

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

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2021 Том 13 №4



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2021 Vol. 13 №4

[www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта [www.epilepsia.su](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](mailto:info@irbis-1.ru).



<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.103>

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

# Оценка эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзара®) в лечении идиопатической генерализованной эпилепсии у лиц женского пола: многоцентровое исследование

Бархатов М.В.<sup>1</sup>, Бахтин И.С.<sup>2,3</sup>, Беляев О.В.<sup>4,5</sup>, Ямин М.А.<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства России (ул. Коломенская, д. 26, Красноярский край, Красноярск 660037, Россия)

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (пл. Победы, д. 1, Краснодар 350007, Россия)

<sup>3</sup> Центр эпилептологии и нейрофизиологии «ЭпиЦентр-Юг» (ул. Кондратенко, д. 15, Краснодар 350007, Россия)

<sup>4</sup> Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград 400131, Россия)

<sup>5</sup> Медицинский центр неврологии и эпилептологии «ЭпиЦентр» (ул. Донецкая, д. 14, Волгоград 400131, Россия)

<sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Нахичеванский пер., д. 29, Ростов-на-Дону 344022, Россия)

<sup>7</sup> Областной эпилептологический центр Государственного автономного учреждения Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр» (ул. Пушкинская, д. 127, Ростов-на-Дону 344000, Россия)

Для контактов: Беляев Олег Валерьевич, e-mail: [olbelyaev@yandex.ru](mailto:olbelyaev@yandex.ru)

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Доля идиопатических генерализованных эпилепсий (ИГЭ) составляет 15–20% среди всех форм эпилепсии. Однако особенности применения ламотриджина при ИГЭ в Российской Федерации остаются недостаточно изученными, особенно у лиц женского пола.

**Цель:** оценка эффективности и возможных нежелательных явлений (НЯ) у девочек и женщин с сохраненным детородным потенциалом с установленным диагнозом ИГЭ при стартовой терапии ламотриджином, при переключении на него с первого противоэпилептического препарата (ПЭП), на котором не был достигнут полный контроль над приступами и/или отмечались НЯ, а также при подключении ламотриджина в качестве препарата дополнительной терапии, если на фоне монотерапии не было достигнуто эффективности лечения.

**Материал и методы.** В исследование включены 54 пациентки в возрасте от 4 до 40 лет (средний возраст составил 19,3 года, медиана – 11 лет). После установления диагноза ИГЭ больным назначали монотерапию ламотриджином. Если пациентка уже находилась на первой монотерапии, но не был достигнут полный контроль над приступами и/или отмечались НЯ от приема ПЭП, ламотриджин назначали вторым препаратом с возможностью дальнейшего перехода на вторую монотерапию.

**Результаты.** В результате первой монотерапии наибольшее число ремиссий было достигнуто у пациенток с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами. Ламотриджин эффективно подавлял эпилепсию на электроэнцефалограмме (ЭЭГ): у 8 больных из 16 (50%) наступила ЭЭГ-ремиссия. При назначении ламотриджина как второй монотерапии ремиссия наступила у 87,5% пациенток. Комбинированная терапия с ламотриджином оказалась необходимой в 22 случаях. Наиболее частая комбинация была с леветирacetамом (15 пациенток). После введения дуотерапии с ламотриджином в ремиссию удалось войти 9 пациенткам на базовом лечении данным препаратом, 3 больным на терапии вальпроевой кислотой и 1 – топираматом. Еще у 6 пациенток наблюдалось улучшение более 50% (5 человек в группе леветирacetамов и 1 – в группе этосуксимида).

**Заключение.** Исследование показало высокую эффективность назначения ламотриджина в качестве как первой монотерапии, так и второй и комбинированной терапии у девочек, девушек и женщин с ИГЭ. Назначение препарата не вызывало серьезных НЯ, которые могли привести к его отмене.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Идиопатическая генерализованная эпилепсия, противосудорожные препараты, нежелательные явления, монотерапия, политерапия, ламотриджин.

**Статья поступила:** 12.10.2021 г.; **в доработанном виде:** 24.11.2021 г.; **принята к печати:** 27.12.2021 г.

### Конфликт интересов

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

### Финансирование

Публикация подготовлена при поддержке компании «Алкалоид».

### Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

### Для цитирования

Бархатов М.В., Бахтин И.С., Беляев О.В., Ямин М.А. Оценка эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзара®) в лечении идиопатической генерализованной эпилепсии у лиц женского пола: многоцентровое исследование. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13 (4): 325–337. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.103>.

## Assessing efficacy and tolerability of lamotrigine (Sazar®) in therapy of female idiopathic generalized epilepsy: a multicenter study

Barkhatov M.V.<sup>1</sup>, Bakhtin I.S.<sup>2,3</sup>, Belyaev O.V.<sup>4,5</sup>, Yamin M.A.<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup> Federal Siberian Scientific and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia (26 Kolomenskaya Str., Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk 660037, Russia)

<sup>2</sup> Children's Regional Clinical Hospital (1 Pobedy Sq., Krasnodar 350007, Russia)

<sup>3</sup> Center of Epileptology and Neurophysiology "EpiTsentr-Yug" (15 Kondratenko Str., Krasnodar 350007, Russia)

<sup>4</sup> Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131, Russia)

<sup>5</sup> Medical Center of Neurology and Epileptology "EpiTsentr" (14 Donetskaya Str., Volgograd 400131, Russia)

<sup>6</sup> Rostov State Medical University (29 Nakhichevskiy Aly, Rostov-on-Don 344022, Russia)

<sup>7</sup> Regional Epileptology Center, Regional Consultative and Diagnostic Center (127 Pushkinskaya Str., Rostov-on-Don 344000, Russia)

**Corresponding author:** Oleg V. Belyaev, e-mail: [olbelyaev@yandex.ru](mailto:olbelyaev@yandex.ru)

### SUMMARY

**Background.** Idiopathic generalized epilepsy (IGE) comprises 15–20% among all types of epilepsy. However, specifics of administration for lamotrigine in IGE in the Russian Federation remain poorly investigated, especially in female subjects.

**Objective:** to assess efficacy and potential adverse events (AEs) in girls and females with preserved childbearing potential and verified IGE upon initial treatment with lamotrigine, upon switching to lamotrigine from a first-antiepileptic drug (AED) that provided no full seizure control and/or was coupled to AEs, as well as while introducing lamotrigine as an adjunctive therapy in case a monotherapy achieved no therapeutic efficacy.

**Material and methods.** There were enrolled 54 female patients aged 4 to 40 years (mean age 19.3 years, median 11 years). After verifying IGE, patients received a monotherapy with lamotrigine. In case a patient received a first monotherapy course, but achieved no full seizure control and/or was coupled to AEs due to administered AED, lamotrigine was prescribed as a second AED followed by a potential for further switch to a second monotherapy.

**Results.** It was found that a first monotherapy resulted in the maximum remission rate in patients with isolated generalized tonic-clonic seizures. Lamotrigine efficiently suppressed EEG epiactivity, with observed EEG-remission in 8 out of 16 (50%) patients. While being administered as a second monotherapy, lamotrigine resulted in remission in 87.5% patients. A combination therapy with lamotrigine was required in 22 cases. Most commonly, it was combined with levetiracetam (15 patients). While administering a dual therapy with lamotrigine, remission was observed in 9 patients receiving basal therapy with this drug, as well as 3 and 1 patients receiving valproic acid and topiramate, respectively. Six more patients were observed to demonstrate more than 50% improvement (5 subjects in levetiracetam group and 1 in ethosuximide group).

**Conclusions.** The study demonstrated high efficacy of administered lamotrigine as a first monotherapy as well as a second monotherapy and a combination therapy in girls, adolescent girls and females with IGE. Lamotrigine resulted in no serious AEs that might lead to its cancellation.

## KEYWORDS

Idiopathic generalized epilepsy, antiepileptic drugs, adverse events, monotherapy, polytherapy, lamotrigine.

**Received:** 12.10.2021; **in the revised form:** 24.11.2021; **accepted:** 27.12.2021

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

## Funding

The publication was prepared with the support of Alkaloid company.

