

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2019 Том 11 №4



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2019 Vol. 11 №4

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Проблемы эпилептологии. Ключевые приоритеты, задачи, вызовы и способы их решения

Авакян Г.Н.¹, Белоусова Е.Д.¹, Бурд С.Г.¹, Власов П.Н.², Ермоленко Н.А.³,
Киссин М.Я.⁴, Лебедева А.В.¹, Липатова Л.В.⁵, Китева-Тренчевская Г.⁶

¹ *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)*

² *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Делегатская, д. 20-1, 127473 Москва, Россия)*

³ *Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (ул. Бурденко, д. 1, г. Воронеж 394024, Россия)*

⁴ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург 197022, Россия)*

⁵ *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург 197341, Россия)*

⁶ *Университет им. Св. Кирилла и Мефодия (бульвар Гоце Делчев, д. 9, Скопье 1000, Республика Северная Македония)*

Для контактов: Липатова Людмила Валентиновна, e-mail: epilepsy-net@yandex.ru

Резюме

Во время проведения выездного заседания экспертов Российской Противозэпилептической Лиги (РПЭЛ) обсуждались вопросы диагностики и терапии женского контингента больных эпилепсией (девочек, женщин детородного возраста и старших возрастных групп), а также другие актуальные проблемы эпилептологии. Исключительная особенность и уникальные потребности женской когорты пациентов с эпилепсией отмечались всеми экспертами. Обсуждались данные экспериментальных и клинических исследований, касающиеся сравнительной эффективности и безопасности традиционных противозэпилептических препаратов (ПЭП) и так называемых новых ПЭП применительно к женщинам с эпилепсией. Было убедительно показано, что новые ПЭП не нашли пока соответствующего места в контроле эпилепсии и используются преимущественно в комбинированной терапии с целью преодоления фармакорезистентности. Сложившаяся практика выбора ПЭП при лечении эпилепсии недостаточно учитывает гендерные, возрастные социодемографические особенности пациентов, коморбидные состояния, в то время как преимущества новых ПЭП адресуются именно к индивидуальным, социально-демографическим, гендерным и клиническим особенностям. Потенциал некоторых ПЭП (ламотриджин) по факту остается недооцененным практикующими врачами. В контексте отказа от стратегии применения вальпроевой кислоты ламотриджин является альтернативой для женщин, больных эпилепсией. Благодаря сбалансированному профилю эффектив-

ности и безопасности ламотриджин рекомендуется в качестве препарата первого выбора при стартовой терапии, а также в качестве альтернативной монотерапии эпилепсии у женщин.

Ключевые слова

Эпилепсия, беременность, репродуктивные планы, противоэпилептические препараты, ПЭП, ламотриджин.

Статья поступила: 14.10.2019 г.; в доработанном виде: 06.11.2019 г.; принята к печати: 08.11.2019 г.

Представление на научном мероприятии

Данный материал был представлен на выездном заседании Российской Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ) «Эпилепсия и Женщина» 18 сентября 2019 г. (Охрид, Македония).

Финансирование и раскрытие информации

Выездное заседание и публикация статьи финансировались компанией Алкалоид (Македония).

Для цитирования

Авакян Г.Н., Белоусова Е.Д., Бурд С.Г., Власов П.Н., Ермоленко Н.А., Киссин М.Я., Лебедева А.В., Липатова Л.В., Китева-Тренчевская Г. Проблемы эпилептологии. Ключевые приоритеты, задачи, вызовы и способы их решения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (4): 395-406. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.395-406.

Current trends in epileptology: priorities, challenges, tasks and solutions

Avakyan G.N.¹, Belousova E.D.¹, Burd S.G.¹, Vlasov P.N.², Ermolenko N.A.³, Kissin M.Ya.⁴, Lebedeva AV.¹, Lipatova L.V.⁵, Kiteva-Trenchevska G.⁶

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (20-1 Delegatskaya str., Moscow 127473, Russia)

³ Voronezh Regional Children's Clinical Hospital №1

⁴ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8 L'va Tolstogo Str., Saint Petersburg 197022, Russia)

⁵ Almazov National Medical Research Center (2 Akkuratova Str., St Petersburg 197341, Russia)

⁶ Ss. Cyril and Methodius University in Skopje (9 Blvd. Goce Delcev, Skopje 1000, Republic of North Macedonia)

Corresponding author: Liudmila V. Lipatova, e-mail: epilepsy-net@yandex.ru

Summary

Within a field meeting of experts from the Russian branch of the League Against Epilepsy (RLAE), diagnostic and treatment aspects of epilepsy were discussed with the emphasis on the female population (girls, women of childbearing and older ages). All experts underscored the special features and unique needs of female patients with epilepsy. Experimental and clinical studies on efficacy and safety of traditional and novel antiepileptic drugs (AEDs) applied to women with epilepsy were discussed. It was commonly agreed that the new generation of AEDs did not yet find an appropriate place in the clinical practice, and that they were mainly used as add-on therapy in order to overcome drug resistance. The current use of AEDs in the treatment of epilepsy is, by large, not gender-specific and is not related enough to age, sociodemographic characteristics, and comorbid disorders. It should be noted that the new AEDs are addressed specifically to individual, socio-demographic, gender and clinical features of the patient. The potential of some AEDs (lamotrigine), in fact, remains underestimated by practitioners. Due to the current restrictions in using valproic acid, lamotrigine is the alternative medication for women with epilepsy. Having a balanced profile of efficacy and safety, lamotrigine is recommended as the first choice drug for initial therapy, as well as an alternative monotherapy for epilepsy in women.

Key words

Epilepsy, women, female epilepsy, RLAE, pregnancy, lamotrigine, Seizar, AED efficacy, major malformations, epilepsy comorbidity, bipolar, depression

Received: 14.10.2019; **in the revised form:** 06.11.2019; **accepted:** 08.11.2019.

Meeting Presentation

These data were presented at the Russian League Against Epilepsy (RLAE) on-site meeting "Epilepsy and Woman" 18 September 2019 (Ohrid, Makedonia).

Funding and disclosure

The on-site meeting and publication were funded by Alkaloid (Makedonia).

For citation

Avakyan G.N., Belousova E.D., Burd S.G., Vlasov P.N., Ermolenko N.A., Kissin M.Ya., Lebedeva AV., Lipatova L.V., Kiteva-Trenchevska G. Current trends in epileptology: priorities, challenges, tasks and solutions. *Epilepsia i parokszimal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (4): 395-406. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.395-406 (in Russ.).

Российская Противозепилептическая Лига (РПЭЛ), в канун 110-летия продолжает заниматься совершенствованием оказания помощи больным эпилепсией. 18 сентября 2019 г. в городе Охрид (Македония) в партнерстве с компанией «Алкалоид» состоялось выездное заседание РПЭЛ, проходившее в формате конференции с международным участием «Эпилепсия и женщина». Мероприятие было посвящено обсуждению целого ряда актуальнейших вопросов диагностики и терапии женского контингента больных, учитывающих гормональные, клинические особенности, репродуктивные планы женщин, а также оценку отдаленных результатов терапии, связанных с применением противозепилептической терапии (ПЭП) на всех этапах жизни женщины – от раннего детского до пожилого.

