

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2017 Том 9 №1



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2017 Vol. 9 №1

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://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. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ПРЕИМУЩЕСТВА АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ В ВЫБОРЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ

Воронкова К. В.¹, Голосная Г. С.², Лемешко И. Д.³, Петрухин А. С.¹

¹ ФБГОУ ВО «Российский государственный медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России, Москва

² Городская клиническая больница №13, Москва

³ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва

Резюме

Медикаментозное лечение эпилепсии требует глубоких знаний антиэпилептических препаратов (АЭП): спектра терапевтической эффективности и силы терапевтического действия; побочных реакций (особенно тяжелые и угрожающие жизни побочные реакции); особенностей фармакокинетики, фармакодинамики, лекарственных взаимодействий; скорости титрования, необходимости в проведении лабораторных исследований на фоне лечения, фармакоэкономических составляющих. Основные свойства обусловлены механизмами действия антиэпилептических препаратов. В настоящее время особое внимание сосредоточено на применении препаратов с широким спектром терапевтического действия, что обуславливает возможность назначения их у пациентов с так называемыми недифференцированными эпилепсиями. В статье также рассматривается опыт авторов по оптимизации терапии эпилепсии у 141 пациентов с различными формами эпилепсии – включение в лекарственную палитру современных АЭП с широкими терапевтическими возможностями и сокращение числа назначений препаратов с узким спектром действия. Кроме того, после коррекции терапии значительно преобладала политерапия. Все принятые меры позволили достичь ремиссии примерно у половины пациентов с некурабельной до того эпилепсией.

Ключевые слова

Антиэпилептическая терапия, принципы терапии, широкий спектр терапевтического действия АЭП, ремиссия эпилепсии.

Статья поступила: 05.12.2016 г.; в доработанном виде: 23.01.2017 г.; принята к печати: 10.03.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Воронкова К. В., Голосная Г. С., Лемешко И. Д., Петрухин А. С. Преимущества антиэпилептических препаратов с широким спектром терапевтического действия в выборе стратегии лечения эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (1): 79-85. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.079-085.

ADVANTAGES OF BROAD SPECTRUM ANTIEPILEPTIC DRUGS IN TREATMENT OF EPILEPSYVoronkova K. V.¹, Golosnaya G. S.², Lemeshko I. D.³, Petrukhin A. S.¹¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow² City Clinical Hospital No 13, Moscow³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow**Summary**

Pharmacotherapy of epilepsy requires deep knowledge of anti-epileptic drugs (AEDs), including the following issues: spectrum of therapeutic efficacy and therapeutic strength, adverse effects (especially severe and life-threatening adverse reactions); specific features of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions; titration rate, the need for laboratory tests during treatment, pharmacoeconomic components. The main properties of antiepileptic drugs are defined by their mechanisms of action. Today, particular attention is paid to the drugs with broad spectrum activity, which give an ability to use them in patients with so-called undifferentiated epilepsies. In this article, the authors describe their own experience in optimization of antiepileptic therapy in a group of 141 patients with various forms of epilepsy. This new optimized strategy implies inclusion of modern broad spectrum AEDs in treatment schemes along with the reduction in use of narrow spectrum drugs. Moreover, polytherapy was used in most of the cases after treatment regimen correction. All the measures allowed to achieve remission in about half of the patients with epilepsy earlier considered as incurable.

Key words

Antiepileptic therapy, principles of therapy, broad spectrum of AEDs therapeutic activity, epilepsy remission.

Received: 05.12.2016; **in the revised form:** 23.01.2017; **accepted:** 10.03.2017.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Voronkova K. V., Golosnaya G. S., Lemeshko I. D., Petrukhin A. S. Advantages of broad spectrum antiepileptic drugs in treatment of epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017; 9 (1): 79-85 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.079-085.

Corresponding author

Address: 1 Ostrovityanova St., Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: kiravoronkova@yandex.ru (Voronkova K. V.).

