

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2021 Том 13 №3



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2021 Vol. 13 №3

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.

Об эффективности, безопасности и оценке результатов лекарственной терапии больных эпилепсией

РЕЗЮМЕ

26 июня 2021 г. состоялось заседание экспертов Российской Противозепилептической Лиги (РПЭЛ), посвященное теме эффективности, безопасности и оценки результатов лекарственной терапии больных эпилепсией. Рассмотрев историю вопроса и руководствуясь отечественным и зарубежным опытом, участники обсудили проблемы, связанные с использованием различных противозепилептических препаратов при разных формах эпилепсии у пациентов разного пола и возраста. Особое внимание было уделено психиатрической коморбидности у больных эпилепсией, повышению приверженности лечению и качества жизни пациентов. В статье представлена Резолюция заседания экспертов РПЭЛ, принятая в результате дискуссии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Эпилепсия, эффективность терапии, безопасность терапии, оценка результатов терапии, противозепилептические препараты, ламотриджин, клинические исследования, переносимость препарата, психиатрическая коморбидность, приверженность лечению, качество жизни.

Статья поступила: 26.07.2021 г.; **принята к печати:** 09.08.2021 г.

Представление на научном мероприятии

Данный материал был представлен на заседании экспертов Российской Противозепилептической Лиги (26 июня 2021 г., Москва, Россия).

Конфликт интересов

Мероприятие организовано при поддержке фармацевтической компании «Алкалоид».

Финансирование

Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Алкалоид». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Для цитирования

Об эффективности, безопасности и оценке результатов лекарственной терапии больных эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13 (3): 306–310. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.093>

Effectiveness, safety and assessing the results of drug therapy in patients with epilepsy

SUMMARY

On June 26, 2021, a meeting of the experts of the Russian League Against Epilepsy (RLAE) was held, dedicated to the effectiveness, safety and assessing the results of drug therapy in patients with epilepsy. Having considered the history of the issue and guided by domestic and foreign experience, the participants discussed the problems associated with the use of various antiepileptic drugs for different forms of epilepsy in patients of different sex and age. Special attention was paid to psychiatric comorbidity in patients with epilepsy, increasing their compliance with treatment and quality of life. The article presents the Resolution of RLAE experts meeting adopted as a result of the discussion.

KEYWORDS

Epilepsy, effectiveness of therapy, safety of therapy, assessing therapy results, antiepileptic drugs, lamotrigine, clinical studies, drug tolerability, psychiatric comorbidity, compliance with treatment, quality of life.

Received: 26.07.2021; **accepted:** 09.08.2021

Meeting presentation

This material was presented at the meeting of the Russian League Against Epilepsy (RLAE) experts (June 26, 2021, Moscow, Russia).

Conflict of interests

The event was organized with the support of Alkaloid company.

Funding

This article was published with the financial support of Alkaloid company. The authors are fully responsible for the content of the article and editorial decisions.

For citation

Effectiveness, safety and assessing the results of drug therapy in patients with epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13 (3): 306–310 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.093>

26 июня 2021 г. состоялось заседание экспертов Российской Противозепилептической Лиги (РПЭЛ), посвященное вопросам эффективности, безопасности и оценки результатов лекарственной терапии больных эпилепсией. В заседании приняли участие: проф. В.А. Карлов (Москва), проф. Н.А. Ермоленко (Воронеж), проф. К.Ю. Мухин (Москва), проф. Е.Д. Белоусова (Москва), проф. М.Я. Киссин (Санкт-Петербург), проф. П.Н. Власов (Москва), проф. А.В. Лебедева (Москва), проф. С.Г. Бурд (Москва), проф. И.А. Жидкова (Москва), проф. Л.В. Липатова (Санкт-Петербург), проф. Е.П. Михаловска-Карлова (Москва).

