

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

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



<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.107>

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

Резолюция заседания рабочей группы Российской Противоэпилептической Лиги (25 сентября 2021 г., Москва)

РЕЗЮМЕ

25 сентября 2021 г. состоялось заседание рабочей группы Российской Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ) по подходам к терапии фокальной эпилепсии у детей. Учитывая опыт мирового врачебного сообщества и российских эпилептологов, участники обсудили проблемы, связанные с использованием различных антиэпилептических препаратов у пациентов данной категории. Было отмечено, что идеальная терапия должна обеспечить быстрый и длительный контроль приступов, минимум побочных эффектов, низкий потенциал межлекарственного взаимодействия, хорошие показатели приверженности и удержания на терапии, отсутствие влияния на течение сопутствующих заболеваний. В статье представлена Резолюция заседания рабочей группы РПЭЛ, принятая экспертами в результате дискуссии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Фокальная эпилепсия, дети, эффективность терапии, антиэпилептические препараты, блокаторы натриевых каналов, лакосамид, клинические исследования, переносимость препарата, когнитивные функции, побочные эффекты, приверженность терапии, качество жизни.

Статья поступила: 07.12.2021 г.; **принята к печати:** 27.12.2021 г.

Конфликт интересов

Мероприятие организовано при поддержке ООО «ЮСБ Фарма».

Для цитирования

Резолюция заседания рабочей группы Российской Противоэпилептической Лиги (25 сентября 2021 г., Москва). *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13 (4): 393–398. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.107>.

The Resolution of the Russian League Against Epilepsy Working Group Meeting (September 25, 2021, Moscow)

SUMMARY

On September 25, 2021, the Russian League Against Epilepsy (RLAE) Working Group Meeting was held regarding approaches to therapy of pediatric focal epilepsy. Considering the experience of the world medical community and Russian epileptologists, the participants discussed issues related to administering diverse anti-epilepsy agents in this patient cohort. It was noted that an ideal therapy might provide rapid and long-lasting seizure control, few side effects, low potential of drug interaction, good compliance and adherence to therapy, and no effects on course of comorbidities. The article presents the Resolution of the RLAE Working Group Meeting that was approved after discussion.

KEYWORDS

Focal epilepsy, children, therapeutic efficacy, antiepileptic drugs, sodium channel blockers, lacosamide, clinical trials, drug tolerance, cognitive functions, side effects, adherence to therapy, quality of life.

Received: 07.12.2021; **accepted:** 27.12.2021

Conflict of interests

The event was organized with the support of UCB Pharma LLC.

For citation

The Resolution of the Russian League Against Epilepsy Working Group Meeting (September 25, 2021, Moscow). *Epilepsia i paroksimal'nye sostoianija/Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13 (4): 393–398 (in Russ.) <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.107>.

События / Events

25 сентября 2021 г. в Москве состоялось заседание рабочей группы Российской Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ) по подходам к терапии фокальной эпилепсии у детей. В заседании приняли участие проф. А.С. Петрухин (Москва), проф. Е.Д. Белоусова (Москва), проф. К.Ю. Мухин (Москва), проф. С.Г. Бурд (Москва), д.м.н. Н.А. Ермоленко (Воронеж).

Фокальная эпилепсия у детей встречается примерно в 60% всех случаев эпилепсии [1]. Последние данные свидетельствуют о совпадении основных принципов лечения фокальных приступов у детей 4 лет и старше, подростков и взрослых [2–4].

В начале лечения пациента детского возраста назначение одного противосудорожного препарата, соответствующего типу эпилепсии и характеру приступов, в адекватной, индивидуально подобранный дозе позволяет достичь ремиссии в большинстве случаев [5, 6]. Однако приблизительно 40% детей не получают необходимого терапевтического эффекта с помощью стартовой монотерапии антиэпилептическими препаратами (АЭП) и далее переходят на политетрапию [5, 7–9]. В результате примерно у 1/4 детей с эпилепсией последующая смена режимов АЭП осуществляется либо по причине неудовлетворительной эффективности, либо из-за развития выраженных побочных эффектов [10, 11]. По данным многочисленных клинических исследований, достижение терапевтического эффекта зависит от тяжести эпилептического синдрома и правильно подобранного АЭП и варьирует от 27% до 79% в монотерапии и от 21% до 62,5% в политетрапии [11–24].

