таких состояний могут быть интерпретированы эпилептологами как побочное действие АЭП, что требует обязательного уточнения диагноза для назначения соответствующего лечения [54].

Таким образом, АЭП имеют как негативное, так и положительное воздействие на психику, поэтому при выборе того или иного одного АЭП следует учитывать психическое состояние пациента. Маниакальные симптомы как побочные эффекты терапии АЭП встречаются достаточно редко, но могут серьёзно усложнить процесс коррекции психических расстройств у БЭ.

**Психотропные препараты и риск судорог.** Сведения о том, что психотропные агенты могут иметь проконвульсивные эффекты, появились со времени внедрения в практику трициклических антидепрессантов. Первоначально это было теоретическое предположение, основанное на влиянии препаратов на серотонин- и норадреналинергическую трансмиссию [17,36]. Тем не менее, имеющиеся данные о возможности развития таких приступов берут начало в психиатрических исследованиях [5], и выводы этих наблюдений не применимы к БЭ. Более того, не ясно, возникает ли риск учащения приступов из-за снижения судорожного порога при применении препарата, или этот риск является следствием более сложной предрасположенности, сочетающей в себе патогенетические механизмы БАР и эпилепсии [36]. Причины учащения судорожных приступов во время лечения психотропными средствами достаточно сложные: препараты могут представлять лишь один из нескольких подпороговых факторов среди множества других, включающих эмоциональные факторы, депривацию сна, стрессы и коррекцию противосудорожной терапии — например, быстрая отмена бензодиазепинов.

Согласно данным Montgomery S.A. (2005), риск развития эпилептических припадков у пациентов, получающих антидепрессанты нового поколения, не выше популяционного. По мнению B. Schmitz (2002), антидепрессанты, эффективные в лечении депрессии при эпилепсии, могут также улучшать контроль припадков у БЭ [70]. В открытом наблюдательном исследовании E. Favale и соавт. (2003), основываясь на существующих представлениях и роли серотонинергического дефицита в эпилептогенезе, оценили эффект СИОЗС циталопрама у больных эпилепсией с плохим контролем припадков. Было установлено, что применение этого препарата в дозе 20 мг в сутки в течение 8-10 месяцев позволило уменьшить частоту припадков на 55,6% [22]. К антидепрессантам, достоверно повышающим риск судорог, относятся мапротитин и кломипрамин [70]. Бупропион в форме препа-

рата с медленным высвобождением настолько же безопасен, насколько и остальные антидепрессивные препараты [5]. Клозапин является антипсихотиком с наибольшей проконвульсивной активностью. По сути, возможность провоцирования приступов менее выражена у препаратов, которые имеют значимые экстрапирамидные побочные эффекты, но, в целом, такая вероятность у атипичных антипсихотиков невелика [70, 5].

Таким образом, при выборе психотропных препаратов для лечения БАР у БЭ обязательно должен быть учтен риск аггравации припадков, при этом не следует переоценивать проконвульсивное действие нейролептиков и антидепрессантов в стандартных дозах и отказываться от назначения терапии этими лекарственными средствами нуждающимся в них БЭ. Осторожность следует соблюдать при назначении высоких доз и быстром титровании этих препаратов [42, 70, 5].

**Лечение БАР при сочетании с эпилепсией.** Международных рекомендаций по лечению БАР у пациентов с эпилепсией, основанных на результатах клинических испытаний, на данный момент не существует. Однако, имеются опубликованные документы, содержащие экспертные заключения относительно тактики ведения БЭ с психическими расстройствами: «Согласованный акт Американского общества эпилепсии» (Consensus Statement from the American Epilepsy Society) [9] и «Международный консенсус по лечению нейропсихиатрических состояний, ассоциированных с эпилепсией» (International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy) [40].

**Острый депрессивный эпизод.** Лечение депрессивной фазы биполярного расстройства отличается от лечения обычной монополярной депрессии. Использование антидепрессантов без нормотимиков приводит к риску возникновения у пациента маниакальной фазы или смены типа расстройства на быстроциклическое (четыре или более депрессивных/маниакальных эпизода в течение 12 месяцев). БАР с быстрой сменой циклов встречается у 15% пациентов с БАР и плохо поддается лечению [10]. По этим причинам, в рекомендациях по лечению острой депрессии в БАР ставится под сомнение использование антидепрессантов на начальных этапах терапии и отдается предпочтение применению нормотимиков [29]: первая линия терапии включает кветиапин, литий и вальпроаты. Вместе с тем, не исключается использование антидепрессантов у пациентов с тяжелыми депрессивными состояниями [38, 2, 82, 60, 40, 1, 3]. Существует мнение, что следует предпринимать безотлагательные меры в случае наличия у БЭ даже легкого эпизода депрессии, так как при этом возрастает риск суицида [40]. При выборе антидепрессантов для лечения БЭ с депрессией специалист должен оценить три принципиальных момента: проконвульсивные свойства АД, фармакодинамические свойства АД и фармакокинетические взаимодействия с АЭП [74]. Необходимо также соблюдать осторожность при отмене АЭП

с психотропными свойствами, что может также привести к развитию или усилению уже имеющейся депрессии [40].

Электросудорожная терапия (ЭСТ) не противопоказана пациентам с эпилепсией, она хорошо переносится и должна быть методом терапевтического выбора при лечении очень тяжелых и устойчивых к лечению депрессивных эпизодов [78]. Некоторые авторы рекомендуют отменить литий минимум за 5 дней до ЭСТ из-за риска пролонгации судорог и развития мнестических нарушений. В противовес этому мнению, есть указания, что уровень лития в плазме стоит снижать до 0,4 ммоль/л и отменять утреннюю дозу АЭП прямо перед сеансом ЭСТ.

**Эпизод острой мании.** Имеются многочисленные литературные данные о высокой эффективности применения лития в качестве антиманиакального средства, хотя он менее эффективен при дисфории, смешанных состояниях или быстрых циклах [23].