## Authors' contribution

All authors contributed equally to this article.

## For citation

Barkhatov M.V., Bakhtin I.S., Belyaev O.V., Yamin M.A. Assessing efficacy and tolerability of lamotrigine (Sazar®) in therapy of female idiopathic generalized epilepsy: a multicenter study. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13 (4): 325–337 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.103>.

## ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Исторически сложилось, что идиопатические генерализованные эпилепсии (ИГЭ) включают в себя четыре классических синдрома: детскую абсансную эпилепсию (ДАЭ), юношескую абсансную эпилепсию (ЮАЭ), ювенильную миоклоническую эпилепсию (ЮМЭ) и эпилепсию с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами (ЭИГТКП). Согласно последней классификации эпилептических приступов и эпилепсий от 2017 г. было предложено эту группу синдромов переименовать в генетические генерализованные эпилепсии [1]. Генетические генерализованные эпилепсии – обширная группа эпилепсий с генерализованными типами приступов и генерализованной спайк-волновой активностью, основой которых служит предполагаемая генетическая этиология [1].

Однако специалистами Международной Противоприступочной Лиги (англ. International League Against Epilepsy, ILAE) все же было принято решение именно

для вышеуказанных четырех синдромов сохранить термин «идиопатические генерализованные эпилепсии» [1]. Таким образом, синдромы ДАЭ, ЮАЭ, ЮМЭ и ЭИГТКП продолжают рассматриваться как особая группа генетических эпилепсий под общим термином «ИГЭ» [2, 3]. При ИГЭ выделяют три основных типа приступов, а именно генерализованные тонико-клонические приступы, типичные абсансы и миоклонические приступы, возникающие по отдельности или в любой комбинации [2, 4].

Доля ИГЭ среди всех эпилепсий составляет 15–20% [5]. В популяционных исследованиях дебюта эпилепсии у детей и подростков встречаемость генерализованной эпилепсии составила 23–43% среди всех типов эпилепсий [6], из них 53–58% соответствовали критериям одного из синдромов ИГЭ [7, 8].

Для ДАЭ характерны частые типичные абсансы. Генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП) возможны, но не характерны. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) при ДАЭ регистрируются диффузные



разряды пик-волновой активности частотой 2,5–4 Гц с частой провокацией гипервентиляцией. Иногда на ЭЭГ при этой форме эпилепсии возможна неустойчивая фокальная эпиактивность. Типичный дебют болезни наступает в возрасте 4–10 лет, а интеллект ребенка, как правило, не страдает [3].

ЮАЭ во многом схожа проявлениями с ДАЭ, но отличается более поздним дебютом (в возрасте 9–13 лет), менее частыми абсансами, более легкой потерей сознания, более высоким риском ГТКП и имеет менее благоприятный исход, чем ДАЭ [3].

Для ЮМЭ обязательны миоклонические приступы, но также могут встречаться генерализованные тонико-клонические и миоклонико-тонико-клонические, возможны эпилептические статусы. У 1/3 пациентов могут быть типичные абсансы, которые случаются гораздо реже и с менее выраженным изменением сознания, чем при ДАЭ. Начало заболевания ассоциируется с возрастом 10–24 лет, и на ЭЭГ в этом случае регистрируется генерализованная пик-активность с частотой 3–5,5 Гц или генерализованная полиспайк-волновая активность. Часто эпилептиформную активность на ЭЭГ можно спровоцировать фотостимуляцией и депривацией сна [3].

ЭИГТКП – это четвертый тип ИГЭ, который характеризуется генерализованными тонико-клоническими приступами с типичными для других ИГЭ ЭЭГ-паттернами и возрастом дебюта 10–25 лет [3].

Как правило, диагностика ИГЭ не вызывает затруднений, и проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) в классических случаях не показано.

Около 80% ИГЭ хорошо реагируют на противоэпилептические препараты (ПЭП) широкого спектра действия [3], но устойчивая фармакорезистентность встречается у 15% пациентов с ИГЭ [9].

Вальпроаты наиболее эффективны при ИГЭ, их хороший эффект является одним из критериев диагностики [10]. Однако вальпроаты следует с осторожностью назначать женщинам детородного возраста, что отражено также в инструкциях к препаратам [11, 12]. При применении у девушек и женщин вальпроевая кислота имеет более высокий риск тератогенности у плода, чем другие ПЭП, а также более высокий риск нарушения развития рожденного ребенка, включая аутизм [11].

Эти результаты побудили Европейское агентство по лекарственным средствам ввести ограничения на использование вальпроевой кислоты у девочек и женщин с сохраненным детородным потенциалом, однако они не противопоказаны в том случае, если отсутствует возможность использовать другой ПЭП. В отличие от фокальной эпилепсии, для лечения которой доступно несколько альтернативных ПЭП, возможные варианты лечения ИГЭ весьма ограничены, и, как следствие, ведение таких пациентов становится весьма проблематичным.

В одном из последних исследований с участием 51 женщины с ИГЭ был проведен анализ эффективности альтернативной терапии при замене вальпроевой кис-

лоты. В результате у 70,6% пациенток наблюдалось клиническое ухудшение, после чего некоторым больным был вновь введен вальпроат. Авторы сделали вывод, что избегание назначения или переключение с вальпроевой кислоты может быть ассоциировано с неудовлетворительным контролем над приступами у женщин детородного возраста с ИГЭ [13].

Среди препаратов, потенциально эффективных как в монотерапии, так и в политерапии, наиболее перспективным является ламотриджин, который показал свою эффективность при всех типах приступов, характерных для ИГЭ [4, 14–21].

В целом ламотриджин обычно хорошо переносится и, по-видимому, имеет более низкий риск таких нежелательных явлений (НЯ), как нарушения концентрации внимания и другие когнитивные побочные эффекты, по сравнению с вальпроевой кислотой [22].

Однако на сегодняшний день в России врачи с опаской применяют ламотриджин при ИГЭ, в особенности у лиц женского пола. По-видимому, это связано с возможным риском НЯ у данной группы больных или болезнью аггравации приступов.

**Цель** – оценка эффективности и возможных НЯ у девочек и женщин с сохраненным детородным потенциалом с установленным диагнозом ИГЭ при стартовой терапии ламотриджином, при переключении на него с первого ПЭП, на котором не был достигнут полный контроль над приступами и/или отмечались НЯ, а также при подключении ламотриджина в качестве препарата дополнительной терапии, если на фоне монотерапии не было достигнуто эффективности лечения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

### Дизайн исследования / Study design

В проспективное наблюдательное исследование включены 54 пациентки женского пола в возрасте от 4 до 40 лет (средний возраст составил 19,3 года, медиана – 11 лет). После установления диагноза ИГЭ больным назначали монотерапию ламотриджином. Если пациентка уже находилась на первой монотерапии, но не был достигнут полный контроль над приступами и/или отмечались НЯ от приема ПЭП, ламотриджин назначался вторым препаратом с возможностью дальнейшего перехода на вторую монотерапию. Стартовую дозу препарата выбирали согласно официальной инструкции.

Оценку результатов терапии проводили через 2 нед после достижения стартовой дозы. При хорошей переносимости и отсутствии приступов дозу препарата не меняли. При хорошей переносимости и сохранении приступов ее увеличивали.

В дальнейшем пациенткам, у которых приступы не повторялись, были рекомендованы повторные консультации каждые 12 нед или ранее в случае повторения приступа. Больным, у которых доза была увеличе-

на, повторную консультацию назначали через 2 нед после достижения намеченной дозы. При появлении побочных эффектов, не позволяющих, по мнению врача или пациентки, продолжить прием ПЭП, его отменяли.

Общая продолжительность исследования составила 6 мес.

### Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения в исследование были следующие:

- женский пол;
- возраст от 4 до 40 лет;
- наличие одной из форм ИГЭ согласно определению ILAE 2017 г. (ДАЭ, ЮАЭ, ЮМЭ, ЭИГТКП);
- на момент включения в исследование пациентка ранее не принимала ПЭП или находилась на первой монотерапии с неполным контролем;
- наличие НЯ от приема ПЭП.

