

Резолюция заседания экспертов Российской Противоэпилептической Лиги по вопросам терапии женщин с эпилепсией

18 мая 2019 г., Москва

В заседании экспертов рабочей группы Российской Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ) приняли участие: проф. Г.Н. Авакян (Москва), проф. В.А. Карлов (Москва), проф. Н.А. Ермоленко (Воронеж), проф. В.И. Гузева (Санкт-Петербург), проф. П.Н. Власов (Москва), проф. А.В. Лебедева (Москва), проф. С.Г. Бурд (Москва), проф. К.В. Воронкова (Москва), проф. И.А. Жидкова (Москва), проф. Л.В. Липатова (Санкт-Петербург), проф. Е.П. Михаловска-Карлова (Москва).

Заседание было посвящено проблеме терапии женщин, больных эпилепсией, с учетом гормональных, возрастных, клинических, социальных особенностей, выработке приоритетных положений, направленных на выбор стартовой терапии, а также обоснованию тактики ведения в различных возрастных группах и необходимости коррекции противоэпилептической терапии с учетом репродуктивных планов женщины. В качестве обзора проблемы ниже представлены факты и аргументы.

Улучшение качества оказываемой помощи пациентам с эпилепсией – непрерывно совершенствующийся процесс, учитывающий как современный уровень достижения науки в области диагностики, терапии, так и растущий социальный запрос на снижение влияния бремени эпилепсии, повышение удовлетворенности качеством оказываемой помощи населению. Существенная роль в этом процессе отведена идентификации клинических и социодемографических групп населения, помощь которым может быть оказана лучшим образом посредством использования широкого арсенала современных, доступных, эффективных лекарственных средств, отвечающих специфическим потребностям этих пациентов. В странах Европы, Америке такой подход активно используется, что подтверждается данными назначений широкого спектра противоэпилептических препаратов (ПЭП). В современной России, согласно данным MIDAS [1], около 80% назначений приходится на вальпроевую кислоту и карбамазепин, и только 19% – на препараты второго поколения. Доля применения новейших ПЭП в России составляет около 1% [1]. Приведенная структура назначений свидетельствует

об отсутствии внимания к потребностям особых групп пациентов и в основном тех, в отношении которых этические принципы и принципы социальной справедливости должны работать в первую очередь: девочки, женщины, пожилые люди [2].

Именно недостаточная осведомленность в понимании особенностей этих групп больных, их потребностей, социальной роли в обществе является отражением того, что ПЭП нового и новейшего поколения не нашли пока соответствующего применения и используются преимущественно в комбинированной терапии и для преодоления резистентности без должного учета социо-демографических, гендерных особенностей [3]. Потенциал некоторых ПЭП (ламотриджин) по факту остается недооцененным практикующими врачами. Необходимость дифференцированного подхода, учитывающего гендерный и социальный аспекты, стала актуальна в т.ч. в связи с ограничениями применения вальпроевой кислоты (пожалуй, самого популярного в России ПЭП) [4]. Об отличительной особенности эпилепсии женщин можно образно сказать, что «...эпилепсия женщин – это «эпилепсия плюс», то есть к ней относятся практически те же проблемы, что и у мужчин, плюс ряд других – связанных с репродуктивной функцией» [3].

Современные рекомендации по лечению эпилепсии базируются на следующих общих положениях:

- Лечение следует начинать с монотерапии;
- Необходимо стремиться к достижению стойкой ремиссии заболевания;
- Важно соблюдение баланса эффективности и переносимости, поскольку эффективное лечение может отличаться как неприемлемой для пациента тяжестью побочных эффектов, так и снижением социального статуса и качества жизни;
- Одним из важнейших является принцип этического сопровождения, включающий приверженность врача ценностям и принципам биоэтики, отраженным в принятой ЮНЕСКО Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека (...принципах безопасности для пациента и последующих поколений...) [2,5,6,18].

