

**СПЕЦІАЛЬНИЙ ЗВІТ****Клінічні рекомендації Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE) щодо медикаментозного лікування депресії у дорослих пацієнтів з епілепсією.****Marco Mula<sup>1</sup> | Martin J Brodie<sup>2</sup> | Bertrand de Toffol<sup>3</sup> | Alla Guekht<sup>4</sup> | Hrvoje Hecimovic<sup>5,6</sup> | Kousuke Kanemoto<sup>7</sup> | Andres M Kanner<sup>8</sup> | Antonio L Teixeira<sup>9,10</sup> | Sarah J Wilson<sup>11</sup>**<sup>1</sup>Інститут медичної та біомедичної освіти, Лондонський університет Святого Георгія та Регіональний центр неврології Аткінсона Морлі, університетська лікарня NHS Foundation Trust, Лондон, Велика Британія<sup>2</sup>Відділення епілепсії, Університет Глазго, Глазго, Велика Британія<sup>3</sup>Кафедра неврології та клінічної нейрофізіології, CHU Bretonneau, INSERM U 1253 Ibrain, Університет де Тур, Тур, Франція<sup>4</sup>Московський науково-клінічний центр нейропсихіатрії та Російський національний дослідницький медичний університет ім. Пирогова, Москва, Росія<sup>5</sup>Нейроцентр, Загреб, Хорватія<sup>6</sup>Кафедра біомедицини, Північний університет, Вараждин, Хорватія<sup>7</sup>Кафедра нейропсихіатрії, Медичний університет Аїті, Нагоя, Японія<sup>8</sup>Кафедра неврології, Школа медицини Міллера, Університет Маямі, Маямі, Флорида, США<sup>9</sup>Інститут де Енсіно та Пескіза, Санта-Каса ВН Белу-Орізонті, Белу-Орізонті, Бразилія<sup>10</sup>Кафедра психіатрії та поведінкових наук, Медична школа Макговерна, Науковий центр охорони здоров'я Техаського університету, Х'юстон, штат Техас, США<sup>11</sup>Мельбурнська школа психологічних наук, Мельбурнський університет та Комплексна програма з епілепсії, Остін Хелс, Мельбурн, Вікторія, Австралія**Адреса для листування**Marco Mula, Epilepsy Group, Atkinson Morley Regional Neuroscience Centre, St George's University Hospital, Blackshaw Road, London SW17 0QT, UK.  
Email: mmula@sgul.ac.uk**Анотація**

Метою даного документа є надання науково обґрунтованих рекомендацій щодо медикаментозного лікування депресії у дорослих пацієнтів з епілепсією. Робоча група складалася із спеціально задіяних членів Цільової групи Комісії з психіатрії Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE), виконавчого директора ILAE та представників Міжнародного бюро з епілепсії (IBE). Розробка цих рекомендацій ґрунтується на систематичному огляді досліджень з лікування депресії у дорослих з епілепсією, а також на формальному процесі адаптації існуючих настанов і рекомендацій з лікування депресії не пов'язаних з епілепсією за допомогою процесу ADAPTE. Системний огляд виявив 11 досліджень з медикаментозного лікування (788 учасників, клас доказовості III і IV); 13 досліджень з психологічного лікування (998 учасників, клас доказовості II, III і IV); і 2 дослідження, в яких порівнювали сертралін з когнітивно-поведінковою терапією (КПТ; 155 учасників, клас доказовості I і IV). Процес ADAPTE визначив настанови Всесвітньої федерації товариств біологічної психіатрії з біологічного лікування уніполярної депресії як відправну точку для процесу адаптації. Цей документ зосереджується на медикаментозному лікуванні першої лінії, недостатній відповіді на лікування антидепресантами першої лінії, тривалості такого лікування та стратегіях доповнення в ширшому контексті - електросудомної терапії (ЕСТ), психологічних та інших методів лікування. Для депресивних епізодів легкого ступеня психологічне втручання є першочерговим методом лікування, а в разі застосування медикаментозного лікування селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) є препаратами першого вибору (рівень В). СІЗЗС залишаються препаратами першого вибору (рівень В) при депресивних епізодах середнього та важкого ступенів; однак у пацієнтів, які частково або взагалі не реагують на терапію «першої лінії», перехід на венлафаксин виявляється виправданим (рівень С).

Лікування антидепресантами слід продовжувати щонайменше 6 місяців після досягнення ремісії першого депресивного епізоду, але його слід продовжити щонайменше до 9 місяців у пацієнтів з попередніми епізодами в анамнезі, а при важкій депресії або залишковій симптоматиці - ще довше, доки ці симптоми не зникнуть.

**Ключові слова**

Доброякісна потилична епілепсія, дитяча епілепсія з центро-темпоральними спайками, безперервні комплекси «спайк-повільна хвиля» уві сні, міоклонії повік, фебрильний епілептичний синдром пов'язаний з інфекцією, синдром геміконвульсій-геміплегії-епілепсії, синдром Ландау-Клеффнера, синдром Леннокса-Гасто, міоклонічні абсанси, міоклонії-атонії, синдром Панайотопулоса.

## 1. ВСТУП

Психічні розлади в анамнезі виявляються у кожній третій людині, яка страждає на епілепсію, а серед усіх психіатричних станів депресія є одним з найбільш розповсюджених<sup>1</sup>. Мета-аналіз 14 популяційних досліджень, що включали понад 1 000 000 учасників, показав загальну поширеність активної (поточної або за останні 12 місяців) депресії при епілепсії на рівні 23,1% (95% довірчий інтервал [ДІ] 20,6-28,3%) з підвищеним загальним ризиком 2,7 (95% ДІ 2,09-3,6) порівняно із загальною популяцією<sup>2</sup>. Ці оцінки, однак, значно різняться в різних дослідженнях залежно від джерела отримання даних (тобто, самозвіт, скринінгові інструменти або структуровані клінічні інтерв'ю), країн, регіонів та умов.

Незважаючи на докази того, що депресія є поширеною коморбідною патологією, дані про лікування депресії при епілепсії все ще обмежені<sup>3</sup>, а рекомендації здебільшого ґрунтуються на індивідуальному клінічному досвіді та знаннях<sup>4,5</sup>. Крім того, доступ до спеціалізованих служб охорони психічного здоров'я залишається достатньо обмеженим у всьому світі, особливо для пацієнтів з епілепсією, а медичні працівники загального профілю, які надають допомогу людям з епілепсією, повинні бути ознайомлені з особливостями лікування депресії<sup>6</sup>. Системний підхід все ще відсутній, що стало поштовхом для створення цього звіту, який містить перший набір рекомендацій щодо медикаментозного лікування депресії при епілепсії, заснований на системному підході.

Згідно з рекомендаціями протоколу розробки Клінічних рекомендацій (КР), опублікованому Робочою групою з розробки клінічних рекомендацій Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE)<sup>7</sup>, якщо для певного захворювання вже існують КР, слід вивчити можливість адаптації КР для нової популяції або умов, що становлять інтерес. ILAE призначила робочу групу при Комісії з психіатрії з метою вивчення такої можливості і розробки клінічних настанов для лікування психічних розладів при епілепсії. Робоча група вирішила зосередитися на медикаментозному ліванні депресії у дорослих з епілепсією, враховуючи її високу поширеність та існуючі обмеження доступу до спеціалізованої психіатричної допомоги. Робоча група розпочала роботу над цим проектом у 2018 році з розробки протоколу та створення робочої групи. Перша зустріч відбулася в Новому Орлеані в грудні 2018 року, а остання - в Балтиморі в грудні 2019 року.

## 2. ЦІЛІ ТА КЛЮЧОВА АУДИТОРІЯ

Основна мета цього документа - надати загальну концепцію медикаментозного лікування депресії у дорослих пацієнтів з епілепсією на основі системного підходу, що включає (а) систематичний огляд досліджень з лікування депресії у дорослих з епілепсією та (б) формальний процес адаптації існуючих настанов з лікування депресії без епілепсії за допомогою процесу ADAPTE<sup>8</sup>.

У цьому документі розглянуто фармакологічне лікування уніполярної депресії при епілепсії, а не депресії в контексті біполярного розладу або інших психіатричних розладів. Він також охоплює технології заохочування. Основна увага приділяється лікуванню гострої фази депресивного епізоду, а не підтримуючому лікуванню, чи профілактичному лікуванню рецидиву або запобіганню повторення депресії. Резистентна депресія, тобто відсутність відповіді на два курси різних антидепресантів, не розглядається в цьому докумен-

### Основні тези:

- Психологічне лікування є першою лінією при депресивних епізодах легкого ступеня; у випадках застосування медикаментозного лікування, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) є препаратами першого вибору.
- СІЗЗС залишаються препаратами першого вибору при депресивних епізодах помірною та важкою ступенів.
- У пацієнтів, які не реагують на лікування препаратами першої лінії, перехід на венлафаксин є виправданим.
- Лікування антидепресантами слід продовжувати щонайменше впродовж 6 місяців після досягнення ремісії першого епізоду.
- У разі, коли залишаються окремі симптоми лікування слід продовжувати до повного їх зникнення.

ті. Даний звіт враховує думки експертів у галузі епілепсії та психічних розладів.

Ключовою аудиторією цього документа є епілептологи, неврологи, психіатри, нейропсихіатри, лікарі загальної практики, медичні сестри, клінічні психологи та нейропсихологи, а також усі медичні працівники, які мають справу з дорослими пацієнтами з епілепсією.

## 3. ВИЗНАЧЕННЯ ТА ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ

Уніполярна депресія включає гетерогенну групу різних типів депресії, починаючи від біологічно обумовлених (раніше «ендогенних» або «меланхолійних») станів до більш залежних від подій (раніше «реактивних») станів. Однак, загалом, не було визнано корисним розрізняти ці два різні типи депресії при наданні рекомендацій щодо фармакологічного лікування<sup>9</sup>.

Що стосується епілепсії, було також встановлено, що феноменологія депресії при епілепсії іноді характеризується нетиповими ознаками, які неналежно охоплені класифікаційними системами, такими як Діагностично-статистичне керівництво з психічних розладів (DSM) та Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ). Це може бути пов'язано з низкою причин, у тому числі з періктальними симптомами та дією медикаментів проти нападів (ASM). Крім того, у деяких пацієнтів, схоже, розвивається поліморфна картина симптомів, також відома як міжнападний дисфоричний розлад, незалежність якого від інших типів депресії є досі досить суперечливою<sup>10</sup>. Цей документ не застосовується до симптомів періктальної депресії, депресії, депресії, спричиненої ASM, або так званого міжнападового дисфоричного розладу.