Введение

Основой медикаментозного лечения эпилепсии является длительный (многолетний или пожизненный) регулярный прием АЭП для профилактики (предупреждения) возникновения эпилептических приступов. Пациенты, у которых АЭП неэффективны, рассматриваются как кандидаты для нейрохирургического лечения эпилепсии, а также для применения других методов лечения (специальные диеты). То есть существует группа некурабельных пациентов с полным или частичным отсутствием реакции на лечение, с извращенным ответом на терапию. В таких случаях, несомненно, важным аспектом является подбор терапии, которая не ухудшит состояние пациента, и без того страдающего от своего заболевания. И важно помнить еще то, что некурабельность – понятие относительное, существует на момент оценки состояния больного и относится к конкретной стратегии лечения [1].

Расширение возможностей терапии эпилепсии связано с АЭП, обладающими новыми механизмами

действия и новыми свойствами [2,3]. Например, механизм действия леветирацетама – модулирующее влияние на функцию синаптических пузырьков (связывание с пресинаптическим протеином SV2, находящимся в синаптических пузырьках) – уникальный и отличается от механизмов действия всех других АЭП. Перампанел воздействует на AMPA-рецепторы глутамата, лакосамид и эсикарбазепин вызывают медленную инактивацию натриевых каналов и т.д. [4].

Важно отметить, что в любом случае врач должен стараться скорей излечить больного от травматических приступов с падениями, если таковые наблюдаются. Это уже принесет облегчение пациенту и его родственникам. Приступы, приводящие к падению пациента, могут быть различными и выбор терапии должен быть оперативным и включать препараты широкого спектра действия.

Цели лечения антиэпилептической терапии сформулированы Panayotopoulos C. P., 2010 [4]. Согласно Panayotopoulos C. P., цель лечения заключается в до-

стижении свободы от приступов при отсутствии побочных эффектов препаратов.

Следует отметить, что важно достичь не только ремиссии эпилепсии. Важно также и удержание достигнутой ремиссии. В этот период существует риск срыва – рецидив эпилепсии, сопряженный в большинстве случаев с ятрогенными причинами – наибольшее частыми из которых являются погрешности приема препаратов (низкий комплаенс) и переключение с одних фирм-производителей лекарственных средств на другие или вообще на АЭП другой химической группы. Следующие положения представляются особенно важными:

- АЭП первой очереди выбора обычно наиболее эффективны.

- Правильная доза АЭП – минимальная доза, позволяющая достигнуть контроля над приступами без появления побочных реакций.

- Титрование дозы в зависимости от переносимости повышает общую эффективность лечения.

- Общий положительный эффект лечения может уменьшаться, если доза АЭП превышает верхнюю границу, определяющую хорошую переносимость препарата.

- АЭП, эффективные при определенных типах приступов, могут вызывать ухудшение состояния у пациентов с приступами других типов.

В настоящее время представления о целях лечения эпилепсии значительно расширились и включают оценку показателя, связанного со здоровьем качества жизни (охватывающего различные сферы жизни больного: физическое и психическое здоровье, образование, социальное и психологическое функционирование) [5]. Через 1-2 года после достижения клинической ремиссии эпилепсии (при этом эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме может продолжать персистировать) – пациент с эпилепсией ничем не отличается по качеству жизни от любого здорового человека. Именно поэтому уже много лет в зарубежной литературе авторы используют аббревиатуру – PWE (People With Epilepsy, или люди с эпилепсией).

После установления диагноза «эпилепсия» как такового правильное определение типа приступов и эпилептического синдрома – следующий важный этап для назначения адекватной терапии. Для прогноза эффективности терапии эпилепсии наиболее значим эффект первой – стартовой терапии, при которой, по данным M. Brodie и P. Kwan (2001), ремиссия отмечается в 47% случаев [6]. Каждая последующая смена АЭП дает меньший прирост эффективности лечения. Кстати, именно старт терапии может вселить в пациента уверенность или, наоборот, посеять сомнение в своем диагнозе, в правильности проводимой терапии и в лечащем враче. Негативный опыт начала антиэпилептической терапии в виде неэффективности и даже утяжеления приступов или выраженных побочных эффектов влия-

ет на комплаенс вплоть до полного нежелания лечиться. Именно поэтому выбор препарата должен быть тщательным, необходимо избегать назначения АЭП с узким спектром действия или «старых» АЭП всем пациентам со всеми формами эпилепсии, что чаще всего продиктовано обстоятельствами организации эпилептологической помощи. Речь идет о массовом недифференцированном назначении барбитуратов, бензодиазепиновых производных и карбамазепина.