Председатель РПЭЛ Заслуженный деятель науки РФ профессор Гагик Норайрович Авакян открыл заседание проблемным докладом, в котором сообщил о том, что в мире, по данным ВОЗ (2001), насчитывается свыше 75 млн больных эпилепсией (БЭ), при этом число этих пациентов ежегодно увеличивается на 2,5 млн человек. Согласно данным Министерства здравоохранения России, число зарегистрированных больных БЭ составляет 427 тыс. человек, что в 2,5 раза ниже реальных значений. Установлено, что в РФ достигают ремиссии только 14,9% пациентов, у 48,1% приступы наблюдаются с частотой от 1 до 12 в год, 48,1% БЭ получают политерапию. Ключевыми вопросами современной эпилептологии являются фармакорезистентность больных эпилепсией; нерациональная политерапия; необоснованная замена противозепилептических препаратов (ПЭП); вынужденная замена ПЭП; развитие нежелательных явлений ПЭП, в частности, когнитивных нарушений при назначении целого ряда ПЭП; особенности терапии женщин, страдающих эпилепсией, и другие. Было отмечено, что в Российской Федерации 18,05% пациентов не получают никакой лекарственной терапии [1].

С целью решения этих проблем необходимо использовать современные технологии для диагностики эпилепсии, оптимизации лечения, осуществлять поиск, разработку и внедрение более эффективных фармакологических стратегий, новых препаратов и методов патогенетической терапии эпилепсии, применять новейшие методы функциональной нейрохирургии. Для обследования труднокурабельных больных следует использовать высокоинформативные методы диагностики, такие как ЭЭГ-видеомониторинг; МРТ головного мозга с исследованием тонких структур с напряженностью магнитного поля не менее 1,5 Тесла и методов функциональной нейровизуализации (ПЭТ, ОФЭКТ); психиатрическое и нейропсихологическое обследование. Важно обеспечить доступность новейших методов лечения, включая нейрохирургические вмешательства любой категории сложности.

Последние десятилетия стали периодом бурного развития эпилептологии и фармацевтической науки, в результате чего появилась группа новейших противозепилептических препаратов (ПЭП), что существенно расширяет терапевтические возможности при оказании помощи больным эпилепсией. Факт появления таких препаратов предполагает персонифицированный выбор ПЭП с учетом формы эпилепсии и типа припадков, а также биологических и социальных характеристик пациента. По мнению признанного авторитета в российской эпилептологии Л.Р. Зенкова (2006), «...существующий арсенал препаратов в состоянии удовлетворить практически любые терапевтические потребности с учетом индивидуальных особенностей пациентов» [2].

Однако практика применения ПЭП в России и остальном мире сильно отличается. Так, маркетинговое исследование IQVIA (2018) показало, что в РФ самыми назначаемыми ПЭП являются карбамазепин (КБЗ) и вальпроевая кислота (ВК), составляющие до 76% всех назначений ПЭП (ВК – 38%; КБЗ – 38%), при этом отмечается факт крайне низкого назначения ламотриджина (ЛТД – 5%) и леветирacetама (ЛЕВ – 7%), в западной практике ассоциирующихся с безопасной терапией страдающих эпилепсией женщин.

Более 50% больных являются лицами женского пола и представляют собой особую группу с многочисленными особенностями, отличными от мужской популяции. По образному выражению В.А. Карлова (2019), эпилепсия у женщин – это «эпилепсия плюс» [3], к ней относятся те же проблемы что у мужчин, плюс связанные с репродуктивными функциями. В связи с этим экспертным сообществом – членами Экспертного совета РПЭЛ на одном из последних заседаний был сделан важный вывод о необходимости оптимизировать гендерные подходы к терапии эпилепсии женщин с учетом гормональных, возрастных, репродуктивных планов, клинических особенностей с целью выработки обоснованной противозепилептической терапии [4].

При выборе ПЭП клиницист, прежде всего, ориентируется на тип выявленных у пациента приступов. ПЭП широкого спектра действия, к которым относятся вальпроаты, ламотриджин, зонисамид и др., могут быть препаратами первого выбора при всех типах приступов. Ламотриджин относится к ПЭП с широким спектром терапевтической активности и комбинированным механизмом действия, зарегистрирован для лечения эпилепсии в 1991 г. и к настоящему времени хорошо изучен. В многочисленных доказательных клинических исследованиях было показано, что ЛТД обеспечивает надежный контроль приступов при всех типах припадков: фокальных, фокальных с нарушением сознания, вторично генерализованных, первично генерализованных тонико-клонических, абсансах.

Профессор Г.Н. Авакян представил собственные данные экспериментальных и клинических исследований ламотриджина: в хроническом эксперименте на кобальтовой модели эпилепсии было установлено, что ламотриджин действует в большей степени на кору головного мозга, в меньшей – на подкорковые образования. Кроме того, выявлены генетические маркеры нейронального натриевого канала SCN11VS5N (5G>A) и уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы P24T UGT1A4, обуславливающие фармакогенетические особенности терапии ламотриджином, являющегося блокатором вольтажзависимых натриевых каналов. Ламотриджин также блокирует избыточный выброс глутаминовой кислоты – аминокислоты, играющей ведущую роль в развитии эпилептических припадков.

Клинические исследования показали, что на фоне применения ламотриджина отмечается урежение приступов у 45% больных более чем на 50%: у 51,6% женщин и 37% мужчин. Ламотриджин снижал частоту приступов более чем у 50% при сохранности высокого качества жизни больных эпилепсией мужчин и женщин, а в 25% случаев позволял достичь полного контроля над приступами (медикаментозной ремиссии). Был сделан вывод о том, что экспериментальные, клинико-нейрофизиологические, генетические и биохимические исследования особенностей течения эпилепсии у женщин и мужчин способствуют оптимизации обоснованной противоэпилептической терапии эпилепсии и эпилептических синдромов [5-7].