Основними цілями інтенсивного лікування депресії є досягнення ремісії та одужання, тоді як профілактика рецидивів є основною метою підтримуючого лікування. Ремісія визначається зникненням усіх симптомів депресії, а зниження  $\geq 50\%$  визначається як відповідь. Одужання ж означає

період ремісії, що триває щонайменше 6–12 місяців, тоді як рецидив використовується у разі погіршення або нового депресивного епізоду до того, як ремісія перетворилась на стан одужання. Рецидив також визначається як поява депресивного епізоду після досягнення повного одужання<sup>11</sup>.

У цьому документі тяжкість депресивних симптомів визначається як легка за шкалою депресії Бека (BDI-II) від 14 до 19 балів, помірна - від 20 до 29 балів, тоді як тяжка депресія визначається за шкалою BDI від 30 балів і вище<sup>12</sup>. Група експертів погодилась на використання BDI, оскільки серед усіх шкал, валідних при епілепсії, це легкодоступна шкала самооцінки, добре відома медичним працівникам по всьому світу. На протигагу цьому, шкала депресії Гамільтона потребує адаптації, а опитувальник депресії при неврологічних розладах (NDDIE) - при епілепсії не дає можливості оцінити важкість депресії.

У загальних рисах, лікування депресії має відбуватися за моделлю поетапної допомоги із залученням багатьох фахівців, як показано на Рисунку 1. Лікування депресії базується на комплексному мультидисциплінарному підході, що поєднує фармакологічні та психологічні втручання. Перед початком лікування слід розробити комплексний план лікування на основі історії попереднього лікування, поточних клінічних даних (наприклад, наявність психотичних симптомів, агітації, тривоги або нетипових симптомів), тяжкості захворювання та ризику суїциду. За можливості слід враховувати вподобання пацієнта та його попередній досвід лікування. Остаточне рішення щодо конкретного лікування має бути прийняте відповідальним уповноваженим лікуючим лікарем з урахуванням клінічної картини, представлені пацієнтом, а також наявних діагностичних і терапевтичних можливостей.

### ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ

### ФОКУС

### ВТРУЧАННЯ

Медичний спеціаліст	Діагностика	Скринінг та оцінка
Епілептолог, невролог, лікар загальної практик, терапевт, психіатр, бригада психіатричної допомоги, нейропсихолог, клінічний психолог	Депресія легкого ступеня	Психологічне та/або біологічне лікування або рекомендації
Епілептолог, невролог, медична сестра з епілепсії, нейропсихолог	Депресія від середнього до тяжкого ступеня	Оцінка та направлення
Психіатр, нейропсихіатр, бригада психіатричної допомоги, клінічний психолог		Біологічне та психологічне втручання
Епілептолог, невролог, медична сестра з епілепсії, нейропсихолог	Резистентна до лікування депресія, психотична депресія, ризик суїциду	Оцінка та направлення
Психіатр, нейропсихіатр, бригада психіатричної допомоги, клінічний психолог		Біологічне та психологічне втручання

Рисунок 1. Модель поетапної курації депресії при епілепсії.

## 4. МЕТОДИ ТА ОТРИМАННЯ ДАНИХ

### 4.1. Систематичний огляд досліджень лікування депресії в дорослих з епілепсією.

Процес відповідав вимогам пріоритетних повідомлень про результати досліджень для систематичних оглядів і мета-аналізів (PRISMA), а також розробленим та зареєстрованим протоколам Міжнародних проспективних реєстрів систематичних оглядів (PROSPERO) з реєстраційним номером CRD42020162332 (доступний за посиланням: [https://www.crd.york.ac.uk/prosp/ero/displ ay\\_record.php?ID=CRD42020162332](https://www.crd.york.ac.uk/prosp/ero/displ ay_record.php?ID=CRD42020162332)). Систематичний огляд було виконано з використанням пошуку в Національній бібліотеці медицини (MEDLINE) та платформи Ембейз з використанням пошукових термінів «епілепсія» [MeSH-терміни] АБО «епілепсія» [всі поля] та («депресивний розлад» [MeSH-терміни] АБО («депресивний» [всі поля] АБО «розлад» [всі поля]) АБО «депресія»

[всі поля] АБО «терапія» [підзаголовок] АБО «депресія» [всі поля] та («терапія» [всі поля депресивний розлад] [всі поля] АБО «депресія» [всі поля] АБО «депресія» [всі поля] АБО «депресія» [терміни MeSH]) І («терапія» [підзаголовок] АБО «терапія» [всі поля] АБО «лікування» [всі поля] АБО «терапія» [всі поля] АБО «терапія» [терміни MeSH] АБО «терапія» [всі поля]) безперервно оновлювано до 1 червня 2020 року, 2020. Жодних фільтрів не застосовувалося. Тип дослідження включав: рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) та відкриті дослідження для оцінки позитивного ефекту лікування, доповнені обсерваційними дослідженнями та дослідженнями «випадок-контроль». Критерії включення: дорослі з епілепсією та уніполярною депресією (діагноз встановлений за допомогою будь-яких визнаних діагностичних критеріїв). Критерії виключення: діти та підлітки (молодші 18 років) та оцінка депресивних симптомів у людей з епілепсією без діагнозу депресії. Ви-

ключалися тези конференцій. Показник результату: частота відповіді та ремісії від депресії. Два дослідники (BdT, НН) проаналізували тези доповіді на предмет критеріїв включення та виключення, а також відповідності досліджуваному питанню. Потім повний текст цих статей був перевірений двома рецензентами (ММ, АЛТ) незалежно один від одного на відповідність критеріям включення та виключення. Нарешті, результати кожного включеного дослідження були класифіковані робочою групою відповідно до Класифікації параметрів практичної неврології Американської академії неврології (AANPPC; Додаток S1 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.17140>), що дозволяє розподілити докази, надані кожним окремих дослідженням, на чотири класи<sup>13</sup>. Був проведений формальний якісний синтез даних, який узагальнив отримані дані.

## 4.2. Систематичне оцінювання програм лікування депресії.

Процес ADAPTE забезпечує системний і доцільний підхід до модифікації та адаптації існуючих настанов для використання в різних умовах.<sup>8</sup> Процес був розроблений для того, щоб адаптовані настанови та/або рекомендації не тільки відповідали на конкретні питання охорони здоров'я, що мають відношення до контексту використання, але й відповідали потребам, пріоритетам, політиці та ресурсам цільового середовища. Процес ADAPTE був розроблений для задоволення потреб різних користувачів і груп, включаючи розробників настанов, постачальників медичних послуг і груп з меншими або більшими ресурсами. Процес складається з трьох етапів: створення, адаптація та доопрацювання (зворотний зв'язок). Етап створення настанови передбачає створення робочої групи та групи експертів. Робоча група складалася з членів Робочої групи з ідентифікації, лікування та профілактики Комісії з психіатрії ILAE (ММ, BdT, НН, КК, АМК, АЛТ, SJW), представника Виконавчого комітету ILAE (AG) та представника Міжнародного бюро з епілепсії (MJB). На етапі адаптації клінічні настанови були визначені шляхом пошуку в таких інформаційних центрах, як Національний інформаційний центр клінічних настанов США ([www.guidel.ine.gov](http://www.guidel.ine.gov)) і Міжнародна мережа клінічних настанов ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net)), а також шляхом пошуку в MEDLINE з використанням термінів «депресія», «рекомендація», «стандарт», «настановна» з обмеженням за типом публікації «настановна», «людина», «дорослий». Були виключені настанови, видані понад 10 років тому, а також ті, що не були доступні англійською мовою. Назви та анотації були перевірені двома рецензентами (ММ, АЛТ). Наставни, включені в остаточний якісний синтез, потім були ранжовані членами експертної групи за допомогою AGREE II. Потім група експертів проаналізувала кожну рекомендацію настанови з найвищим рейтингом, беручи до уваги докази, надані в систематичному огляді, з метою перевірки рівня доказовості при епілепсії. Кожна рекомендація була прийнята, змінена або відхилена з використанням модифікованого консенсусного підходу Delphi (див. таблицю S4 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.17140>). Консенсус був встановлений на рівні 80%. Потім були розроблені матриці рекомендацій зі збором коментарів від членів групи. Далі були розроблені та змінені рекомендації відповідно до коментарів та відгуків, наданих членами експертної групи. Вони є основою клінічних настанов і коротко викладені в супровідному

параграфі. У процесі доопрацювання проект цього документа був розглянутий членами Комісії з психіатрії ILAE, Виконавчого комітету ILAE, Комітету рекомендацій і Комітету з публікацій, а також розміщений на веб-сайті ILAE для зовнішнього рецензування цільовими користувачами та отримання зворотного зв'язку, який потім був включений до цього остаточного звіту.

## 5 РЕЗУЛЬТАТИ

### 5.1 Системний огляд досліджень з лікування депресії при епілепсії.

Блок-схема PRISMA наведена на Рисунку 2, а контрольний список PRISMA в Таблиці S1. - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.17140> Якісне резюме результатів остаточного набору досліджень, включених до систематичного огляду, наведено в Таблиці 1 разом з рівнем доказовості кожного дослідження. Узагальнення високого рівня представлено в Таблиці 2.

Що стосується фармакологічного лікування, то було проведено 11 досліджень, в яких оцінювали загалом 788 учасників, які отримували 10 препаратів. Проведено чотири відкритих дослідження антидепресантів у невеликих, неселективних вибірках людей з різними типами епілепсії. Вони включали сертралін<sup>16,17</sup>, циталопрам<sup>18-20</sup>, і флуоксетин<sup>17</sup> або інші антидепресанти, такі як ребоксетин<sup>20</sup> і міртазапін<sup>20</sup>. Майже половина цих досліджень були неконтрольованими, надаючи докази класу III (55%) або класу IV (45%). Було шість контрольованих досліджень, чотири з яких стосувалися антидепресантів, а два - медикаментів проти нападів. Одне з них було опубліковане понад 30 років тому і порівнювало прийом номіфенсину, амітриптиліну та плацебо у 45 осіб з епілепсією та депресією протягом 12 тижнів.<sup>21</sup> Повідомлялося про частоту відповіді  $\approx 43\%$  для амітриптиліну та  $\approx 79\%$  для номіфенсину, але частота ремісії не була вказана. В іншому дослідженні оцінювався антидепресивний ефект засобу традиційної китайської медицини, *Xylaria nigripes*, порівняно з плацебо в 12-тижневому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 104 осіб.<sup>14</sup> Повідомлялося, що лікування *X. nigripes* асоціювалося зі значним зниженням середніх балів за шкалою оцінки депресії Гамільтона (HAM-D), але не наводилися ні показники відповіді, ні показники ремісії. Два дослідження були опубліковані в китайських журналах. Одне з них порівнювало прийом пароксетину з доксеміном у 67 осіб, які страждали на епілепсію та депресію<sup>22</sup>, а інше - контрольоване дослідження венлафаксину в порівнянні з відсутністю лікування у 64 осіб<sup>15</sup>. Повідомлялося, що частота відповіді на пароксетин становила 82%, а на доксемін - 71% через 8 тижнів<sup>22</sup>, тоді як в іншому дослідженні повідомлялося, що частота відповіді на венлафаксин становила 69% через 8 тижнів<sup>15</sup>. В жодному з досліджень не було даних про частоту ремісії.

