

Власов П.Н.

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

Применение вальпроата и карбамазепина в терапии эпилепсии (в помощь практическому врачу)

Приведены сравнительные данные об эффективности и переносимости вальпроевой кислоты (ВК, вальпроат) и карбамазепина (КБЗ) при разных формах эпилепсии и типах припадков в разных возрастных и клинических группах. Результаты исследований свидетельствуют о том, что пролонгированные формы ВК и КБЗ, несмотря на более чем 50-летнюю историю эффективного применения, остаются препаратами первого выбора при многих формах эпилепсии.

КБЗ эффективен при фокальной эпилепсии и изолированных генерализованных тонико-клонических припадках. Однако его использование существенно ограничивают такие свойства, как индукция цитохрома P450, аутоиндукция, высокий уровень лекарственных взаимодействий, аггравация абсансов, негативного миоклонуса, миоклонических и атонических приступов, влияние на профиль стероидных половых гормонов, повышение концентрации атерогенных липидов и холестерина, нарушение проводимости миокарда и гипонатриемия.

Благодаря множественному механизму действия ВК назначают практически при любых формах эпилепсии и типах припадков у пациентов разного возраста. ВК не следует использовать (если позволяет клиническая ситуация) у женщин детородного возраста, при некоторых эпилептических энцефалопатиях младенческого возраста, наследственных болезнях обмена и хромосомных аномалиях. Эффективность в отношении разных типов припадков и форм эпилепсии, хорошая переносимость, минимальный риск аггравации, высокий процент удержания на монотерапии, наличие разнообразных лекарственных форм, благоприятный фармакокинетический и фармакодинамический профиль по-прежнему делают ВК незаменимой во многих клинических ситуациях.

Ключевые слова: противоэпилептические препараты; вальпроат; карбамазепин; эффективность; переносимость; коморбидность; эпилепсия у детей, взрослых, идиопатическая, генетическая, фокальная, структурная; эпилептические энцефалопатии.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Власов П.Н. Применение вальпроата и карбамазепина в терапии эпилепсии (в помощь практическому врачу). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):129–138.

Use of valproate and carbamazepine in the therapy of epilepsy (guidelines for the practitioner)

Vlasov P.N.

Department of Nervous System Diseases, Faculty of General Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473

The paper gives comparative data on the efficacy and tolerability of valproic acid (VA, valproate) and carbamazepine (CBZ) for different types of epilepsy and seizures in different age and clinical groups. The results of studies suggest that despite a more than 50-year history of their effective use, the extended-release formulations of VA and CBZ remain the drugs of first choice for many types of epilepsy.

CBZ is effective for focal epilepsy and isolated generalized tonic-clonic seizures. However, its use is substantially limited by properties, such as cytochrome P450 induction and autoinduction, high drug-drug interactions, the aggravation of absences, negative myoclonus, myoclonic and atonic seizures, an effect on the profile of steroid sex hormones, elevated concentrations of atherogenic lipids and cholesterol, myocardial conduction disorders, and hyponatremia.

Due to the multiple mechanism of action, VA is prescribed for almost all types of epilepsy and seizures in patients of different ages. VA should not be used (if the clinical situation allows) in women of childbearing age, in some infantile epileptic encephalopathy, inherited metabolic diseases, and chromosomal abnormalities. Effectiveness against different types of seizures and epilepsy, good tolerability, minimal aggravation risk, high retention rate of monotherapy, the presence of a variety of dosage forms, and favorable pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles still make VA essential in many clinical situations.