В результате обсуждения эксперты рабочей группы пришли к следующим выводам:

1. Около 50% всех больных с эпилепсией являются лицами женского пола и представляют собой особую группу с многочисленными особенностями, отличными от мужской популяции с таким же диагнозом, и эти особенности необходимо учитывать [7].

2. Несмотря на объединяющий гендерный фактор, эта группа неоднородна, имеет крайне важные отличительные особенности, связанные со спецификой развития гормональной системы, социальной ролью и функциями, присутствующими каждому возрасту, которые врач при назначении терапии должен принимать во внимание:

a. *Младшая группа – девочки до 12 лет.* Функционирование гормональной системы имеет принципиальные отличия от взрослых и вместе с этим остается возможность применения базовых ПЭП. Однако регуляторные органы Европы по фармаконадзору рекомендуют проводить старт терапии с препаратов, потенциально безопасных в отношении гормонального фона будущего женского организма. «Даже при раннем начале эпилепсии у девочек уже следует принимать во внимание потенциальные побочные эффекты ПЭП, которые отражаются на внешнем облике» [3,8];

b. *Девочки пубертатного периода.* Экспертный совет рекомендует пересмотреть противозепилептическую терапию у пациенток в этом возрасте. Следует провести коррекцию терапии: замену потенциально опасных по влиянию на женское здоровье ПЭП на альтернативные «безопасные». Эта мера позволит избежать в будущем проблем, ведущих к гормональным нарушениям, и связанных с ними репродуктивных расстройств. К противозепилептической терапии предъявляются также особые требования в отношении потенциального влияния на психоэмоциональную сферу подростка, которая претерпевает существенные изменения на фоне гормональной перестройки, психологических и социальных конфликтов и может проявиться негативизмом и некомплаентностью к лечению. При выборе терапии следует отдавать предпочтение препаратам нейтрального или стабилизирующего действия на психоэмоциональную сферу.

c. *Женщины репродуктивного возраста.* При назначении лечения и выборе ПЭП женщинам репродуктивного возраста необходимо учитывать репродуктивные планы пациенток. Избегать назначения ПЭП, вызывающих косметические побочные эффекты, гормональные нарушения, влияющих на массу тела, сексуальные и репродуктивные функции. Исследователи указывают на повышенную встречаемость синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), поликистозных яичников (ПКЯ), гормональных (гиперандрогения, гиперпролактинемия, гипопрогестеронемия) и репродуктивных расстройств при эпилепсии [8-10]. Женщины с эпилепсией должны быть информированы о возможности использования современ-

ных методов контрацепции во избежание незапланированной беременности. Необходимо консультирование гинекологом для подбора приемлемого метода контрацепции с учетом взаимодействия ПЭП и КОК. Женщинам, принимающим ламотриджин и нуждающимся в гормональной контрацепции, целесообразны проведение лекарственного мониторинга на период совместного его применения с КОК, назначение дроспиренон-содержащих оральных контрацептивов в пролонгированном режиме, коррекция дозы ламотриджина при необходимости. Незапланированная беременность является фактором риска учащения судорожных приступов, которые негативно влияют на здоровье матери и будущего ребенка [11].

Сравнение особенностей течения и исходов беременности и состояние ребенка показывает, что реальный успех в терапии может быть достигнут только при альянсе неврологов-эпилептологов и акушеров-гинекологов [10,12-14]. Планирование беременности должно осуществляться неврологом-эпилептологом на фоне стойкой медикаментозной ремиссии на монотерапии минимально эффективными дозами ПЭП с минимальным тератогенным риском. Следует помнить, что нет абсолютно безопасного ПЭП. По данным международных регистров беременности (в т.ч. крупнейшего из них – EURAP), наименьшим тератогенным эффектом обладают ламотриджин, леветирацетам (не превышают популяционную частоту 2-3%), наивысшим – вальпроаты (в среднем 10%) [8,15]. Следует ограничить применение вальпроатов у девочек и женщин репродуктивного возраста в связи с высоким тератогенным риском, а также с выявленными нарушениями в когнитивной сфере детей, матери которых принимали вальпроаты во время беременности [4].