Окрім цих РКД, загалом дослідження медикаментозного лікування, схоже, свідчать про те, що антидепресанти добре переносяться особами з епілепсією без значного загострення нападів. Однак, показники відповіді надзвичайно гетерогенні і коливаються від 36%<sup>19</sup> до 86%.<sup>17</sup> Така висока варіабельність, ймовірно, пов'язана з гетерогенністю учасників (від нещодавно діагностованої епілепсії до епілепсії, резистентної до лікарських препаратів) і можливою роллю фар-



макокінетичних взаємодій, особливо ефекту ензимних ASM на фармакокінетику антидепресантів.<sup>23</sup> Тим не менш, усі дослідження були узгоджені у звітах про покращення депресії, що супроводжувалося відсутністю повідомлень про погіршення стану щодо епілептичних нападів (Таблиці 1 і 2).

В двох дослідженнях порівнювалося медикаментозне лікування з когнітивно-поведінковою терапією (КПТ), причому одне з них являло собою велике РКД зі 140 учасниками, що відноситься до класу I доказовості<sup>24</sup>. Це дослідження повідомило про рівень ремісії 60% для КПТ і 53% для сертраліну, що свідчить про подібну ефективність КПТ і антидепресантів у пацієнтів з великим депресивним епізодом (встановленим за допомогою Стислого Міжнародного психоневрологічного опитувальника (MINI)) та епілепсією. Ще чотири дослідження оцінювали ефективність КПТ, у тому числі три РКД, одне з яких було спрямоване на дорослих віком >60 років<sup>25</sup>, а в іншому застосовували когнітивно-поведінкову терапію, засновану на усвідомленні (КПТ)<sup>26</sup>. Одне з цих досліджень повідомило про

62% ремісії при застосуванні КПТ,<sup>27</sup> тоді як два дослідження не виявили жодних ефектів, хоча в дослідженні за участю дорослих віком >60 років повідомлялося про зниження частоти нападів<sup>25</sup>. Інтервенція КПТ продемонструвала більш значний ефект при депресивних епізодах порівняно з традиційним медикаментозним лікуванням<sup>26</sup>.

З решти досліджень, присвячених психологічному лікуванню, систематичний огляд визначив вісім досліджень, в яких оцінювали 650 учасників у різних інтервенціях, включаючи самоконтроль (n = 3), поведінкову активацію (n = 2), сімейну терапію (n = 1) та психоосвіту (n = 2). Сім з цих досліджень були РКД, а в одному використовувався підхід рандомізованого лікування, що забезпечує докази класу II або III. П'ять досліджень (62,5%) повідомили про ефект лікування, в основному щодо самоконтролю, поведінкової активації та психоосвітніх втручань, тоді як решта три не виявили жодного впливу на депресивні симптоми. З п'яти досліджень, що вивчали вплив на епілептичні напади, в жодному з них не було зафіксовано погіршення нападів (табл. 1 і 2).

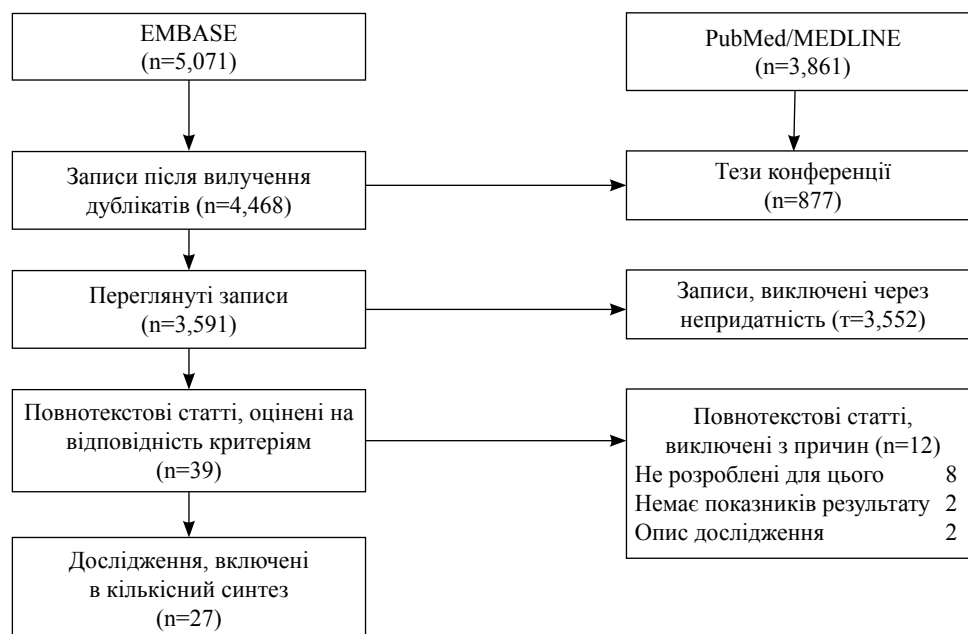


Рисунок 2. Блок-схема PRISMA лікування депресії у дорослих пацієнтів з депресією.

## 5.2. Систематичне оцінювання наявних програм лікування депресії

Блок-схема пошуку рекомендацій наведена на рисунку S1. Перелік рекомендацій, включених до якісного синтезу, наведено в таблиці S2. (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.17140>) Оцінки за шкалою AGREE (Оцінка досліджень та оцінювання рекомендацій) II, включених до якісного синтезу, показані на рисунку 3. Рекомендації Всесвітньої федерації товариств біологічної психіатрії (WFSBP) з біологічного лікування уніполярних депресивних розладів (гострі та тривале лікування)<sup>28</sup> та рекомендація Шотландської міжуніверситетської мережі з розробки клінічних рекомендацій (SIGN) 114 з немедикаментозного лікування депресії посіли перше місце і були визначені як відправна точка для процесу адаптації. Однак, SIGN114 була відкликана SIGN у лютому 2020 року як застаріла і з цієї причини була виключена з подальшого етапу адаптації. З цієї причини цей документ містить лише настанови щодо біологічного лікування депресії.

Рекомендації WFSBP 2013 року є оновленою версією попередніх рекомендацій, опублікованих у 2002 та 2007 роках. Основною перевагою цих настанов є те, що, окрім систематичного пошуку в базі даних MEDLINE, дані, використані для розробки настанов, були отримані з різних джерел, включаючи вже існуючі настанови, такі як Група з розробки настанов з депресії Агентства США з політики та досліджень у сфері охорони здоров'я, Практичні рекомендації Американської психіатричної асоціації, Британської асоціації психофармакології, Канадської психіатричної асоціації, Німецької асоціації психіатрії, Національного інституту охорони здоров'я та клінічної майстерності, Американського коледжу терапевтів, а також групи з розробки рекомендацій з депресії при Королівській колегії психіатрів Австралії та Нової Зеландії. Рекомендації були розроблені та модифіковані відповідно до коментарів та відгуків, наданих членами групи. Консенсус був досягнутий під час першого раунду, і лише одна рекомендація була відхилена (депривація сну, описана в розділі 7.9).

Таблиця 1 Систематичний огляд досліджень лікування депресії у дорослих пацієнтів з епілепсією

Препарати	Посилання	Вид	Втручання	Тривалість	К-ть пацієнтів	Критерій ефестивності	Критерій при депресії	Пов'язані нападів	Клас доказів
	Robertson & Trimble 1985 21	РКД (фіксована доза)	Номіфензин, 25 мг; аміпритилін, 25 мг; плацебо	12 тижнів	42	шкала Гамільтона для оцінки депресії	Частота відповіді: номіфензин 84%; аміпритилін 46%, Частота відповіді: 65%	Ні	III
	Novotka 2000 18	Відкрите проспективне (адаптована доза)	Циталопрам	8 тижнів	43	шкала Гамільтона для оцінки депресії		Ні	IV
	Kuhn et al 2003 20	Відкрите Ретроспективне (адаптована доза)	Міртазапін; Циталопрам; Ребоксетин	20-30 тижнів	75	шкала Гамільтона для оцінки депресії	Частота відповіді: міртазапін - 51,9%; ребоксетин - 53,3%; циталопрам - 36,4% (відмінності між групами незначущі) Частота ремісії: міртазапін - 14,8%; циталопрам - 21,2%; ребоксетин - 20% (відмінності між групами незначні)	Ні	IV
	Peng et al 2015 14	РКД (фіксована доза)	Хулагія пігірес у порівнянні з плацебо	12 тижнів	104	шкала Гамільтона для оцінки депресії	Частота відповіді: Хулагія пігірес 51,3% Плацебо 35,7%	Ні	III
	Specchio et al 2004 19	Відкрите проспективне (адаптована доза)	Циталопрам	16 тижнів	45	Шкала Монтомери - Осберг для оцінки депресії ZDRS	Частота відповіді: 86%	Ні	IV
	Etinger 2007 57	РКД (фіксована доза)	Ламотриджин у порівнянні з плацебо	12 тижнів	70	Шкала депресії А.Бека-II Лише рецептурні лікарські засоби Шкала оцінки депресії у дітей	Покращення за шкалою А.Бека-II: ламотриджин, 8,9; плацебо, 1,7 Покращення тільки рецептурними препаратами: ламотриджин, 32,0 плацебо, 6,5 Покращення за шкалою оцінки депресії у дітей: незначне	Ні	III
	Mazza 2007 58	РКД (фіксована доза)	Окскарбазепін (ОКС) у порівнянні з іншими ПЕП	3 тижні	80	шкала Гамільтона для оцінки депресії Шкала оцінки депресії у дітей Шкала депресії А.Бека	За шкалою Гамільтона: Окскарбазепін: від 26,9 до 17,9 Контрольні: Від 24,2 до 22,1 (p=02) За шкалою оцінки депресії А. Бека та Гамільтона: незначні	Ні	III
	Fakhoury 2008 59	Відкрите проспективне	Чотири етапи: - Збільшення дози ламотриджину -Ламотриджин підтримує або допоміжна фаза Супутній протиепілептичні препарати -Ламотриджин монотерапія	36 тижнів	40	Шкала депресії А.Бека ЦЕД Шкала за Депресивним опитувальником при епілепсії Неврологічної розлади Лише рецептурні препарати	Додаткова фаза (початковий та кінцевий рівні) Шкала покращення ЦЕД: 10,7 Шкала покращення ДОПЕНР: 27,1 Фаза монотерапії (початковий та кінцевий рівні): Покращення за шкалою Бека: 10,5 За шкалою ЦЕД: 13,4 За шкалою ДОПЕНР: 3,9 За шкалою ЛРП: 41,6	Не вказано	IV