В чем состоит опасность неправильного назначения препаратов? В отсутствии положительного эффекта и формирования со временем резистентности у потенциально курабельных пациентов, а также в развитии парадоксального учащения приступов, их утяжеления и появления новых типов приступов – аггравации эпилепсии. Аггравация эпилепсии – один из видов неблагоприятных побочных реакций АЭП. Потенциал аггравации приступов есть практически у любого антиэпилептического препарата [7].

Еще в 1998 г. Перисса Е. с соавт. предложили подразделять все случаи аггравации на две категории: селективная аггравация и парадоксальная интоксикация [8]. Селективная аггравация связана с особенностями фармакодинамики АЭП. Механизмы противосудорожного действия АЭП обуславливают активность в отношении определенных типов приступов с одной стороны, и с другой – способность АЭП вызывать учащение некоторых типов приступов (развитие извращенного фармакодинамического эффекта) [9]. Тенденция к фармакодинамической аггравации выше при идиопатических генерализованных эпилепсиях (ИГЭ), чем при парциальных формах, и наиболее высока у пациентов с эпилептическими приступами нескольких типов. В то же время именно для ИГЭ характерно частое сочетание нескольких типов первично-генерализованных приступов. При генерализованных тонико-клонических приступах, характерных для ИГЭ, эффективны некоторые АЭП (например, карбамазепин), которые в то же время вызывают аггравацию других приступов, также развивающихся при данных формах эпилепсии (абсансы, миоклонии). Поэтому при назначении АЭП необходимо учитывать различные типы приступов, имеющиеся у пациента, возникающие в рамках определенной формы эпилепсии. И также важно учитывать тот факт, что пациенты не всегда знают и сообщают о наличии у них миоклонических приступов и абсансов.

Парадоксальная интоксикация по сути – неспецифический процесс, который возможен при применении практически всех АЭП в чрезмерных дозах или в политерапии, при особенностях метаболизма в организме пациента, но наиболее часто – при приеме гидантоиновых производных (в настоящее время применяются редко) и карбамазепина. Выделяют две разновидности парадоксальной интоксикации: хро-

ническая дозозависимая (при повышении дозы частота приступов увеличивается) и острая идиосинкратическая.

В целом карбамазепин является наиболее частым аггравантом различных форм эпилепсии, особенно – идиопатических генерализованных, также он может аггравировать и фокальные формы эпилепсии. При идиопатической парциальной эпилепсии (роландической эпилепсии) аггравация при назначении карбамазепина может проявляться в виде появления негативного миоклонуса, атипичных абсансов, дроп-атак и развития электрического эпилептического статуса в фазу медленно-волнового сна [10]. Карбамазепин может провоцировать учащение или появление фокальных (моторных) приступов при лобной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации, а также при других формах эпилепсии, например, при синдроме Леннокса-Гасто [9].

В 2016 г. S. Benbadis во время международного вебинара сделал заявление о том, что в мире существуют проблемы в лечении эпилепсии, в частности – проблема заниженных показателей ремиссии. Это связано, в первую очередь, с широким применением препаратов «узкого» спектра, особенно для лечения идиопатических генерализованных эпилепсий и неклассифицированных эпилепсий. В целом, конечно, при недостаточной уверенности врача в форме эпилепсии необходимо назначать АЭП широкого спектра действия.

Какой же АЭП лучший в первичной монотерапии? Не существует универсального АЭП, одинаково эффективного при всех эпилептических синдромах. Несомненно, выбор АЭП многокомпонентен и у каждого пациента в идеале должен проводиться индивидуальный анализ параметров. Однако не всегда возможно, особенно на первом приеме, с уверенностью определить, например, форму эпилепсии и получить представление обо всех типах приступов у данного пациента, даже при наличии у него результатов видео-ЭЭГ-мониторинга. В таких случаях необходимо выбирать АЭП с максимально широким спектром терапевтического действия, то есть недифференцированный старт в целом возможен, но особыми группами АЭП, эффективными при различных формах эпилепсии.