Keywords: antiepileptic drugs; valproate; carbamazepine; efficacy; tolerability; comorbidity; childhood, adult, idiopathic, genetic, focal, structural epilepsy; epileptic encephalopathy.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For reference: Vlasov PV. Use of valproate and carbamazepine in the therapy of epilepsy (guidelines for the practitioner). Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;10(4):129–138.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-129-138

Обеспечение пациентов с эпилепсией новыми противоэпилептическими препаратами (ПЭП) существенно расширяет возможности эффективной терапии этого распространенного и социально значимого заболевания. Согласно резолюции ВОЗ (2015), эпилепсия является высоко курбельным заболеванием, а значит, большинство пациентов могут быть избавлены от приступов при надлежащей терапии доступными ПЭП [1]. Вместе с тем уровень ремиссии у больных эпилепсией в России в целом составляет менее 20%, в то время как в ведущих эпилептологических центрах крупных городов страны он сопоставим с международными показателями [2]. Доступность всего спектра ПЭП на территории России неравномерная, поэтому базисными препаратами в большинстве регионов остаются карбамазепин (КБЗ) и вальпроевая кислота (ВК, вальпроат), преимущественно пролонгированные формы [3]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о сопоставимой эффективности базисных и так называемых новых ПЭП, однако постоянное обновление и накопление информации позволяет пересмотреть некоторые аспекты применения КБЗ и ВК в терапии эпилепсии.

В практической работе эпилептолог опирается на данные об эффективности ПЭП при определенных формах эпилепсии и типах приступов, их переносимости и безопасности с учетом механизма действия, фармакокинетики, фармакодинамики, сопутствующей соматической патологии и др. Основным критерием применения того или иного ПЭП является соотношение «эффективность/переноси-

мость», при этом важнейшим параметром считается качество жизни пациента [4]. В табл. 1 приведены основные характеристики пролонгированных форм ВК и КБЗ.

КБЗ начал широко применяться в эпилептологии с середины 60-х гг. прошлого столетия и до настоящего времени является «золотым стандартом», с которым сравнивают эффективность и переносимость всех новых ПЭП при фокальной эпилепсии [6–8].

Широкое использование ВК объясняется прежде всего ее высокой эффективностью при разных типах приступов и формах эпилепсии [9, 10], хорошей переносимостью [11], возможностью быстрого подбора эффективной дозы [12], благоприятным фармакокинетическим профилем и профилем взаимодействия с другими ПЭП, множеством форм выпуска (сироп, обычные формы, пролонгированные, для внутривенного введения). Также важным свойством ВК является минимальный риск фармакодинамической аггравации (парадоксальное утяжеление заболевания, несмотря на то, что ПЭП назначен адекватно в соответствии с типом приступа и формой эпилепсии) [11, 13]. Ярким примером того, что препарат чрезвычайно востребован, несмотря на появление ряда новых ПЭП, является включение его в последние рекомендации по лекарственной терапии эпилепсии [10, 14, 15]. В руководстве Национального института здоровья и клинического совершенствования (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) Великобритании указано, что ВК – препарат первого выбора при следующих синдромах: детская абсансная эпилепсия