Кроме того, краткосрочное и долгосрочное ухудшение переносимости становится существенным ограничением применения большинства АЭП, часто влияющих на развитие ребенка и качество жизни его и его семьи [25]. У детей с эпилепсией по сравнению с детьми с другой соматической коморбидностью и общей популяцией чаще встречаются поведенческие и психические расстройства, включая депрессию, тревогу, синдром дефицита внимания и гиперактивности, нарушения поведения и развития, двигательные нарушения [26]. В свою очередь, большинство АЭП в той или иной степени могут вызывать побочные эффекты, негативно влияющие на поведение, внимание, память и способность к обучению пациентов с любым типом эпилепсии [27]. Отрицательное влияние на когнитивные функции более выражено у АЭП первого поколения по сравнению с последующими генерациями. Так, например, фенобарбитал снижает показатели коэффициента интеллекта для оценки когнитивных функций, фенитоин может отрицательно влиять на показатели IQ, карбамазепин – ухудшать память ребенка, а клоназепам – замедлять скорость реакций [28]. При этом топирамат, являясь АЭП второго поколения, имеет наибольший риск возникновения когнитивных нарушений [29]. Косметические побочные эффекты являются важным психологическим фактором, особенно для подростков. Вызванные применением некоторых АЭП изменение массы тела, гирсутизм, гиперпигментация кожи, акне или алопеция могут ухудшить при-

верженность к терапии, которая у детей априори ниже, чем у взрослых [30]. В 2016 г. в шотландском исследовании было выявлено, что каждый второй подросток пропускает прием лекарств по сравнению с 1/3 некомпляентных взрослых [31].

Описанная выше ситуация сохраняется без существенной динамики примерно последние 15 лет. По-прежнему очень немногие АЭП одобрены для лечения фокальной эпилепсии у детей младшего возраста (младше 12 лет), и лишь единичные – в монотерапии. Актуальность расширения списка АЭП, одобренных в детском возрасте, подтверждена широко распространенной практикой применения препаратов вне зарегистрированных показаний [32–35]. Для терапии детей с фокальными приступами постоянно исследуются и затем регистрируются новые препараты.

В настоящее время доказательная база терапии эпилепсии у детей по сравнению со взрослыми имеет меньше данных из рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), особенно в монотерапии [12, 15]. При одобрении показаний к применению у детей зачастую используется принцип экстраполяции данных по эффективности использования АЭП у подростков и взрослых [36, 37]. Для разрешения к применению АЭП в терапии детей с эпилепсией дополнительно исследуются фармакокинетика (с учетом возрастных особенностей и массы тела), безопасность и переносимость новых АЭП.

В XXI в. независимо от возраста пациента препаратами выбора в терапии фокальных приступов являются блокаторы натриевых каналов [38]. Лакосамид имеет механизм действия, который отличается от блокаторов натриевых каналов предыдущих поколений, вызывающих быструю инактивацию, и связан с селективной медленной инактивацией натриевых каналов по принципу модуляции, а не блокады просвета канала. В результате лакосамид подавляет чрезмерную возбудимость нейронов без воздействия на их физиологические функции, что, возможно, обуславливает лучшую переносимость препарата [39].

В России лакосамид уже более 12 лет применяется в терапии фокальной эпилепсии у подростков 16–18 лет и взрослых [40]. Он включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [41], а также в различные стандарты медико-санитарной помощи при эпилепсии у взрослых [42]. В 2021 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации одобрило лакосамид (Вимпат®) к применению в качестве монотерапии или дополнительной терапии парциальных судорожных приступов, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, у взрослых, подростков и детей 4 лет и старше с эпилепсией [40]. Для применения у детей рекомендуется лакосамид в виде раствора для приема внутрь, что облегчает подбор индивидуальной дозы из расчета на килограмм массы тела [40]. По результатам плацебо-контролируемого РКИ применение лакосамида в политетрапии у детей с фокальными приступами в возрасте 4–17 лет признано эффективным, с хорошим уровнем переносимости [43]. Одобрение использования

лакосамида в монотерапии у детей старше 4 лет основано на экстраполяции данных РКИ по эффективности монотерапии этим препаратом у подростков и взрослых [44, 45], а также сведений по безопасности и фармакокинетике, полученных в открытых исследованиях дополнительной терапии лакосамидом у детей [8].