Профессор А.В. Лебедева в докладе «Ламотриджин и противоэпилептические препараты третьего поколения» подчеркнула, что наибольшее количество исследований по эффективности и безопасности ламотриджина, в сравнении с другими препаратами, представлено в сравнении с вальпроевой кислотой, леветирацетамом, с учетом широкого спектра их действия и разрешения к применению при всех типах приступов (ламотриджин может усиливать выраженность миоклонических приступов), а сравнение с препаратами третьего поколения (лакосамид, перампанел, эсикарбазепин, бриварацетам) представляется возможным только опосредовано, то есть с использованием отдельно данных исследований по ламотриджиному и отдельно – данных исследований по этим препаратам. К новым ПЭП условно относится группа препаратов, которые получили регистрацию в период с 1980 по 2000 г. Необходимо отметить, что в разных странах препараты из этой группы были зарегистрированы в разное время, например, леветирацетам в России появился только после 2000 г., а зонисамид – после 2010 г. и, таким образом, эти препараты считаются более «новыми» для России, чем для Европы и Америки. Несмотря на появление достаточно большого количества новых ПЭП с различными механизмами действия, идеальный препарат с высокой эффективностью и безопасностью до настоящего времени не найден. В большом аналитическом обзоре применения впервые назначенного ПЭП за период с 1982 по 2012 г. показано, что в Европейских странах ламотриджин – один из наиболее часто применяющихся препаратов, который является препаратом выбора в среднем у 25-30% пациентов с впервые выявленной эпилепсией, несмотря на появление но-

вых возможностей терапии [8]. По данным Baumgartner с соавт. (2012), процент достижения ремиссии в первичной монотерапии вальпроатами, фенитоином, карбамазепином, топираматом, карбамазепином, леветирацетамом, габапентином и ламотриджином, примерно одинаков и составляет около 50-60% при длительном наблюдении [9]. Анализ применения ПЭП третьего поколения ограничен (для лечения в качестве монотерапии в РФ разрешены только эсикарбазепин, лакосамид, в качестве добавочной терапии – зонисамид, перампанел и бриварацетам). По зонисамиду и леветирацетаму доступны только краткосрочные исследования продолжительностью не более одного года. Имеются данные, свидетельствующие о снижении эффективности зонисамида с 79,4 до 32,3% за счет выбывания из наблюдения пациентов, которые потребовали применения второго препарата или выбыли из исследования в связи с побочными эффектами на 108-й неделе [10]. Аналогичные данные были получены в отношении лакосамида: снижение эффективности (процент ремиссии) с течением времени уменьшается с 75% через шесть месяцев терапии до 59% – через 12 месяцев [11]. В исследованиях эффективности ПЭП третьего поколения в политерапии ситуация еще более сложная, ремиссии удается добиться в среднем у 5-10% пациентов при применении эсикарбазепина, перампанела и бриварацетама, но это объясняется тем, что в исследовании принимают участие пациенты с тяжелым течением эпилепсии и многократными неудачными попытками коррекции терапии. Однако достижение ремиссии – это не абсолютная цель терапии. Необходимо учитывать еще большее количество дополнительных факторов, таких как переносимость, побочные эффекты, коморбидные заболевания, межлекарственное взаимодействие.

Некоторые эпилептические синдромы с дебютом в детском возрасте при достижении большими пубертатного периода сохраняются или видоизменяются, дебютируют генетически детерминированные синдромы, нетипичные для раннего и позднего возрастных периодов. Наследственная предрасположенность, нестабильность гомеостатических механизмов, нейроэндокринная перестройка в периоде полового созревания и воздействие иных факторов, способствующих реализации генетического дефекта, приводят к долговременной трансформации медиаторных систем и формированию эпилептической активности у детей и подростков.

Профессор Е.Д. Белоусова осветила проблему лечения абсансных эпилепсий, которая заключается в том, что только некоторые ПЭП обладают четким антиабсансным эффектом. К ним относятся вальпроат, этосуксимид и ламотриджин, а также бензодиазепины, которые расцениваются как препараты резерва. Скромным антиабсансным эффектом обладают топирамат, зонисамид и, возможно, леветирацетам.

ILAE (2019) определяет типичный абсанс как генерализованный тип приступа с внезапным началом и последующим нарушением сознания, степень нарушения может варьировать в зависимости от специфического синдрома [12]. Воспоминание о событиях в момент приступа отсут-

ствуется, хотя некоторое осознание происходящего может сохраняться, особенно у подростков. Клонии век, головы, бровей, подбородка, периоральные или в других частях лица могут встречаться, особенно при частоте 3 Гц. Редко может встречаться миоклонус конечностей. Оральные автоматизмы и автоматизмы в руках встречаются часто, могут наблюдаться особенности поведения, которые отмечались до начала приступов. В классификации типов приступов 2017 г. абсансы рассматриваются в группе немоторных приступов (англ. – «nonmotor»), то есть приступов без двигательных проявлений, что не совсем правильно, так как при них довольно много двигательных проявлений [13,14]. В классификации выделяют четыре типа абсансов – типичный, атипичный, миоклонический, абсанс с миоклонией век. Некоторые авторы выделяют также фантомный абсанс, который незаметен для окружающих и самого пациента, поэтому трудно определить реальный возраст их начала [15]. К эпилепсиям, ассоциированным с абсансами, ILAE (2019) относит детскую и юношескую абсансные, юношескую миоклоническую эпилепсии, генетическую эпилепсию с фебрильными судорогами плюс, синдром Драве, эпилепсию с миоклонико-атоническими приступами и эпилепсию с миоклоническими абсансами [12]. Другие авторы добавляют в этот список абсансную эпилепсию раннего детского возраста [3], эпилепсию с фантомными абсансами, синдром Живонса и дефицит транспортера глюкозы, тип 1 (GLUT1), если абсансы начинаются раньше четырех лет [15].

Проблема выбора ПЭП для терапии абсансов усугубляется известными побочными эффектами вальпроата и недостаточной доступностью этосуксимида в РФ, что приводит к возрастанию роли ламотриджина как препарата первой-второй очереди выбора в лечении абсансных эпилепсий.

Выступление профессора П. Н. Власова было посвящено возрастным аспектам эпилепсии у женщин. Автор сделал акцент на том, что пубертатный период характеризуется целым рядом биологических, гормональных и психологических факторов, существенно влияющих на пароксизмальную готовность головного мозга. Результатом влияния всех приведенных факторов может явиться утяжеление течения эпилепсии либо ее дебют. Согласно рекомендациям NICE (2012), ЛТД является препаратом первой очереди выбора при фокальных приступах, генерализованных судорожных припадках, абсансах, тонических, атонических приступах и только при миоклонических ЛТД – средством второй очереди выбора. ЛТД может быть использован при юношеской миоклонической эпилепсии у девушек в том случае, если в структуре припадков ведущими являются абсансы; при преобладании миоклоний – начинать терапию следует с леветирацетама. Важно помнить об аггравации приступов ЛТД, которую необходимо отслеживать.

С одной стороны, отсутствие взаимодействия ЛТД с женскими половыми стероидными гормонами, влияния на концентрацию глобулина, связывающего половые стероиды, а также на уровни в крови компонентов комбинированных оральных контрацептивов свидетельствуют

о возможности и безопасности их совместного применения. С другой стороны, совместное назначение комбинированных гормональных контрацептивов и ЛТД может приводить к значительному (до 50%) клинически значимому понижению концентрации самого ЛТД, что, в свою очередь, может нарушить медикаментозную ремиссию. Механизм падения концентрации ЛТД заключается в активации глюкуроилтрансферазы эстроген-составляющими контрацептива, что приводит к увеличению скорости метаболизма ЛТД. Соответственно, при совместном применении ЛТД с комбинированными двухкомпонентными эстрогенгестагенными контрацептивами суточная доза ЛТД должна повышаться. В этой ситуации желательнее отслеживать концентрацию препарата в крови.