Сталкиваясь с необходимостью начать терапию, врач взвешивает множество факторов: способность выбранного препарата вызывать длительную стабильную ремиссию при определенной форме эпилепсии, хорошая переносимость, отсутствие негативного влияния на когнитивные функции, отсутствие отрицательного воздействия на плод и последующее развитие ребенка, скорость наступления эффекта, улучшение качества жизни, удобство в использовании, минимизация лекарственных взаимодействий, отсутствие влияния на имеющиеся коморбидные расстройства. Этот список достаточно длинный. Предпринимались попытки ранжировать данные факторы по значимости, однако результаты оказались сложными в интерпретации. Все перечисленные параметры врачи относили к категории очень существенных, с минимальным отличием в процентах друг от друга в диапазоне значимости 75–90%. В категорию малосущественных включали соотношение цены и эффективности, наличие разнообразных форм выпуска, доступность для бесплатного отпуска («малосущественными» факторы названы потому, что они находились в конце списка, который заканчивался на 50–55% респондеров, считающих эти атрибуты значимыми).

Закономерно, что на первом месте стоит способность вызывать длительную стабильную ремиссию – фактор, являющийся главной целью терапии. Сразу за ним идет эффективность препарата. Вместе с переносимостью эти два свойства определяют результат лечения, удержание ремиссии.

Необходимо отметить, что попытки определения степени влияния препаратов на результаты терапии предпринимались в 1909 г. Вильямом Тернером, который разделил средства на три группы: определенно, ограниченно и, вероятно, не обладающие преимуществами при лечении эпилепсии. Группа «определенно значимых» состояла из бромидов, хлоралгидратов, буры. Спустя 30 лет Киннер Вильсон также разделил препараты на «имеющие преимущество при назначении» и «бесполезные». Список значимых обновился фенобарбиталом, проминалом, белладонной, нитроглицерином, дилацетином [1]. Эволюция науки в диагностике, фармакологии, методах проведения и оценке клинических результатов привела к тому, что сегодня в нашем распоряжении около 30 молекул и множество руководств и рекомендаций по выбору противозепилептического препарата (ПЭП) – международных, национальных, профессиональных.

В настоящее время гораздо более профессионально происходит оценка эффективности, безопасности и пользы от назначения того или иного препарата, чем это было на заре первичной систематизации знаний. Однако, оглядываясь на начало XIX века, мы обнаруживаем соли цинка, опиум, стрихнин, атропин в группе «ограниченно полезных» лекарственных средств при лечении эпилепсии. Несмотря на то что существующие классификации соответствуют самым современным представлениям о пользе препаратов, с течением времени взгляды на их преимущества и недостатки изменяются радикальнейшим образом. Примером является изменение положения вальпроевой кислоты в приоритетах выбора. Неизменным останется стремление к поиску препаратов, обладающих большей эффективностью и безопасностью, как отражение гуманистической направленности общества в отношении малозащищенных слоев населения, их нормальной социализации, приведению качества жизни больных эпилепсией к стандартам здорового человека.

Вопрос эффективности противозепилептической терапии будет оставаться краеугольным камнем в выборе препарата. Изменилось и само понятие эффективности, которое с начала XIX века эволюционировало с простого понимания способности снижать

количество приступов до современного, включающего целый комплекс базовых требований – например, способность препарата удерживать пациента на выбранной терапии, направленная на улучшение качества жизни больного эпилепсией.

Введение одного этого параметра, ранее рассматривавшегося отдельно, привело к пересмотру порядка рейтинга эффективности противосудорожной терапии. Так, метаанализы [2, 3] существенно изменили представление об эффективности ПЭП. Ламотриджин показал самую высокую вероятность получения результата «без приступов» (61%) в лечении генерализованных тонико-клонических, тонических и клонических приступов при сравнении с вальпроатом, леветирацетамом, топираматом [3]. Т.е. вальпроевая кислота, ранее безусловный лидер по эффективности, уступила позиции ламотриджину, оказавшись наименее эффективным препаратом среди сравниваемых, если учитывать фактор удержания на терапии.