	Fakhoury 200760	Відкрите проспективне (адаптована доза)	Додаткове лікування з ламотриджином Перехід до монотерапії ламотриджином	55 тижнів (19 тижнів додаткового лікування та 36 тижнів подальшого переходу до монотерапії)	158	Стислий міжнародний нейропсихіатричний опитувальник ЦЕД Шкала депресії А.Бека Шкала оцінки депресії у дітей Ліше рецептурні препарати	Загальний бал настрою (враховуючи всі шкали) наприкінці додаткової фази знизився на $27 \pm 35,5$ , а наприкінці фази монотерапії знизився на $35 \pm 37,5$	Ні	IV
	Li 200522	РКД (адаптована доза)	Пароксетин (20 мг – 40 мг/день) в порівнянні з доксемпіном (середня доза 100 мг/день)	8 тижнів	67	шкала Гамільтона для оцінки депресії	Коефіцієнт респондентів: Пароксетин: 82% Доксемпін, 71%	Не вказано	III
	Zhu 200415	РКД (адаптована доза)	Венлафаксн (25 мг – 75 мг/день) в порівнянні з відсутністю лікування	8 тижнів	64	шкала Гамільтона для оцінки депресії	Коефіцієнт респондентів: Венлафаксн, 69% Відеутність лікування, 19%	Не вказано	III
Препарати і КПП	Oguela-Rojas 201561	Відкрите (адаптована доза)	СІЗС та КПП	12 тижнів	15	Стислий міжнародний нейропсихіатричний опитувальник Шкала депресії А.Бека	Відсоток хворих, які виходять після терапії, лікування в повну клінічну ремісію: СМНО 87% Шкала Бека: 57%	Ні	IV
	Gilliam 201924	РКД (адаптована доза)	Сертралін та КПП	12 тижнів	140	Стислий міжнародний нейропсихіатричний опитувальник Шкала депресії А.Бека	Відсоток хворих, які виходять після терапії, лікування в повну клінічну ремісію: Сертралін, 53% КПТ 60%, Шкала Бека Сертралін: від 24,2 до 12,3 КПТ: від 26,9 до 12,8	Ні	I
Психологічні втручання	Sajatovic et al. 201662	РКД	TIME (цільова самопоміч) та Звичайне лікування (ЗЛ)	16 тижнів	44	Стислий міжнародний нейропсихіатричний опитувальник Шкала Монтомери - Осберг для оцінки депресії	Відсоток хворих, які виходять після терапії, лікування в повну клінічну ремісію не вказаний Зниження за шкалою Монтомери – Осберг в інтервенційній групі з розміром ефекту 0,70	Ні	III
	Stechanowski 201063	РКД	PEARLS (рішення проблем, активізація поведінки та психіатрична консультація) та ЗЛ	12 тижнів	40 на групу	Опитувальник для оцінки злов'язності пацієнта $9 \geq 10$ Опитувальник клінічних симптомів Хопкінса - 20	ОКСХ -20 Ефект лікування: PEARLS -0,56 ЗЛ -0,11	Ні	III
	Chaytor 201164	РКД	PEARLS (рішення проблем, активізація поведінки та психіатрична консультація) та ЗЛ	18 місяців	58	ТКІД Опитувальник для оцінки злов'язності пацієнта Опитувальник клінічних симптомів Хопкінса - 20	Зниження за ОКСХ -20: PEARLS 17,8% ЗЛ 1%	Ні	III
	Crail Melendez 201227	Відкрите	КПП	16 тижнів	23	Стислий міжнародний нейропсихіатричний опитувальник	Відсоток хворих, які виходять після терапії, лікування в повну клінічну ремісію: 62%	Ні	IV
	McLaughlin 201125	РКД	КПП	6 тижнів	37 (>60 років)	СМДО (Структурований міжнародний діагностичний опитувальник)	Немає значного ефекту	Зменшення частоти судомних нападів	III
	Thompson 201526	Перехресне РКД	Онована на усвідомленні когнітивна терапія (ОУКТ) та ЗЛ	ОУКТ=10 тижнів ЗЛ=20 тижнів	128	Опитувальник для оцінки злов'язності пацієнта Шкала депресії А.Бека Шкала за Депресивним опитувальником при епілепсії	Депресивна фаза: ОУКТ 0% ЗЛ 10,7%	Ні	III

	Etemadifar 201865	Рандомізоване дослідження	Сімейно-центричні програми реалізації та ЗЛ	4 тижні (втручання) 100 2 місяці (пост-втручання)	100	Опитувальник DASS	Без відмінностей	Не зазначається	III
	Fraser 201566	РКД	Програма активного залучення пацієнтів до самоконтролю (PACES) (втручання самоконтролю) та ЗЛ	8 тижнів (втручання) 83 6 місяців (пост-втручання)	83	Опитувальник для оцінки здоров'я пацієнта <sup>9</sup> ГТР9 (генералізований тривожний розлад)	Ефект лікування за Опитувальником для оцінки здоров'я пацієнта <sup>9</sup> -1,72 (p=002)	Не зазначається	II
	Gandy 201467	РКД	КПТ та WLC	9 тижнів (втручання) 3 місяці (подальше)	59	Шкала за Депресивним опитувальником при епілепсії <sup>15</sup> Домени депресії Госпітальної шкали тривоги та депресії	Оцінки за шкалою депресивного опитувальника та доменів депресії ГШГД – без значної різниці	Не зазначається	III
	N o v a 201968	РКД	Негайне втручання самопомочі (НС) та відтерміноване (ВС)	1 місяць	71	Шкала за Депресивним опитувальником при епілепсії	Оцінки за шкалою депресивного опитувальника Без значних відмінностей	Ні	III
	Meuser 201971	РКД	еКПТ та ЗЛ	9 місяців	100 на групу	Депресивний опитувальник пацієнта при епілепсії Опитувальник для оцінки здоров'я пацієнта <sup>9</sup>	Значний показник зниження за ДОПЕ та ОЦЗП	Не зазначається	III
	Olley 200169	РКД	Психоосвіта та контроль списку черги	2 дні (втручання) 2 місяці (подальше)	30	Шкала депресії А.Бека	Показник за Шкалою депресії А.Бека: Інтервенційна група: 15,00 -1,47 Контроль списку черги – 15,10 – 10,0 (p<0.1)	Не зазначається	III
	Zheng 201970	РКД	Психоосвіта та ЗЛ	12 місяців	184	Шкала депресії А.Бека	Пацієнти з депресією Інтервенційна група: 21,7%-10,9% Група ЗЛ: 17,4% - 13,0%		
Інші	Vaxendale 201349	РКД	Терапія яскравим світлом та плацебо (низької інтенсивності)	12 тижнів	101	Домени депресії Госпітальної шкали тривоги та депресії - субшкала	Показник Доменів депресії Госпітальної шкали тривоги та депресії – субшкала Без значної різниці (суб'єкти, що вибули 42,6%)	Ні	IV

Скорочення: BDI, опитувальник депресії Бека;

КПТ, когнітивно-поведінкова терапія; CDRS, Корнельська шкала оцінки дистимії; CES-D, шкала депресії Центру епідеміологічних досліджень;

CIDI, комплексне міжнародне діагностичне інтерв'ю; DASS, шкала депресії-тривоги-стресу;

GAD-7, генералізований тривожний розлад 7; HADS-D, госпітальна шкала тривоги-депресії - депресивна субшкала;

HAMD, шкала оцінки депресії Гамільтона; MADRS - шкала оцінки депресії Монгомери-Асберга;

MINI - Mini-міжнародний нейропсихіатричний опитувальник; NDDIE - опитувальник депресії при неврологічних розладах при епілепсії;

PHQ-9 - опитувальник здоров'я пацієнта 9; ROMS - шкала профілю афективних станів;

РКД - рандомізоване контрольоване дослідження; SCID - структуроване клінічне інтерв'ю для ДСР;

TAU - лікування, як зазвичай; WLC - контрольний перелік очікування.



## 6. КЛАСИФІКАЦІЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ

У настановах WFSBP клінічні докази базувалися на шести категоріях, а рекомендації були визначені за п'ятьма ступенями згідно з Bandelow et al.<sup>29</sup> (Таблиця S3 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.17140>). За відсутності інформативних зовнішніх доказів для відповіді на клінічне питання, рекомендації WFSBP приймалися як «клінічний консенсус» (CONS).

Докази, отримані в дослідженнях з епілепсії, були класифіковані солідарно відповідно до Американської академії неврології (AAN)<sup>13</sup>. Матриці рекомендацій були розроблені членами робочої групи ILAE на зустрічі в Балтіморі в 2019 році і в подальших віртуальних дискусіях. За відсутності зовнішніх достовірних даних рекомендації були класифіковані як «U» (Невідомо). Якщо початкова рекомендація WFSBP ґрунтувалася на консенсусі, це питання знову обговорювалося, і в разі досягнення згоди рекомендація визначалася як «U CONS» (суперечлива).

## 7. РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ ЛЮДЕЙ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА ЕПІЛЕПСІЮ

### 7.1 Терапія першого ряду

При депресивних епізодах легкого ступеня психологічні втручання є альтернативою антидепресантам. У разі застосування медикаментозного лікування (бажання/вподобання пацієнта, позитивний досвід пацієнта щодо відповіді на медикаментозне лікування в минулому, помірні або важкі епізоди в минулому або якщо початкове немедикаментозне лікування було невдалим або недоступним), СИЗС є препаратами першого вибору.

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЇ: WFSBP = 1; ILAE = B.

Таблиця 2 Підбиття загальних підсумків дослідження лікування депресії в дорослих з епілепсією.