S. Benbadis (2005) отметил, что первично-генерализованные или неклассифицированные эпилепсии (которые составляют примерно 20% практики эпилептолога) должны лечиться пятью препаратами: вальпроевой кислотой, леветирацетамом, топираматом, ламотриджином и зонисамидом [11]. Что касается лечения фокальных приступов, то рекомендации по их лечению хорошо известны. Но интересными представляются результаты мета-анализа новых АЭП, применимых для их лечения, итоги которого были подведены в 2011 г. В анализ было включено 70 рандомизированных клинических ис-

следования, в которых наблюдались 14272 пациента, более двух лет принимавших антиэпилептические препараты: окскарбазепин, ламотриджин, топирамат, габапентин, прегабалин, леветирацетам, тиагабин, зонисамид, эсикарбазепин и лакосамид. Топирамат и леветирацетам по итогу анализа были расценены как наиболее эффективные АЭП, габапентин и тиагабин – наименее. Отмена АЭП чаще производилась у пациентов, получавших окскарбазепин и топирамат, реже – габапентин и леветирацетам. Таким образом, было показано, что лучшим профилем эффективности и переносимости обладает леветирацетам [12].

У 30-50% пациентов, не отвечающих на монотерапию, приходится прибегать к политерапии [4]. Причем известно, что комбинации являются рациональными при сочетании препаратов с различными механизмами действия. Если пациенту в стартовой монотерапии назначен препарат с уникальным механизмом действия или с множественными механизмами действия, то формировать комбинации с данными АЭП достаточно удобно и рационально. Хотя в целом, за исключением леветирацетама и габапентина, другие АЭП могут вызывать сложные, неблагоприятные лекарственные взаимодействия. И это необходимо учитывать [13].

Мы предприняли краткий анализ собственных данных курации пациентов с целью определения уровня ремиссии эпилепсии при возможности достаточно широкого применения современных диагностических и лечебных подходов. Кроме того, исследования, в которых после оптимизации терапии показано улучшение контроля приступов у труднокурабельных пациентов, демонстрируют необходимость активных действий со стороны врача при неэффективности реализуемой до этого лечебной стратегии. Поэтому еще одной целью исследования явилось подтверждение этого постулата через доказательство перспективности достижения контроля приступов у группы «труднокурабельных» пациентов в условиях рутинной практики.

Материалы и методы

Для ретроспективного анализа были отобраны данные историй болезней пациентов, наблюдающихся в Центральной клинической больнице Российской академии наук и клинике на базе института нейрохирургии Н. Н. Бурденко. Случайным образом были выбраны истории болезни 141 пациента, наблюдавшихся с 2010 по 2015 г.: взрослых (включая также и пожилых пациентов) и детей (преимущественно подросткового возраста). Всем пациентам проводилась диагностика эпилепсии согласно международным стандартам (видео-электроэнцефалографический мониторинг (вЭЭГ-мониторинг), магнитно-резонансное исследование (МРТ) и другие).