Таблица 1. Основные характеристики ВК и КБЗ

ВК	КБЗ
Механизм действия: множественный, посредством влияния на ГАМКергические тормозные нейроны, Ca^{++} -, K^{+} -, Na^{+} -каналы	Механизм действия: связан преимущественно с блокадой быстрых потенциал-зависимых Na^{+} -каналов на пресинаптическом уровне, что опосредованно снижает высвобождение возбуждающей нейромедиаторной аминокислоты глутамата. В меньшей степени модулирует потенциал-зависимые Ca^{++} - и K^{+} -каналы
Показания: практически все виды эпилептических приступов. Наименьший показатель фармакодинамической аггравации среди всех ПЭП [5, 13]	Показания: фокальные с/без перехода в билатеральные тонико-клонические приступы и изолированные генерализованные тонико-клонические приступы
Противопоказания: гиперчувствительность, нарушения функции печени и/или поджелудочной железы, гепатит (острый, хронический, лекарственный и др., в том числе в семейном анамнезе), геморрагический диатез	Противопоказания: гиперчувствительность, в том числе к трициклическим антидепрессантам, атриовентрикулярная блокада, миелосупрессия или острая порфирия в анамнезе; абсансы и миоклонические приступы; детская возраст-зависимая эпилепсия в связи с возможностью аггравации и трансформации в эпилептическую энцефалопатию
Наиболее частые НЯ: ЦНС – тремор; ЖКТ – тошнота, рвота, повышение уровня трансаминаз; аллергические реакции – реакции гиперчувствительности; выпадение волос; система кроветворения – лейкопения, тромбоцитопения; эндокринная система и обмен веществ – гиперандрогения, повышение массы тела	Наиболее частые НЯ: ЦНС – головокружение, атаксия, сонливость; ЖКТ – тошнота, рвота, повышение уровня трансаминаз; сердечно-сосудистая система – нарушение внутрисердечной проводимости; аллергические реакции – кожные высыпания; система кроветворения – лейкопения, тромбоцитопения; эндокринная система и обмен веществ – гипонатриемия, остеопения, повышение уровня холестерина и липопротеинов
Основные фармакокинетические показатели: абсорбция – биодоступность достигает 100%, C_{max} – 7 ч, эффективная плазменная концентрация – 40–100 мкг/мл, $\text{T}_{1/2}$ – от 12 до 17 ч; распределение – 90–95% связь с транспортными протеинами крови, 5–10% – свободное состояние; метаболизм – путем глюкуронирования, а также бета-, омега- и омега-окисления, ингибитор цитохрома P450; выведение – почками после конъюгации с глюкуроновой кислотой и бета-окисления	Основные фармакокинетические показатели: абсорбция – биодоступность достигает 100%, C_{max} – 24 ч, эффективная плазменная концентрация – 4–12 мкг/мл, $\text{T}_{1/2}$ после однократного применения – 36 ч, при длительном использовании – от 16 до 24 ч; распределение – 70–80% связь с транспортными протеинами крови, 20–30% – свободное состояние; метаболизм – основной путь – эпоксидирование P450 3A4 и глюкуронизация; выведение – 72% принятой дозы выводится с мочой и 28% – с калом

Примечание. Показатели приведены для референтных форм с контролируемым высвобождением активного вещества Депакин® Хроносфера и Тегретол ЦР. НЯ – нежелательные реакции, наблюдаются преимущественно на этапе титрации и начального применения препаратов, существует определенная дозозависимость; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Таблица 2. Выбор ПЭП в соответствии с типом эпилептического припадка (по NICE, 2012; ПЭП указаны в алфавитном порядке)

Тип припадка	ПЭП первого выбора	Дополнительный ПЭП	Другие ПЭП	ПЭП противопоказан
Генерализованный тонико-клонический	ВК, КБЗ, ЛТД, ОКС	ВК, КЛБ, ЛЕВ, ЛТД, ТПМ		Если наблюдаются также абсансы или миоклонические припадки: ВГБ, ГБП, КБЗ, ОКС, ПГБ, ТГБ, ФТ
Тонический или атонический	ВК	ЛТД	РУФ, ТПМ	ВГБ, ГБП, КБЗ, ОКС, ПГБ, ТГБ
Абсанс	ВК, ЛТД, ЭСМ	ВК, ЛТД, ЭСМ	ЗНС, КЗП, КЛБ, ЛЕВ, ТПМ	ВГБ, ГБП, КБЗ, ОКС, ПГБ, ТГБ, ФТ
Миоклонический	ВК, ЛЕВ, ТПМ	ВК, ЛЕВ, ТПМ	КЗП, КЛБ, ЗНС, ПЦТ	ВГБ, ГБП, КБЗ, ОКС, ПГБ, ТГБ, ФТ
Фокальный	ВК, ЛЕВ, ЛТД, КБЗ, ОКС	ВК, ГБП, КБЗ, КЛБ, ЛЕВ, ЛТД, ОКС, ТПМ	ВГБ, ЗНС, ЛКМ, ПГБ, ТГБ, ЭСЛ, ФБ, ФТ	

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: ВГБ – вигабатрин; ГБП – габапентин; ЗНС – зонисамид; КЗП – клоназепам; КЛБ – клобазам; ЛЕВ – леветирacetам; ЛКМ – лакосамид; ЛТД – ламотриджин; ОКС – окскарбазепин; ПГБ – прегабалин; ПЦТ – пирacetам; РУФ – руфинамид; ТГБ – тиагабин; ТПМ – топирамат; ФБ – фенобарбитал; ФТ – фенитоин; ЭСЛ – эсликарбазепин; ЭСМ – этосуксимид.