	Дослідження (n)	План	Учасники (к-ть)	Ефект лікування	Судомний ефект	Клас доказу
Медикаментозне лікування	11	6 РКД 5 Відкрите	788	Діап. ЧВ 36% - 86%	8/8 нуль 3 пропустили	6 III 5 IV
Медикаменти та КПТ	2	1 РКД 1 відкрите	155	КПТ=медикаменти Мед-ти>КПТ	2/2 нуль	1 I 1 IV
КПТ	5	4 РКД 1 Відкрите	347	Відсоток хворих, які виходять після терапії, лікування в повну клінічну ремісію 62% Заснована на усвідомленості когнітивна терапія/ еСВТ>ЗЛ 2 без ефекту	2/4 нуль  ¼ зниження 2 пропустили	4 III  1 IV
Інші психологічні втручання	8	7 РКД 1 Рандомізоване	650	6 Так 2 Ні	5/5 нуль 3 пропустили	1 II 7 III

Скорочення: КПТ - когнітивно-поведінкова терапія; ЕКПТ - з використанням електронних засобів; УКПТ - когнітивна терапія з використанням усвідомлення; РКД - рандомізоване контрольоване дослідження; Ч -, *частота відповіді*; *НВВ* звичайне лікування.

<sup>4</sup>До цієї категорії належать різні втручання, такі як самоконтроль (3), поведінкова активація (2), усвідомленість (1), сімейна терапія (1) та психоосвіта (2).

<sup>5</sup>Дані отримані з семи досліджень, які повідомляють про частоту відповідей, включно з ЧВВ для більше ніж 1 препарату. В одному дослідженні плацебо становило 36%, а в іншому - 19% у групі «без лікування». Чотири дослідження дали результати про зміни, пов'язані з медикаментозним лікуванням, у балах за опитувальником.)

При депресивних епізодах помірного та важкого ступеня селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) залишаються основними препаратами першого вибору.

У пацієнтів з депресією без епілепсії дані широкомасштабного, реального дослідження «Послідовні альтернативи лікування для полегшення депресії» (STAR\*D), спонсорованого Національним інститутом психічного здоров'я (NIMH), показали рівень відповіді 47%, а рівень ремісії (визначений за загальним балом за шкалою HDRS <7) - 27,5% після 14 тижнів лікування<sup>30</sup>. Дослідження за участю людей з епілепсією показали загальний рівень відповіді до 97%<sup>17</sup> та рівень ремісії до 53%<sup>24</sup>. У всіх дослідженнях, опублікованих щодо епілепсії (див. Таблицю 1), неможливо диференціювати результати лікування відповідно до важкості депре-

сивних симптомів на початковому етапі. Всі дослідження включали пацієнтів з вираженістю симптомів від легкої до важкої з середнім балом в помірному діапазоні. Проте, всі дослідження є узгодженими, без суперечливих результатів щодо ефективності СИЗС у лікуванні депресії у хворих з епілепсією.

Слід визнати, що в психіатричній літературі існують значні дискусії щодо лікування легкої депресії у дорослих. Мета-аналіз на рівні пацієнтів показав, що величина користі від антидепресантів порівняно з плацебо зростає зі збільшенням тяжкості симптомів депресії і може бути мінімальною або взагалі відсутньою в пацієнтів з легкими або помірними симптомами депресії<sup>31</sup>.

Даних про застосування \*\*\*ASM для лікування депресії у дорослих з епілепсією майже не існує: лише одне відкрите дослідження та одне РКД з ламотриджином та окскарбазепіном, відповідно, надають низький рівень доказовості.

Психологічні втручання слід розглядати як початковий метод лікування для пацієнтів з легкою депресією. Крім того, психологічне лікування рекомендується в поєднанні з антидепресантами пацієнтам з помірною та тяжкою депресією, а також пацієнтам, які лише частково реагують на антидепресанти або мають проблеми з прихильністю до антидепресантів. При прийнятті рішення про початок лікування антидепресантами або психологічного лікування слід враховувати перевагу пацієнта, а також їх доступність.

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ: WFSBP = 3; ILAE = C.

Когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) на сьогоднішній день є психологічним втручанням з найкращими доказами у людей з епілепсією та легкими чи помірними депресивними симптомами (табл. 1). Це перше дослідження з психологічного втручання при епілепсії<sup>32</sup>. Докази щодо інших методів лікування є більш неоднозначними, що частково, ймовірно, відображає невелику кількість досліджень, які вивчали кожний конкретний метод лікування. Це підкреслює необхідність активізації клінічних досліджень у цій галузі, а також проведення

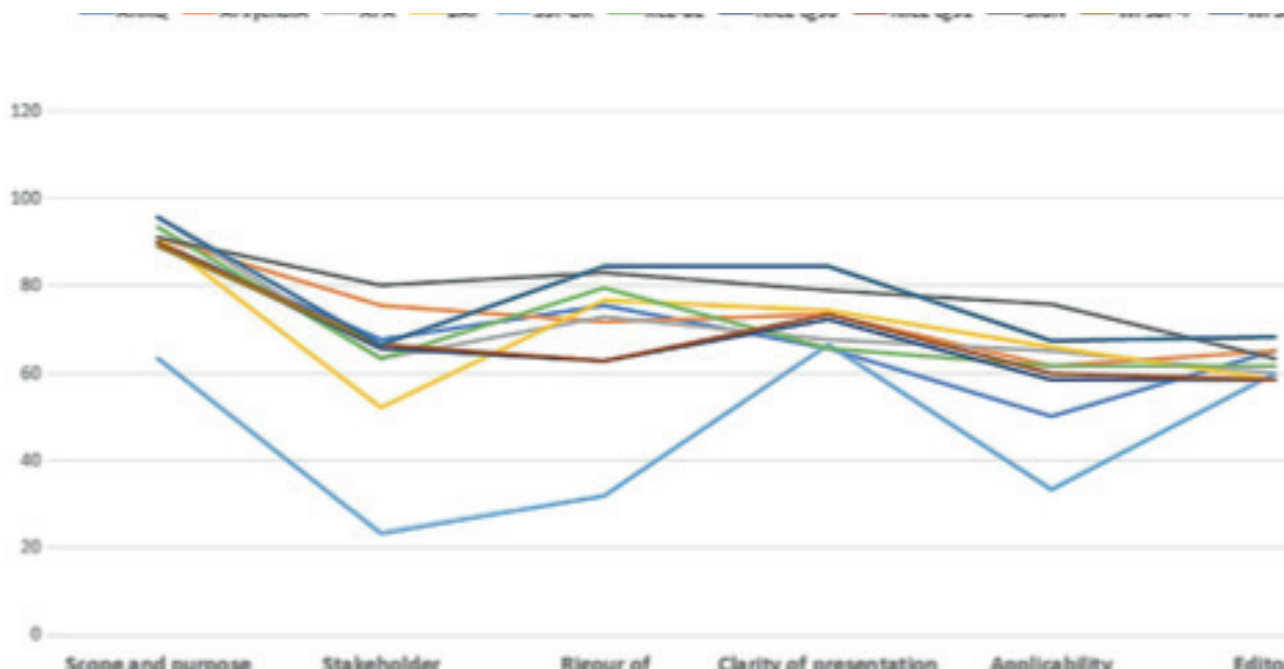
ретельно спланованих досліджень, які б вивчали ефективність самоконтролю, поведінкову активацію та психоосвітні втручання, які обіцяють дати найкращі результати.

В одному дослідженні порівнювали антидепресивну ефективність сертраліну та КПТ при великих депресивних епізодах у 140 пацієнтів з епілепсією і продемонстрували рівень ремісії 53% і 60% відповідно, що майже вдвічі перевищує рівень ремісії при великих депресивних епізодах у загальній популяції.

## 7.2 Особливі запобіжні заходи.

Потенційні ризики повинні бути ретельно збалансовані з перевагами лікування антидепресантами. На початку лікування антидепресантами рекомендується враховувати анамнез пацієнта, включаючи фактори ризику суїцидальної поведінки, а також має бути ретельне спостереження за пацієнтом протягом перших тижнів лікування.

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ: WFSBP = CONS; ILAE = U CONS.



**РИСУНОК 3.** Бали AGREE II за визначеними настановами. ANRQ, Агенція з досліджень та якості охорони здоров'я; APA+, Американська асоціація психіатрії; APsycholA, Американська психологічна асоціація; VAP, Британська асоціація психофармакології; KCE-B E, Бельгійський центр медичних знань; NICE, Національний інститут клінічної досконалості; SIGN, Шотландська міжвузівська ініціатива; SST-D K, Управління охорони здоров'я Данії; WFSBP, Всесвітня федерація товариств біологічної психіатрії.

Якщо пацієнт має суїцидальні думки або наміри, його слід направити до психіатра для термінового обстеження. Необхідне ретельне спостереження та спеціалізоване лікування, а також може розглядатися питання про госпіталізацію до психіатричної лікарні. Може знадобитися госпіталізація без згоди пацієнта. Слід негайно розпочати інтенсивну терапію, яка повинна включати інтенсивну фармакотерапію та психологічне лікування, спрямоване на біологічні, психологічні та психосоціальні фактори.

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ: WFSBP = CONS; ILAE = U CONS.

Для пацієнтів з тяжкою депресією слід враховувати ризик передозування при призначенні антидепресантів.

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ: WFSBP = CONS; ILAE = U CONS.

Встановлено, що самогубства частіше трапляються у людей з епілепсією порівняно із загальною популяцією<sup>33</sup>. Це ще більш актуально в контексті депресії. Оцінка ризику та протоколи профілактики самогубств для людей з епілепсією є нагальною потребою.

Пацієнтів з психотичною депресією завжди слід скеровувати до психіатра для термінового обстеження, а на початку лікування рекомендується комбінація антидепресанта з антипсихотичним препаратом.

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ: WFSBP = 3; ILAE = U CONS.

Усі фермент-індукуючі ASM знижують рівні антипсихотичних препаратів, але ця взаємодія особливо очевидна з кветіапіном. Комбіноване лікування з карбамазепіном призводить до невизначуваних рівнів навіть у дозі 700 мг<sup>23</sup>. Немає жодних доказів того, що антипсихотики впливають на рівень ASM у крові.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) не пов'язані з погіршенням ситуації з нападами у пацієнтів з епілепсією.

РЕКОМЕНДАЦІЙНИЙ РІВЕНЬ: ILAE = C.

Аналіз частоти нападів у дослідженнях II-III фази психотропних препаратів, схвалених Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США в період з 1985 по 2004 рр. за участю понад 75 000 осіб, показав, що частота нападів під час лікування СІЗЗС не відрізнялася від такої при застосуванні плацебо. Для трициклічних препаратів високі дози кломіпраміну (>150 мг) показали стандартизоване співвідношення частоти (ССЧ) 4 (95% ДІ 2,6-6,0)<sup>34</sup>. Бупропіон у формі негайного вивільнення також показав дещо підвищену частоту з ССЧ 1,58 (95% ДІ 1,03-2,32)<sup>34</sup>. Однак частота нападів при застосуванні препаратів пролонгованої дії була подібною до частоти при застосуванні СІЗЗС і становила близько 0,1% при дозах до 300 мг на добу<sup>35</sup>. Ці дані отримані з досліджень у осіб без епілепсії; однак дослідження у людей з епілепсією, визначені в цьому систематичному огляді, узгоджуються між собою, без суперечливих результатів щодо відсутності погіршення контролю над нападами при застосуванні СІЗЗС (табл. 1 і 2).