Неврологи, как правило, хорошо ориентированы в вопросах подготовки пациентки к беременности по: специфике динамического наблюдения за ней; фармакокинетики противосудорожных препаратов (ПЭП) в соответствии с триместрами; ведению родов и их обезболиванию; течению послеродового периода. В последнее время достаточно хорошо изучен тератогенный потенциал различных ПЭП; установлены градации вероятности наследования различных форм эпилепсии; особенности грудного вскармливания и др. В терапии у женщин очень важным является правильный выбор ПЭП с учетом многих факторов: эффективности/переносимости препарата, возраста, массы тела, коморбидных заболеваний, гинекологической патологии, тератогенности, влияния на половые гормоны и гормональные контрацептивы. Правильный выбор ПЭП актуален еще потому, что в большинстве случаев беременность в РФ не планируется, в т.ч. у пациенток с эпилепсией, поэтому ПЭП должен быть максимально эффективен и безопасен.

В чем состоят основные принципы терапии эпилепсии при беременности? Они четко сформулированы в Методических указаниях МЗ РФ № 130 [16]. Основные из них:

- Планирование беременности с достижением медикаментозной ремиссии на препарате (желательна монотерапия), контролирующим, как минимум, генерализованные судорожные припадки (считается, что фокальные приступы и генерализованные бессудорожные практически безопасны в плане вынашивания беременности);
- В большинстве случаев пациентка нуждается в постоянном приеме ПЭП;
- Следует использовать минимальные дозировки ПЭП, обладающих наименьшим тератогенным потенциалом;
- Работа с пациенткой в единой команде «невролог – генетик – акушер».

П. Н. Власов привел данные анализа собственного материала (ежегодно в условиях Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии (МОНИИАГ) проходит обследование свыше 100 беременных, больных эпилепсией): на протяжении последних лет наблюдается четкая тенденция к улучшению исходов беременности: вероятность припадков в родах из общего числа пациенток составила 0,5%; при достижении медикаментозной ремиссии припадки в родах не зарегистрирова-

ны. Остается высокой частота кесарева сечения при родоразрешении в акушерском стационаре, не специализированном по оказанию помощи беременным, страдающим эпилепсией. По нашим многолетним результатам наблюдения, показания к проведению кесарева сечения со стороны нервной системы были менее чем у 1% женщин, все остальные входили в компетенцию акушеров (сколько проведено кесаревых сечений только по формальному признаку из-за того, что пациентка страдает эпилепсией, установить невозможно). Суммарная частота врожденных мальформаций составила всего 2,1%, что практически в два раза меньше по сравнению с данными Европейского регистра (EURAP, 2018). Согласно последним опубликованным результатам различных регистров беременности, наименьшим тератогенным потенциалом обладают ламотриджин, леветирацетам и окскарбазепин.

Поликомпонентные изменения в организме женщины в климактерическом периоде на фоне существующей эпилепсии могут не только изменить течение заболевания, но даже спровоцировать дебют эпилепсии. С практической точки зрения, важное значение в данный возрастной период имеют поздние обменные расстройства на фоне хронического дефицита эстрогенов со снижением кардиопротективных свойств и нарушением плотности костной ткани. И этому условию полностью соответствует ЛТД: по данным ряда исследований, показано отсутствие влияния ЛТД на плотность костной ткани после 1-5-летнего периода его приема.

Перспективы в улучшении оказания помощи беременным женщинам заключаются в проведении школ для пациенток, совместных конференций неврологов и акушеров; ведении проспективных международных и Российского регистров беременности; совершенствовании методов динамического наблюдения за беременностью; приближении уровня акушерско-гинекологической помощи к уровню специализированных акушерских стационаров.

Особенностям ведения пациентов пожилого возраста было посвящено выступление профессора С.Г. Бурда. В своем докладе автор отметил, что эпилепсия является третьим наиболее распространенным неврологическим заболеванием в пожилом возрасте после деменции и инсульта. 30% вновь диагностированных случаев эпилепсии приходится на пациентов старше 65 лет. Самыми частыми этиологическими факторами эпилепсии у пожилых пациентов являются: инсульт (около 75%), цереброваскулярная патология (30-68%), дегенеративные заболевания (деменция всех типов, но особенно болезнь Альцгеймера), опухоли (10-15%), травмы, интоксикации, физиологические возрастные изменения нейронов головного мозга делают их более уязвимыми и способными к генерации и распространению патологической активности.

Основными типами эпилептических приступов у пациентов пожилого возраста являются: фокальные приступы – острые симптоматические или спровоцированные (возникают в острейшем периоде инсульта вследствие токсикологических или метаболических причин и др.); симптоматические приступы (возникают, как правило, вследствие инсульта или цереброваскулярного заболевания, в т.ч. в отдаленном периоде инсульта); генерализо-

ванные приступы с поздним началом (встречаются у пожилых относительно редко и обычно хорошо контролируются).

При диагностике эпилепсии у пациентов пожилого возраста часто возникают трудности, связанные с социальной изоляцией (пациент проживает один), гиподиагностической эпилепсии (приступы часто диагностируются как транзиторная ишемическая атака, особенно если пароксизм не типичный), сопутствующей патологией (клиническая картина может быть схожа с эпилептическим приступами (обмороки, аритмия), приемом препаратов для коррекции сопутствующей патологии (антигипертензивных, антиаритмиков, антидепрессантов, психотропных и др.). Также существуют сложности подбора терапии эпилепсии у пожилых, обусловленные физиологическими изменениями в организме в процессе старения, повышенной чувствительностью пожилых к побочным действиям лекарств, сопутствующей терапией, взаимодействием лекарств. Наиболее часто изменения фармакокинетических характеристик ПЭП проявляются нарушением связывания с белками плазмы, распределением препарата и его выведения, увеличением периода полураспада, повышением чувствительности рецепторов, увеличением риска дозозависимых побочных эффектов.

Метаболизм ПЭП, в основном, осуществляется цитохромами P450 подсемейства CYP1-3. Исключением являются леветирацетам и ламотриджин. У леветирацетама образование первичного фармакологически неактивного метаболита происходит без участия цитохрома P450, поэтому леветирацетам практически не взаимодействует с индукторами или ингибиторами ферментов печени. Леветирацетам не влияет на ферментативную активность гепатоцитов. Ламотриджин подвергается интенсивному метаболизму с образованием метаболита N-глюкуронида, но без участия системы цитохрома P450. Таким образом, ламотриджин имеет низкий уровень возможных межлекарственных взаимодействий, однако необходимо помнить, что при лечении ЛТД возможно снижение концентрации карбамазепина и леветирацетама, увеличение концентрации ретигабина.