Критериями исключения являлись:

- возраст младше 4 и старше 40 лет;
- наличие генерализованной эпилепсии, не соответствующей критериям ИГЭ;
- нахождение на политерапии;
- нахождение на второй неэффективной монотерапии.

### Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации (Форталеа, 2013 г.). У всех пациенток и/или их опекунов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

### Диагностика / Diagnosis

Диагноз устанавливали на основании типа приступов, критериев эпилептического синдрома, современного определения заболевания в соответствии с рекомендациями ILAE 2017 г.

### Электроэнцефалография

Данные ЭЭГ учитывались при постановке диагноза у 100% пациенток и при оценке динамики заболевания на фоне проводимой терапии. ЭЭГ выполняли на приборе «Энцефалан-131-03» (ООО НПКФ «Медиком МТД», Россия).

### Магнитно-резонансная томография

MPT выполняли на аппарате Ingenia Ambition 1.5T X (Philips, Нидерланды) с целью уточнения этиологии заболевания у 47 (87%) пациенток. В 98,1% случаев по данным MPT эпилептогенных образований установлено не было. У 1 больной (1,9%) с ЮМЭ обнаружена артериовенозная мальформация.

### Эпидемиологические аспекты / Epidemiological aspects

#### Формы эпилепсии, возраст дебюта

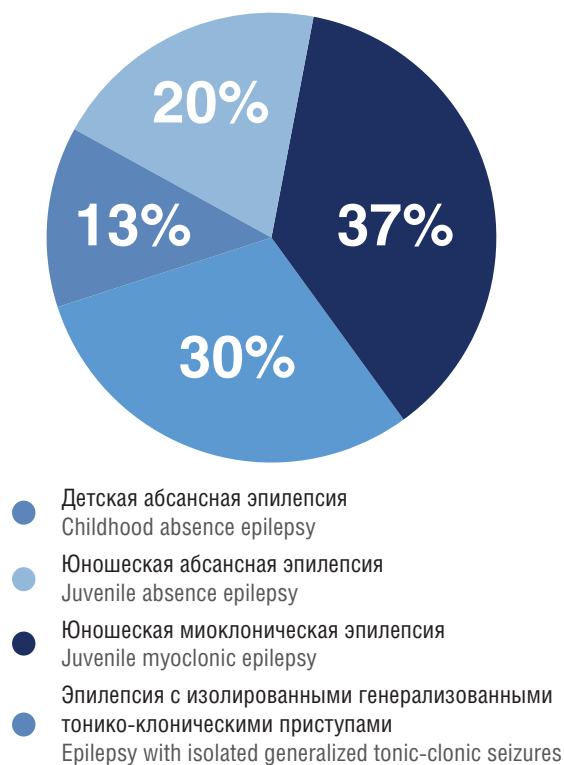
Возраст дебюта заболевания во всей исследуемой группе составил от 4 до 28 лет (средний возраст дебюта 14,1 года, медиана 13 лет). Процентное распределение пациенток по формам эпилепсии представлено на рисунке 1.

У 20 (37%) пациенток была диагностирована ЮМЭ (возраст от 10 до 33 лет, средний возраст 19,5 года, медиана 18,5 года). Заболевание дебютировало в возрасте от 4 до 22 лет (средний возраст дебюта 13,6 года, медиана 13,5 года).

У 11 (20,4%) больных в возрасте от 11 до 40 лет (средний возраст 18,5 лет, медиана 16 лет) установлен диагноз ЮАЭ. Заболевание стартовало в возрасте от 9 до 15 лет (средний возраст 11,8 года, медиана 12 лет).

У 7 (13%) пациенток с ДАЭ в возрасте от 6 до 16 лет (средний возраст 9,9 года, медиана 9 лет) возраст дебюта был от 5 до 8 лет (средний возраст 6,3 года, медиана 6 лет).

У 16 (29,6%) больных ЭИГТКП в возрасте от 10 до 40 лет (средний возраст 23,6 года, медиана 26 лет) заболевание дебютировало в возрасте от 9 до 28 лет (средний возраст 24,4 года, медиана 14 лет).



**Рисунок 1.** Процентное распределение пациенток по формам эпилепсии

**Figure 1.** Percentage distribution of patients by type of epilepsy

## Виды эпилептических приступов

Диагностировались следующие виды эпилептических приступов: ГТКП – у 40 человек (74,1%), генерализованные миоклонико-тонико-клонические приступы (ГМТКП) – у 2 (3,7%), типичные абсансы (в т.ч. миоклония век с абсансами) – у 22 (40,7%), генерализованные миоклонические – у 19 (35,2%). У некоторых больных был зарегистрирован только один изолированный вид эпилептических приступов: ГТКП – у 16 (29,6%) пациенток с ЭИГТКП, типичные абсансы – у 7 (13%) больных ЮАЭ и у 2 (3,7%) пациенток с ДАЭ, миоклония век с абсансами – у 1 (1,9%) пациентки с ДАЭ. В 6 (11,1%) случаях ЮМЭ регистрировалась комбинация из трех типов эпилептических приступов: ГМТКП, типичные абсансы и генерализованные миоклонические приступы. У остальных 22 больных ИГЭ (40,7%) была комбинация из двух различных типов приступов в пределах эпизиндрома (рис. 2).

## Провокаторы приступов

У 33 (61,1%) исследуемых нам удалось установить провокаторы приступов. Наиболее часто триггером приступа являлась депривация сна: 18 случаев (54,5%), из них 8 пациенток с ЮМЭ, 6 с ЭИГТКП, 3 с ЮАЭ, 1 с ДАЭ. Далее по частоте провокации приступов следовала депривация сна в сочетании с употреблением алкоголя: 4 пациентки (12,1%). Это вызывало приступы у 2 человек с ЭИГТКП и у 2 с ЮМЭ. Третье место по частоте провокации приступов разделили гипервентиляция и сочетание фотостимуляции с депривацией сна: по 2 пациентки (6,1%). В первой группе была 1 пациентка с ЮАЭ и 1 с ДАЭ, во второй – 1 с ЮАЭ и 1 с ЮМЭ. У остав-

шихся исследуемых частота провоцирующих факторов составила по 3%: употребление алкоголя – 1 (3%) больная ЭИГТКП, сочетание гипервентиляции с фотостимуляцией – 1 пациентка с ДАЭ, комбинация гипервентиляции, фотостимуляции и депривации сна – 1 больная ЮМЭ, перенесенный COVID-19 в сочетании с депривацией сна – 1 пациентка с ЮАЭ, фотостимуляция – 1 больная ЮАЭ.

У всех пациенток на ЭЭГ зарегистрированы типичные для ИГЭ изменения, у 1 (1,9%) – фокальная эпилептиформная активность. В 29 случаях (53,7%) удалось выявить провокацию эпилептиформной активности на ЭЭГ, из них у 20 пациенток эпилептиформная активность была вызвана депривацией сна. Среди других триггеров гипервентиляция была зарегистрирована у 8 (27,7%) больных, фотостимуляция в сочетании с депривацией сна – у 5 (17,3%), фотостимуляция – у 3 (10,3%), сочетание гипервентиляции с депривацией сна – у 3 (10,3%), сочетание гипервентиляции с фотостимуляцией – у 1 (3,4%).

## Максимальные дозировки / Maximum dosages

Максимальные дозировки ламотриджина составили:

- для детей старше 12 лет и взрослых – 400 мг/сут;
- для детей младше 12 лет – 200 мг/сут.

В группе пациенток, получавших ламотриджин в качестве второго препарата, с наличием 12-недельной ремиссии была предложена отмена первого ПЭП.

## Оценка эффективности / Assessing efficiency

Использовали следующие критерии эффективности:

- процент пациенток, достигших ремиссии приступов в течение 6 мес;
- процент пациенток в ремиссии в течение 6 мес, достигших нормализации ЭЭГ;
- процент пациенток, достигших уменьшения частоты приступов более чем на 50%.