### 7.3 Відсутність адекватної відповіді на антидепресанти першої лінії терапії .

У разі недостатньої відповіді на лікування антидепресантами рекомендується в першу чергу оцінити дотримання поточної схеми лікування.

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ: WFSBP = CONS; ILAE = U CONS.

У пацієнтів, які частково або повністю не реагують на терапію першої лінії, доцільним є перехід з СІЗЗС на венлафаксин.

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ: WFSBP = 3; ILAE = C.

Якщо антидепресанти, які є інгібіторами ізоферментів цитохрому Р450 (СYP), комбінують з іншими лікарськими засобами, що метаболізуються тими ж ізоферментами СYP, слід враховувати взаємодію та коригувати дози відповідно до клінічної відповіді.

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ: WFSBP = CONS; ILAE = U CONS.

Антидепресанти мають складний метаболізм, що потенційно може призвести до деяких фармакологічних взаємодій<sup>36</sup>. Коригування дози для трициклічних антидепресантів (ТЦА) у рутинній клінічній практиці не потрібне через низку фармакокінетичних причин<sup>23</sup>. Усі фермент-індукуючі ASM знижують рівні СІЗЗС приблизно на чверть. Однак немає доказів того, що ці зміни є клінічно значущими, і коригування дози в рутинній клінічній практиці переважно не потрібне<sup>23</sup>. І навпаки, флуоксетин, флувоксамін і, меншою мірою, сертралін є інгібіторами СYP2С9 і можуть потенційно підвищувати рівні фенітоїну і, меншою мірою, вальпроату<sup>23,36</sup>. Фермент-індукуючі препарати для лікування епілепсії, такі як карбамазепін, знижують рівень бупропіону в крові на 90%, що робить цю взаємодію клінічно значущою<sup>36</sup>.

### 7.4 Тривалість лікування антидепресантами.

Лікування антидепресантами слід продовжувати щонайменше впродовж 6 місяців після настання ремісії першого депресивного епізоду. Лікування антидепресантами слід продовжити понад 9 місяців у пацієнтів з тривалими попередніми епізодами в анамнезі і продовжувати довше у випадках залишкової симптоматики аж до повного зникнення всіх симптомів, а також у пацієнтів з тяжкою депресією.

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ: WFSBP = CONS; ILAE = U CONS.

Рекомендується продовжувати приймати той самий антидепресант, який був успішно використаний для досягнення відповіді/ремісії в гострій фазі терапії, у тій самій дозі під час фази продовження/утримання. Якщо під час продовження терапії не виникає рецидивів, рекомендується поступова відміна антидепресантів, як у випадку перших епізодів. Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом під час відміни препарату, щоб забезпечити стабільність ремісії. Якщо відміна призводить до повернення симптомів, слід відновити прийом препарату в попередній ефективній дозі принаймні ще на понад 6 місяців, перш ніж знову намагатися відмінити препарат.

РЕКОМЕНДАЦІЙНИЙ РІВЕНЬ: WFSBP = CONS; ILAE = U CONS

Рекомендується поступове зниження і припинення впродовж 1–4 тижнів, а не різке припинення, оскільки це може спричинити симптоми відміни.

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ: WFSBP = 2; ILAE = U CONS

Досліджень щодо тривалості лікування епілепсії та режиму припинення лікування не проводилося. Однак наразі немає підстав виправдовувати більшу або меншу тривалість лікування депресії у людей з епілепсією порівняно з тими, хто не страждає на неї.

## 7.5 Стратегії аугментації (підсилення) монотерапії.

Комбінація СИЗС з інгібітором пресинаптичних авторецепторів, таким як міртазапін, може бути розглянута, коли монотерапія є неефективною. Комбінація венлафаксину з міртазапіном може супроводжуватися посиленням побічних ефектів.

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ: WFSBP = 2; ILAE = U CONS

Встановлено, що близько двох третин пацієнтів з депресією не досягають повної ремісії при лікуванні препаратами першої лінії. Сучасні дані показують, що до 50% пацієнтів з епілепсією не досягають повної ремісії депресії. З цієї причини часто потрібні стратегії доповнення. Їх повинні застосовувати психіатри, нейропсихіатри або фахівці з психічного здоров'я, які знайомі з такими терапевтичними стратегіями.

Комбінація селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) та міртазапіну добре зарекомендувала себе у пацієнтів з депресією без епілепсії. Дані з популярних хворих на епілепсію свідчать, що обидва препарати є ефективними і добре переносяться в монотерапії.

Додавання літію до поточного лікування антидепресантами рекомендується у разі неефективності монотерапії. Збільшення дози літію слід призначати впродовж 2-4 тижнів, щоб можна було оцінити реакцію пацієнта. Рекомендовані цільові рівні літію в сироватці крові становлять 0,6-0,8 ммоль/л. У разі позитивної реакції прийом препаратів літію слід продовжувати щонайменше впродовж 12 місяців. У пацієнтів з епілепсією після невдачі монотерапії літію необхідно розглянути як доповнення до монотерапії, але його слід застосовувати з обережністю, враховуючи профіль переносимості, і призначати тільки психіатрам. Слід враховувати взаємодію з медикаментами проти нападів.

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ: WFSBP = 2; ILAE = U CONS.

Застосування літію при лікуванні епілепсії розглядається рідко. Літій асоціюється з підвищеним ризиком токсичності для щитовидної залози, особливо в комбінації з карбамазепіном<sup>37</sup>. Проте, літій може запобігати або маскувати гіпонатріємію, пов'язану з карбамазепіном або окскарбазепіном<sup>38</sup>. Комбінація літію з вальпроатом асоціюється з підвищеним ризиком тремору, седативного ефекту та збільшення маси тіла, тоді як призначення разом з топірамаатом може знизити кліренс літію, що потенційно може призвести до появи токсичних концентрацій<sup>39</sup>. Стосовно решти медикаментів проти нападів, то докази виникнення значних проблем відсутні. Що стосується проконвульсивного ефекту, то судоми, схоже, виникають у контексті токсичних рівнів літію (вище 3 ммоль/л)<sup>40</sup>. Більшість центрів вважають терапевтичним рівень між 0,4 і 0,8 ммоль/л для профілактичного лікування афективних епізодів і між 0,6 і 1,0 ммоль/л для гострого лікування манії<sup>41</sup>. Симптоми токсичності починаються при рівнях вище 1,5 ммоль/л, але бажано завжди підтримувати концентрацію літію на рівні нижче 1,0 ммоль/л.

Аугментація дії антидепресантів кветіапіном або арипіпразолом є альтернативою літію і рекомендується у разі його неефективності. Потенційно небажані ефекти включають седативний ефект (кветіапін), збільшення маси тіла (кветіапін і меншою мірою арипіпразол) та акатизію (арипіпразол).

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ: WFSBP = 2; ILAE = U CONS

Додаткова седация антипсихотиками, схоже, має відношення до багатьох ASM, тоді як додаткове збільшення ваги особливо помітне для оланзапіну в комбінації з вальпроатом, прегабаліном, габапентином і карбамазепіном<sup>42,43</sup>.

Щодо ризику виникнення судом при застосуванні антипсихотичних препаратів, дані пацієнтів з первинним психотичним розладом показують, що оланзапін і кветіапін пов'язані з деяким його підвищенням, тоді як всі інші антипсихотичні препарати, такі як рисперидон, не виявляють різниці з плацебо<sup>34</sup>. Велике дослідження на рівні громади, в якому порівнювалися антипсихотики першого і другого покоління, показало, що сполуки першого покоління, такі як хлорпропиксен, тіоридазин і галоперидол, мають менший ризик, ніж препарати другого покоління, такі як рисперидон і арипіпразол.<sup>44</sup>

## 7.6 Інші фармакологічні форми лікування

Звіробій (звіробій звичайний) може бути альтернативним варіантом для пацієнтів з легкою формою депресії, які віддають перевагу «нетрадиційній медицині», але необхідно забезпечити інтенсивне інформування про потенційні побічні ефекти, включаючи рецидиви нападів, а також проводити моніторинг потенційних взаємодій між препаратами.

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ: WFSBP = 2; ILAE = U CONS.

Існують докази того, що у пацієнтів з депресією легкою та помірного ступеня без епілепсії звіробій має порівняну ефективність та безпеку порівняно з СИЗС<sup>45</sup>. Однак, звіробій є потужним індуктором CYP3A4 та P-глікопротеїну (Pgp) і може інгібувати або індукувати інші CYP, залежно від дози, способу та тривалості застосування<sup>46</sup>. Крім того, дані щодо ризику виникнення судом при застосуванні звіробієм не є переконливими<sup>47</sup>. З огляду на все це, цей варіант лікування слід дуже обережно розглядати при епілепсії і застосовувати лише в окремих випадках під ретельним наглядом.

## 7.7 Електросудомна терапія.

Перед початком лікування електросудомною терапією (ЕСТ) необхідно провести ретельне медичне обстеження пацієнта у тісній співпраці з анестезіологом. З обережністю слід підходити до пацієнтів з ознаками підвищеного внутрішньочерепного тиску або цереброваскулярної крихкості, пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, наприклад, нещодавно перенесеним інфарктом міокарда, ішемією міокарда, застійною серцевою недостатністю, серцевими аритміями або кардіостимуляторами, аневризмою черевної порожнини, а також до пацієнтів з вираженим остеопорозом. ЕСТ повинен проводити лише лікар-психіатр, який має досвід застосування цього методу лікування, і, за можливості, слід отримати базову оцінку нейропсихологічного функціонування, щоб забезпечити ретельний моніторинг будь-яких несприятливих когнітивних ефектів.

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ: WFSBP = CONS; ILAE = U CONS.

Протисудомні властивості ЕСТ добре відомі<sup>48</sup>, а серії випадків і звіти про випадки показали, що ЕСТ можна використовувати навіть для лікування епілептичного статусу<sup>49</sup>. З цієї причини використання ЕСТ не є протипоказанням і може застосовуватися в окремих випадках, беручи до уваги, що дані щодо пацієнтів з епілепсією та депресією відсутні.