В результате дискуссии участниками рабочей группы были сделаны следующие выводы.

1. На ранних этапах лечения фокальной эпилепсии у детей необходимо выбрать АЭП с лучшей переносимостью, который позволит быстро и устойчиво контролировать приступы у большинства пациентов. Идеальная терапия должна обеспечить быстрый и длительный контроль приступов, минимум побочных эффектов, низкий потенциал межлекарственного взаимодействия, хорошие показатели приверженности и удержания на терапии, отсутствие влияния на течение сопутствующих заболеваний.

2. Стратегия лечения должна быть адаптирована к ребенку с учетом:

- особенности заболевания (тип и частота приступов, синдром эпилепсии);
- индивидуальных особенностей самого пациента (возраст, пол, сопутствующие заболевания и их лекарственная терапия, мнение самого больного и его семьи);
- характеристик АЭП (эффективность, переносимость, лекарственная форма препарата с возможностью удобного подбора дозы).

3. Блокаторы натриевых каналов – важнейшие АЭП в лечении фокальной эпилепсии у детей и взрослых. Предпочтение должно отдаваться блокаторам натриевых каналов без индуцирующего влияния на метаболизирующие ферменты не только в инициальной монотерапии, но и, особенно, в полiterапии эпилепсии.

4. Лакосамид, обладая основным противосудорожным механизмом действия – блокадой натриевых каналов, осуществляет ее другим, отличным от классических блокаторов натриевых каналов, способом, что обеспечивает во много раз более длительную блокаду и снижает уровень деполяризации мембранны нейрона на более длительное время.

5. Лакосамид имеет наивысший рейтинг фармакокинетического профиля как среди блокаторов натриевых каналов, так и среди остальных АЭП, что дает ему существенные преимущества в комбинированной терапии с любыми препаратами различных групп и обеспечивает отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий.

6. Лакосамид отличается высокой эффективностью, не уступающей эффективности блокаторов натриевых каналов первого-второго поколений, и наиболее приятной переносимостью в качестве препарата как для монотерапии, так и для дополнительной терапии фокальной эпилепсии у детей. При этом возможно, что переносимость лакосамида у детей лучше, чем у взрослых. Предположительно, лучшая переносимость препарата по сравнению с другими блокаторами натриевых каналов фармакодинамически связана с отсутствием влияния на физиологические функции нейронов.

7. Длительный опыт применения лакосамида у подростков и взрослых демонстрирует высокие показатели удержания на терапии. Это характеризует лакосамид как препарат с приемлемым уровнем переносимости без развития дополнительных нежелательных явлений на протяжении длительного времени применения, без критичных для детей и подростков побочных эффектов, влияющих на когнитивные и поведенческие функции, репродуктивную сферу, внешность.

8. Лакосамид является единственным АЭП из группы БНК, имеющим три формы выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, раствор для приема внутрь и раствор для инфузий. Переход с одной формы на другую осуществляется одномоментно и не требует подбора дозы. Это имеет особое значение для детей, поскольку позволяет наиболее точно подобрать индивидуальную дозу с учетом массы тела ребенка.

9. Лакосамид является АЭП, не ухудшающим когнитивные и поведенческие функции, не снижающим уровень настроения и с самым низким уровнем отмены по причине развития тех или иных психических расстройств. Можно предположить, что на данный момент это самый перспективный АЭП третьего поколения с точки зрения положительного влияния на поведение и настроение пациентов. Однако данное предположение требует проведения дополнительных исследований более высокого класса доказательности. Это особенно важно для детей и подростков, поскольку длительное применение лакосамида не снижает способность к обучению, профессиональному развитию и социальному функционированию, сохраняя приемлемый уровень качества жизни как ребенка, так и его семьи.