Результаты и их обсуждение

У 69% пациентов наблюдались симптоматические фокальные эпилепсии (преобладали опухолевые процессы, также обнаруживались постишемические, посттравматические изменения, пороки головного мозга и другие). В 22% случаев этиология эпилепсии при проведении МРТ головного мозга на аппарате 1,5 Тесла не обнаруживалась, и больные направлялись на исследование – МРТ головного мозга в режиме эписканирования (где выявлялись фокальные корковые дисплазии, склеротические изменения гиппокампов и другие). У 19% пациентов наблюдались идиопатические генерализованные эпилепсии, у 3% – идиопатические фокальные эпилепсии и у 9% – другие формы эпилепсии. 86% пациентов при обращении уже принимали АЭП, причем подавляющее большинство из них – в монотерапии в течение многих лет и даже десятилетий. Часто дозы препарата были субтерапевтическими, в отдельных случаях, наоборот, токсическими с выраженными побочными эффектами. В основном в назначениях преобладали: карбамазепин, «старые» АЭП. Препараты широкого спектра терапевтического действия суммарно были назначены у трети пациентов. У многих пациентов в историях болезни отмечались: многочисленные переключения между препаратами различных фирм-производителей, иногда даже между АЭП разных групп; назначения АЭП «курсами»; прерывание лечения или снижение дозировок и другие неблагоприятные воздействия. Можно констатировать тот факт, что у многих пациентов после многолетнего приема неадекватной терапии уже сформировалась резистентность к лечению. Лишь у 14% пациентов мы осуществляли старт лечения. На первом приеме у 20% пациентов диагноз точной формы эпилепсии не был установлен. Однако подтверждение диагноза «эпилепсия» как такового требовало немедленного назначения антиэпилептической терапии. Нами отдавалось предпочтение препаратам широкого спектра действия. После оптимизации терапии комбинированную терапию принимали уже около 90% пациентов. В палитре назначений преобладали леветирацетам (59% назначений), вальпроаты (51% назначений) в комбинациях с лаксаметидом, ламотриджином, окскарбазепином, карбамазепином (у части больных были произведены его замены на препараты группы «новые» в связи с неэффективностью, нейротоксическими, кардиотоксическими и другими побочными эффектами) [14] и другими АЭП. В целом нами применялись все зарегистрированные на территории РФ АЭП. Полный контроль над приступами в описываемой группе пациентов с эпилепсией был достигнут в 48% случаев. В группе «нет контроля» (52% пациентов) наблюдались пациенты со снижением числа приступов на 50-75% и абсолютно резистентные случаи – 18%.

Полный контроль над приступами был достигнут в 48% случаев. У 52% пациентов полного контроля не было достигнуто. Абсолютно резистентные случаи составили 18%, у 34% пациентов наблюдалось снижение числа приступов на 50-75%.

Неадекватная терапия эпилепсии в описанной группе пациентов, очевидно, играла роль в возможностях достижения ремиссии и в формировании резистентности. Ошибки ведения приведены выше. Однако следует остановиться подробнее на факте многочисленных хаотичных переключений.

Согласно Lisa S. Haskins с соавт., с высоким риском потери контроля приступов при эпилепсии сопряжены: переключение с оригинального препарата на дженерик, переключение с дженерика на оригинальный препарат, переключение с дженерика на дженерик.

В обсуждаемом аспекте приведем исследование G. Kramer с соавт., в котором были проанализированы 594 анкеты, заполненные врачами Германии, Австрии и Швейцарии. Большинство врачей имели опыт работы с ДП в своей клинической практике. 49% из них испытывали определенные трудности при переводе пациента с оригинального препарата на дженерик, 31% – при переводе с дженерика на дженерик, 16% – при переводе с дженерика на оригинальный препарат. При синонимической замене АЭП, кроме приступов, возникали следующие проблемы: дополнительные телефонные контакты и визиты к врачу, госпитализация и обращение за неотложной помощью, затруднения во взаимоотношениях врача и пациента, недомогания пациента, травмы и другие осложнения (потеря водительских прав, работы, увеличение срока госпитализации) [15].

Однако сказанное, скорее, относится к проблеме именно переключений, чем к ситуациям, когда моно- или комбинированная терапия эпилепсии начинается с назначения качественного дженерического препарата в ситуациях, когда применение оригинального препарата затруднено и когда пациент «фиксируется» на одном производителе в случае достижения положительного эффекта и хорошей переносимости АЭП. В случаях, когда лечение пациента начинается с дженерического препарата, врач должен быть уверен в стабильности поступления этого АЭП в аптечную сеть и его доступности в любое время лечения. Например, препарат леветирацетам (Леветинол), производимый на территории Российской Федерации вполне удовлетворяет данному условию. Кроме того, препарат производится по всем канонам GMP (надлежащая практика производства) в дозировках 250, 500 и 1000 мг. Назначается леветирацетам в монотерапии при лечении: парциальных припадков с вторичной генерализацией или без у взрослых и подростков старше 16 лет с вновь диагностированной эпилепсией; в составе комплексной терапии: парциальных припадков с вторичной генера-

лизацией или без у взрослых и детей старше 6 лет, страдающих эпилепсией; миоклонических судорог у взрослых и подростков старше 12 лет, страдающих юношеской миоклонической эпилепсией; первично-генерализованных судорожных (тоникоклонических) припадков у взрослых и подростков старше 12 лет, страдающих ИГЭ.