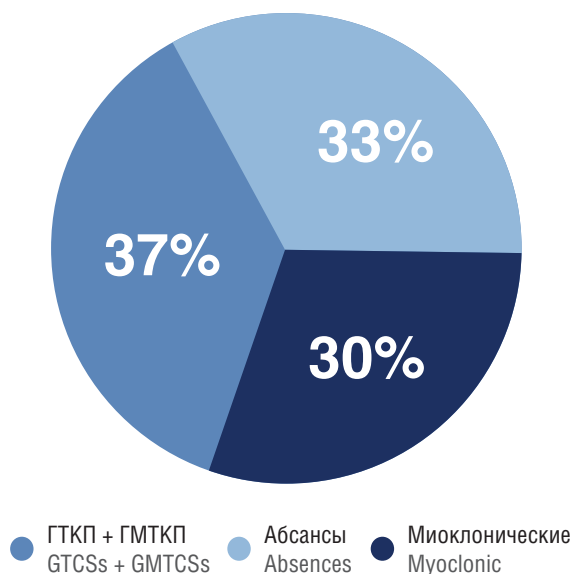
## Статистическая обработка результатов / Statistical processing of results

Для статистической обработки результатов применяли программу Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Использовали методы описательной статистики: вычисляли среднее значение и медиану, процентные значения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

### Монотерапия ламотриджином / Lamotrigine monotherapy

Стартовая монотерапия ламотриджином проводилась у 16 (29,6%) человек: 1 пациентка с ЮАЭ, 2 с ДАЭ, 9 с ЭИГТКП и 4 с ЮМЭ. Из них у 12 (75%) была достигнута полная ремиссия после титрации, в остальных случаях эффект превышал 50%. Доза ламотриджина



**Рисунок 2.** Процентное распределение видов приступов ГТКП – генерализованные тонико-клонические приступы; ГМТКП – генерализованные миоклонико-тонико-клонические приступы

**Figure 2.** Percentage distribution of seizure types. GTCSs – generalized tonic-clonic seizures; GMTCSs – generalized myoclonic-tonic-clonic seizures

в первой монотерапии составила от 100 до 400 мг/сут (медиана 200 мг/сут, средняя доза 214 мг/сут). Доза у детей, рассчитанная в соответствии с массой тела, составила от 2,4 до 7,7 мг/кг/сут (медиана 4,75 мг/кг/сут, средняя доза 5,1 мг/кг/сут).

За весь период наблюдения препарат не был отменен или заменен, однако в период титрации у 3 пациентов из 16 (18,7%) было зафиксировано головокружение, у 2 (12,5%) – общая слабость. Все НЯ были нивелированы увеличением срока титрации.

В результате первой монотерапии наибольшее число ремиссий было достигнуто у пациенток с ЭИГТКП (11 человек). Также ремиссия наступила у 4 пациенток с ДАЭ, у 3 с ЮМЭ, у 2 с ЮАЭ.

Ламотриджин эффективно подавлял эпилептическую активность на ЭЭГ (у 8 больных из 16 наступила ЭЭГ-ремиссия).

У 38 больных потребовалась замена в связи с НЯ, достигением детородного возраста или политерапии, недостаточной эффективностью. В качестве стартовой терапии использовали леветирацетам в 17 (44,7%) случаях – 2 человека с ЮАЭ, 2 с ЭИГТКП, 13 с ЮМЭ; вальпроовую кислоту в 16 (42,1%) случаях – 6 пациенток с ЮАЭ, 4 с ДАЭ, 4 с ЭИГТКП, 2 с ЮМЭ; этосуксимид в 2 (5,2%) случаях – 1 пациентка с ДАЭ и 1 с ЮМЭ. В 3 случаях (по 1 (2,6%)) были назначены в качестве первой монотерапии фенитоин, зонисамид и топирамат (1 пациентка с ЭИГТКП, 1 с ЮАЭ и 1 с ЮАЭ соответственно).

Нежелательные явления инициальной монотерапии, которые потребовали замены на ламотриджин, наблюдались в 42,1% случаев (16 больных из 38). Наиболее часто НЯ (тревога, агрессия, головная боль, бессонница, снижение массы тела, тремор) регистрировались при приеме леветирацетама – 7 пациенток (43,8% от всех НЯ). На фоне приема вальпроовой кислоты НЯ (увеличение массы тела, рвота, тошнота, когнитивные нарушения с обострением дерматита, диспепсия со значительным увеличением уровня трансаминаз) отмечены в 6 случаях (37,5%). Этосуксимид, зонисамид и топирамат вызвали НЯ в 6,3% случаев (по 1 пациентке): тошнота, анорексия и уменьшение массы тела.

### Вторая монотерапия ламотриджином / Second lamotrigine monotherapy

Ламотриджин был назначен как вторая монотерапия у 16 (29,6%) пациенток, у 14 (87,5%) наступила ре-

миссия. У 1 больной причиной замены ПЭП была недостаточная эффективность и НЯ первой монотерапии. В 1 случае причиной послужила аггравация приступов, в 4 – только НЯ, в 4 – только недостаточная эффективность. У 6 пациенток с ИГЭ была осуществлена замена вальпроовой кислоты на ламотриджин в связи с достижением детородного возраста. Доза ламотриджина составила от 75 до 400 мг/сут (медиана 200 мг/сут, средняя доза 194 мг/сут). Для детей доза ламотриджина была от 2,4 до 6,3 мг/кг/сут (медиана 3,95 мг/кг/сут, средняя доза 3,4 мг/кг/сут).

После смены первой монотерапии на ламотриджин оказалось, что у 6 человек (37,5%) он малоэффективен, влиял на редукцию эпилептической активности на ЭЭГ, в 7 случаях (43,7%) назначение ламотриджина оказалось эффективно, а у 3 (18,8%) пациенток препарат был высокоэффективен и значительно повлиял на динамику эпилептической активности на ЭЭГ.

При переходе на вторую монотерапию ламотриджином ни в одном случае не было зарегистрировано НЯ.

### Комбинированная терапия с ламотриджином / Combined therapy with lamotrigine

В итоге комбинированная терапия с ламотриджином оказалась необходимой в 22 наблюдениях. Наиболее частая комбинация была с леветирацетамом (15 пациенток). Доза леветирацетама составляла от 750 до 3000 мг/сут (средняя доза 1704,5 мг/сут, медиана 1500 мг/сут). Доза ламотриджина в этой комбинации – от 50 до 400 мг/сут (средняя доза 177,3 мг/сут, медиана 200 мг/сут). Комбинация с вальпроовой кислотой была необходима у 5 человек: доза вальпроовой кислоты – от 500 до 1250 мг/сут (средняя доза 837,5 мг/сут, медиана 800 мг/сут). Ламотриджин при добавлении к вальпроовой кислоте был назначен в дозе от 100 до 200 мг/сут (средняя доза 175 мг/сут, медиана 200 мг/сут). Также у 1 пациентки с ИГЭ на фоне приема топирамата и у 1 больной с монотерапией этосуксимидом был добавлен ламотриджин (в дозах 200 и 50 мг соответственно).

После введения дуотерапии с ламотриджином в ремиссию удалось войти 9 пациенткам на базовом лечении леветирацетамом, 3 больным на терапии вальпроовой кислотой и 1 – топираматом (табл. 1). Еще в 6 случаях наблюдалось улучшение более 50% (5 чело-

**Таблица 1.** Пациентки с идиопатической генерализованной эпилепсией, достигшие 100% ремиссии на дуотерапии с ламотриджином

**Table 1.** Patients with idiopathic generalized epilepsy who achieved 100% remission on dual therapy with lamotrigine

Второй препарат Second drug	Число назначений Number of administrations	Число ремиссий Number of remissions
Леветирацетам / Levetiracetam	15	9
Вальпроовая кислота / Valproic acid	5	3
Этосуксимид / Ethosuximide	1	1
Топирамат / Topiramate	1	0



век в группе леветирацетама и 1 в группе этосуксимида). У 3 пациенток улучшений по приступам не отмечено (2 в группе вальпроевой кислоты и 1 в группе леветирацетама).

Ремиссия на комбинированной терапии была достигнута у 10 пациенток с ЮМЭ и у 3 с ЮАЭ.