При подборе ПЭП у пожилых пациентов следует учитывать следующие рекомендации: использовать режим монотерапии, начинать проведение терапии с меньших доз, снижать темпы наращивания инициальных доз, увеличивать дозу до половины или двух третей от оптимальной дозы. Идеальным антиконвульсантом для пациента пожилого возраста должен быть препарат с хорошей абсорбцией, не связывающийся с белками плазмы и не кумулирующийся в плазме крови, обладающий периодом полувыведения, позволяющим осуществлять 1-2-кратный прием ПЭП в сутки, с отсутствием значимых межлекарственных взаимодействий. Многочисленные исследования рекомендуют следующие препараты, приближающиеся по своим характеристикам к идеальным, для пожилого пациента: ламотриджин, леветирацетам, габапентин, зонисамид.

В последние годы увеличилось количество пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которым необ-

ходимо принимать антикоагулянты в связи с наличием нарушений ритма сердца и других заболеваний. Новые не прямые оральные антикоагулянты (НОАК) входят в стандарты оказания помощи пациентам, перенесшим инсульт или инфаркт миокарда. В связи с этим проводятся масштабные исследования по возможности совместного применения таких препаратов, как дабигатран, ривароксубан, апиксабан и ПЭП. В 2018 г. были опубликованы рекомендации, где показано, что применение ламотриджина совместно с этими препаратами возможно и разрешено, при этом отмечено, что совместно с карбамазепином, леветирацетамом, вальпроевой кислотой эти препараты применять не рекомендуется. Ламотриджин не влияет на метаболизм холестерина, что очень важно для данных пациентов.

Согласно данным Ruiz-Giménez J. с соавт. (2017), более чем 30-летний опыт применения ламотриджина у пациентов с эпилептическими приступами и различными коморбидными заболеваниями свидетельствует о том, что ЛТД может быть ПЭП предпочтительного выбора у пациентов с инсультом, заболеваниями сердца, легких, коморбидной депрессией, нарушениями памяти, ожирением, нейропатической болью, опухолевыми процессами в головном мозге, в том числе, получающих химиотерапию и/или лучевую терапию, у пациентов, получающих антидепрессанты, при трансплантации и иммуносупрессивной терапии, и у пациентов пожилого возраста [18].

Известно, что до 50% пациентов имеют нарушения в эмоциональной и когнитивной сферах. Позитивное психотропное действие ЛТД активно используется у пациентов с наличием симптомов депрессии, препарат обладает активирующим и улучшающим настроение действием, ЛТД эффективен при биполярных аффективных расстройствах как нормотимик. У пациентов с уже имеющимися нарушениями аффекта, при назначении ЛТД возможно развитие гиперактивности, раздражительности и бессонницы. Эти нежелательные нейропсихические побочные эффекты достаточно часто описываются и у ПЭП третьего поколения, таких как перампанел, при его применении возможно появление у больных раздражительности, агрессии, особенно у подростков, и усиление симптомов эмоциональной нестабильности у пациентов с преморбидными нарушениями в эмоциональной сфере [15,17,19].

Все эти важные вопросы были также детально освещены в лекции профессора медицинского факультета университета имени Святого Кирилла и Мефодия Г. Китева-Тренчевска (Скопье, Македония) «Фармакологическое лечение эпилепсии у пациентов особых популяций (пожилых и женщин с детородным потенциалом)».

Особое внимание на форуме было уделено тактике переходной терапии пациентов с разными формами эпилепсии/типами приступов с базовых ПЭП на ламотриджин. В докладе проф. Л. В. Липатовой было отмечено, что монотерапия ПЭП является «золотым стандартом» лечения эпилепсии, так как связана с низкой вероятностью развития нежелательных явлений (НЯ), позволяет избежать использования сложных режимов дозирования, добиться

более высокой комплаентности пациентов, снизить стоимость лечения, по сравнению с политерапией. В ряде исследований было показано, что 17-23% назначаемых врачами сочетаний лекарственных средств (ЛС) являются потенциально опасными, а у 6-8% пациентов при политерапии ПЭП развиваются НЯ. Чаще НЯ при лечении ПЭП развиваются постепенно (долгосрочные НЯ), они не являются жизнеугрожающими, но беспокоят пациентов, снижая качество жизни пациентов, что требует рассмотрения вопроса об альтернативной монотерапии. Внезапная замена одного АЭП на другой трудноосуществима и нежелательна, и даже потенциально опасна, так как возрастает риск резкого учащения припадков и развития непереносимых побочных эффектов ПЭП. Методом предпочтения в таком случае является переходная политерапия (ППТ) – процесс инициации лечения пациента новым ПЭП до достижения его целевой дозы при сохранении поддерживающей дозы базового ПЭП с последующим ее снижением и отменой первого ПЭП [20].

Принципы ППТ были сформулированы на основе консенсуса мнений экспертов по изучаемой проблеме, полученного в результате анализа данных опроса SPECTRA (англ. – Study by a Panel of Experts Considerations for Therapy Replacement and Antiepileptics) с использованием метода Delphi. При ППТ предпочтительна стратегия медленного титрования нового препарата при сохранении фиксированной дозы базового ПЭП, что обеспечивает лучший контроль припадков и переносимость терапии. Рекомендован гибкий режим титрования, предусматривающий постепенное снижение дозы базового препарата. Он показан в тех случаях, когда у пациентов уже возникли побочные эффекты на предшествующей терапии ПЭП.

Ламотриджин не метаболизируется системой цитохромов P450, при этом АЭП-ингибиторы уридин-дифосфат-глюкуронилтрансферазы (UGT), к которым относятся вальпроаты, снижают клиренс ЛТД, значительно увеличивая период полувыведения – $T_{1/2}$ – около 60 ч, что может привести к увеличению концентрации ЛТД в плазме в 2-6 раз. При ППТ на ламотриджин в присутствии UGT-индуцирующих ПЭП, таких как карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин, ПЭП выбора при фокальных припадках необходимо учитывать, что время полувыведения ЛТД уменьшается приблизительно на 50% ($T_{1/2}$ составляет 12-15 ч), а после отмены базовой терапии КБЗ средняя концентрация ЛТД в плазме увеличивается на 50-75%.

Ламотриджин имеет благоприятный фармакокинетический профиль и длительный период полувыведения (24-37 ч), что позволяет уменьшать кратность приема до одного раза в сутки и, соответственно, значительно повышать комплаентность пациентов. К наиболее частым нежелательным явлениям относится кожная сыпь (у 4-10% пациентов), обычно в виде макуло-папулезных высыпаний, которая может возникнуть в течение 4-8 недель после начала лечения. В редких случаях высыпания переходят в мультиформную экссудативную эритему (синдром Стивенса-Джонсона) и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Во избежание тяжелых последствий необходимо осторожно назначать

ЛТД в комбинации с вальпроатами, вызывающими увеличение концентрации ламотриджина в плазме до 2-6 раз.