Однак слід враховувати несприятливі ефекти ЕСТ на когнітивні функції і систематично оцінювати їх за допомогою нейропсихологічного тестування, там де це можливо, особливо вплив на функціонування пам'яті. ЕСТ асоціюється з ретроградною амнезією, яка може поширюватися на місяці або роки, і це, здається, більш виражено при двосторонній, ніж при односторонній ЕСТ<sup>50</sup>. Немає даних про наслідки ЕСТ для функціонування пам'яті у людей з епілепсією.

Показаннями до застосування електросудомної терапії (ЕСТ) як методу лікування першої лінії є важка велика депресія з психотичними симптомами, важка велика депресія з психомоторною загальмованістю, «справжня/ендогенна» велика депресія, резистентна до лікування, відмова від прийому їжі або в інших особливих ситуаціях, коли потрібне швидке полегшення депресії (наприклад, при тяжких суїцидальних намірах) або коли медикаментозне лікування протипоказане (наприклад, при вагітності). ЕСТ як перший метод лікування також може бути показана пацієнтам, які раніше мали позитивну реакцію на ЕСТ, а також пацієнтам, які віддають перевагу ЕСТ з певних причин. ЕСТ повинен проводити тільки психіатр, який має досвід застосування цього методу лікування, а нейропсихологічні прояви (наприклад, на функцію пам'яті) повинні ретельно відстежуватися.

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ: WFSBP = 4; ILAE = U CONS.

## 7.8 Інші види лікування.

Світлотерапія є варіантом лікування сезонного афективного розладу (SAD), якщо її застосування виправдане і може бути забезпечене дотримання протоколу.

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ: WFSBP = 3; ILAE = U CONS

У попередніх класифікаційних системах SAD був окремим підтипом рекурентної великої депресії, яка проявляється сезонно. У DSM-5 це патерн великого депресивного розладу. Для того, щоб відповідати критеріям сезонного розладу, депресія повинна бути присутня тільки в певну пору року (наприклад, восени або взимку), а повна ремісія настає в характерну пору року (наприклад, навесні). Пацієнт повинен продемонструвати щонайменше два епізоди депресивного розладу за попередні 2 роки, причому сезонні епізоди повинні значно переважати над несезонними епізодами. Найкращим пристроєм для світлотерапії є флуоресцентна лампа (яка забезпечує біле флуоресцентне світло з відфільтрованими ультрафіолетовими хвилями), що виробляє інтенсивність світла понад 2500 люкс. Початкова «доза» для світлотерапії становить 10 000 люкс впродовж 30-40 хвилин на день, яку застосовують щоранку тривалістю 2-4 тижні. Альтернативно, світлові бокси, що випромінюють 2500 люкс, вимагають 2 години впливу на день. При епілепсії існує єдине дослідження, яке вказує на потенційний позитивний ефект<sup>51</sup>. Протокол включав 10 000 люкс на відстані 61 см впродовж 20 хвилин, не показавши жодної різниці порівняно з плацебо. Однак рівень відсвіту становив майже 50%. Ефект світлотерапії у людей з епілепсією все ще значною мірою невідомий і її застосування у людей з фоточутливою епілепсією повинно бути ретельно виваженим.

Фізичні вправи можна використовувати як доповнення до медикаментозного лікування для пацієнтів з депресією легкого та помірного ступеня тяжкості.

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ: WFSBP = 3; SIGN2; ILAE = U CONS.

Ризики та переваги структурованих тренувань повинні бути індивідуалізовані залежно від контролю нападів.

Стимуляція блукаючого нерва (VNS) може бути варіантом лікування пацієнтів з депресією, які недостатньо реагують на фармакотерапію, але слід враховувати, що параметри, які використовуються для лікування епілепсії, можуть відрізнятися від тих, що застосовуються для лікування депресії.

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ: WFSBP = 5; ILAE = U CONS

Незважаючи на велику кількість досліджень, що вивчають вплив VNS на симптоми депресії у людей з епілепсією, досліджень, що вивчають ефективність VNS у пацієнтів з епілепсією і діагнозом депресії в якості основного результату, набагато менше. Обстеження 59 пацієнтів з епілепсією та депресією до і через 1 рік після операції VNS показало значне поліпшення депресивних симптомів, виміряних за допомогою шкали оцінки депресії Монтгомері-Асберга і BDI<sup>52</sup>. Дані про оптимальні параметри стимуляції для лікування депресії при епілепсії відсутні<sup>53</sup>. Дані пацієнтів з резистентною до лікування депресією показали негативну кореляцію між загальною кількістю розрядів за день і депресивними симптомами, виміряними за допомогою BDI, що свідчить про більшу ефективність антидепресантів у високих дозах до 2,5 мА<sup>54</sup>. Однак, протоколи лікування епілепсії та депресії не доступні.

Повторна транскраніальна магнітна стимуляція (rTMS) може бути варіантом для пацієнтів з депресією з недостатньою відповіддю на отриману фармакотерапію, але слід враховувати, що параметри, які використовуються для лікування депресії, можуть відрізнятися від тих, які можна безпечно застосовувати для лікування епілепсії.

РІВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦІЙ: WFSBP = 5; ILAE = U CONS

Транскраніальна магнітна стимуляція (rTMS) схвалена FDA для лікування депресії<sup>55</sup>. Лікування зазвичай проводиться на рівні 120% моторного порогу над лівою дорсолатеральною префронтальною корою, який визначається як точка, що знаходиться на 5 см попереду від моторної борозни первинної моторної кори. Використовується частота 10 Гц, а імпульси кластеризуються в 4-секундні серії (10 імпульсів/с × 4с = 40 імпульсів на серію), загалом 3000 імпульсів за сеанс.<sup>53</sup> Однак даних про безпеку та ефективність у людей з епілепсією та депресією бракує.

Транскраніальна стимуляція постійним струмом (tDCS) використовується в лікуванні ряду неврологічних і психічних розладів, причому більше даних є щодо депресії і болю<sup>56,57</sup>. Системний огляд літератури показав, що анодна

стимуляція лівої дорсальної префронтальної кори головного мозку безумовно ефективна в плані полегшення проявів великого депресивного розладу<sup>57</sup>. При епілепсії дані все ще обмежені, але припускають, що катодна tDCS, ймовірно, є безпечною (без збільшення кількості нападів) і ефективною (зменшення кількості нападів)<sup>57</sup>. Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо контрольоване, паралельне, групове дослідження подання впродовж 5 днів фіксованої дози (2 мА, 20 хв) tDCS у 37 пацієнтів з добре контрольованою скроневою епілепсією показало поліпшення депресивних симптомів, виміряних за допомогою BDI, без впливу на продуктивність відстроченої або робочої пам'яті, без збільшення частоти нападів і без впливу на частоту міжкітальних епілептиформних розрядів на ЕЕГ впродовж подальшого 4 тижневого спостереження<sup>58</sup>.

### 7.9 Інші питання.

При депресії, не пов'язаній з епілепсією, депривація сну, також відома як «терапія неспанням» чи «терапія деривацією сну», може використовуватися для немедикаментозного лікування депресивних пацієнтів або починатися одночасно з прийомом антидепресантів з метою прискорення реакції на ліки. Однак, таке лікування протипоказане людям з епілепсією і депресією, оскільки депривація сну є добре відомим тригером нападів і контроль над нападами у схильних до цього людей може бути втрачений.

### КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

ММ отримав гонорар від Eisai (гонорар доповідача), UCSB (гонорар доповідача) та Elsevier (асоційований редактор журналу *Epilepsy & Behavior*). АМК отримав гонорар від Eisai (консультативна рада), Epilepsy Foundation (співредактор *Epilepsy.com*) і NeuroPace (спікер). КК отримав гонорар від Eisai (консультативна рада), Daiichi Sankyo (доповідач), UCSB Japan (доповідач) та Otsuka Pharmaceutical Company (доповідач). ВdT отримав гонорар від Eisai (доповідач), UCSB (доповідач). SJW отримала гонорар від Eisai (гонорар доповідача). MJB, AG, ALT та НН повідомили про відсутність конфлікту інтересів. Жоден з членів робочої групи не був обмежений у своїй ролі через конфлікт інтересів.

### ДОПОМІЖНА ІНФОРМАЦІЯ

Додаткову допоміжну інформацію можна знайти в онлайн-версії статті на сайті видавництва. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/epi.17140>

Як цитувати цю статтю: Mula M, Brodie MJ, de Toffol B, Guekht A, Necimovic H, Kanemoto K та ін. Клінічні практичні рекомендації ILAE щодо лікування депресії у дорослих пацієнтів з епілепсією. *Епілепсія*. 2022;63:316-3 34. <https://doi.org/10.1111/epi.17140>

Marco Mula <https://orcid.org/0000-0002-9415-3395>

Martin J Brodie <https://orcid.org/0000-0003-1781-2892>

Bertrand de Toffol <https://orcid.org/0000-0002-2006-631X>

Andres M Kanner <https://orcid.org/0000-0003-2857-8034>

Sarah J Wilson <https://orcid.org/0000-0002-2678-1576>

### Посилання

- Mula M, Kanner AM, Jette N, Sander JW. Psychiatric comorbidities in people with epilepsy. *Neurol Clin Pract*. 2021;11(2):e112–20. <https://doi.org/10.1212/CPJ.00000000000000874>
- Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;80(6):590–9.
- Maguire MJ, Weston J, Singh J, Marson AG. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD010682.
- Kerr MP, Mensah S, Besag F, de Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(11):2133–8.
- Barry JJ, Ettinger AB, Friel P, Gilliam FG, Harden CL, Hermann B, et al. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy Behav*. 2008;13(Suppl 1):S1–29.
- Kanner AM. Obstacles in the treatment of common psychiatric comorbidities in patients with epilepsy: what is wrong with this picture? *Epilepsy Behav*. 2019;98(Pt B):291–2.
- Sauro KM, Wiebe S, Perucca E, French J, Dunkley C, de Marinis A, et al. Developing clinical practice guidelines for epilepsy: a report from the ILAE epilepsy guidelines working group. *Epilepsia*. 2015;56(12):1859–69.
- Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, Brouwers M, Browman GP, Graham ID, et al. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. *BMJ Qual Saf*. 2011;20(3):228–36.
- Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord*. 2000;58(1):19–36.
- Mula M, Jauch R, Cavanna A, Collimedaglia L, Barbagli D, Gaus V, et al. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49(4):650–6.
- Mula M, Sander JW. Current and emerging drug therapies for the treatment of depression in adults with epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(1):41–5.
- Beck A, Steer R, Brown G. Beck Depression Inventory: Second Edition Manual. The Psychological Corporation; 1996.
- Edlund W, Gronseth G, So Y, Franklin G. Clinical Practice Guideline Process Manual. American Academy Neurology; 2004.
- Peng W-F, Wang X, Hong Z, Zhu G-X, Li B-M, Li Z, et al. The anti-depression effect of *Xylaria nigripes* in patients with epilepsy: a multicenter randomized double-blind study. *Seizure*. 2015;29:26–33.
- Zhu S, Luo L, Gui Y. Short term efficacy of venlafaxine treating the depression in epilepsy patients. *Chin J Rehabil*. 2004;19(2):101.
- Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? *Epilepsy Behav*. 2000;1(2):100–5.
- Thomay-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy Behav*. 2007;10(3):417–25.
- Hovorka J, Herman E, Nemcová I. Treatment of interictal