После введения в дуотерапию ламотриджина высокая эффективность его влияния на динамику эпилептической активности ЭЭГ отмечена у 4 больных при сочетании лечения с вальпроевой кислотой, у 4 – с леветирацетамом, у 1 – с этосуксимидом. Политерапия с ламотриджином показала эффективное влияние на ЭЭГ у 7 пациенток при комбинировании с леветирацетамом и у 2 – с вальпроевой кислотой. У 4 человек комбинация ламотриджина с леветирацетамом и у 1 с топираматом оказалась неэффективна с точки зрения изменений на ЭЭГ.

НЯ на комбинированной терапии возникли в 2 наблюдениях (9,1% от всех случаев дуотерапии). У обеих пациенток они проявились в виде крапивницы (1 больная на комбинации с вальпроевой кислотой, 1 – с леветирацетамом).

## Клинические примеры / Clinical cases

### Описание случая № 1

Больная Д., 7 лет. Впервые родители заметили приступы замирания в феврале 2019 г.: длительностью до 5–10 с, с частотой до 20 раз в день. Перинатальный

анамнез неотягощен. Раннее психомоторное развитие в норме. Фебрильных приступов не было. Семейный анамнез по эпилепсии не отягощен.

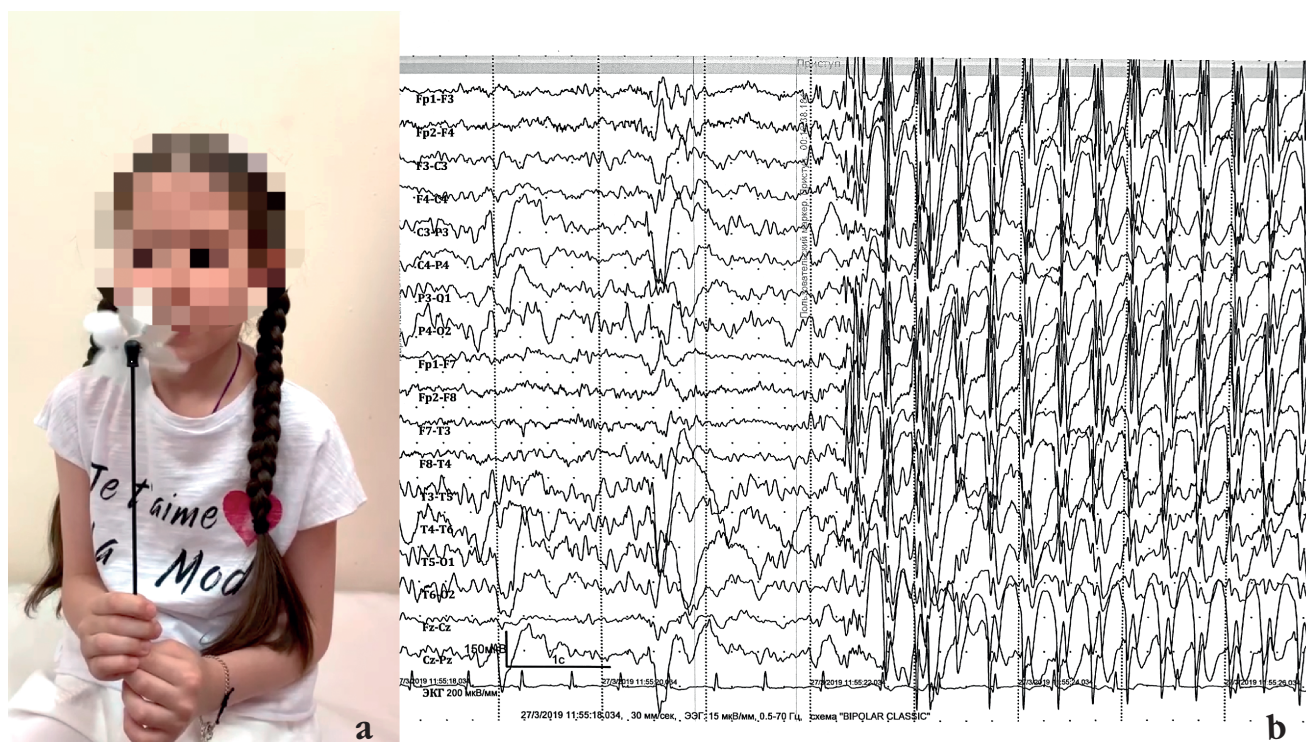
При осмотре неврологический и психический статус в норме. В кабинете на фоне гипервентиляции у пациентки развился приступ, сопровождающийся замиранием, оромандибулярными автоматизмами длительностью до 10 с. В момент приступа для контакта была недоступна, постприступной заторможенности не отмечалось. По кинематике приступ соответствовал типичному абсансу.

При проведении видео-ЭЭГ-мониторинга зарегистрировано более 20 типичных абсансов, сопровождающихся генерализованной эпилептической активностью «пик – медленная волна» с частотой 3 Гц (рис. 3).

Пациентке был рекомендован прием ламотриджина (Сейзар®) в дозе 200 мг/сут, на фоне чего отмечена ремиссия в течение 2 лет.

### Описание случая № 2

Больная С., 23 года. Обратилась с жалобами на однократный тонико-клонический приступ в утреннее время при недосыпании. Перинатальный анамнез не отягощен. Раннее психомоторное развитие по возрасту. Фебрильных приступов не было. Семейный анамнез по эпилепсии не отягощен. Дебют миоклонических приступов преимущественно в утреннее время с 14-летнего возраста, на которые не обращала внимания. Планирует беременность в ближайшее время.



**Рисунок 3.** Больная Д., 7 лет, диагноз – детская абсансная эпилепсия:

а – проба с гипервентиляцией; б – электроэнцефалограмма типичного абсанса

**Figure 3.** Patient D., 7 years old, diagnosis: childhood absence epilepsy:

а – test with hyperventilation; б – electroencephalogram of typical absence

При осмотре неврологический и когнитивный статус без патологии. На МРТ головного мозга отсутствуют значимые эпилептогенные изменения (выявлена незначительная наружная гидроцефалия).

При проведении видео-ЭЭГ-мониторинга после депривации ночного сна в утреннее время зарегистрировано два миоклонических приступа, типичных для ЮМЭ, сопровождающихся генерализованной эпилептиформной активностью «полипик – медленная волна» (рис. 4).

После обследований выставлен диагноз: ИГЭ с миоклоническими и тонико-клоническими приступами (ЮМЭ, классический субсиндром).

В связи с тем что пациентка планировала беременность, был рекомендован прием ламотриджина (Сейзар®) 200 мг/сут, на фоне чего НЯ не выявлены, отмечается ремиссия всех приступов более 1 года, но на ЭЭГ сохраняются редкие диффузные комплексы «полипик – медленная волна» только на средних частотах фотостимуляции.

### Описание случая № 3

Больная Г., 15 лет. Обратилась с жалобами на клонические приступы с потерей сознания перед засыпа-