10. Лакосамид может быть рекомендован детям с эпилепсией и соматическими сопутствующими заболеваниями как препарат с наименьшим риском развития лекарственных взаимодействий, не усугубляющий и не вызывающий дополнительных соматических проблем. Отдельную настороженность следует проявить при лечении пациентов с эпилепсией и нарушениями сердечной проводимости (atrioventriкулярная блокада 2-й или 3-й степени является противопоказанием к назначению лакосамида).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Учитывая данные клинических исследований, опыт мирового врачебного сообщества и собственный опыт российских эпилептологов, лакосамид несомненно является препаратом выбора в группе АЭП с механизмом действия блокады натриевых каналов с точки зрения эффективности и переносимости как для взрослых, так и для детей.

Лакосамид рекомендуется к применению при фокальных приступах с переходом в билатеральные тонико-клонические или без таковых у детей 4 лет и старше, особенно в следующих клинических ситуациях:

- в монотерапии фокальных приступов при впервые выявленной фокальной эпилепсии;

– в режиме дополнительной терапии фокальной эпилепсии в случае неконтролируемых приступов, плохо поддающихся предшествующей терапии, с рекомендацией назначения как можно раньше;

– у детей с фокальной эпилепсией и поведенческими, когнитивными и психическими нарушениями;

– у детей с различными проявлениями соматической коморбидности, за исключением случаев атриовентрикулярной блокады 2-й и 3-й степеней;