d. *Женщины старших возрастных групп.* Следует учитывать множественную коморбидность эпилепсии с другими заболеваниями: цереброваскулярными, нейродегенеративными, различными соматическими заболеваниями, депрессией, тревогой. В этой связи Национальный институт совершенствования здравоохранения Великобритании (англ. – The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) рекомендует не дискриминировать пациентов в связи с возрастом, предоставляя тот же уровень сервиса, исследований и фармакотерапии, что и остальным группам пациентов [16]. Международная противозепилептическая лига (англ. – International League Against Epilepsy, ILAE) указывает на ламотриджин и габапентин в качестве препаратов первого выбора с высшей степенью доказанной эффективности [17].

В стартовой терапии следует ориентироваться на ПЭП, имеющие минимальные лекарственные взаимодействия, благоприятно влияющие на психоэмоциональную сферу, не оказывающие негативного влияния на минеральную плотность костной ткани, уровень витамина D и кальция. Следует помнить, что в старших возрастных группах могут быть эффективны низкие дозы ПЭП.

3. При лечении лиц женского пола следует руководствоваться этическими принципами (обеспечение защиты

особо уязвимых лиц, доступу к качественным медицинским услугам и лекарствам, особенно в том, что касается здоровья женщин и детей, поскольку здоровье должно рассматриваться в качестве общественного и человеческого блага), принятыми на Генеральной Ассамблее ООН ЮНЕСКО в 2005 г. [5,6,18,19], рекомендациями и принципами, изложенными ILAE [17] и экспертами, а также рекомендациями NICE [16]. Для обеспечения этих принципов необходима соответствующая организация оказания помощи. Поскольку должный уровень оказания помощи требует времени и соответствующей квалификации врача, необходимо сохранить существующие окружные и межкрупные эпилептологические учреждения и, по возможности, увеличить их число. Девочки и женщины репродуктивного возраста должны быть информированы о возможности использования современных методов контрацепции для предотвращения негативных последствий незапланированной беременности [11]. Беременность у женщин с эпилепсией должна планироваться совместно с неврологом-эпилептологом на фоне стойкой медикаментозной ремиссии с учетом тератогенного действия ПЭП и его влияния на когнитивную сферу будущего ребенка [8,12,15]. Женщины репродуктивного возраста, страдающие эпилепсией, планирующие беременность, должны быть информированы об особенностях течения беременности, родов, послеродового периода, грудного вскармливания, ухода за ребенком. Ламотриджин соответствует всем вышеперечисленным критериям безопасности в отношении терапии женской популяции больных эпилепсией [20] и является препаратом первого выбора для лечения женщин с генерализованной и фокальной эпилепсией [21]:

- a. Не вызывает гормональных нарушений у женщин [22];
- b. Улучшает качество жизни [23];
- c. Имеет минимальный тератогенный эффект, не превышающий популяционную частоту [24].

4. Ламотриджин – эффективный препарат с широким спектром действия [25] в отношении большинства типов приступов и синдромов [16], что позволяет придерживаться приоритета в его назначении при стартовой терапии

Литература:

1. MIDAS Quarterly Audit from Q1/2016 to Q4/2018. Country FRANCE, RUSSIA, UK; Molecule Carbamazepine, Clobazam, Eslicarbazepine Acetate, Gabapentin, Lacosamide, Lamotrigine, Levetiracetam, Oxcarbazepine, Perampanel, Pregabalin, Tiagabine, Topiramate, Valproic Acid, Vigabatrin, Zonisamide; Calendar Quarter 2018, 2017, 2016.
2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание. М., 2019; 896 с.: Глава 44. Карлов В.А., С.Г. Бурд, Е.П. Михаловска-Карлова. Современность и эпилепсия. Социальные и биоэтические аспекты эпилепсии. С. 868-891.
3. Карлов В.А. Эпилепсия у женщин. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006; (приложение к журналу № 1): 31-35.
4. PRAC recommends strengthening the restrictions on the use of valproate in women and girls. 10 October 2014 EMA/612389/2014.
5. Михаловска-Карлова Е.П. Биоэтика в российской неврологии и эпилептологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116: 9 (Специальный выпуск 2 «Эпилепсия»): 95-100.
6. Михаловска-Карлова Е.П., Горелова Л.Е. Биоэтический практикум. М., 2012; 208 с.
7. Bangar S., Cavanna A.E. et al. Women with epilepsy: clinically relevant issues. *Functional Neurology*. 2016; 31 (3): 127-134.
8. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание. М., 2019; 896 с.: Глава 32. Карлов В.А., Власов П.Н., Кушлинский Н.Е., Жидкова И.А., Петрухин В.А., Адамян Л.В. Эпилепсия у женщин. С. 654-701.
9. Железнова Е.В. Терапия антиэпилептическими препаратами и ее влияние на репродуктивные и психические функции при эпилепсии у женщин. *Нервные болезни*. 2010; (1): 28-32.
10. Жидкова И., Карлов В., Адамян Л. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины. *Palmarium academic publishing*. 2012; 278 с.
11. Берсенева В.В., Адамян Л.В., Жидкова И.А., Сонова М.М., Казначеева Т.В., Демидова Е.Ю. Особенности контрацепции у женщин с эпилепсией. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016; 15 (3): 64-69. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-3-64-69.
12. Карлов В.А., Власов П.Н., Петрухин В.А., Краснополский В.И. Особенности терапии эпилепсии во время беременности. Методические указания МЗ РФ. 2001; N130: 15С.

эпилепсии [26] перед «препаратами-мишенями» (фокусного действия). Наряду с шириной действия у препарата существует мишень – абсансы [8].

5. Важным аспектом современной терапии является хороший баланс эффективности и безопасности лечения, что выражается в длительной приверженности терапии. Ламотриджин доказал высочайший уровень удержания [27] в исследовании SANAD [28] при хорошем терапевтическом эффекте.

6. Доступность и непрерывность терапии – ключевой фактор ее успеха. На сегодняшний день в России, наряду с оригинальным ламотриджином, имеется несколько воспроизведенных препаратов, один из которых получил наибольшее распространение благодаря качеству и доступности. Препарат Сейзар производства компании Алкалоид (Македония) обладает всеми качествами, которые позволяют рекомендовать его в соответствии с ранее заявленными требованиями консенсуса РПЭЛ по применению дженериков и оригинальных препаратов [29], а именно: «Начинать терапию предпочтительно с оригинальных препаратов либо с дженериков, сделанных по стандартам GMP». Сейзар (ламотриджин) – высококачественный препарат, имеющий Российский и Европейский сертификаты GMP. Ключевые параметры биоэквивалентности свидетельствуют о совпадении основных клинических показателей с оригинатором, близким к идентичным. Сейзар имеет существенное преимущество перед другими аналогами – в наличии таблетированной формы с дозировкой 200 мг с возможностью режима дозирования один раз в сутки [30], что позволяет улучшить комплаентность пациентов к лечению [31].

Заключение / Conclusion

В связи с вышеизложенным можно заключить, что Сейзар (ламотриджин) – препарат широкого спектра действия, который по совокупности факторов эффективности и безопасности рекомендуется 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.