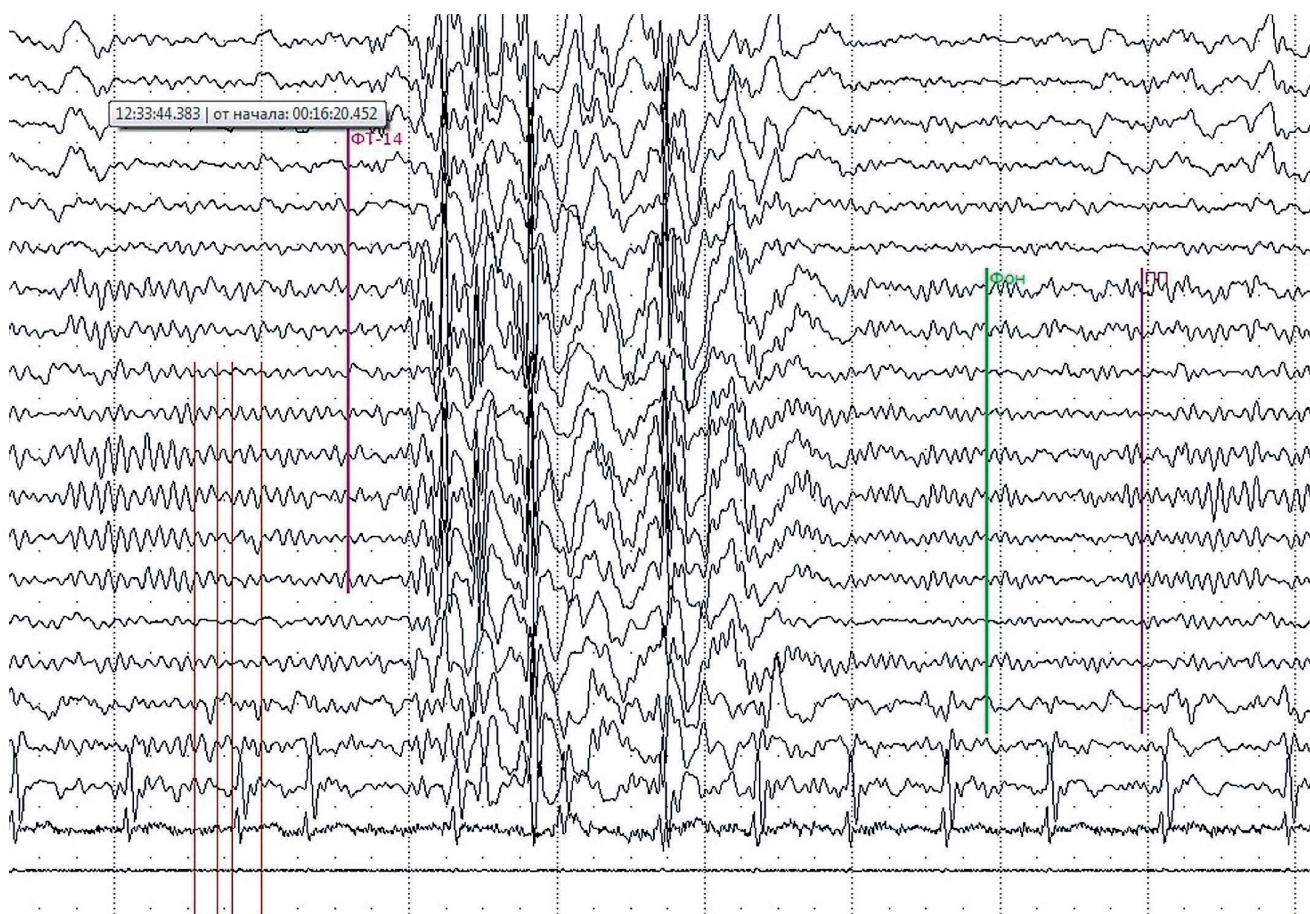
нием или после пробуждения. Приступы провоцируются депривацией сна с частотой до 1 раза в месяц. Первый приступ отмечен в октябре 2020 г. на фоне инфекции COVID-19. Перинатальный анамнез не отягощен. Раннее психомоторное, речевое развитие по возрасту. Семейный анамнез по эпилепсии не отягощен. Неврологический и когнитивный статус без патологии. МРТ головного мозга без патологии.

На видео-ЭЭГ-мониторинге зарегистрированы диффузные спайк-волновые разряды, характерные для ИГЭ (рис. 5).

Выставлен диагноз ИГЭ. Назначен леветирацетам с титрованием дозы до 1500 мг/сут, на фоне приема которого пароксизмы стали реже незначительно. Также на этом фоне возникли проявления невроза, приводящие, в частности, и к нарушению сна.

На видео-ЭЭГ-мониторинге в динамике после пробуждения появилась диффузная высокоамплитудная спайк-волновая активность с частотой от 4 до 10 Гц, во время которой зарегистрирован клинически простой абсанс (рис. 6). Диагноз: ЮАЭ.

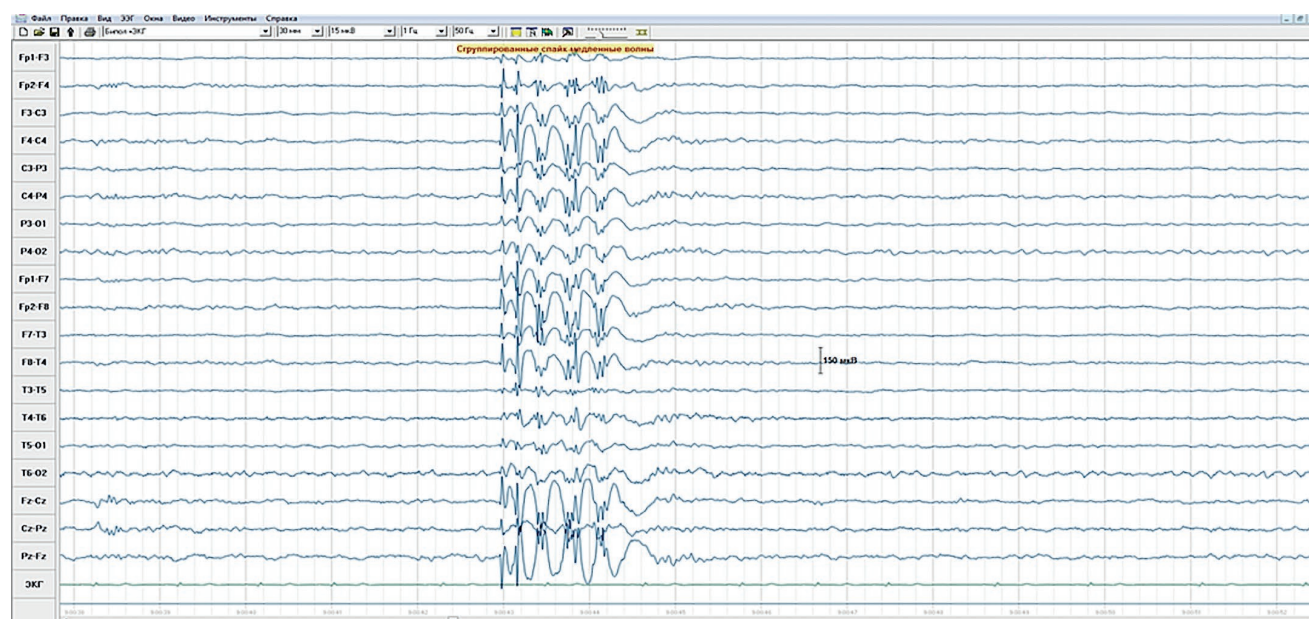
В терапии леветирацетам заменен на ламотриджин (Сейзар®) с титрованием дозы до 200 мг/сут. После замены зарегистрированы отсутствие приступов в течение



**Рисунок 4.** Больная С., 23 года, диагноз – юношеская миоклоническая эпилепсия. Иctalный паттерн миоклонического приступа «полипик – медленная волна»

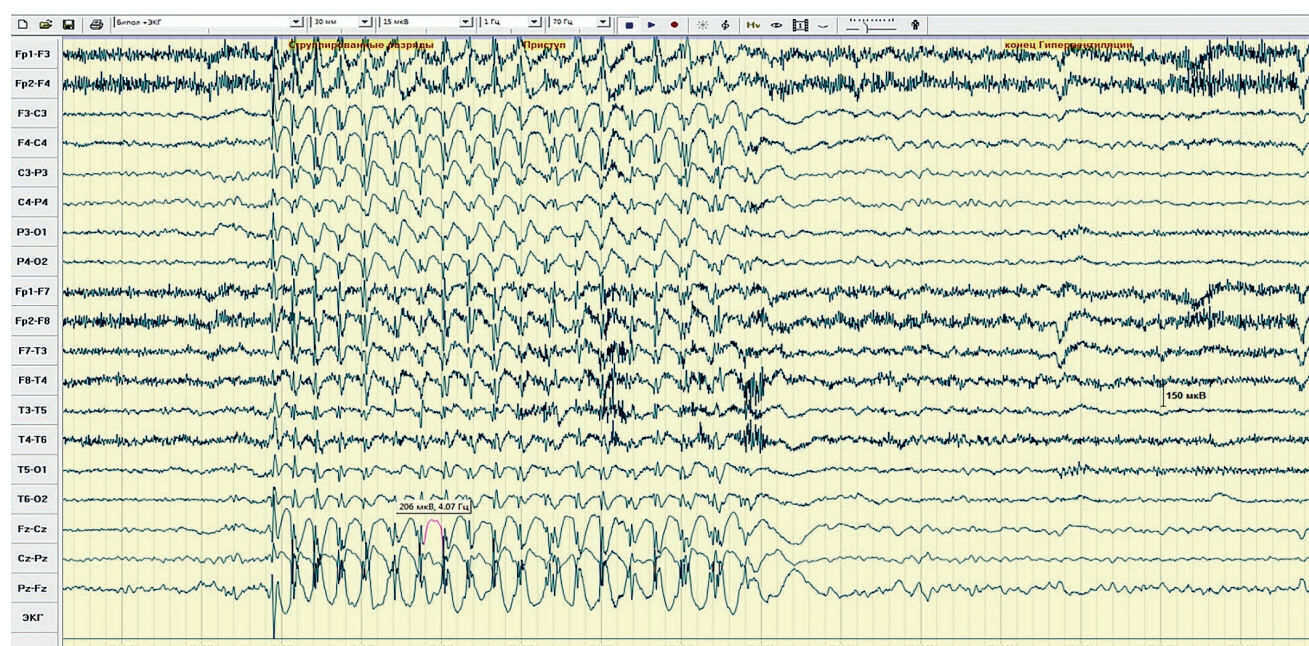
**Figure 4.** Patient S., 23 years old, diagnosis: juvenile myoclonic epilepsy. Ictal pattern of myoclonic seizure “polypeak – slow wave”