При биполярных расстройствах у БЭ следует избегать лечение литием, если есть другие терапевтические возможности, т.к. возрастает риск усиления припадков и нейротоксичности при лечении литием, а при сочетании лития с карбамазепином возможно развитие энцефалопатии [40]. Совместное назначение карбоната лития с карбамазепином может увеличивать токсичность лития, значимо изменяя многие гематологические показатели и влияя на функцию щитовидной железы [43]. Хорошо известны отрицательные эффекты карбамазепина и лития на кислотно-щелочное равновесие, что может приводить к тяжелой гипонатриемии при резкой отмене лития [80]. Намного лучше переносится пациентами сочетание лития с вальпроатами [34], однако применение такой лекарственной комбинации может вызвать увеличение веса пациентов, развития у них сильной седации и тремора [24]. Сочетание лития с ламотриджином является рациональной лекарственной комбинацией, при которой не возникает значимых изменений фармакокинетики лития, и которая хорошо переносится больными [15]. При совместной терапии литием и топираматом выявлен однократный случай повышения концентрации лития в плазме и развитие токсических эффектов [4]. В результате взаимодействия этих препаратов происходит снижение клиренса лития и повышение его уровня в плазме крови до токсического.

Хорошо известно, что литий может оказывать проконвульсивное действие при концентрациях в плазме, превышающих 3,0 мэкв/л. Существуют противоречивые данные о влиянии лития в терапевтических дозах на судорожный порог [19, 37]. Учитывая вышеизложенное, можно рекомендовать использование лития, как нормотимика, у БЭ в тех случаях, когда иные препараты неэффективны или плохо переносятся. В таких ситуациях необходим терапевтический лекарственный мониторинг уровня лития в плазме крови и постоянное наблюдение за состоянием пациентом. Посколь-

ку дополнять антидепрессанты литием (не только при биполярной депрессии) является распространённой практикой и подкреплено многими руководствами, необходимо учитывать потенциальный риск проконвульсивного действия и/или развития серотонинового синдрома при назначении такой комбинации лекарственных средств.

Такие АЭП, как вальпроаты, карбамазепин и, в меньшей степени, окскарбазепин, имеют доказанную эффективность при лечении мании. Атипичные антипсихотики (оланзапин, кветиапин, рисперидон, арипипразол и zipразидон) также являются проверенными антиманиакальными препаратами и имеют меньший потенциал возникновения поздней дискинезии и экстрапирамидных симптомов [8]. Оланзапин, кветиапин и рисперидон провоцируют увеличение веса и развитие метаболического синдрома, поэтому следует по возможности избегать их совместного применения с вальпроатами. Арипипразол и zipразидон имеют меньший риск развития нежелательных побочных эффектов, но для них характерно такое побочное действие, как акатизия [25]. Так как вышеперечисленные препараты являются блокаторами допаминовых рецепторов и обладают проконвульсивным действием, они должны с осторожностью применяться у пациентов с эпилепсией.

**Поддерживающая фаза.** Поддерживающее лечение состоит из комбинации нормотимиков (лития или АЭП) и антипсихотиков [30]; в тех случаях, когда пациент резистентен к литию, должны быть использованы вальпроаты или карбамазепин. В сравнительных клинических исследованиях нормотимического действия АЭП, габапентин и топирамат не превосходили плацебо в поддерживающей терапии БАР [73]. Окскарбазепин широко используется в психиатрической практике, но исследования эффективности проводились только на маленьких выборках [30]. Ламотриджин рекомендован для поддерживающей терапии БАР, особенно для профилактики депрессивных эпизодов. Несмотря на риск развития серьёзных кожных аллергических реакций, в целом, ламотриджин хорошо переносится и может использоваться как адекватная монотерапия у пациентов без недавних эпизодов тяжёлой мании в анамнезе; в ином случае, показано сочетание ламотриджина с антиманиакальным препаратом (вальпроатами или кветиапином) [75].

## Заключение

Если вопросы связи депрессии и эпилепсии широко обсуждаются в научной литературе, то коморбидности эпилепсии с БАР уделяется существенно меньше внимания. В настоящее время отсутствуют полномасштабные эпидемиологические исследования, специально нацеленные на выявление этой проблемы. Это определяется, с одной стороны, длительно существующей точкой зрения о преобладании противоманиакального эффекта у антиконвульсантов, с другой — атипичностью и неоднородностью маниакальных проявлений у пациентов с эпилепсией. Вместе с тем, внедрение в клиническую практику антиконвульсантов нового поколения, и более пристальное внимание к этому вопросу позволило говорить о представленности у препаратов не только противоманиакальной, но и антидепрессивной активности, и в ряде случаев — маниакальноподобных проявлений на фоне их применения. Много дискуссионных вопросов имеется и в связи с феноменологическими характеристиками маниакальных эпизодов при эпилепсии, их связи с судорожным припадком, формой эпилепсии и локализации очага.

В настоящее время становится очевидным, что для изучения и скрининга БАР при эпилепсии применение стандартных психометрических инструментов имеет существенное ограничение, что диктует необходимость разработки специализированных шкал для скрининга с учетом показателей, связанных с течением основного заболевания.

Анализ терапевтических подходов для пациентов с БАР, связанным с эпилепсией, также ставит ряд вопросов. Основное направление этой проблемы — перенос общих подходов, принятых в лечении БАР на популяцию пациентов с эпилепсией. При такой экстраполяции следует учитывать риски, связанные с проконвульсивной активностью психотропных препаратов, хотя эти риски, как правило, определяются теоретическими предположениями при отсутствии доказательных исследований на популяции БЭ. Таким образом, несмотря на существование общих закономерностей течения, общих целевых препаратов и общих патофизиологических механизмов формирования этих заболеваний, большинство практических вопросов связи эпилепсии и БАР остаются открытыми.