13. Власов П.Н. Применение противосудорожных препаратов во время беременности. Фармакотерапия отдельных состояний при беременности. М. 2012; 127-137.
14. Власов П.Н., Карлов В.А., Петрухин В.А. Эпилепсия и беременность: современная терапевтическая тактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013; 5 (1): 13-17. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2391>.
15. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Петрухин А.С. Безопасность и переносимость антиэпилептических препаратов у женщин с эпилепсией (обзор литературы и собственные данные). *Русский журнал детской неврологии*. 2018; 13 (4): 7-22. DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-4-7-22.
16. Epilepsies: diagnosis and management NICE 2012 (edition 2018, April).
17. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar; 54 (3): 551-63.
18. Всеобщая декларация о биоэтике и правах человека. [Электронный ресурс]. URL: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/bioethics_and_hr.shtml. Дата обращения: 20.05.2010.
19. Михаловска-Карлова Е.П. Особенности этического сопровождения в детской неврологии. V Юбилейный Балтийский конгресс по детской неврологии при поддержке ICNA. Сборник материалов конгресса. Под ред. В.И. Гузевой. СПб. 2015; 456: 245-248.
20. Авакян Г.Н с соавт. Гендерные особенности применения ламотриджина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова: приложение «Эпилепсия»*. 2006; 1: 31-35.
21. Shih J.J., Whitlock J.B. et al. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion. 2016; *Epilepsy Behav.* 2017 Apr; 69: 186-222.
22. Isojarvi J. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Antiepileptic drug related mechanisms. *Seizure*. 2008; 17: 111-119.
23. Chris Sackellares et al. Lamotrigine monotherapy improves health-related quality of life in epilepsy: a double-blind comparison with valproate. *Epilepsy Behav.* 2002 Aug; 3 (4): 376-382.
24. Weston J., Bromley R., Jackson C.F., Adab N., Clayton-Smith J., Greenhalgh J., Hounsoms J., McKay A.J., Tudur Smith C., Marson A.G. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; 11: CD010224.
25. Cheng Y. Intelligent use of antiepileptic drugs is beneficial to patients. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30. DOI:10.1097/WCO.0000000000000532.
26. Зенков Л.П. Ламиктал в лечении эпилепсии. М. 2006; 40 с.
27. Chung S. et al. Evaluation of lacosamide efficacy in subjects with difficult-to-treat partial-onset seizures across the dose range used in phase II/III clinical trials. *Seizure*. 2009; 1188: 327-331.
28. Marson A. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet*. 2007; 369: 1000-15.
29. Рекомендации Экспертного совета Российской противосудорожной лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2011; 5 (2): 23-25.
30. Инструкция по лекарственному применению ЛСР-005944/09 21.07.2009.
31. Белоусова Е.Д. Проблема комплаентности у пациентов, страдающих эпилепсией. *ПМЖ*. 2009; 5: 380.

References:

1. MIDAS Quarterly Audit from Q1/2016 to Q4/2018. Country FRANCE, RUSSIA, UK; Molecule Carbamazepine, Clobazam, Eslicarbazepine Acetate, Gabapentin, Lacosamide, Lamotrigine, Levetiracetam, Oxcarbazepine, Perampamil, Pregabalin, Tiagabine, Topiramate, Valproic Acid, Vigabatrin, Zonisamide; Calendar Quarter 2018, 2017, 2016.
2. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. Second edition. Moscow. 2019; 896 pp.: Chapter 44. Karlov V.A., S.G. Burd, E.P. Michalowska-Karlova. Modernity and epilepsy. Social and bioethical aspects of epilepsy (in Russ).
3. Karlov V.A. Epilepsy in women. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* (in Russ). 2006; (supplement to the magazine number 1): 31-35.
4. PRAC recommends strengthening the restrictions on the use of valproate in women and girls. 10 October 2014 EMA/612389/2014.
5. Mikhalovska-Karlova E.P. Bioethics in Russian neurology and epileptology. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* (in Russ). 2016; 116: 9 (Special Issue 2 Epilepsy): 95-100.
6. Mikhalovska-Karlova E.P., Gorelova L.E. Bioethical workshop (in Russ.). Moscow. 2012; 208 s.
7. Bangar S., Cavanna A.E. et al. Women with epilepsy: clinically relevant issues. *Functional Neurology*. 2016; 31 (3): 127-134.
8. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. Second edition. Moscow. 2019; 896 pp.: Chapter 32. Karlov V.A., Vlasov P.N., Kushlinskii N.E., Zhidkova I.A., Petrukhin V.A., Adamyan L.V. Epilepsy in women (in Russ.). Pp. 654-701.
9. Zheleznova E.V. Therapy with anti-epileptic drugs and its effect on reproductive and mental functions in epilepsy in women. *Nervnye bolezni* (in Russ.). 2010; (1): 28-32.
10. Zhidkova I., Karlov V., Adamyan L. Epilepsy and Reproductive Health. *Palmarium academic publishing* (in Russ.). 2012; 278 s.
11. Berseneva V.V., Adamyan L.V., Zhidkova I.A., Sonova M.M., Kaznacheeva T.V., Demidova E.Yu. Features of contraception in women with epilepsy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* (in Russ.). 2016; 15 (3): 64-69. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-3-64-69.
12. Karlov V.A., Vlasov P.N., Petrukhin V.A., Krasnopol'skii V.I. Features of treatment of epilepsy during pregnancy. Methodical instructions of the Ministry of Health of the Russian Federation 2001; N130: 15C. (in Russ.).
13. Vlasov P.N. Use of antiepileptic drugs during pregnancy. pharmacotherapy of individual states in pregnancy. (in Russ.). Moscow. 2012; 127-137.
14. Vlasov P.N., Karlov V.A., Petrukhin V.A. Epilepsy and pregnancy: modern therapeutic tactics. *Nevrologiya, neiropsikiatriya, psikhosomatika* (in Russ.). 2013; 5 (1): 13-17. DOI: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2391>.
15. Mukhin K.Y., Pylaeva O.A., Petrukhin A.S. Safety and tolerability of antiepileptic drugs in women with epilepsy (literature review and own data). *Russian Journal of Child Neurology* (In Russ.). 2018; 13 (4): 7-22. DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2018-13-4-7-22>.
16. Epilepsies: diagnosis and management NICE 2012 (edition 2018, April).
17. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar; 54 (3): 551-63.
18. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. [Electronic resource]. URL: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/bioethics_and_hr.shtml. Accessed: 20.05.2010.
19. Mikhalovska-Karlova E.P. Features of ethical support in child neurology. V Jubilee Baltic Congress on Pediatric Neurology with the support of ICNA. Sbornik materialov kongressa. Edited by V.I. Guzeva. SPb. 2015; 456: 245-248.
20. Avakyan G.N et al. Gender features of the use of lamotrigine. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova: prilozhenie «Epilepsiya»* (In Russ.). 2006; 1: 31-35.
21. Shih J.J., Whitlock J.B. et al. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion. 2016; *Epilepsy Behav.* 2017 Apr; 69: 186-222.

22. Isojarvi J. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Antiepileptic drug related mechanisms. *Seizure*. 2008; 17: 111-119.
23. Chris Sackellares et al. Lamotrigine monotherapy improves health-related quality of life in epilepsy: a double-blind comparison with valproate. *Epilepsy Behav*. 2002 Aug; 3 (4): 376-382.
24. Weston J., Bromley R., Jackson C.F., Adab N., Clayton-Smith J., Greenhalgh J., Hounsome J., McKay A.J., Tudur Smith C., Marson A.G. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; 11: CD010224.
25. Cheng Y. Intelligent use of antiepileptic drugs is beneficial to patients. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30. DOI:10.1097/WCO.0000000000000532.
26. Zenkov L.R. Lamictal in the treatment of epilepsy. Moscow. 2006; 40 s. (in Russ).
27. Chung S. et al. Evaluation of lacosamide efficacy in subjects with difficult-to-treat partial-onset seizures across the dose range used in phase II/III clinical trials. *Seizure*. 2009; 1188: 327-331.
28. Marson A. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet*. 2007; 369: 1000-15.
29. Rekomendatsii Ekspertnogo soveta Rossiiskoi protivoepilepticheskoi ligi po primeneniyu original'nykh i vosproizvedennykh preparatov (dzhenerirov) dlya lecheniya epilepsii. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2011; 5,(2): 23-25.
30. Instructions for use LSR-005944/09 21.07.2009.
31. Belousova E.D. The problem of compliance in patients with epilepsy. *RMZh* (in Russ). 2009; 5: 380.