При переходной политерапии следует уточнять тип припадков, профиль безопасности ПЭП для конкретного пациента, потенциал межлекарственного взаимодействия, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики ПЭП, которые определяют темп дозирования. Транзиторная политерапия наиболее успешна в случае, когда клиницисты надлежащим образом управляют стратегией титрования, достигая баланса между эффективностью и переносимостью АЭП.

В докладе профессора М.Я. Кисина показано, что на протяжении последних лет в структуре психической заболеваемости отмечается рост форм эпилепсии с непсихотическими аффективными расстройствами, снижение удельного веса эпилептических психозов, что отражает очевидный патоморфоз клинических проявлений болезни. В наибольшей степени увеличение процента психических нарушений относится к пограничным тревожным и аффективным расстройствам (с 11 до 66%) [21,22]. Уровень депрессии у больных с эпилепсией, как описано в литературе, колеблется от низкого показателя в 11% в случае текущей депрессии и до 62% в случае пожизненного депрессивного расстройства [23].

Нарушения в аффективной сфере у пациентов с эпилепсией встречаются достаточно часто. На первое место выходит депрессивное расстройство: по данным различных авторов, депрессия у больных эпилепсией встречается в 10-55% случаев [24]. Частота встречаемости депрессии у пациентов с контролируемыми приступами варьирует от 3 до 9% [25], в то время как у пациентов с продолжающимися приступами – у 20-55%, что значительно выше, чем в общей популяции (2-4%). Например, среди 155 больных с эпилепсией у 33% с продолжающимися приступами и у 6% в ремиссии была выявлена депрессия [26]. По данным В. Schmitz (2004) [27], до 50% пациентов больных височной эпилепсией отмечали эпизоды депрессии. Проведенный отчет неврологов обнаружил, что 80% врачей не проводят плановый скрининг больных эпилепсией на предмет депрессии [28].

Общеизвестно, что ламотриджин относится к противоэпилептическим препаратам с поливалентным механизмом действия. Торможение ламотриджином процесса высвобождения аспартата и глутамата, согласно модели Т.А. Ketter (1996) [29], объясняет развитие антидепрессивного действия препарата. Особым образом ламотриджин способен уменьшать обратный захват серотонина в тромбоцитах крови человека и синапсомозгах мозга крыс *in vitro*. Описанная тенденция приближает механизм действия ламотриджина к таковому у карбамазепина и вальпроатов, что, соответственно, ставит вышеперечисленные препараты в один ряд с антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [30,31]. По данным Ketter Т.А. с соавт. (1999) [29], ламотриджин является препаратом с антиглутаматергической активностью, что и объясняет его антидепрессивный и анксиогенный эффект [30]. Кроме того, при приеме ла-

мотриджина не отмечается снижения уровня фолиевой кислоты в плазме крови, что также может объяснять отсутствие депрессивной симптоматики у пациентов на фоне терапии этим антиконвульсантом [32].

Профессор М.Я. Кисин отдельно остановился на антидепрессивных свойствах ламотриджина, которые были продемонстрированы не только у пациентов с эпилепсией, но и для терапии больных биполярными расстройствами [24]. Была показана более высокая эффективность ламотриджина по сравнению с препаратами лития в отношении предотвращения развития депрессивного эпизода у больных с биполярными расстройствами. Добавление ламотриджина в качестве дополнительной терапии к антидепрессантам при наличии депрессии, резистентной к лечению, также давало положительный результат [33]. Многочисленные исследования, проведенные с целью оценки психотропных эффектов ламотриджина [34], подтвердили его благоприятное действие на депрессивную симптоматику, уменьшение раздражительности, напряженности и гневливости у больных эпилепсией. Позитивное действие ламотриджина на социальное функционирование и показатели качества жизни у пациентов, страдающих эпилепсией, было продемонстрировано в исследовании, выполненном другой группой авторов [35]. Одно из исследований, выполненное в условиях рандомизации с плацебо [36] выявило статистически значимое уменьшение выраженности депрессивной симптоматики на основании результатов, полученных при использовании психометрических шкал. Открытое исследование, проведенное другой группой ученых [37] с целью выяснения тимолептических характеристик ламотриджина на материале больных эпилепсией с коморбидными депрессивными нарушениями, показало эффективность этого препарата в качестве тимолептика в суточной дозе 200-400 мг.

Выводы / Conclusions

Таким образом, современные дифференцированные подходы к лечению эпилепсии заключаются в учете индивидуальных особенностей больных, а недостаточная осведомленность в понимании особенностей пациентов, их потребностей является отражением того, что ПЭП нового поколения, сочетающие в себе эффективность, безопасность и высокую комплаентность, не нашли пока соответствующего места и используются преимущественно в комбинированной терапии с целью преодоления фармакорезистентности без должного учета гендерных, возрастных и социодемографических аспектов. Потенциал некоторых ПЭП (ламотриджин), по факту, остается недооцененным практикующими врачами. Следует отметить, что в России до сих пор ЛТД не достиг необходимых позиций в общей структуре принимаемых ПЭП.

Резолюция Совета экспертов и редакционная статья, опубликованные во 2-м номере журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» за 2019 г., направлены на исправление ситуации и призывают российских врачей к пересмотру терапевтических стратегий – отказу от стратегии применения вальпроевой кислоты без учета гендер-

ных различий для оптимизации терапии особых групп пациентов [4,38]. Альтернативой для женской популяции больных эпилепсией является Сейзар (ламотриджин) – препарат широкого спектра действия, который по совокупности факторов эффективности и безопасности реко-

мендуется в качестве препарата первого выбора для стартовой терапии пациентов женского пола (дети, подростки, женщины детородного возраста и старших возрастных групп) с эпилепсией, а также в качестве альтернативной монотерапии эпилепсии у женщин.