## Литература

1. Воробьева О.В. Фармакотерапия эпилепсии, ассоциированной с депрессией. -Эффективная фармакотерапия. — 2013. — Т. 32. — С. 38-44.
2. Калинин В.В. Аффективные и тревожные расстройства у больных эпилепсией: вопросы феноменологии и адекватной терапии. — Ж. Вестник эпилептологии. — 2008. — №1. — С. 13-17.
3. Киссин М. Я. Клиническая эпилептология. — М. Я. Киссин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 256 с.
4. Abraham G., Owen J. Topiramate can cause lithium toxicity. — J. Clin. Psychopharm. — 2004. — Vol. 24. — P. 565-567.
5. Alper K., Schwartz K.A., Kolts R.L., Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trial: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. — Biol. Psychiatry. — 2007. — Vol. 62. — P. 345-354.
6. Amman B., Grunze H. Neurochemical underpinnings in bipolar disorder and epilepsy. — Epilepsia. — 2005. — Vol. 46(4). — P. 26-30.
7. Angst J., Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. — Biol. Psychiatry. — 2000. — Vol. 48(6). — P. 445-457.

8. Azorin J.M., Kaladjian A. An update on the treatment of bipolar depression. — *Expert Opin. Pharmacother.* — 2009. — Vol. 10(2). — P. 161–172.
9. Barry J.J., Ettinger A.B., Fried P., Gilliam F.G., Harden C.L., Hermann B., Kanner A.M., Caplan R., Plioplys S., Salpekar J., Dunn D., Austin J., Jones J. Advisory Group of the Epilepsy Foundation as part of its Mood Disorder. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. — *Epilepsy Behav.* — 2008. — Vol. 13(1). — P. 21–29.
10. Bauer M., Beaulieu S., Dunner D.L., Lafer B., Kupka R. Rapid cycling bipolar disorder—diagnostic concepts. — *Bipolar Disord.* — 2008. — Vol. 10(1 Pt 2). — P. 153–162.
11. Blumer D., Montouris G., Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. — *Epilepsy Behav.* — 2004. — Vol. 5. — P. 826–840.
12. Brent D.A. Overrepresentation of epileptics in a consecutive series of suicide attempters seen at a children's hospital, 1978–1983. — *J Am Acad Child Psychiatry.* — 1986. — Vol. 25. — P. 242–6.
13. Ceron-Litvoc D, Soares BG, Geddes J, Litvoc J, de Lima MS. Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of bipolar disorder: a systematic review of RCT's. — *Hum. Psychopharmacol.* — 2009. — Vol. 24(1). — P. 19–28.
14. Charles C.L., Stoesz L., Tollefson G. Zonisamide-induced mania. — *Psychosom.* — 1990. — Vol. 31(2). — P. 214–217.
15. Chen C., Veronese L., Yin Y. The effects of lamotrigine on the pharmacokinetics of lithium. — 2000. — *Br. J. Clin. Pharmacol.* — Vol. 50. — P. 193–195.
16. Clinkers R., Smolders I., Meurs A., Ebinger G., Michoutte Y. Anticonvulsant action of hippocampal dopamine and serotonin is independently mediated by D and 5-HT receptors. — *J. Neurochem.* — Vol. 89(4). P. 834–843.
17. Dailey J.W., Naritoku D.K. Antidepressants and seizures: clinical anecdotes overshadow neuroscience. — *Biochem. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 52. — P. 1323–1329.
18. Dubovsky S.L., Thomas M., Hiazi A., Murphy J. Intracellular calcium signaling in peripheral cells of patients with bipolar affective disorder. — *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 1994. — Vol. 243(5). — P. 229–234.
19. Erwin C.V., Gerber C.J., Morrison S.D., James J.F. Lithium carbonate and convulsive disorders. — *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1973. — Vol. 28. — P. 646–648.
20. Ettinger A.B., Reed M.L., Goldberg J.F., Hirschfeld R.M. Prevalence of bipolar symptoms in epilepsy vs other chronic health disorders. — *Neurology.* — 2005. — Vol. 65. — P. 535–540.
21. Ettinger A.B. Psychotropic effects of antiepileptic drugs. — *Neurology.* — 2006. — Vol. 67(11). P. 1916–1925.
22. Favale E., Audenino D., Cocito L., Albano C. The anticonvulsant effect of citalopram as an indirect evidence of serotonergic impairment in human epileptogenesis. — *Seizure.* — 2003. — Vol. 12. — P. 316–318.
23. Fountoulakis K.N., Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. — *Int. J. Neuropsychopharm.* — 2008. — Vol. 11(7). — P. 999–1029.
24. Freeman M.P., Stool A.L. Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. — *Am. J. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 155. — P. 12–21.
25. Gao K., Kemp D.E., Ganocy S.J., Gajwani P., Xia G., Calabrese J.R. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. — *J. Clin. Psychopharm.* — 2008. — Vol. 28(2). — P. 203–209.
26. Gillian F.G., Barry J.J., Hermann B.P., Meador K.J., Vahle V., Kanner A.M. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicenter study. — *Lancet Neurol.* — 2006. — Vol. 5(5). — P. 399–405.
27. Goddard G.V., McIntyre D.C., Leech C.K. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. — *Exp. Neurol.* — 1969. — Vol. 25(3). — P. 295–330.
28. Goodwin Gm. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. — *J. Psychopharmacol.* 2003. — Vol. 17(2). — P. 149–173.
29. Grunze H., Kasper S., Goodwin G., Bowden Ch., Baldwin D., Licht R., Vieta E., Moller H.J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (WFSBP). Part I: treatment of bipolar depression. — *World J. Biol. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 3(3). — P. 115–124.
30. Grunze H., Kasper S., Goodwin G., Bowden C., Moller H.J. WFSBP Task Force on Treatment guidelines for bipolar disorders, part III: maintenance treatment. — *World J. Biol. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 5(3). — P. 120–135.
31. Guidotti A., Auta J., Davis J.M., Di-Giorgi-Ge-revini V., Dwivedi Y., Grayson D.R., Impagnatello F., Pandey G., Pesold C., Sharma R., Uzunov D., Costa E. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase 67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. — *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 57(11). — P. 1061–1069.
32. Haddad P.M., Das A., Ashfaq M., Wieck A. A review of valproate in psychiatric practice. *Expert Opin. — Drug Metab. Toxicol.* — 2009. — Vol. 5(5). — P. 539–551.
33. Harris E.C., Barraclough B.: Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. — *Br J Psychiatry.* — 1997. — Vol. 170. — P. 205–228.
34. Hensiek A., Trimble M.R. Relevance of new psychotropic drugs for the neurologist. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 72. P. 281–285.
35. Hill R.R., Stagno S.J., Tesar G.E. Secondary mania associated with the use of felbamate. — *Psychosomatics.* — 1995. — Vol. 36(4). — P. 404–406.
36. Jobe P.C., Browning R.S. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. — *Epilepsy Behav.* — 2005. — Vol. 7. — P. 602–619.