Другой метаанализ по исследованию эффективности и переносимости противосудорожных препаратов при лечении фокальной эпилепсии также изменил существующее представление об эффективности известных ПЭП. Ламотриджин оказался одним из лучших ПЭП для лечения этой формы эпилепсии, опередив карбамазепин, вальпроат, топирамат, окскарбазепин и леветирацетам [2]. Он также обладает более широким спектром действия, являясь препаратом первого выбора при идиопатических эпилепсиях, а именно абсансах у всех категорий пациентов.

Эти выводы, наверное, остались бы просто любопытным опытом аналитиков в области статистических экспериментов, однако вышедшие в 2020 г. национальные рекомендации Швеции [4] включили ламотриджин в препараты первого выбора именно на основании приведенных выше работ. Примечательно, что при фокальных эпилепсиях шведские рекомендации предлагают карбамазепин, ламотриджин или леветирацетам в качестве препаратов первого выбора как у детей, так и у взрослых (в пожилом возрасте исключен карбамазепин). В случае генерализованных форм у взрослых и детей ламотриджин – первый в списке рекомендуемых препаратов первого выбора при генерализованных тонико-клонических приступах и в списке препаратов первого выбора при абсансах. Примечательно, что при генерализованных и при фокальных формах рекомендуется следовать предложенной практике лицам как женского, так и мужского пола [4].

Особое место среди рекомендаций занимает британское руководство Национального института здоровья и клинического совершенствования (National Institute for Health and Care Excellence, NICE). Оно ориентировано на практические аспекты здравоохранения и по этой причине рассматривает эффективность шире простой способности препарата купировать приступы. Руководство учитывает общую выгоду как для пациента, так и для практического здравоохранения от применения предложенных схем лечения,

включая и фармакоэкономические аспекты. Вышедший 12 мая 2021 г. документ NICE обновил положение ламотриджина в разделе лечения фокальной эпилепсии, добавив к рекомендации по назначению женщинам и девушкам пункт в формулировке: «Предлагайте ламотриджин или карбамазепин мальчикам, мужчинам и женщинам, не имеющим детородного потенциала» [5]. Причиной такой поправки послужила публикация исследования SANAD II [6]. При сравнении ламотриджина с леветирацетамом и зонисамидом были получены доказательства того, что по эффективности ламотриджин не уступает карбамазепину, обладая лучшим профилем безопасности, удержания на терапии. По факту ламотриджин остается референтным препаратом для дальнейших сравнительных исследований, являясь «золотым стандартом» лечения фокальной эпилепсии.

Приведенные данные соотносятся со статистикой применения ламотриджина в странах Европы. В 9 из 33 европейских стран ламотриджином лечится большинство пациентов (в Великобритании, Франции, Швеции, Швейцарии, Норвегии и др.). В Великобритании и Франции доли больных эпилепсией, получающих ламотриджин, составляют 29% и 26% соответственно. В России этот показатель не превышает 5%.

Принимая во внимание, что ламотриджин по способности купировать приступы не уступает большинству применяемых при эпилепсии препаратов, эффективность его оценивается выше, прежде всего, по причине лучшего профиля безопасности, который оказывается весомым аргументом в формировании приверженности пациента лечению. Кроме непосредственно лучшей переносимости, ламотриджин обладает дополнительным вектором, усиливающим приверженность терапии именно больных эпилепсией.

Эпилепсия сопряжена с высокой психиатрической коморбидностью. Распространенность только депрессии у пациентов с эпилепсией составляет 20–55% [7–9]. Симптомы биполярного расстройства обнаруживаются у 12% больных [10]. В педиатрической практике у пациентов с эпилепсией выявляются синдром дефицита внимания и гиперактивности в 33% случаев, аутизм – в 21%, депрессия – в 7% и тревога – в 13% наблюдений [11]. В крупном популяционном исследовании детей с эпилепсией в Норвегии обнаружено 43% пациентов с психиатрическими коморбидностями [12].

Литературные источники свидетельствуют о снижении качества жизни пациентов с эпилепсией при наличии у них коморбидного психического расстройства. Тяжесть депрессии у больного эпилепсией коррелирует с возможностью достижения им ремиссии приступов [13]. Само наличие коморбидного расстройства оказывает влияние на оценку фармакотерапии в части восприятия побочных эффектов [14].