- depression with citalopram in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2000;1(6):444–7.
19. Specchio LM, Iudice A, Specchio N, La Neve A, Spinelli A, Galli R, et al. Citalopram as treatment of depression in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol.* 2004;27(3):133–6.
  20. Кьhn KU, Quednow BB, Thiel M, Falkai P, Maier W, Elger CE. Antidepressive treatment in patients with temporal lobe epilepsy and major depression: a prospective study with three different antidepressants. *Epilepsy Behav.* 2003;4(6):674–9.
  21. Robertson MM, Trimble MR. The treatment of depression in patients with epilepsy. A double-blind trial. *J Affect Disord.* 1985;9(2):127–36.
  22. Li W, Ma D. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of paroxetine and doxepin in treating epileptic patients with depression. *Chin J Clin Rehabil.* 2005;9(12):674–9.
  23. Mula M. The pharmacological management of psychiatric comorbidities in patients with epilepsy. *Pharmacol Res.* 2016;107:147–53.
  24. Gilliam FG, Black KJ, Carter J, Freedland KE, Sheline YI, Tsai W-Y, et al. A trial of sertraline or cognitive behavior therapy for depression in epilepsy. *Ann Neurol.* 2019;86(4):552–60.
  25. McLaughlin DP, McFarland K. A randomized trial of a group based cognitive behavior therapy program for older adults with epilepsy: the impact on seizure frequency, depression and psychosocial well-being. *J Behav Med.* 2011;34(3):201–7.
  26. Thompson NJ, Patel AH, Selwa LM, Stoll SC, Begley CE, Johnson EK, et al. Expanding the efficacy of Project UPLIFT: distance delivery of mindfulness-based depression prevention to people with epilepsy. *J Consult Clin Psychol.* 2015;83(2):304–13.
  27. Crail-Melendez D, Herrera-Melo A, Martinez-Juarez IE, Ramirez-Bermudez J. Cognitive-behavioral therapy for depression in patients with temporal lobe epilepsy: a pilot study. *Epilepsy Behav.* 2012;23:52–6.
  28. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Muller H-J, et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry.* 2013;14(5):334–85.
  29. Bandelow B, Zohar J, Kasper S, Muller H-J. How to grade categories of evidence. *World J Biol Psychiatry.* 2008;9(4):242–7.
  30. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry.* 2006;163(1):28–40.
  31. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA.* 2010;303(1):47–53.
  32. Michaelis R, Tang V, Goldstein LH, Reuber M, LaFrance WC, Lundgren T, et al. Psychological treatments for adults and children with epilepsy: evidence-based recommendations by the international league against epilepsy psychology task force. *Epilepsia.* 2018;59(7):1282–302.
  33. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol.* 2007;6:693–8.
  34. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of food and drug administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry.* 2007;62:345–54.
  35. Dunner DL, Zisook S, Billow AA, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. A prospective safety surveillance study for bupropion sustained-release in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(7):366–73.
  36. Italiano D, Spina E, de Leon J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between antiepileptics and antidepressants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(11):1457–89.
  37. Kramlinger KG, Post RM. Addition of lithium carbonate to carbamazepine: hematological and thyroid effects. *Am J Psychiatry.* 1990;147(5):615–20.
  38. Vieweg V, Glick JL, Herring S, Kerler R, Godleski LS, Barber J, et al. Absence of carbamazepine-induced hyponatremia among patients also given lithium. *Am J Psychiatry.* 1987;144(7):943–7.
  39. Abraham G, Owen J. Topiramate can cause lithium toxicity. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24:565–7.
  40. Erwin CW, Gerber CJ, Morrison SD, James JF. Lithium carbonate and convulsive disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1973;28(5):646–8.
  41. Tondo L, Alda M, Bauer M, Bergink V, Grof P, Hajek T, et al. Clinical use of lithium salts: guide for users and prescribers. *Int J Bipolar Disord.* 2019;7(1):16.
  42. Meltzer HY, Bonaccorso S, Bobo WV, Chen Y, Jayathilake K. A 12-month randomized, open-label study of the metabolic effects of olanzapine and risperidone in psychotic patients: influence of valproic acid augmentation. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(12):1602–10.
  43. Biton V. Weight change and antiepileptic drugs: health issues and criteria for appropriate selection of an antiepileptic agent. *Neurologist.* 2006;12:163–7.
  44. Wu C-S, Wang S-C, Yeh I-J, Liu S-K. Comparative risk of seizure with use of first-and second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and mood disorders. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(5):e573–9.
  45. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CYX. Clinical use of hypericum perforatum (St John's wort) in depression: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017;210:211–21.
  46. Zhou S, Chan E, Pan S-Q, Huang M, Lee EJD. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. *J Psychopharmacol.* 2004;18(2):262–76.
  47. Ivetic V, Trivic S, Pogancev MK, Popovic M, Zlinsk6 J. Effects of St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) extracts on epileptogenesis. *Mol Basel Switz.* 2011;16(9):8062–75.
  48. Coffey CE, Lucke J, Weiner RD, Krystal AD, Aque M. Seizure threshold in electroconvulsive therapy (ECT) II. The anticonvulsant effect of ECT. *Biol Psychiatry.* 1995;37:777–88.
  49. San-Juan D, D6vila-Rodr6guez DO, Jim6nez CR, Gonz6lez MS, Carranza SM, Hern6ndez Mendoza JR, et al. Neuromodulation techniques for status epilepticus: a review. *Brain Stimulat.* 2019;12(4):835–44.
  50. Lisanby SH, Maddox JH, Prudic J, Devanand DP, Sackeim HA. The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(6):581–90.
  51. Baxendale S, O'Sullivan J, Heaney D. Bright light therapy for symptoms of anxiety and depression in focal



- epilepsy: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2013;202(5):352–6.
52. Spindler P, Bohlmann K, Straub H-B, Vajkoczy P, Schneider UC. Effects of vagus nerve stimulation on symptoms of depression in patients with difficult-to-treat epilepsy. *Seizure*. 2019;69:77–9.
  53. Conway CR, Udaiyar A, Schachter SC. Neurostimulation for depression in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;88S:25–32.
  54. Aaronson ST, Carpenter LL, Conway CR, Reimherr FW, Lisanby SH, Schwartz TL, et al. Vagus nerve stimulation therapy randomized to different amounts of electrical charge for treatment-resistant depression: acute and chronic effects. *Brain Stimulat*. 2013;6(4):631–40.
  55. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, et al. Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(1):35–48.
  56. Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*. 2017;128(1):56–92.
  57. Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, Carvalho S, Leite J, Simis M, et al. Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation (tDCS) in neurological and psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021;24(4):256–313.
  58. Liu A, Bryant A, Jefferson A, Friedman D, Minhas P, Barnard S, et al. Exploring the efficacy of a 5-day course of transcranial direct current stimulation (TDCS) on depression and memory function in patients with well-controlled temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016;55:11–20.
  59. Ettinger AB, Kustra RP, Hammer AE. Effect of lamotrigine on depressive symptoms in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2007;10(1):148–54.
  60. Mazza M, Della Marca G, Di Nicola M, Martinotti G, Pozzi G, Janiri L, et al. Oxcarbazepine improves mood in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2007;10(3):397–401.
  61. Fakhoury TA, Miller JM, Hammer AE, Vuong A. Effects of lamotrigine on mood in older adults with epilepsy and comorbid depressive symptoms: an open-label, multicentre, prospective study. *Drugs Aging*. 2008;25(11):955–62.
  62. Fakhoury TA, Barry JJ, Mitchell Miller J, Hammer AE, Vuong A. Lamotrigine in patients with epilepsy and comorbid depressive symptoms. *Epilepsy Behav*. 2007;10(1):155–62.
  63. Orjuela-Rojas JM, Martínez-Juárez IE, Ruiz-Chow A, Crail-Melendez D. Treatment of depression in patients with temporal lobe epilepsy: a pilot study of cognitive behavioral therapy vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Epilepsy Behav*. 2015;51:176–81.
  64. Sajatovic M, Tatsuoka C, Welter E, Perzynski AT, Colon-Zimmermann K, Van Doren JR, et al. Targeted self-management of epilepsy and mental illness for individuals with epilepsy and psychiatric comorbidity. *Epilepsy Behav*. 2016;64(Pt A):152–9.
  65. Ciechanowski P, Chaytor N, Miller J, Fraser R, Russo J, Unutzer J, et al. PEARLS depression treatment for individuals with epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsy Behav*. 2010;19:225–31.
  66. Chaytor N, Ciechanowski P, Miller JW, Fraser R, Russo J, Unutzer J, et al. Long-term outcomes from the PEARLS randomized trial for the treatment of depression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;20:545–9.
  67. Etemadifar S, Heidari M, Jivad N, Masoudi R. Effects of family-centered empowerment intervention on stress, anxiety, and depression among family caregivers of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;88:106–12.
  68. Fraser RT, Johnson EK, Lashley S, Barber J, Chaytor N, Miller JW, et al. PACES in epilepsy: results of a self-management randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2015;56(8):1264–74.
  69. Gandy M, Sharpe L, Nicholson Perry K, Thayer Z, Miller L, Boserio J, et al. Cognitive behaviour therapy to improve mood in people with epilepsy: a randomised controlled trial. *Cogn Behav Ther*. 2014;43(2):153–66.
  70. Novakova B, Harris PR, Rawlings GH, Reuber M. Coping with stress: a pilot study of a self-help stress management intervention for patients with epileptic or psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*. 2019;94:169–77.
  71. Meyer B, Weiss M, Holtkamp M, Arnold S, Brückner K, Schröder J, et al. Effects of an epilepsy-specific internet intervention (Emyna) on depression: results of the ENCODE randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2019;60(4):656–68.

*Translation - Translation agency LLC «MOVA-SVIT»*  
<https://movasvit.com/about/>

*Verification of the translation – Roman Brozy.*

*Independent expert of the verification – Andriy Dubenko.*