37. Jus A., Villeneuve A., Gautier J., Pires A., Cote J.M., Jus K., Villeneuve R., Perron D. Influence of lithium carbonate on patients with temporal epilepsy. — *Can. Psychiatr. Assoc. J.* — 1973. — Vol. 18. — P. 77–78.
38. Kanner A.M., Kozak A.M., Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? — *Epilepsy Behav.* — 2000. — Vol. 1. — P. 100–5.
39. Kanner A.M., Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? — *Neurology.* — 2002. — Vol. 58 (8 Suppl. 5). — P. 227–239.
40. Kerr M.P., Mensah S., Besag F., Toffol B., Ettinger A., Kanemoto K., Kanner A., Kemp S., Krishnamoorthy E., Curt LaFrance Jr W., Mula M., Schmitz B., Tebartz van Elst L., Trollor J., Wilson S.J. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. — *Epilepsia.* — 2011. — Vol. 52(11). P. 2133–2138.
41. Klein J.P., Jean-Baptiste M., Thompson J.L., Bowers M.B. Jr. A case of hypomania following vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. — *J. Clin. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 64(4). — P. 485.
42. Koch-Stoecker S. Antipsychotic drugs and epilepsy: indications and treatment guidelines. — *Epilepsia.* — 2002. — Vol. 43(Suppl. 2). — P. 19–24.
43. Kramlinger K.G., Post R.M. Addition of lithium carbonate to carbamazepine: haematological and thyroid effects. — *Am. J. Psychiatry.* — 1990. — Vol. 147. — P. 615–620.
44. Kugoh T., Watanabe M., Obayashi K., Fujioka K., Hosokawa K. Two cases with epilepsy who manifested manic-depressive symptoms under barbiturates treatment. — *J. Psychiatry Neurol.* — 1991. — Vol. 45(2). — P. 437–438.
45. Kupka R., Post R. Kindlings as a model for affective disorders. — In: *Seizures, Affective Disorders and Anticonvulsant Drugs.* Trimble M, Schmitz B (Eds). Clarius Press, Guiford, UK (2002).
46. Kwan P., Sandler J.W. The natural history of epilepsy: an epidemiological review. — *J. Neurol. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 75(10). — P. 1376–1381.
47. Lewis A. Melancholia: a historical review. — *J. Mental Sci.* — 1934. — Vol. 80. — P. 1–42.
48. Maes M., Verkerk R., Vandoolaeghe E., Van Hunsel F., Neels H., Wauters A., Demedts P., Scharpe S. Serotonin-immune interactions in major depression: lower serum tryptophan as a marker of an immune-inflammatory response. — *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 1997. — Vol. 247(3). P. 154–161.
49. Maj M., Pirozzi R., Magliano L., Bartoli L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. — *Am. J. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 155(1). P. 30–35.
50. Marangell L.B., Bauer M.S., Dennehy E.B., Wisniewski S.R., Allen M.H., Miklowitz D.J., Oquendo M.A., Frank E., Perlis R.H., Martinez J.M., Fagiolini A., Otto M.W., Chessick C.A., Zboyan H.A., Miyahara S., Sachs G., Thase M.E.: Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. — *Bipolar Disord.* — 2006. — Vol. 8. — P. 566–575.
51. Mazza M., Di Nicola M., Della Marca G., Janiri L., Bria P., Mazza S. Bipolar Disorder and Epilepsy: A Bidirectional Relation? Neurobiological Underpinnings, Current Hypotheses, and Future Research Directions. — *Neuroscientist.* — 2007. — Vol. 13. — P. 392.
52. Monaco F., Mula M. Phenytoin and other hydantoines. Clinical efficacy and use in psychiatric disorders. — In: *Antiepileptic Drugs (5<sup>th</sup> edition).* Levy R.H., Mattson R.H., Meldrum B.S., Perucca E. (Eds). Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA. — 2002. — P. 600–604.
53. Morimoto K., Sato H., Yamamoto Y., Watanabe T., Suwaki H. Antiepileptic effects of tiagabine, a selective GABA uptake inhibitor, in the rat kindling model of temporal lobe epilepsy. — *Epilepsia.* — 1997. — Vol. 38(9). — P. 966–974.
54. Mula M., Ester A., Monaco M., Monaco F. Epilepsy and bipolar disorders. — *Expert Rev. Neurother.* 2010. — Vol. 10(1). — P. 13–23.
55. Mula M., Jauch R., Cavanna A., Collimedaglia L., Barbagli D., Gaus V., Kretz R., Viana M., Tota G., Israel H., Reuter U., Martus P., Cantello R., Monacj F., Schmitz B. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. — *Epilepsia.* — 2008. — Vol. 49(6). P. 650–656.
56. Mula M., Monaco F. Antiepileptic drug-induced mania in patients with epilepsy: what do we know? — *Epilepsy Behav.* — 2006. — Vol. 9(2) — P. 265–267.
57. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. — *Drug Saf.* — 2007. — Vol. 30(7). — P. 555–567.
58. Mula M., Schmitz B., Jauch R., Cavanna A., Cantello R., Monaco F., Trimble M.R. On the prevalence of bipolar disorder in epilepsy. — *Epilepsy Behav.* — 2008. — Vol. 13. — P. 658–661.
59. Nock M.K., Hwang I., Sampson N.A., Kessler R.C. Mental disorders, comorbidity and suicidal behavior: results from the National Comorbidity Survey Replication. — *Molecular Psychiatry.* — 2010. — Vol. 15. — P. 868–876.
60. Noe K.H., Locke D.E. C., Sirven J.I. Treatment of Depression in Patients with Epilepsy. — *Current Treatment Options in Neurology.* — 2011. — Vol. 13. — P. 371–379.
61. Patten S.B., Klein G.M., Lussier C., Sawa R. Organic mania induced by phenytoin: a case report. — *Can. J. Psychiatry.* — 1989. — Vol. 34(8). — P. 827–828.
62. Petty F. Plasma concentrations of GABA and mood disorders: a blood test for manic depressive disease? — *Clin. Chem.* — 1994. — Vol. 40(0). — P. 296–302.
63. Post R.M., Speer A.M., Hough C.J., Xing G. Neurobiology of bipolar illness: implications for future study and therapeutics. — *Ann. Clin. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 15(2). — P. 85–94.
64. Post R.M., Uhde T.W., Putnam F.W., Ballenger J.C., Berretini W.H. Kindling and carbamazepine in affective illness. — *J. Nerv. Ment. Dis.* — 1982. — Vol. 170(12). — P. 717–731.