Описываемые в литературе механизмы действия ламотриджина полностью не объясняют фармакодинамические параметры этого препарата, широту спектра действия, способность оказывать влияние на качество жизни пациентов. В некоторых работах упоминается

способность его воздействия на обратный захват серотонина, что теоретически может объяснять улучшение приверженности терапии, в том числе за счет снижения бремени коморбидного расстройства. Литературные источники указывают на имеющиеся преимущества ламотриджина в лечении детей с эпилепсией и аутизмом [15], когнитивным дефицитом [16]. Эти свойства препарата требуют дальнейшего изучения для точного понимания их роли в восприятии пациентами эффективности, приверженности терапии. Достоверно известно лишь существующее показание по предупреждению нарушения настроения (тимостабилизирующему эффекту) у больных биполярным аффективным расстройством (БАР), которое часто сопутствует эпилепсии. Учитывая низкий диагностический уровень БАР, существенная популяция пациентов с эпилепсией в процессе лечения может получить дополнительный позитивный терапевтический эффект, который оказывает влияние на более высокую оценку больными эффективности лечения, удовлетворенности им. Большинство применяемых при терапии эпилепсии препаратов могут провоцировать психиатрические коморбидные расстройства, а при их наличии – утяжелять состояние. Существование нейтрального в психиатрическом контексте препарата уже представляет собой ценность для пациента, а наличие препарата с коррекцией психиатрических коморбидностей представляло бы особую ценность.

Ламотриджин оказывает благоприятное действие на больных эпилепсией с коморбидными психическими расстройствами, добавляя эффекты, стабилизирующие настроение, эмоциональную сферу, поведение, и обладает при этом собственно хорошей противозипилептической активностью. Эта комбинация качеств демонстрирует уникальные показатели удержания на терапии, что способствует формированию высокой приверженности лечению.

Существенную роль в формировании высокой эффективности и комплаентности играют особенные фармакокинетические параметры ламотриджина, наиболее важным из которых представляется длительный период полувыведения с возможностью однократного дозирования. При этом возможность получения адекватной дозы однократно предоставляет только Сейзар, доступный в России в дозе 200 мг. К сожалению, эта уникальная возможность пока остается недооцененной врачами, редко применяется на практике. Часты также случаи длительных пе-

риодов терапии субтерапевтическими дозами самых различных ПЭП, в особенности это касается препаратов, с которыми у врача имеется недостаточный опыт работы. Для полного раскрытия потенциала ламотриджина необходимо безусловное соблюдение положений инструкции в части титрования и дозирования, поскольку это гарантирует получение желаемого стандарта эффективности, продемонстрированного в приведенных клинических исследованиях.

Ламотриджин был одним из первых новых препаратов, появившихся в России в конце 1980-х гг. Испытывался он в отделе психофармакотерапии Московского научно-исследовательского института психиатрии, однако, к большому сожалению, результаты работ не были опубликованы. Широкое знакомство с препаратом началось только с середины 1990-х гг. после публикации монографии Е.И. Гусева и Г.С. Бурда [17]. Позже вышла в свет замечательная монография Л.Р. Зенкова [18], в которой дана подробная методика лечения ламотриджином, тактика перехода на монотерапию при неэффективности ранее примененного препарата. Даны методические рекомендации по минимизации побочных эффектов. Особенности использования препарата у женщин в возрастном аспекте раскрыты в российских публикациях В.А. Карлова [19] и других исследователей [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Сегодня во всем мире ламотриджин занимает одно из наиболее важных мест в лечении эпилепсии. Развитие препарата в контексте расширения клинического диапазона применения продолжается. Ламотриджин является «золотым стандартом» терапии фокальной эпилепсии у мужчин и женщин, рекомендован в качестве препарата первого выбора при лечении лиц женского пола с идиопатической генерализованной эпилепсией, оценивается экспертным сообществом и пациентами как наиболее эффективный препарат. Само понятие эффективности лекарственного средства следует понимать как комплекс свойств, оказывающих позитивное влияние на различные аспекты жизни пациента, стирающих восприятие им болезни. Совет экспертов РПЭЛ призывает активнее внедрять ламотриджин в широкую практику, следуя рекомендациям 2019 г. [21], а также основываясь на новых доказательствах эффективности препарата, приведенных в данном документе.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Shorvon S.D. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the first 50 years, 1909–1958. *Epilepsia*. 2009; 50 (Suppl. 3): 69–92. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02041.x>.
2. Campos M.S., Ayres L.R., Morelo M.R., et al. Efficacy and tolerability of antiepileptic drugs in patients with focal epilepsy: systematic review and network meta-analyses. *Pharmacotherapy*. 2016; 36 (12): 1255–71. <https://doi.org/10.1002/phar.1855>.
3. Campos M.S., Ayres L.R., Morelo M.R., et al. Comparative efficacy of antiepileptic drugs for patients with generalized epileptic seizures: systematic review and network meta-analyses. *Int J Clin Pharm*. 2018; 40 (3): 589–98. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0641-9>.
4. Strandberg M.C., Söderberg-Löfdal K., Kimland E., et al. Evidence-based anti-seizure monotherapy in newly diagnosed epilepsy: a new approach. *Acta Neurol Scand*. 2020; 142 (4): 323–32. <https://doi.org/10.1111/ane.13312>.
5. NICE. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (дата обращения 15.07.2021).