**Рисунок 5.** Больная Г., 15 лет, диагноз – юношеская абсансная эпилепсия. Субклинический паттерн диффузного спайк-волнового разряда при проведении электроэнцефалографического видеомониторинга в октябре 2020 г.

**Figure 5.** Patient G., 15 years old, diagnosis: juvenile absence epilepsy. Subclinical pattern of diffuse spike-wave discharge during electroencephalographic video monitoring in October 2020



**Рисунок 6.** Больная Г., 15 лет, диагноз – юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ). Клиника типичного абсанса в виде прерывания устного счета. Паттерн, характерный для ЮАЭ, при проведении электроэнцефалографического видеомониторинга в декабре 2020 г. Диффузная активность от 4 Гц

**Figure 6.** Patient G., 15 years old, diagnosis: juvenile absence epilepsy (JAE). Clinical signs of a typical absence seizure in the form of interrupted oral counting. Pattern typical for JAE during electroencephalographic video monitoring in December 2020. A diffuse activity at 4 Hz

ние 6 мес, нормализация настроения, сна. На ЭЭГ – редукция эпилептиформной активности до редких единичных спайков во сне.

## ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

В нашем исследовании с участием 54 пациенток широкого возрастного диапазона (от 4 до 40 лет) с ИГЭ наиболее часто диагностировались ЮМЭ (37%) и ЭИГТКП (29,6%). ЮАЭ и ДАЭ были установлены в 20,4% и 13% случаев соответственно. В структуре эпилепсий преобладали ГТКП (74,1%) и типичные абсансы (40,7%). Генерализованные миоклонические приступы были у 35,2% пациенток с ЮМЭ, а ГМТК – у 3,7%. У большинства исследуемых (48,2%) отмечен только один вид приступов, у 40,7% – комбинация из двух различных видов приступов, у 11,1% – комбинация из трех видов приступов. В большинстве случаев нам удалось установить триггеры приступов (61,6%) и эпилептиформной активности (53,7%), среди которых наиболее часто встречалась депривация сна (54,5% и 31% соответственно), а на ЭЭГ у 100% пациенток наблюдалась типичная для ИГЭ эпилептиформная активность. Нейровизуализация не выявила образований, которые бы подвергли диагноз ИГЭ сомнению.

Эффективность ламотриджина в монотерапии составила 74%, наилучший эффект был получен у пациенток с ЭИГТКП. Из них у 75% была достигнута полная ремиссия в течение 6 мес наблюдения, в остальных случаях эффект превышал 50%. Ламотриджин также эффективно подавлял эпилептиформную активность на ЭЭГ (у 8 больных из 16 наступила ЭЭГ-ремиссия).

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 522–30. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>.
2. Wirrell E.C., Nababout R., Scheffer I.E., et al. Methodology for classification and definition of epileptic syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. URL: <https://www.ilae.org/files/dmfile/Syndrome-MethodologyFINALMARCH29.pdf> (дата обращения 06.10.2021).
3. Hirsch E., French J., Scheffer I.E., et al. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: Position Statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. URL: <https://www.ilae.org/files/dmfile/IGEFINALApril2.pdf> (дата обращения 06.10.2021).
4. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: БИНОМ; 2019: 896 с.
5. Jallon P., Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46 (Suppl. 9): 10–4. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00309.x>.
6. Camfield P., Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*. 2015; 17 (2): 117–23. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0736>.
7. Berg A.T., Levy S.R., Testa F.M., Shinnar S. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy: interrater agreement and reasons for disagreement. *Epilepsia*. 1999; 40 (4): 439–44. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00738.x>.
8. Wirrell E.C., Grossardt B.R., Wong-Kissel L.C., Nickels K.C. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res*. 2011; 95 (1-2): 110–8. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2011.03.009>.
9. Irelli E.C., Morano A., Barone F.A., et al. Persistent treatment resistance in genetic generalized epilepsy: a long-term outcome study in a tertiary epilepsy center. *Epilepsia*. 2020; 61 (11): 2452–60. <https://doi.org/10.1111/epi.16708>.
10. Мухин К.Ю., Фрейдкова Н.В., Глухова Л.Ю. и др. Юношеская миоклоническая эпилепсия: фокус на эффективность терапии и частоту рецидивов по данным длительного катамнеза. *Русский журнал детской неврологии*. 2015; 10 (4): 7–16. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2015-10-4-7-16>.
11. Tomson T., Marson A., Boon P., et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015; 56 (7): 1006–19. <https://doi.org/10.1111/epi.13021>.
12. Chowdhury A., Brodie M.J. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: support for sodium valproate. *Epilepsy Res*. 2016; 119: 62–6. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2015.11.012>.
13. Irelli E.A., Morano A., Cocchi E., et al. Doing without valproate in women of childbearing potential with idiopathic generalized epilepsy: implications on seizure outcome. *Epilepsia*. 2020; 61 (1): 107–14. <https://doi.org/10.1111/epi.16407>.
14. Glauser T.A., Cnaan A., Shinnar S., et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia*. 2013; 54 (1): 141–55. <https://doi.org/10.1111/epi.12028>.

При выявлении НЯ, которые мешали дальнейшему приему ПЭП в стартовой монотерапии или при достижении пациенткой детородного возраста (на фоне приема вальпроевой кислоты), была проведена замена на первой монотерапии на вторую с использованием ламотриджина (29,6% наблюдений). При этом после замены ПЭП в 87,5% случаев наступила ремиссия, а по данным ЭЭГ у 43,7% пациенток назначение ламотриджина оказалось эффективно и у 18,8% – высокоэффективно. Ухудшений по приступам или по картине ЭЭГ не зафиксировано.

После неудачи второй последовательной монотерапии комбинированная терапия с ламотриджином оказалась необходимой в 40,7% случаев. После введения в дуотерапию ламотриджина в ремиссию удалось войти еще 24,1% пациенток, у 11,1% было достигнуто улучшение по приступам более 50%, а у 16,7% на ЭЭГ регистрировались значимые положительные изменения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Исследование показало высокую эффективность назначения ламотриджина (Сейзар®) как в качестве первой монотерапии, так и второй и комбинированной терапии у девочек и женщин с сохраненным детородным потенциалом с ИГЭ. Ни в одном случае назначение ламотриджина не вызвало серьезных нежелательных явлений, которые могли привести к отмене препарата.

При необходимости смены ПЭП или комбинированной терапии у девочек, девушек и женщин детородного возраста с ИГЭ ламотриджин (Сейзар®) может быть препаратом выбора.