65. Post R.M., Weiss S.R. A speculative model of affective illness cyclicality based on patterns of drug tolerance observed in amygdala-kindled seizures. — *Mol. Neurobiol.* -1996. — Vol. 13(1). — P. 33–60.
66. Quiske A., Helmstaedter C., Lux S., Elger C.E. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. — *Epilepsy Res.* — 2000. — Vol. 39(2). — P. 121–125.
67. Reiss A.I., O'Donnell D.J. Carbamazepine-induced mania in two children: case report. — *J. Clin. Psychiatry.* — 1984. — Vol. 45(6). — P. 272–274.
68. Sastre-Garau P., Thomas P., Beaussart M., Goudemand M. Subsequent manic onset caused by association of vigabatrin-clomipramine. — *Encephale.* — 1993. — Vol. 4. — P. 51–52.
69. Schlatter F.J., Soutullo C.A., Cervera-Enguix S. First break mania associated with topiramate treatment. — *J. Clin. Psychopharm.* — 2001. — Vol. 21(4). — P. 464–466.
70. Scmitz B. Antidepressant drugs: indications and treatment guidelines for use in epilepsy. — *Epilepsia.* — 2002. — Vol. 43(Suppl. 2). — P. 13–18.
71. Short C., Cooke L. Hypomania induced by gabapentin. — *Br. J. Psychiatry.* -1995. — Vol. 166(5). — P. 679–680.
72. Spekmann E.J., Straub H., Kohling R. Contribution of calcium ions to the generation of epileptic activity and antiepileptic calcium antagonism. — *Neuropsychobiology.* -1993. — Vol. 27(3). — P. 122–126.
73. Spina E., Perugi G. Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. — *Epileptic Disord.* — 2004. — Vol. 6. — P. 57–75.
74. Spina E., Santoro V., D'Arrigo C. Clinically Relevant Pharmacokinetic Drug Interactions with Second-Generation Antidepressants: an update. — *Clin Ther.* — 2008. — Vol. 30(7). — P. 1206–27.
75. Suppes T., Dennehy E.B., Hirschfeld R.M., Altshuler L.L., Bowden C.L., Calabrese J.R., Crismon M.L., Ketter T.A., Sachs G.S., Swann A.C. Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Bipolar Disorder. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment bipolar I disorder. — *J. Clin. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 66(7). — P. 870–886.
76. Tellez-Zenteno J.F., Patten S.B., Jette N., Williams J., Wiebe S.: Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. — *Epilepsia.* — 2007. — Vol. 48. — P. 2336–2344.
77. Harris E.C. Barraclough B: Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. — *Br J Psychiatry.* — 1997. — Vol. 170. — P. 205–228.
78. Temkin O. *The Falling Sickness: a History of Epilepsy from the Greeks to the beginnings of Modern Neurology.* — 1971. — John Hopkins University Press, Baltimore, MD USA.
79. Trimble M.R., Krishnamoorthy E.S. The use of ECT in neuropsychiatric disorders. — 2005. — In: *The ECT handbook (2nd edition)*. Scott AIF (Ed.). The Royal College of Psychiatrists, London, UK. — P. 47–56.
80. Vieweg V., Shutty M., Hundley P., Leadbetter R. Combined treatment with lithium and carbamazepine. — *Am. J. Psychiatry.* — 1991. — Vol. 148. — P. 398–399.
81. Wolf P. Manic episodes in epilepsy. — In: *Advances in Epileptology: 13th Epilepsy International Symposium*. Akimoto H, Kazamatsuri H, Seino M, Ward AA Jr (Eds). — 1982. — Raven Press, New York, USA. — P. 237–240.
82. Yilmaz Z., Ceschi A., Rauber-Luthy C.H., Sauer O., Stedtler U., Prasa D., Seidel C., Hackl E., Hoffmann-Walbeck P., Gerber-Zupan G., Bauer K., Kupfershmidt H., Kullak-Ublick G.-A., Wilks M. Escitalopram causes fewer seizures in human overdose than citalopram. — *Clinical Toxicology.* — 2010. — Vol. 48. — P. 207–212.