6. Marson A., Burnside G., Appleton R., et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021; 397 (10282): 1375–86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00246-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00246-4).
7. Kanner A.M. Psychiatric comorbidity in patients with developmental disorders and epilepsy: a practical approach to its diagnosis and treatment. *Epilepsy Behav*. 2002; 3 (6S1): 7–13. [https://doi.org/10.1016/S1525-5050\(02\)00536-X](https://doi.org/10.1016/S1525-5050(02)00536-X).
8. Cramer J.A., Blum D., Reed M., et al. The influence of comorbid depression on seizure severity. *Epilepsia*. 2003; 44 (12): 1578–84. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2003.28403.x>.
9. Tellez-Zenteno J.F., Patten S.B., Jetté N., et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007; 48 (12): 2336–44. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01222.x>.
10. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Клинические рекомендации по фармакопрофилактике рецидивов биполярного расстройства. Часть 2. *Современная терапия психических расстройств*. 2008; 3: 44–57.
11. Mula M., Kanner A.M., Jetté N., Sander J.W. Psychiatric comorbidities in people with epilepsy. *Neurol Clin Pract*. 2021; 11 (2): e112–20. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000874>.
12. Aaberg K.M., Bakken I.J., Lossius M.L., et al. Comorbidity and childhood epilepsy: a nationwide registry study. *Pediatrics*. 2016; 138 (3): e20160921. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0921>.
13. Josephson C.B., Lowerison M., Vallerand L., et al. Association of depression and treated depression with epilepsy and seizure outcomes: a multicohort analysis. *JAMA Neurol*. 2017; 74 (5): 533–9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5042>.
14. Stephen L.J., Wishart A., Brodie M.J. Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: observations from prospective audits. *Epilepsy Behav*. 2017; 71 (Pt. A): 73–8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.003>.
15. Frye R.E., Rossignol D., Casanova M.F., et al. A review of traditional and novel treatments for seizures in autism spectrum disorder: findings from a systematic review and expert panel. *Front Public Health*. 2013; 1: 31. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2013.00031>.
16. Moavero R., Santarone M.E., Galasso C., Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev*. 2017; 39 (6): 464–9. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.01.006>.
17. Гусев Е.И., Бурд Г.С. Эпилепсия: ламиктал в лечении больных эпилепсией. М.: Буклет; 1994: 63 с.
18. Зенков Л.Р. Ламиктал в лечении эпилепсии. М.; 2006: 39 с.
19. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: БИНОМ; 2019: 896 с.
20. Власов П.Н., Дранко Д.В., Агранович О.В. Ламотриджин в терапии эпилепсии у женщин. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 111 (5-2): 38–42.
21. Резолюция заседания экспертов Российской Противозэпилептической Лиги по вопросам терапии женщин с эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019; 11 (2): 195–9.