– при лечении детей пубертатного возраста лакосамид может быть особенно привлекателен благодаря его хорошей переносимости.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Arya R., Glauser T.A. Pharmacotherapy of focal epilepsy in children: a systematic review of approved agents. *CNS Drugs*. 2013; 27 (4): 273–86. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0048-z>.
2. Ferreira J.A., Le Pichon J.B., Abdelmoity A.T., et al. Safety and tolerability of adjunctive lacosamide in a pediatric population with focal seizures – an open-label trial. *Seizure*. 2019; 71: 166–73. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.05.016>.
3. French J.A., Staley B.A. AED treatment through different ages: as our brains change, should our drug choices also? *Epilepsy Curr*. 2012; 12 (Suppl. 3): 22–7. <https://doi.org/10.5698/1535-7511-12.4s.22>.
4. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. 22 July 2010. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070043.pdf. (дата обращения 29.10.2021).
5. Hadjiloizou S.M., Bourgeois B.F. Antiepileptic drug treatment in children. *Expert Rev Neurother*. 2007; 7 (2): 179–93. <https://doi.org/10.1586/14737175.7.2.179>.
6. Zuberi S.M., Symonds J.D. Update on diagnosis and management of childhood epilepsies. *J Pediatr (Rio J)*. 2015; 91 (6 Suppl. 1): S67–77. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2015.07.003>.
7. Guerrini R., Rosati A., Bradshaw K., Giorgi L. Adjunctive zonisamide therapy in the long-term treatment of children with partial epilepsy: results of an open-label extension study of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2014; 55 (4): 568–78. <https://doi.org/10.1111/epi.12548>.
8. Schiemann-Delgado J., Yang H., de la Loge C., et al. A long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neurol*. 2012; 27 (1): 80–9. <https://doi.org/10.1177/0883073811417183>.
9. Guerrini R., Rosati A., Bradshaw K., Giorgi L. P51 – 1765 Safety and potential impact on growth and developmental skills of long-term adjunctive zonisamide therapy in paediatric patients with partial epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013; 17 (Suppl. 1): S68. [https://doi.org/10.1016/S1090-3798\(13\)70230-7](https://doi.org/10.1016/S1090-3798(13)70230-7).
10. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; 342 (5): 314–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM20002033420503>.
11. Glauser T.A., Pellock J.M., Bebin E.M., et al. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial. *Epilepsia*. 2002; 43 (5): 518–24. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.13101.x>.
12. Appleton R., Fichtner K., LaMoreaux L., et al. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 12-week, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. Gabapentin Paediatric Study Group. *Epilepsia*. 1999; 40 (8): 1147–54. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00833.x>.
13. Glauser T., Arzimanoglou A., Litzinger M., et al. Efficacy and safety of rufinamide as adjunctive therapy for inadequately controlled partial seizures in pediatric patients. URL: <https://www.aesnet.org/abstractslisting/efficacy-and-safety-of-rufinamide-as-adjunctive-therapy-for-inadequately-controlled-partial-seizures-in-pediatric-patients> (дата обращения 29.10.2021).
14. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006; 47 (7): 1094–120. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00585.x>.
15. Glauser T.A., Nigro M., Sachdeo R., et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. *Neurology*. 2000; 54 (12): 2237–44. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.12.2237>.
16. Glauser T.A., Sifakis N. Oxcarbazepine adjunctive therapy in children with inadequately controlled partial seizures: an analysis of seizure-free rates. URL: <https://www.aesnet.org/abstractslisting/oxcarbazepine-adjunctive-therapy-in-children-with-inadequately-controlled-partial-seizures--an-analysis-of-seizure-free-rates> (дата обращения 29.10.2021).
17. Glauser T.A., Drugos D.J., Dodson W.E., et al. Topiramate monotherapy in newly diagnosed epilepsy in children and adolescents. *J Child Neurol*. 2007; 22 (6): 693–9. <https://doi.org/10.1177/0883073807303997>.
18. Jung D.E., Yu R., Yoon J.R., et al. Neuropsychological effects of levetiracetam and carbamazepine in children with focal epilepsy. *Neurology*. 2015; 84 (23): 2312–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001661>.
19. Eun S.H., Eun B.L., Lee J.S., et al. Effects of lamotrigine on cognition and behavior compared to carbamazepine as monotherapy for children with partial epilepsy. *Brain Dev*. 2012; 34 (10): 818–23. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2012.03.006>.
20. Kang H.C., Eun B.L., Lee C.W., et al. The effects on cognitive function and behavioral problems of topiramate compared to carbamazepine as monotherapy for children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48 (9): 1716–23. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01160.x>.
21. Appleton R., Fichtner K., LaMoreaux L., et al. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 24-week, multicentre, open-label study. *Dev Med Child Neurol*. 2001; 43 (4): 269–73. <https://doi.org/10.1017/s0012162201000500>.
22. Levisohn P.M., Mintz M., Hunter S.J., et al. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia*. 2009; 50 (11): 2377–89. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02197.x>.
23. Donati F., Gobbi G., Campistol J., et al. Effects of oxcarbazepine on cognitive function in children and adolescents with partial seizures. *Neurology*. 2006; 67 (4): 679–82. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000230138.46508.5b>.
24. Renfroe B.J., Lagae L., Williams B., et al. Adjunctive perampanel in adolescents with inadequately controlled partial seizures: efficacy and safety results from study 235 (phase II) (P7.008). *Neurology*. 2015; 84 (14 Suppl.).
25. Wilfong A.A. Seizures and epilepsy in children: initial treatment and monitoring. URL: https://www.uptodate.com/contents/seizures-and-epilepsy-in-children-initial-treatment-and-monitoring?search=seizures-and-epilepsy-in-children-initial-treatment-monitoring&source=search_result&selectedTitle=1-150&age_type=default&display_rank=1 (дата обращения 29.10.2021).
26. Lin J., Mula M., Hermann B. Uncovering the lifespan neurobehavioural comorbidities of epilepsy. *Lancet*. 2012; 380 (9848): 1180–92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61455-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61455-X).
27. Thigpen J., Miller S.E., Pond B.B. Behavioral side effects of antiepileptic drugs. URL: <https://www.uspharmacist.com/article/behavioral-side-effects-of-antiepileptic-drugs> (дата обращения 29.10.2021).
28. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet*. 2006; 367 (9509): 499–524. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68182-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68182-8).