### References

1. Vorob'eva O.V. Pharmacotherapy of epilepsy-associated depression. — *Zh. Effektivnaya farmakoterapiya.* — 2013. — Vol. 32. — P. 38–44.
2. Kalinin V.V. Affective and anxiety disorders in patients with epilepsy: issues for phenomenology and adequate therapy. — *Zh. Vestnik epileptologii.* — 2008. — Vol. 1.5. — P. 13–17.
3. Kissin M.Ya. *Clinical epileptology.* — M.: GEOTAR-Media. — 2011. — 256 p.
4. Abraham G., Owen J. Topiramate can cause lithium toxicity. — *J. Clin. Psychopharm.* — 2004. — Vol. 24. — P. 565–567.
5. Alper K., Schwartz K.A., Kolts R.L., Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trial: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. — *Biol. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 62. — P. 345–354.
6. Amman B., Grunze H. Neurochemical underpinnings in bipolar disorder and epilepsy. — *Epilepsia.* — 2005. — Vol. 46(4). — P. 26–30.
7. Angst J., Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. — *Biol. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 48(6). — P. 445–457.
8. Azorin J.M., Kaladjian A. An update on the treatment of bipolar depression. — *Expert Opin. Pharmacother.* — 2009. — Vol. 10(2). — P. 161–172.
9. Barry J.J., Ettinger A.B., Fried P., Gilliam F.G., Harden C.L., Hermann B., Kanner A.M., Caplan R., Plioplys S., Salpekar J., Dunn D., Austin J., Jones J. Advisory Group of the Epilepsy Foundation as part of its Mood Disorder. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. — *Epilepsy Behav.* — 2008. — Vol. 13(1). — P. 21–29.
10. Bauer M., Beaulieu S., Dunner D.L., Lafer B., Kupka R. Rapid cycling bipolar disorder — diagnostic concepts. — *Bipolar Disord.* — 2008. — Vol. 10(1 Pt 2). — P. 153–162.
11. Blumer D., Montouris G., Davies K. *The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and*



- treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. — *Epilepsy Behav.* — 2004. — Vol.5. — P.826–840.4.
12. Brent D.A. Overrepresentation of epileptics in a consecutive series of suicide attempters seen at a children's hospital, 1978-1983. — *J Am Acad Child Psychiatry.* — 1986. — Vol. 25. — P.242–6.
  13. Ceron-Litvoc D, Soares BG, Geddes J, Litvoc J, de Lima MS. Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of bipolar disorder: a systematic review of RCT's. — *Hum. Psychopharmacol.* — 2009. — Vol. 24(1). — P. 19-28.
  14. Charles C.L., Stoesz L., Tollefson G. Zonisamide-induced mania. — *Psychosom.* — 1990. — Vol. 31(2). — P. 214-217.
  15. Chen C., Veronese L., Yin Y. The effects of lamotrigine on the pharmacokinetics of lithium. — 2000. — *Br. J. Clin. Pharmacol.* — Vol. 50. — P. 193-195.
  16. Clinkers R., Smolders I., Meurs A., Ebinger G., Michoutte Y. Anticonvulsant action of hippocampal dopamine and serotonin is independently mediated by D and 5-HT receptors. — *J. Neurochem.* — Vol. 89(4). P. 834–843.
  17. Dailey J.W., Naritoku D.K. Antidepressants and seizures: clinical anecdotes overshadow neuroscience. — *Biochem. Pharmacol.* — 1996. — Vol. 52. — P.1323-1329.
  18. Dubovsky S.L., Thomas M., Hiazi A., Murphy J. Intracellular calcium signaling in peripheral cells of patients with bipolar affective disorder. — *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 1994. — Vol. 243(5). — P. 229-234.
  19. Erwin C.V., Gerber C.J., Morrison S.D., James J.F. Lithium carbonate and convulsive disorders. — *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1973. — Vol. 28. — P. 646-648.
  20. Ettinger A.B., Reed M.L., Goldberg J.F., Hirschfeld R.M. Prevalence of bipolar symptoms in epilepsy vs other chronic health disorders. — *Neurology.* — 2005. — Vol. 65.- P. 535-540.
  21. Ettinger A.B. Psychotropic effects of antiepileptic drugs. — *Neurology.* — 2006. — Vol. 67(11). P. 1916-1925.
  22. Favale E., Audenino D., Cocito L., Albano C. The anticonvulsant effect of citalopram as an indirect evidence of serotonergic impairment in human epileptogenesis. — *Seizure.* — 2003. — Vol. 12. — P. 316-318.
  23. Fountoulakis K.N., Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. — *Int. J. Neuropsychopharm.* — 2008. — Vol. 11(7). — P. 999-1029.
  24. Freeman M.P., Stool A.L. Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. — *Am. J. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 155. — P. 12-21.
  25. Gao K., Kemp D.E., Ganocy S.J., Gajwani P., Xia G., Calabrese J.R. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. — *J. Clin. Psychopharm.* — 2008. — Vol. 28(2). — P. 203-209.
  26. Gillian F.G., Barry J.J., Hermann B.P., Meador K.J., Vahle V., Kanner A.M. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicenter study. — *Lancet Neurol.* — 2006. — Vol. 5(5). — P. 399-405.
  27. Goddard G.V., McIntyre D.C., Leech C.K. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. — *Exp. Neurol.* 1969. — Vol. 25(3). — P. 295-330.
  28. Goodwin Gm. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. — *J. Psychopharmacol.* 2003. — Vol. 17(2). — P. 149–173.
  29. Grunze H., Kasper S., Goodwin G., Bowden Ch., Baldwin D., Licht R., Vieta E., Moller H.J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (WFSBP). PartI: treatment of bipolar depression. — *World J. Biol. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 3(3). — P. 115-124.
  30. Grunze H., Kasper S., Goodwin G., Bowden C., Moller H.J. WFSBP Task Force on Treatment guidelines for bipolar disorders, part III: maintenance treatment. — *World J. Biol. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 5(3). — P. 120-135.
  31. Guidotti A., Auta J., Davis J.M., Di-Giorgi-Ge-revini V., Dwivedi Y., Grayson D.R., Impagnatello F., Pandey G., Pesold C., Sharma R., Uzunov D., Costa E. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase 67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. — *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 57(11). — P. 1061–1069.
  32. Haddad P.M., Das A., Ashfaq M., Wieck A. A review of valproate in psychiatric practice. *Expert Opin. — Drug Metab. Toxicol.* — 2009. — Vol. 5(5). — P. 539–551.
  33. Harris E.C., Barraclough B.: Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. — *Br J Psychiatry.* — 1997. — Vol. 170. — P. 205-228.
  34. Hensiek A., Trimble M.R. Relevance of new psychotropic drugs for the neurologist. — *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 72. P. 281–285.
  35. Hill R.R., Stagno S.J., Tesar G.E. Secondary mania associated with the use of felbamate. — *Psychosomatics.* — 1995. — Vol. 36(4). — P. 404–406.
  36. Jobe P.C., Browning R.S. The serotonergic and noradrenergic effects of antidepressant drugs are anticonvulsant, not proconvulsant. — *Epilepsy Behav.* — 2005. — Vol.7. — P. 602–619.
  37. Jus A., Villeneuve A., Gautier J., Pires A., Cote J.M., Jus K., Villeneuve R., Perron D. Influence of lithium carbonate on patients with temporal epilepsy. — *Can. Psychiatr. Assoc.J.* — 1973. — Vol. 18. — P. 77–78.
  38. Kanner A.M., Kozak A.M., Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? — *Epilepsy Behav.* — 2000. — Vol.1. — P. 100–5.
  39. Kanner A.M., Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? — *Neurology.* — 2002. — Vol.58 (8 Suppl. 5). — P. 227–239.
  40. Kerr M.P., Mensah S., Besag F., Toffol B., Ettinger A., Kanemoto K., Kanner A., Kemp S., Krishnamoorthy E., Curt LaFrance Jr W., Mula M., Schmitz B., Tebartz van Elst L., Trollor J., Wilson S.J. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric

- conditions associated with epilepsy. — *Epilepsia*. -2011. — Vol. 52(11). P. 2133–2138.
41. Klein J.P., Jean-Baptiste M., Thompson J.L., Bowers M.B. Jr. A case of hypomania following vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. — *J. Clin. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 64(4). — P. 485.
  42. Koch-Stoecker S. Antipsychotic drugs and epilepsy: indications and treatment guidelines. — *Epilepsia*. — 2002. — Vol. 43(Suppl. 2). — P.19–24.
  43. Kramlinger K.G., Post R.M. Addition of lithium carbonate to carbamazepine: haematological and thyroid effects. — *Am. J. Psychiatry*. — 1990. — Vol. 147. — P. 615–620.
  44. Kugoh T., Watanabe M., Obayashi K., Fujioka K., Hosokawa K. Two cases with epilepsy who manifested manic-depressive symptoms under barbiturates treatment. — *J. Psychiatry Neurol*. — 1991. — Vol. 45(2). — P. 437–438.
  45. Kupka R., Post R. Kindlings as a model for affective disorders. — In: *Seizures, Affective Disorders and Anticonvulsant Drugs*. Trimble M, Schmitz B (Eds). Clarius Press, Guiford, UK (2002).
  46. Kwan P., Sandler J.W. The natural history of epilepsy: an epidemiological review. — *J. Neurol. Psychiatry*. -2004. — Vol. 75(10). — P. 1376–1381.
  47. Lewis A. Melancholia: a historical review. — *J. Mental Sci*. -1934. -Vol. 80. -P. 1–42.
  48. Maes M., Verkerk R., Vandoolaeghe E., Van Hunsel F., Neels H., Wauters A., Demedts P., Scharpe S. Serotonin-immune interactions in major depression: lower serum tryptophan as a marker of an immune-inflammatory response. — *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. -1997. — Vol. 247(3). P. 154–161.
  49. Maj M., Pirozzi R., Magliano L., Bartoli L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. — *Am. J. Psychiatry*. — 1998. — Vol. 155(1). P. 30–35.
  50. Marangell L.B., Bauer M.S., Dennehy E.B., Wisniewski S.R., Allen M.H., Miklowitz D.J., Oquendo M.A., Frank E., Perlis R.H., Martinez J.M., Fagiolini A., Otto M.W., Chessick C.A., Zboyan H.A., Miyahara S., Sachs G., Thase M.E.: Prospective predictors of suicide and suicide attempts in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. — *Bipolar Disord*. -2006. — Vol. 8. -P. 566–575.
  51. Mazza M., Di Nicola M., Della Marca G., Janiri L., Bria P., Mazza S. Bipolar Disorder and Epilepsy: A Bidirectional Relation? Neurobiological Underpinnings, Current Hypotheses, and Future Research Directions. — *Neuroscientist*. — 2007. — Vol.13. — P. 392.
  52. Monaco F., Mula M. Phenytoin and other hydantoines. Clinical efficacy and use in psychiatric disorders. — In: *Antiepileptic Drugs (5<sup>th</sup> edition)*. Levy R.H., Mattson R.H., Meldrum B.S., Perucca E. (Eds). Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA. — 2002. — P. 600–604.
  53. Morimoto K., Sato H., Yamamoto Y., Watanabe T., Suwaki H. Antiepileptic effects of tiagabine, a selective GABA uptake inhibitor, in the rat kindling model of temporal lobe epilepsy. — *Epilepsia*. — 1997. — Vol. 38(9). — P. 966–974.
  54. Mula M., Ester A., Monaco M., Monaco F. Epilepsy and bipolar disorders. — *Expert Rev. Neurother*. 2010. — Vol. 10(1). — P.13–23.
  55. Mula M., Jauch R., Cavanna A., Collimedaglia L., Barbagli D., Gaus V., Kretz R., Viana M., Tota G., Israel H., Reuter U., Martus P., Cantello R., Monaco F., Schmitz B. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. — *Epilepsia*. -2008. — Vol. 49(6). P. 650–656.
  56. Mula M., Monaco F. Antiepileptic drug-induced mania in patients with epilepsy: what do we know? — *Epilepsy Behav*. — 2006. — Vol. 9(2) — P. 265–267.
  57. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. — *Drug Saf*. — 2007. — Vol. 30(7). — P.555–567.
  58. Mula M., Schmitz B., Jauch R., Cavanna A., Cantello R., Monaco F., Trimble M.R. On the prevalence of bipolar disorder in epilepsy. — *Epilepsy Behav*. — 2008. — Vol. 13. — P. 658–661.
  59. Nock M.K., Hwang I., Sampson N.A., Kessler R.C. Mental disorders, comorbidity and suicidal behavior: results from the National Comorbidity Survey Replication. — *Molecular Psychiatry*. -2010. — Vol.15. — P. 868–876.
  60. Noe K.H., Locke D.E. C., Sirven J.I. Treatment of Depression in Patients with Epilepsy. — *Current Treatment Options in Neurology*. — 2011. — Vol.13. — P. 371–379.
  61. Patten S.B., Klein G.M., Lussier C., Sawa R. Organic mania induced by phenytoin: a case report. — *Can. J. Psychiatry*. — 1989. — Vol. 34(8). — P. 827–828.
  62. Petty F. Plasma concentrations of GABA and mood disorders: a blood test for manic depressive disease? — *Clin. Chem*. — 1994. — Vol. 40. — P. 296–302.
  63. Post R.M., Speer A.M., Hough C.J., Xing G. Neurobiology of bipolar illness: implications for future study and therapeutics. — *Ann. Clin. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 15(2). — P.85–94.
  64. Post R.M., Uhde T.W., Putnam F.W., Ballenger J.C., Berretini W.H. Kindling and carbamazepine in affective illness. — *J. Nerv. Ment. Dis*. — 1982. — Vol. 170(12). — P. 717–731.
  65. Post R.M., Weiss S.R. A speculative model of affective illness cyclicality based on patterns of drug tolerance observed in amygdala-kindled seizures. — *Mol. Neurobiol*. -1996. — Vol. 13(1). — P. 33–60.
  66. Quiske A., Helmstaedter C., Lux S., Elger C.E. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. — *Epilepsy Res*. — 2000. — Vol. 39(2). — P.121–125.
  67. Reiss A.I., O'Donnell D.J. Carbamazepine-induced mania in two children: case report. — *J. Clin. Psychiatry*. — 1984. — Vol. 45(6). — P. 272–274.
  68. Sastre-Garau P., Thomas P., Beaussart M., Goude-mand M. Subsequent manic onset caused by association of vigabatrin-clomipramine. — *Encephale*. — 1993. -Vol. 4. — P. 51–52.
  69. Schlatter F.J., Soutullo C.A., Cervera-Enguix S. First break mania associated with topiramate