REFERENCES:

1. Shorvon S.D. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the first 50 years, 1909–1958. *Epilepsia*. 2009; 50 (Suppl. 3): 69–92. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02041.x>.
2. Campos M.S., Ayres L.R., Morelo M.R., et al. Efficacy and tolerability of antiepileptic drugs in patients with focal epilepsy: systematic review and network meta-analyses. *Pharmacotherapy*. 2016; 36 (12): 1255–71. <https://doi.org/10.1002/phar.1855>.
3. Campos M.S., Ayres L.R., Morelo M.R., et al. Comparative efficacy of antiepileptic drugs for patients with generalized epileptic seizures: systematic review and network meta-analyses. *Int J Clin Pharm*. 2018; 40 (3): 589–98. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0641-9>.
4. Strandberg M.C., Söderberg-Löfdal K., Kimland E., et al. Evidence-based anti-seizure monotherapy in newly diagnosed epilepsy: a new approach. *Acta Neurol Scand*. 2020; 142 (4): 323–32. <https://doi.org/10.1111/ane.13312>.
5. NICE. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (accessed 15.07.2021).
6. Marson A., Burnside G., Appleton R., et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021; 397 (10282): 1375–86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00246-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00246-4).
7. Kanner A.M. Psychiatric comorbidity in patients with developmental disorders and epilepsy: a practical approach to its diagnosis and treatment. *Epilepsy Behav*. 2002; 3 (6S1): 7–13. [https://doi.org/10.1016/S1525-5050\(02\)00536-X](https://doi.org/10.1016/S1525-5050(02)00536-X).
8. Cramer J.A., Blum D., Reed M., et al. The influence of comorbid depression on seizure severity. *Epilepsia*. 2003; 44 (12): 1578–84. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2003.28403.x>.
9. Tellez-Zenteno J.F., Patten S.B., Jetté N., et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007; 48 (12): 2336–44. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01222.x>.
10. Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Clinical guidelines for pharmacoprophylaxis of recurrent bipolar disorder. Part 2. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2008; 3: 44–57 (in Russ.).
11. Mula M., Kanner A.M., Jetté N., Sander J.W. Psychiatric comorbidities in people with epilepsy. *Neurol Clin Pract*. 2021; 11 (2): e112–20. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000874>.
12. Aaberg K.M., Bakken I.J., Lossius M.L., et al. Comorbidity and childhood epilepsy: a nationwide registry study. *Pediatrics*. 2016; 138 (3): e20160921. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0921>.
13. Josephson C.B., Lowerison M., Vallerand L., et al. Association of depression and treated depression with epilepsy and seizure outcomes: a multicohort analysis. *JAMA Neurol*. 2017; 74 (5): 533–9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5042>.
14. Stephen L.J., Wishart A., Brodie M.J. Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: observations from prospective audits. *Epilepsy Behav*. 2017; 71 (Pt. A): 73–8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.003>.
15. Frye R.E., Rossignol D., Casanova M.F., et al. A review of traditional and novel treatments for seizures in autism spectrum disorder: findings from a systematic review and expert panel. *Front Public Health*. 2013; 1: 31. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2013.00031>.
16. Moavero R., Santarone M.E., Galasso C., Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev*. 2017; 39 (6): 464–9. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.01.006>.
17. Gusev E.I., Burd G.S. Epilepsy: lamictal in the treatment of patients with epilepsy. Moscow: Buklet; 1994: 63 pp. (in Russ.).
18. Zenkov L.R. Lamictal in the treatment of epilepsy. Moscow; 2006: 39 pp.
19. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: BINOM; 2020: 896 pp. (in Russ.).
20. Vlasov P.N., Dranko D.V., Agranovich O.V. Lamotrigine in the treatment of epilepsy in women. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011; 111 (5-2): 38–42 (in Russ.).
21. Resolution of the meeting of experts of the Russian League Against Epilepsy on the treatment of women with epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoaniia / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (2): 195–9 (in Russ.).