или другие абсансные синдромы; ювенильная абсансная эпилепсия или другие абсансные синдромы; ювенильная миоклоническая эпилепсия, эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами, идиопатическая генерализованная эпилепсия, фокальная эпилепсия с центротемпоральными спайками, синдром Панайотопулоса, детская затылочная эпилепсия с поздним началом (тип Гасто), синдром Драве, синдром Леннокса–Гасто.

В табл. 2 и 3 отражены применение ПЭП при разных типах припадков [10] и рекомендации Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) при выборе первой монотерапии на основании данных метаанализа [16].

При выборе терапии врач ориентируется на эпилептический синдром: идиопатическая (генетическая)/симптоматическая (структурная), фокальная/генерализованная эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия, поскольку в настоящее время прогноз для большинства форм эпилепсии и эпилептических синдромов всесторонне исследован. Также учитывается специфика назначения препарата в особых группах пациентов (дети, беременные, пожилые лица).

Эффективность ВК и КБЗ

Применению ВК и КБЗ при эпилепсии посвящено несколько тысяч статей (PubMed). Известно, что стартовая эффективность монотерапии самая высокая и экспоненциально снижается с каждой последующей неудачной монотерапией [4]. Открытые исследования, включавшие большие выборки пациентов, доказывают максимальную эффективность ВК при недифференцированных формах эпилепсии [17], а ЛТД и КБЗ – при фокальных [18]. В одном из последних исследований проанализированы эффективность и переносимость КБЗ (n=91), ВК (n=61), ЛТД (n=105) и ЛЕВ (n=72) у пациентов с эпилепсией в сравнении со здоровыми испытуемыми аналогичного возраста (n=51). Выборка включала данные из регистра ПЭП Великобритании (UKAED, www.ukaed.info). Под эффективностью в данном исследовании понимали отсутствие приступов за последний месяц. Суммарная эффективность КБЗ/ВК/ЛТД/ЛЕВ

составила 60/79/67/67%, при фокальной эпилепсии – 59/71/67/57% и генерализованной – 67/89/65/94%, при этом эффективность ВК оказалась максимальной. Профиль НЯ оценивался по Ливерпульской шкале. НЯ со стороны ЦНС были наиболее выраженными при применении ЛЕВ с последовательным уменьшением в ряду КБЗ, ЛТД, ВК: 43,01/42,21/39,86/39,66% соответственно. Раздражительность была максимально выраженной при применении ЛЕВ, а депрессия – при использовании КБЗ [19].

Переносимость ВК и КБЗ

В реальной клинической практике переносимость ВК и КБЗ существенно лучше, так как от врача не требуется жесткого соблюдения протокола назначения ПЭП, который обычно прописывается при двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [10]. НЯ приводят к ухудшению качества жизни, нарушают приверженность терапии вплоть до полного отказа от приема ПЭП. Отношение врача и пациента к ПЭП кардинально различается: врач стремится достичь медикаментозной ремиссии и прогнозирует проблемы, которые могут возникнуть при длительном применении ПЭП, а большинство пациентов обращают внимание на НЯ.