- treatment. — *J. Clin. Psychopharm.* — 2001. — Vol. 21(4). — P. 464—466.
70. Scmitz B. Antidepressant drugs: indications and treatment guidelines for use in epilepsy. — *Epilepsia.* — 2002. — Vol. 43(Suppl. 2). — P. 13—18.
71. Short C., Cooke L. Hypomania induced by gabapentin. — *Br. J. Psychiatry.* — 1995. — Vol. 166(5). — P. 679—680.
72. Spekmann E.J., Straub H., Kohling R. Contribution of calcium ions to the generation of epileptic activity and antiepileptic calcium antagonism. — *Neuropsychobiology.* — 1993. — Vol. 27(3). — P. 122—126.
73. Spina E., Perugi G. Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. — *Epileptic Disord.* — 2004. — Vol. 6. — P. 57—75.
74. Spina E., Santoro V., D'Arrigo C. Clinically Relevant Pharmacokinetic Drug Interactions with Second-Generation Antidepressants: an update. — *Clin Ther.* — 2008. — Vol. 30(7). — P. 1206—27.
75. Suppes T., Dennehy E.B., Hirschfeld R.M., Altshuler L.L., Bowden C.L., Calabrese J.R., Crismon M.L., Ketter T.A., Sachs G.S., Swann A.C. Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Bipolar Disorder. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment bipolar I disorder. — *J. Clin. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 66(7). — P. 870—886.
76. Tellez-Zenteno J.F., Patten S.B., Jette N., Williams J., Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. — *Epilepsia.* — 2007. — Vol. 48. — P. 2336—2344.
77. Harris E.C. Barraclough B: Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. — *Br J Psychiatry.* — 1997. — Vol. 170. — P. 205—228.
78. Temkin O. *The Falling Sickness: a History of Epilepsy from the Greeks to the beginnings of Modern Neurology.* — 1971. — John Hopkins University Press, Baltimore. MD USA.
79. Trimble M.R., Krishnamoorthy E.S. The use of ECT in neuropsychiatric disorders. — 2005. — In: *The ECT handbook (2<sup>nd</sup> edition).* Scott AIF (Ed.). The Royal College of Psychiatrists, London, UK. — P. 47—56.
80. Vieweg V., Shutty M., Hundley P., Leadbetter R. Combined treatment with lithium and carbamazepine. — *Am. J. Psychiatry.* — 1991. — Vol. 148. — P.398—399.
81. Wolf P. Manic episodes in epilepsy. — In: *Advances in Epileptology: 13<sup>th</sup> Epilepsy International Symposium.* Akimoto H, Kazamatsuri H, Seino M, Ward AA Jr (Eds). — 1982. — Raven Press, New York, USA. — P. 237—240.
82. Yilmaz Z., Ceschi A., Rauber-Luthy C.H., Sauer O., Stedtler U., Prasa D., Seidel C., Hackl E., Hoffmann-Walbeck P., Gerber-Zupan G., Bauer K., Kupfershmidt H., Kullak-Ublick G.-A., Wilks M. Escitalopram causes fewer seizures in human overdose than citalopram. — *Clinical Toxicology.* — 2010. — Vol. 48. — P. 207—212.

#### Сведения об авторах

**Мазо Галина Элевна** — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель Группы эндокринологической психиатрии. — СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психиатрии СПбГУ. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

**Липатова Людмила Валентиновна** — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения органических психических заболеваний и эпилепсии СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: epilepsy-net@yandex.ru

**Жуков Никита Эдуардович** — врач-интерн по специальности «нервные болезни» СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева с 2014 по 2015 годы. E-mail: doc@0x3.ru