15. Morris G.L., Hammer A.E., Kustra R.P., Messenheimer J.A. Lamotrigine for patients with juvenile myoclonic epilepsy following prior treatment with valproate: results of an open-label study. *Epilepsy Behav.* 2004; 5 (4): 509–12. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.04.002>.
16. Schimschock J.R., Hammer A.E., Kustra R.P., Messenheimer J.A. Effects of lamotrigine monotherapy in patients with newly diagnosed juvenile myoclonic epilepsy: an open-label study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2005; 66 (3): 230–7. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2005.06.004>.
17. Machado R.A., García V.F., Astencio A.G., Cuartas V.B. Efficacy and tolerability of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy in adults: a prospective, unblinded randomized controlled trial. *Seizure.* 2013; 22 (10): 846–55. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.07.006>.
18. Beran R.G., Berkovic S.F., Dunagan F.M., et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of lamotrigine in treatment-resistant generalised epilepsy. *Epilepsia.* 1998; 39 (12): 1329–33. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01332.x>.
19. Biton V., Sackellares J.C., Vuong A., et al. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology.* 2005; 65 (11): 1737–43. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000187118.19221.e4>.
20. Trevathan E., Kerls S.P., Hammer A.E., et al. Lamotrigine adjunctive therapy among children and adolescents with primary generalized tonic-clonic seizures. *Pediatrics.* 2006; 118 (2): e371–8. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0148>.
21. Biton V., Di Memmo J., Shukla R., et al. Adjunctive lamotrigine XR for primary generalized tonic-clonic seizures in a randomized, placebo-controlled study. *Epilepsy Behav.* 2010; 19 (3): 352–8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.07.022>.
22. Glauser T.A., Cnaan A., Shinnar S., et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med.* 2010; 362 (9): 790–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902014>.

## REFERENCES:

1. Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017; 58 (4): 522–30. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>.
2. Wirrell E.C., Nabbout R., Scheffer I.E., et al. Methodology for classification and definition of epileptic syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Available at: <https://www.ilae.org/files/dmfile/Syndrome-MethodologyFINALMARCH29.pdf> (accessed 06.10.2021).
3. Hirsch E., French J., Scheffer I.E., et al. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: Position Statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Available at: <https://www.ilae.org/files/dmfile/IGEFINALApril2.pdf> (accessed 06.10.2021).
4. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. A guide for doctors. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: BINOM; 2019: 896 pp. (in Russ.).
5. Jallon P., Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2005; 46 (Suppl. 9): 10–4. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00309.x>.
6. Camfield P., Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord.* 2015; 17 (2): 117–23. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0736>.
7. Berg A.T., Levy S.R., Testa F.M., Shinnar S. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy: interrater agreement and reasons for disagreement. *Epilepsia.* 1999; 40 (4): 439–44. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00738.x>.
8. Wirrell E.C., Grossardt B.R., Wong-Kissel L.C., Nickels K.C. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res.* 2011; 95 (1–2): 110–8. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2011.03.009>.
9. Irelli E.C., Morano A., Barone F.A., et al. Persistent treatment resistance in genetic generalized epilepsy: a long-term outcome study in a tertiary epilepsy center. *Epilepsia.* 2020; 61 (11): 2452–60. <https://doi.org/10.1111/epi.16708>.
10. Mukhin K.Yu., Freidkova N.V., Glukhova L.Yu., et al. Juvenile myoclonic epilepsy: a focus on the efficacy of therapy and the rate of relapses according to long-term follow-up data. *Russian Journal of Child Neurology.* 2015; 10 (4): 7–16 (in Russ.). <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2015-10-4-7-16>.
11. Tomson T., Marson A., Boon P., et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia.* 2015; 56 (7): 1006–19. <https://doi.org/10.1111/epi.13021>.
12. Chowdhury A., Brodie M.J. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: support for sodium valproate. *Epilepsy Res.* 2016; 119: 62–6. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2015.11.012>.
13. Irelli E.A., Morano A., Cocchi E., et al. Doing without valproate in women of childbearing potential with idiopathic generalized epilepsy: implications on seizure outcome. *Epilepsia.* 2020; 61 (1): 107–14. <https://doi.org/10.1111/epi.16407>.
14. Glauser T.A., Cnaan A., Shinnar S., et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia.* 2013; 54 (1): 141–55. <https://doi.org/10.1111/epi.12028>.
15. Morris G.L., Hammer A.E., Kustra R.P., Messenheimer J.A. Lamotrigine for patients with juvenile myoclonic epilepsy following prior treatment with valproate: results of an open-label study. *Epilepsy Behav.* 2004; 5 (4): 509–12. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.04.002>.
16. Schimschock J.R., Hammer A.E., Kustra R.P., Messenheimer J.A. Effects of lamotrigine monotherapy in patients with newly diagnosed juvenile myoclonic epilepsy: an open-label study. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2005; 66 (3): 230–7. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2005.06.004>.
17. Machado R.A., García V.F., Astencio A.G., Cuartas V.B. Efficacy and tolerability of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy in adults: a prospective, unblinded randomized controlled trial. *Seizure.* 2013; 22 (10): 846–55. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.07.006>.
18. Beran R.G., Berkovic S.F., Dunagan F.M., et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of lamotrigine in treatment-resistant generalised epilepsy. *Epilepsia.* 1998; 39 (12): 1329–33. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01332.x>.
19. Biton V., Sackellares J.C., Vuong A., et al. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology.* 2005; 65 (11): 1737–43. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000187118.19221.e4>.
20. Trevathan E., Kerls S.P., Hammer A.E., et al. Lamotrigine adjunctive therapy among children and adolescents with primary generalized tonic-clonic seizures. *Pediatrics.* 2006; 118 (2): e371–8. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0148>.
21. Biton V., Di Memmo J., Shukla R., et al. Adjunctive lamotrigine XR for primary generalized tonic-clonic seizures in a randomized, placebo-controlled study. *Epilepsy Behav.* 2010; 19 (3): 352–8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.07.022>.
22. Glauser T.A., Cnaan A., Shinnar S., et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med.* 2010; 362 (9): 790–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902014>.

## Сведения об авторах

Бархатов Михаил Валерьевич – к.м.н., заведующий кабинетом эпилептологии и детской неврологии ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России (Красноярск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6372-4677>; РИНЦ SPIN-код: 5763-3053.

*Бахтин Игорь Станиславович* – врач-невролог психоневрологического отделения ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края, врач-невролог Центра эпилептологии и нейрофизиологии «ЭпиЦентр-Юг» (Краснодар, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3962-565X>.

*Беляев Олег Валерьевич* – к.м.н., доцент кафедры неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач Медицинского центра неврологии и эпилептологии «ЭпиЦентр» (Волгоград, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1148-0292>; РИНЦ SPIN-код: 1310-9708. E-mail: [olbelyaev@yandex.ru](mailto:olbelyaev@yandex.ru).

*Ямин Максим Анатольевич* – к.м.н., ассистент кафедры персонализированной и трансляционной медицины ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель Областного эпилептологического центра ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр» (Ростов-на-Дону, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6482-3792>; РИНЦ SPIN-код: 3726-5656.

#### About the authors

*Mikhail V. Barkhatov* – MD, PhD, Head of Cabinet of Epileptology and Pediatric Neurology, Federal Siberian Scientific and Clinical Center, FMBA of Russia (Krasnoyarsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6372-4677>; RSCI SPIN-code: 5763-3053.

*Igor S. Bakhtin* – Neurologist, Psychoneurological Department, Children's Regional Clinical Hospital; Neurologist, Center of Epileptology and Neurophysiology "EpiTsentr-Yug" (Krasnodar, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3962-565X>.

*Oleg V. Belyaev* – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Neurology, Psychiatry, Manual Medicine and Medical Rehabilitation, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; Chief Physician, Medical Center of Neurology and Epileptology "EpiTsentr" (Volgograd, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1148-0292>; RSCI SPIN-code: 1310-9708. E-mail: [olbelyaev@yandex.ru](mailto:olbelyaev@yandex.ru).

*Maksim A. Yamin* – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Personalized and Translational Medicine, Rostov State Medical University; Head of Regional Epileptology Center, Regional Consultative and Diagnostic Center (Rostov-on-Don, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6482-3792>; RSCI SPIN-code: 3726-5656.