29. Park S.P., Kwon S.H. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol.* 2008; 4 (3): 99–106. <https://doi.org/10.3988/jcn.2008.4.3.99>.
30. Hovinga C.A., Asato M.R., Manjunath R., et al. Association of non-adherence to antiepileptic drugs and seizures, quality of life, and productivity: survey of patients with epilepsy and physicians. *Epilepsy Behav.* 2008; 13 (2): 316–22. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.03.009>.
31. Shetty J., Greene S.A., Mesalles-Naranjo O., Kirkpatrick M. Adherence to antiepileptic drugs in children with epilepsy in a Scottish population cohort. *Dev Med Child Neurol.* 2016; 58 (5): 469–74. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12942>.
32. Mellish L.C., Dunkley C., Ferrie C.D., Pal D.K. Antiepileptic drug treatment of rolandic epilepsy and Panayiotopoulos syndrome: clinical practice survey and clinical trial feasibility. *Arch Dis Child.* 2015; 100 (1): 62–7. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304211>.
33. Wheless J.W., Clarke D.F., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol.* 2005; 20 (Suppl. 1): S1–56. <https://doi.org/10.1177/088307380502000101>.
34. Burneo J.G., McLachlan R.S. Treating newly diagnosed epilepsy: the Canadian choice. *Can J Neurol Sci.* 2007; 34 (2): 230–6. <https://doi.org/10.1017/s0317167100061071>.
35. Hill D.S., Włodarczyk B.J., Palacios A.M., Finnel R.H. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother.* 2010; 10 (6): 943–59. <https://doi.org/10.1586/ern.10.57>.
36. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. 9 October 2017. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500236640.pdf.2017 (дата обращения 29.10.2021).
37. Murphy D. Extrapolation of efficacy in the pediatric population. URL: <https://www.fda.gov/media/85058/download> (дата обращения 29.10.2021).
38. Brodie M.J. Sodium channel blockers in the treatment of epilepsy. *CNS Drugs.* 2017; 31 (7): 527–34. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0441-0>.
39. Rogawski M.A., Tofighty A., White H.S., et al. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res.* 2015; 110: 189–205. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.11.021>.
40. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вимпат® (раствор для применения внутрь). ЛП-007034-210521. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 29.10.2021).
41. Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год, перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, перечня лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, а также минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72761778/> (дата обращения 29.10.2021).
42. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации. URL: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/> (дата обращения 29.10.2021).
43. Farkas V., Steinborn B., Flaminio J.R., et al. Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures. *Neurology.* 2019; 93 (12): e1212–26. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008126>.
44. European Medicines Agency. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development. 22 June 2012. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-concept-paper-extrapolation-efficacy-safety-medicine-development_en.pdf (дата обращения 29.10.2021).
45. Baulac M., Byrnes W., Williams P., et al. Lacosamide and sodium channel-blocking antiepileptic drug cross-titration against levetiracetam background therapy. *Acta Neurol Scand.* 2017; 135 (4): 434–41. <https://doi.org/10.1111/ane.12691>.

REFERENCES:

- Arya R., Glauser T.A. Pharmacotherapy of focal epilepsy in children: a systematic review of approved agents. *CNS Drugs.* 2013; 27 (4): 273–86. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0048-z>.
- Ferreira J.A., Le Pichon J.B., Abdelmoity A.T., et al. Safety and tolerability of adjunctive lacosamide in a pediatric population with focal seizures – an open-label trial. *Seizure.* 2019; 71: 166–73. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.05.016>.
- French J.A., Staley B.A. AED treatment through different ages: as our brains change, should our drug choices also? *Epilepsy Curr.* 2012; 12 (Suppl. 3): 22–7. <https://doi.org/10.5698/1535-7511-12.4s.22>.
- European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. 22 July 2010. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070043.pdf. (accessed 29.10.2021).
- Hadjiloizou S.M., Bourgeois B.F. Antiepileptic drug treatment in children. *Expert Rev Neurother.* 2007; 7 (2): 179–93. <https://doi.org/10.1586/14737175.7.2.179>.
- Zuberi S.M., Symonds J.D. Update on diagnosis and management of childhood epilepsies. *J Pediatr (Rio J).* 2015; 91 (6 Suppl. 1): S67–77. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2015.07.003>.
- Guerrini R., Rosati A., Bradshaw K., Giorgi L. Adjunctive zonisamide therapy in the long-term treatment of children with partial epilepsy: results of an open-label extension study of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia.* 2014; 55 (4): 568–78. <https://doi.org/10.1111/epi.12548>.
- Schiemann-Delgado J., Yang H., de la Loge C., et al. A long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neurol.* 2012; 27 (1): 80–9. <https://doi.org/10.1177/0883073811417183>.
- Guerrini R., Rosati A., Bradshaw K., Giorgi L. P51 – 1765 Safety and potential impact on growth and developmental skills of long-term adjunctive zonisamide therapy in paediatric patients with partial epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013; 17 (Suppl. 1): S68. [https://doi.org/10.1016/S1090-3798\(13\)70230-7](https://doi.org/10.1016/S1090-3798(13)70230-7).
- Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000; 342 (5): 314–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM20002023420503>.
- Glauser T.A., Pellock J.M., Bebin E.M., et al. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial. *Epilepsia.* 2002; 43 (5): 518–24. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.13101.x>.
- Appleton R., Fichtner K., LaMoreaux L., et al. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 12-week, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. Gabapentin Paediatric Study Group. *Epilepsia.* 1999; 40 (8): 1147–54. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00833.x>.
- Glauser T., Arzimanoglou A., Litzinger M., et al. Efficacy and safety of rufinamide as adjunctive therapy for inadequately controlled partial seizures in pediatric patients. Available at: <https://www.aesnet.org/abstractslisting/efficacy-and-safety-of-rufinamide-as-adjunctive-therapy-for-inadequately-controlled-partial-seizures-in-pediatric-patients> (accessed 29.10.2021).
- Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2006; 47 (7): 1094–120. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00585.x>.
- Glauser T.A., Nigro M., Sachdeo R., et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. *Neurology.* 2000; 54 (12): 2237–44. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.12.2237>.
- Glauser T.A., Sifakis N. Oxcarbazepine adjunctive therapy in children