Заключение

В настоящее время происходит пересмотр отношения к препаратам узкого спектра действия в пользу препаратов с широким спектром действия, что вкупе с другими аспектами рациональной терапии эпилепсии дает возможность достижения максимальных результатов лечения.

Литература:

1. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. М. 2010; 718 с.
2. Brodie M. Do we need any more new antiepileptic drugs? *Epilepsy Res.* 2001; 45: 3-6.
3. Kwan P., Brodie M. J. Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2000; 341: 314-9.
4. Panayiotopoulos C. P. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Springer. 2010; 654 P.
5. Михайлов В. А. Актуальные вопросы эпилептологии – стигматизация, качество жизни и реабилитация больных. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 2 (3): 39-44.
6. Kwan P., Brodie M. J. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia.* 2001; 42: 1255-60.
7. Sazgar M., Bourgeois B. F. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol.* 2005; 33 (4): 227-34.
8. Perucca E. с соавт. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia.* 1998; 39 (1): 5-17.
9. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev.* 2000; 22 (2): 75-80.
10. Arzimanoglou A. Treatment options in pediatric epilepsy syndromes. *Epileptic disorders.* 2002; 3: 217-225.
11. Benbadis S. R. The management of idiopathic generalized epilepsies. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2005; 112: 63-67.
12. Vaz-Carneiro A. с соавт. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2011; 52 (7): 1528-1167.
13. Воронкова К. В., Петрухин А. С., Пылаева О. А., Холин А. С. Рациональная антиэпилептическая фармакология. Руководство для врачей. М. 2008; 192 с.
14. Brodie M. J., Johnson F. N. Carbamazepine in the treatment of seizure disorders: efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1997; 8: 87-122.
15. Kramer G. с соавт. Опыт применения дженерических препаратов у пациентов с эпилепсией: электронное интервью членов немецкого, австрийского и швейцарского отделений Международной лиги по борьбе с эпилепсией. *Epilepsia.* 2007; 48 (3): 609-611.
1. Karlov V. A. Epilepsy in children and adult women and men: a manual for physicians [*Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin: rukovodstvo dlya vrachei (in Russian)*]. Moscow. 2010; 718 p.
2. Brodie M. Do we need any more new antiepileptic drugs? *Epilepsy Res.* 2001; 45: 3-6.
3. Kwan P., Brodie M. J. Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2000; 341: 314-9.
4. Panayiotopoulos C. P. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Springer. 2010; 654 P.
5. Mikhailov V. A. Topical issues of epileptology: stigma, quality of life and rehabilitation of patients. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2010; 2 (3): 39-44.
6. Kwan P., Brodie M. J. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia.* 2001; 42: 1255-60.
7. Sazgar M., Bourgeois B. F. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol.* 2005; 33 (4): 227-34.
8. Perucca E. et al. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia.* 1998; 39 (1): 5-17.
9. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev.* 2000; 22 (2): 75-80.
10. Arzimanoglou A. Treatment options in pediatric epilepsy syndromes. *Epileptic disorders.* 2002; 3: 217-225.
11. Benbadis S. R. The management of idiopathic generalized epilepsies. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2005; 112: 63-67.
12. Vaz-Carneiro A. et al. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2011; 52 (7): 1528-1167.
13. Voronkova K. V., Petrukhin A. S., Pylaeva O. A., Kholin A. S. Rational antiepileptic pharmacology. A guide for physicians [*Ratsional'naya antiepilepticheskaya farmakologiya. Rukovodstvo dlya vrachei in Russian*]. Moscow. 2008; 192 p.
14. Brodie M. J., Johnson F. N. Carbamazepine in the treatment of seizure disorders: efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1997; 8: 87-122.
15. Kramer G. et al. Experience of generic drugs use in patients with epilepsy: electronic interview with the members of the German, Austrian and Swiss branches of the International League against epilepsy [*Opyt primeneniya dzhenericheskikh preparatov u patsientov s epilepsiei: elektronnoe interv'y u chlenov nemetskogo, avstriiskogo i shveitsarskogo otdelenii Mezhdunarodnoi ligi po bor'be s epilepsiei. Epilepsia (in Russian)*]. 2007; 48 (3): 609-611.