Литература:

1. Авакян Г.Н. Вопросы современной эпилептологии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2015; 4: 16-21.
2. Зенков Л.Р. Ламиктал в лечении эпилепсии. М. 2006; с. 39.
3. Карлов В.А., Власов П.Н., Жидкова И.А., Петрухин В.А., Адамян Л.В., Кушлинский Н.Е. Эпилепсия у женщин. Глава 32. Руководства для врачей. Под редакцией В.А. Карлова. Второе издание. М. 2019; 654-701.
4. Резолюция заседания экспертов Российской Противозэпилептической Лиги по вопросам терапии женщин с эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019; 11 (2): 195-199.
5. Авакян Г.Н., Воронина Т.А., Хромых Е.А. Эпилепсии. Патогенез. Патогенетическая терапия. Пособие для врачей. М. 2007. 148 с.
6. Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Вальдман Е.А., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Крикова Е.В., Авакян Г.Г., Чуканова А.С., Стойко М.И., Савенков А.А. Экспериментальная и клиническая эпилептология. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2010; 2 (4): 41-54.
7. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Эффективность, безопасность, переносимость ламотриджина в лечении эпилепсии. *Русский журнал детской неврологии*. 2012; VII (4): 41-54.
8. Chen Z., Brodie M., Liew D. et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy and new antiepileptic drugs: A 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2018; 75 (3): 279-286.
9. Baumgartner C., et al. Lack of association between ABC2 gene variants and treatment response in epilepsy. *Pharmacogenomics*. 2012; 13 (2): 185-90. <https://doi.org/10.2217/pgs.11.143>.
10. Baulac M., Brodie M.J., Patten A. et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2012; 11 (7): 579-88.
11. Baulac M. et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16: 43-54.
12. Typical Absence Seizures. ILAE [Электронный ресурс] URL: <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/absence-typical-relatedsyndromes.html>. Дата обращения: 29.09.2019.
13. Gossman W. et al. Absence Seizure StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2019 Jul 11.
14. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. Классификация эпилепсии Международной Противозэпилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (1): 6-25. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>.
15. Koutroumanidis M. et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disord*. 2017 Sep 1; 19 (3): 233-298.
16. Карлов В.А., Власов П.Н., Петрухин В.А., Краснополский В.И. Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности. Методические указания МЗ РФ. М. 2001; 130: 19.
17. Stephan L., Wishart A., Brodie M.J. Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: Observations from prospective audits. *Epilepsy and Behavior*. 2017; 71L73-76.
18. Ruiz-Giménez J. et al. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure*. 2010 Sep; 19(7): 375-82.
19. Stephan I. et al. Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: Observations from prospective audits. *Epilepsy and Behavior*. 2017; 71L73-76.
20. Sale M.E., Natarajan S., Biton V., Vuong V., Hammer A.E., Messenheimer J.A., Blum D. A dosing algorithm for converting from valproate monotherapy to lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2005; 6: 63-70.
21. Громов С.А., Киссин М.Я., Якунина О.Н. и др. Эпилепсия. Изменения личности. Лечение. СПб. 2006; 320 с.
22. Киссин М.Я. Структура и динамика психических расстройств у больных эпилепсией. *Психиатрия*. 2006; 7: 361-371.
23. Altshuler L. Depression and epilepsy. *Epilepsy and behavior / O. Devinsky, W.H. Theodore (eds)*. New York. 1991; 47-65.
24. Kanner A.M., Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology*. 2002; 58 (8 Suppl 5): 27-39.
25. Duda-Jastrzebska M., Andres-Mach M.M., Łuszczki J.J. et al. Mood disorders in patients with epilepsy. *Pharmacol. Rep*. 2007; 59 (4): 369-378.
26. Jacoby A., Baker G.A., Steen N. et al. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study. *Epilepsia*. 1996; 37 (2): 148-161.
27. Schmitz V. Depression and Mania in Patients with Epilepsy. *Epilepsia*. 2005; 46 (4): 45-49.
28. Gilliam F.G. Diagnosis and treatment of mood disorders in persons with epilepsy. *Curr. Opin. Neurol*. 2005; 18 (2): 129-133.
29. Ketter T.A., Post R.M., Theodore W.H. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology*. 1999; 53 (2): 53-67.
30. Калинин В.В., Железнова Е.В. Противосудорожные и психотропные свойства антиэпилептических препаратов при лечении больных эпилепсией. М. 2008; 29 с.
31. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs. Is there a Link? *Drug Saf*. 2007; 30 (2): 123-142.
32. Lambert M.V., Robertson M.M. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology and treatment. *Epilepsia*. 1999; 40 (10): 21-47.
33. Gil-Nagel A., López-Muñoz F., Serratos J.M. et al. Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy. *Seizure*. 2006; 15 (3): 142-149.
34. Cramer J.A., Blum D., Reed M. The influence of comorbid depression on seizure severity *Epilepsia*. 2003; 44 (12): 1578-1584.
35. Aldenkampf A.P. Antiepileptic drug treatment and epileptic seizure effect on cognitive function. *The Neuropsychiatry of Epilepsy / M. Trimble, B. Schmitz (eds)*. Cambridge, 2002; 256-267.
36. Ettinger A.B. Psychotropic effects of antiepileptic drugs. *Neurology*. 2006; 67 (11): 1916-1925.
37. Barry J.J. The recognition and management of mood disorders as a comorbidity of epilepsy. *Epilepsia*. 2003; 44 (4): 30-40.
38. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Авакян Г.Г., Акарачкова Е.С., Бурд С.Г., Власов П.Н., Воронкова К.В., Гузева В.И., Жидкова И.А., Катунина Е.А., Коробельников Д.И., Лебедева А.В., Липатова Л.В., Морозова Е.А., Олейникова О.М., Рудакова И.Г. Ограничения использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019; 11 (2): 110-123. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123>.

References:

- Avakyan G.N. Questions modern epileptology. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions* (In Russ.). 2015; 7 (4):16-21.
- Zenkov L.R. Lamictal in the treatment of epilepsy. Moscow. 2006; s. 39. (In Russ.).
- Karlov V.A., Vlasov P.N., Zhidkova I.A., Petrukhin V.A., Adamyan L.V., Kushlinskii N.E. Epilepsy in women. Chapter 32. Guides for doctors. Edited by V.A. Karlova. Second edition. Moscow. 2019; 654-701. (In Russ.).
- Resolution of the Russian Antiepileptic League expert meeting on treatment of women with epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (2): 195-199. (In Russ.).
- Avakyan G.N., Voronina T.A., Khromykh E.A. Epilepsy Pathogenesis. Pathogenetic therapy. A manual for doctors. Moscow. 2007. 148 s. (In Russ.).
- Avakyan G.N., Badalyan O.L., Burd S.G., Valdman E.A., Voronina T.A., Nerobkova L.N., Krikova E.V., Avakyan G.G., Chukanova A.S., Stoyko M.I., Savenkov A.A. Experimental and clinical epileptology. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2010; 2 (4): 41-54. (In Russ.).
- Pylaeva O.A., Mukhin K.Y., Mironov M.B. Efficacy, safety and tolerability of lamotrigine in the treatment of epilepsy. *Russian Journal of Child Neurology*. 2012; 7 (4): 41-54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2012-7-4-41-54>.
- Chen Z., Brodie M., Liew D. et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy and new antiepileptic drugs: A 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2018; 75 (3): 279-286.
- Baumgartner C. et al. Lack of association between ABC2 gene variants and treatment response in epilepsy. *Pharmacogenomics*. 2012; 13 (2): 185-90. <https://doi.org/10.2217/pgs.11.143>.
- Baulac M., Brodie M.J., Patten A. et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2012; 11 (7): 579-88.
- Baulac M. et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16: 43-54.
- Typical Absence Seizures. ILAE [Electronic resource] URL: <https://www.epilepsydiagnosis.org/seizure/absence-typical-relatedsyndromes.html>. Accessed: 29.09.2019.
- Gossman W. et al. Absence SeizureStatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2019 Jul 11.
- Avakyan G.N., Blinov D.V., Lebedeva A.V., Burd S.G., Avakyan G.G. ILAE classification of the epilepsies: the 2017 revision and update. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2017; 9 (1): 6-25 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>.
- Koutroumanidis M. et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disord*. 2017 Sep 1; 19 (3): 233-298.
- Karlov V.A., Vlasov P. N., Petruhin V.A., Krasnopol'skii V.I. Therapeutic tactics for epilepsy during pregnancy. Methodological instructions of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow. 2001; 130: 19. (In Russ.)
- Stephan L., Wishart A., Brodie M.J. Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: Observations from prospective audits. *Epilepsy and Behavior*. 2017; 71L73-76.
- Ruiz-Giménez J. et al. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure*. 2010 Sep; 19 (7): 375-82.
- Stephan I. et al. Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: Observations from prospective audits. *Epilepsy and Behavior*. 2017; 71L73-76.
- Sale M.E., Natarajan S., Biton V., Vuong V., Hammer A.E., Messenheimer J.A., Blum D. A dosing algorithm for converting from valproate monotherapy to lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2005; 6: 63-70.
- Gromov S.A., Kissin M.Ya., Yakunina O.N. et al. Epilepsy. Personality changes. Treatment. SPb. 2006; 320 s.
- Kissin M.Ya. The structure and dynamics of mental disorders in patients with epilepsy. *Psikhiatriya*. 2006; 7: 361-371. (In Russ.).
- Altshuler L. Depression and epilepsy. *Epilepsy and behavior / O. Devinsky, W.H. Theodore* (eds). New York. 1991; 47-65.
- Kanner A.M., Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology*. 2002; 58 (8 Suppl 5): 27-39.
- Dudra-Jastrzebska M., Andres-Mach M.M., Łuszczki J.J. et al. Mood disorders in patients with epilepsy. *Pharmacol. Rep*. 2007; 59 (4): 369-378.
- Jacoby A., Baker G.A., Steen N. et al. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study. *Epilepsia*. 1996; 37 (2): 148-161.
- Schmitz B. Depression and Mania in Patients with Epilepsy. *Epilepsia*. 2005; 46 (4): 45-49.
- Gilliam F.G. Diagnosis and treatment of mood disorders in persons with epilepsy. *Curr. Opin. Neurol*. 2005; 18 (2): 129-133.
- Ketter T.A., Post R.M., Theodore W.H. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology*. 1999; 53 (2): 53-67.
- Kalinin V.V., Zheleznova E.V. Anticonvulsant and psychotropic properties of antiepileptic drugs in the treatment of patients with epilepsy. Moscow. 2008; 29 s. (in Russ.).
- Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs. Is there a Link? *Drug Saf*. 2007; 30 (2): 123-142.
- Lambert M.V., Robertson M.M. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology and treatment. *Epilepsia*. 1999; 40 (10): 21-47.
- Gil-Nagel A., López-Muñoz F., Serratos J.M. et al. Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy. *Seizure*. 2006; 15 (3): 142-149.
- Cramer J.A., Blum D., Reed M. The influence of comorbid depression on seizure severity. *Epilepsia*. 2003; 44 (12): 1578-1584.
- Aldenkamp A.P. Antiepileptic drug treatment and epileptic seizure effect on cognitive function. *The Neuropsychiatry of Epilepsy / M. Trimble, B. Schmitz* (eds). Cambridge, 2002; 256-267.
- Ettinger A.B. Psychotropic effects of antiepileptic drugs. *Neurology*. 2006; 67 (11): 1916-1925.
- Barry J.J. The recognition and management of mood disorders as a comorbidity of epilepsy. *Epilepsia*. 2003; 44 (4): 30-40.
- Avakyan G.N., Blinov D.V., Avakyan G.G., Akarachkova E.S., Burd S.G., Vlasov P.N., Voronkova K.V., Guzeva V.I., Zhidkova I.A., Katunina E.A., Korabelnikov D.I., Lebedeva A.V., Lipatova L.V., Morozova E.A., Oleinikova O.M., Rudakova I.G. Restrictions on the use of valproate in female patients of reproductive age: the updated recommendations based on recent clinical data. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019;11 (2):110-123 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123>.

Сведения об авторах:

Авакян Гагик Норайрович – д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8985-8227>.

Белоусова Елена Дмитриевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии имени Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-2442>.

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>.

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Ермоленко Наталья Александровна – д.м.н., главный детский невролог Воронежской области, заведующий неврологическим отделением № 2 БУЗ ВО «ВОДКБ №1».

Киссин Михаил Яковлевич – д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии с курсами общей и медицинской психологии, психосоматической медицины с основами психотерапии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Лебедева Анна Валерьяновна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Липатова Людмила Валентиновна – д.м.н., профессор кафедры неврологии и психиатрии, институт медицинского образования, ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9988-3525>. Scopus Author ID: 36892509600. Researcher ID: M-5928-2018. E-mail: epilepsy-net@yandex.ru.

Китева-Тренчевская Гордана – д.м.н., специалист по нейропсихиатрии и семейной медицине; заведующая отделением при Университетской клинике неврологии, Клинический центр Матери Терезы при медицинском факультете Университета св. Кирилла и Мефодия в Скопье (Македония).

About the authors:

Gagik N. Avakyan – MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 1 Ostrovityanova St., Moscow, Russia, 117997. E-mail: gavakyan@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8985-8227>.

Elena D. Belousova – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Psychoneurology and Epileptology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

Sergey G. Burd – MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>.

Pavel N. Vlasov – MD, PhD, Professor of Neurology, Faculty of Medicine, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Natalia A. Ermolenko – MD, PhD, Chief pediatric neurologist, Voronezh region, Head of the Department of Neurology, Voronezh Regional Children's Clinical Hospital №1.

Mikhail Ya. Kissin – MD, PhD, Professor at the Department of Psychiatry and Drug Addiction, Pavlov First St. Petersburg State Medical University.

Anna V. Lebedeva – MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University.

Ljudmila V. Lipatova – MD, PhD, Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9988-3525>. Scopus Author ID: 36892509600. Researcher ID: M-5928-2018. E-mail: epilepsy-net@yandex.ru.

Gordana Kiteva-Trencevska – MD, PhD, specialist in neuropsychiatry and family medicine; Head of the Department at the Clinic of Neurology, Mother Teresa Clinical Center, Faculty of Medicine, University of St. Cyril and Methodius in Skopje (Macedonia).