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

Оригинальные статьи / Original articles

- with inadequately controlled partial seizures: an analysis of seizure-free rates. Available at: <https://www.aesnet.org/abstractslisting/oxcarbazepine-adjunctive-therapy-in-children-with-inadequately-controlled-partial-seizures--an-analysis-of-seizure-free-rates> (accessed 29.10.2021).
17. Glauser T.A., Dlugos D.J., Dodson W.E., et al. Topiramate monotherapy in newly diagnosed epilepsy in children and adolescents. *J Child Neurol.* 2007; 22 (6): 693–9. <https://doi.org/10.1177/0883073807303997>.
 18. Jung D.E., Yu R., Yoon J.R., et al. Neuropsychological effects of levetiracetam and carbamazepine in children with focal epilepsy. *Neurology.* 2015; 84 (23): 2312–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001661>.
 19. Eun S.H., Eun B.L., Lee J.S., et al. Effects of lamotrigine on cognition and behavior compared to carbamazepine as monotherapy for children with partial epilepsy. *Brain Dev.* 2012; 34 (10): 818–23. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2012.03.006>.
 20. Kang H.C., Eun B.L., Lee C.W., et al. The effects on cognitive function and behavioral problems of topiramate compared to carbamazepine as monotherapy for children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia.* 2007; 48 (9): 1716–23. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01160.x>.
 21. Appleton R., Fichtner K., LaMoreaux L., et al. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 24-week, multicentre, open-label study. *Dev Med Child Neurol.* 2001; 43 (4): 269–73. <https://doi.org/10.1017/s0012162201000500>.
 22. Levisohn P.M., Mintz M., Hunter S.J., et al. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia.* 2009; 50 (11): 2377–89. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02197.x>.
 23. Donati F., Gobbi G., Campistol J., et al. Effects of oxcarbazepine on cognitive function in children and adolescents with partial seizures. *Neurology.* 2006; 67 (4): 679–82. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.00002030138.46508.5b>.
 24. Renfroe B.J., Lagae L., Williams B., et al. Adjunctive perampanel in adolescents with inadequately controlled partial seizures: efficacy and safety results from study 235 (phase II) (P7.008). *Neurology.* 2015; 84 (14 Suppl.).
 25. Wilfong A.A. Seizures and epilepsy in children: initial treatment and monitoring. Available at: https://www.uptodate.com/contents/seizures-and-epilepsy-in-children-initial-treatment-and-monitoring?search=seizures-and-epilepsy-in-children-initial-treatment-monitoring&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (accessed 29.10.2021).
 26. Lin J., Mula M., Hermann B. Uncovering the lifespan neurobehavioural comorbidities of epilepsy. *Lancet.* 2012; 380 (9848): 1180–92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61455-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61455-X).
 27. Thigpen J., Miller S.E., Pond B.B. Behavioral side effects of antiepileptic drugs. Available at: <https://www.uspharmacist.com/article/behavioral-side-effects-of-antiepileptic-drugs> (accessed 29.10.2021).
 28. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet.* 2006; 367 (9509): 499–524. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68182-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68182-8).
 29. Park S.P., Kwon S.H. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol.* 2008; 4 (3): 99–106. <https://doi.org/10.3988/jcn.2008.4.3.99>.
 30. Hovinga C.A., Asato M.R., Manjunath R., et al. Association of non-adherence to antiepileptic drugs and seizures, quality of life, and productivity: survey of patients with epilepsy and physicians. *Epilepsy Behav.* 2008; 13 (2): 316–22. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.03.009>.
 31. Shetty J., Greene S.A., Mesalles-Naranjo O., Kirkpatrick M. Adherence to antiepileptic drugs in children with epilepsy in a Scottish population cohort. *Dev Med Child Neurol.* 2016; 58 (5): 469–74. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12942>.
 32. Mellish L.C., Dunkley C., Ferrie C.D., Pal D.K. Antiepileptic drug treatment of rolandic epilepsy and Panayiotopoulos syndrome: clinical practice survey and clinical trial feasibility. *Arch Dis Child.* 2015; 100 (1): 62–7. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304211>.
 33. Wheless J.W., Clarke D.F., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol.* 2005; 20 (Suppl. 1): S1–56. <https://doi.org/10.1177/088307380502000101>.
 34. Burneo J.G., McLachlan R.S. Treating newly diagnosed epilepsy: the Canadian choice. *Can J Neurol Sci.* 2007; 34 (2): 230–6. <https://doi.org/10.1017/s0317167100006107>.
 35. Hill D.S., Włodarczyk B.J., Palacios A.M., Finnell R.H. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother.* 2010; 10 (6): 943–59. <https://doi.org/10.1586/ern.10.57>.
 36. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. 9 October 2017. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500236640.pdf.2017 (accessed 29.10.2021).
 37. Murphy D. Extrapolation of efficacy in the pediatric population. Available at: <https://www.fda.gov/media/85058/download> (accessed 29.10.2021).
 38. Brodie M.J. Sodium channel blockers in the treatment of epilepsy. *CNS Drugs.* 2017; 31 (7): 527–34. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0441-0>.
 39. Rogawski M.A., Tofighi A., White H.S., et al. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res.* 2015; 110: 189–205. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.11.021>.
 40. Instructions for medical use of the drug Vimpat® (solution for oral use). LP-007034-210521. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (in Russ.) (accessed 29.10.2021).
 41. Decree of the Government of the Russian Federation of October 12, 2019 No. 2406-r “On approval of the List of Vital and Essential Medicines for medical use for 2020, the List of medicines for medical use, including medicines for medical use prescribed by decision of medical commissions of medical organizations, the List of medicines intended to provide persons with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary nanism, Gaucher disease, as well as the minimum range of medicines necessary for medical care”. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72761778/> (in Russ.) (accessed 29.10.2021).
 42. Website of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/> (in Russ.) (accessed 29.10.2021).
 43. Farkas V., Steinborn B., Flamini J.R., et al. Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures. *Neurology.* 2019; 93 (12): e1212–26. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000008126>.
 44. European Medicines Agency. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development. 22 June 2012. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-concept-paper-extrapolation-efficacy-safety-medicine-development_en.pdf (accessed 29.10.2021).
 45. Baulac M., Byrnes W., Williams P., et al. Lacosamide and sodium channel-blocking antiepileptic drug cross-titration against levetiracetam background therapy. *Acta Neurol Scand.* 2017; 135 (4): 434–41. <https://doi.org/10.1111/ane.12691>.