References:

1. Karlov V. A. Epilepsy in children and adult women and men: a manual for physicians [*Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin: rukovodstvo dlya vrachei (in Russian)*]. Moscow. 2010; 718 p.
2. Brodie M. Do we need any more new antiepileptic drugs? *Epilepsy Res.* 2001; 45: 3-6.
3. Kwan P., Brodie M. J. Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2000; 341: 314-9.
4. Panayiotopoulos C. P. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Springer. 2010; 654 P.
5. Mikhailov V. A. Topical issues of epileptology: stigma, quality of life and rehabilitation of patients. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2010; 2 (3): 39-44.
6. Kwan P., Brodie M. J. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia.* 2001; 42: 1255-60.
7. Sazgar M., Bourgeois B. F. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol.* 2005; 33 (4): 227-34.
8. Perucca E. et al. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia.* 1998; 39 (1): 5-17.
9. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev.* 2000; 22 (2): 75-80.
10. Arzimanoglou A. Treatment options in pediatric epilepsy syndromes. *Epileptic disorders.* 2002; 3: 217-225.
11. Benbadis S. R. The management of idiopathic generalized epilepsies. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2005; 112: 63-67.
12. Vaz-Carneiro A. et al. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2011; 52 (7): 1528-1167.
13. Voronkova K. V., Petrukhin A. S., Pylaeva O. A., Kholin A. S. Rational antiepileptic pharmacology. A guide for physicians [*Ratsional'naya antiepilepticheskaya farmakologiya. Rukovodstvo dlya vrachei in Russian*]. Moscow. 2008; 192 p.
14. Brodie M. J., Johnson F. N. Carbamazepine in the treatment of seizure disorders: efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 1997; 8: 87-122.
15. Kramer G. et al. Experience of generic drugs use in patients with epilepsy: electronic interview with the members of the German, Austrian and Swiss branches of the International League against epilepsy [*Opyt primeneniya dzhenericheskikh preparatov u patsientov s epilepsiei: elektronnoe interv'y u chlenov nemetskogo, avstriiskogo i shveitsarskogo otdelenii Mezhdunarodnoi ligi po bor'be s epilepsiei. Epilepsia (in Russian)*]. 2007; 48 (3): 609-611.

Сведения об авторах:

Воронкова Кира Владимировна – д.м.н., профессор кафедры неврологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: kiravoronkova@yandex.ru.

Голосная Галина Станиславовна – д.м.н, доцент, врач-невролог отделения реанимации новорожденных 13 ГКБ, акушерский филиал №1. Адрес: ул. Шарикоподшипниковская д. 3, Москва, Россия, 115280. E-mail: ggosnaya@yandex.ru.

Лемешко Ирина Дмитриевна – к.м.н., врач функциональной диагностики, невролог, эпилептолог Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Большая Пироговская улица д. 19, стр. 1, Москва, Россия, 119435. E-mail: lemeshkoneuro@mail.ru.

Петрухин Андрей Сергеевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: epineuro@yandex.ru.

Authors' information:

Voronkova Kira Vladimirovna – MD, PhD, professor at Department of Neurology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 1 Ostrovityanova St., Moscow, Russia, 117997. E-mail: kiravoronkova@yandex.ru.

Golosnaya Galina Stanislavovna – MD, PhD, associate professor, neurologist at neonatal intensive care unit of City Clinical Hospital No 13 (Department of Obstetrics No 1) Address: 3 Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, Russia, 115280. E mail: ggosnaya@yandex.ru.

Lemeshko Irina Dmitrievna – MD, doctor of functional diagnostics, neurologist, epileptologist at University Children's Hospital of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Address: 19/1 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, Russia, 119435. E-mail: lemeshkoneuro@mail.ru.

Petrukhin Andrey Sergeevich – MD, PhD, professor at Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 1 Ostrovityanova St., Moscow, Russia, 117997. E-mail: epineuro@yandex.ru.