Исследование, проведенное в университетской клинике Шарите (Берлин), было посвящено переносимости терапии у 438 пациентов, получавших ЛЕВ (n=151), ЛТД (n=167), ВК (n=73), пролонгированный КБЗ (n=47) и другие ПЭП (n=69). Все пациенты были старше 16 лет и страдали эпилепсией более 12 мес, использовали ПЭП в монотерапии и заполняли опросник «Ливерпульская шкала нежелательных явлений». Согласно полученным данным, высокий уровень НЯ (>45) был обусловлен длительным заболеванием, отсутствием медикаментозной ремиссии, фокальной эпилепсией и не зависел от принимаемого ПЭП. НЯ, возникавшие при приеме ВК: расстройство желудка минимальной выраженности при использовании дозы 979±272 мг/сут, которое усиливалось при дозе 1030±485 мг/сут, а также тремор пальцев рук, который был дозозависимым и регистрировался при дозе 977±461 мг/сут и усиливался

при дозе 1118±418 мг/сут. При приеме ЛЕВ достоверно чаще наблюдались раздражительность, агрессивность, депрессия и нарушения сна, недостоверно – ЖКТ-расстройства. При приеме ЛТД достоверно чаще регистрировались трудности концентрации внимания, недостоверно – раздражительность и ЖКТ-расстройства [20].

В ретроспективном нерандомизированном 5-летнем исследовании проведен анализ когнитивных НЯ у 1694 пациентов, находившихся на обследовании в эпилептологическом центре клиники Колумбийского университета (New York, USA), по сравнению с 1189 пациентами с впервые выявленной эпилепсией. Показано, что максимально часто когнитивные НЯ имелись у пациентов, принимавших ТПМ – 21,5%, далее по убывающей следовали ОКС – 11,6%, ЛЕВ – 10,4%, КБЗ – 9,9%, ЛТД – 8,9%, ВК – 8,3% и ГБП – 7,3% [21].

ВК и КБЗ при недифференцированной эпилепсии

Диагностировать форму эпилепсии/эпилептического синдрома не всегда удается из-за ограниченных возможностей обследования либо противоречивости результатов клинического осмотра, данных электроэнцефалографии (ЭЭГ) и нейровизуализационных методов. Поэтому при всех формах так называемой недифференцированной/неклассифицированной эпилепсии, т. е. при формах, которые сложно идентифицировать, следует признать препаратом выбора ВК, характеризующуюся высокой эффективностью, хорошей переносимостью и наибольшей длительностью удержания на монотерапии по сравнению с ТПМ и ЛТД [17]. Применение же КБЗ чревато развитием ятрогений и фармакорезистентности [12]. Это особенно важно, если у пациента наблюдается несколько типов эпилептических припадков.

ВК и КБЗ при идиопатической (генетической) эпилепсии

С 80-х гг. прошлого века ВК рассматривалась как препарат выбора при идиопатической генерализованной эпилепсии. На высокую эффективность ВК при всех формах идиопатической генерализованной эпилепсии с варибельным фенотипом (детская и юношеская абсансная, ювенильная миоклоническая эпилепсия и эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими судорожными приступами пробуждения) указывают авторитетные российские [12, 22] и зарубежные [5, 10, 16] авторы. К сожалению, в

Таблица 3. *Рекомендации международной противоэпилептической лиги (ILAE, 2013) по назначению первой монотерапии в соответствии с типом приступов или эпилептическим синдромом (ПЭТ указаны в алфавитном порядке)*

Тип припадков или эпилептический синдром	Уровень эффективности и доказательности
Фокальная эпилепсия у взрослых	A: ЗНС, КБЗ, ЛЕВ, ФТ B: ВК C: ВГБ, ГБП, ЛТД, ОКС, ТПМ, ФБ D: КЗП, ПРМ
Фокальная эпилепсия у детей	A: ОКС B: нет C: ВГБ, ВК, КБЗ, ТПМ, ФБ, ФТ D: ЗНС, КЗП, КЛБ, ЛТД
Фокальная эпилепсия у пожилых	A: ГБП, ЛТД B: нет C: КБЗ D: ВК, ТПМ
Первично-генерализованные тонико-клонические приступы у взрослых	A: нет B: нет C: ВК, КБЗ, ЛТД, ОКС, ТПМ, ФТ, ФБ D: ВГБ, ГБП, ЛЕВ
Первично-генерализованные тонико-клонические приступы у детей	A: нет B: нет C: ВК, КБЗ, ТПМ, ФБ, ФТ D: ОКС
Абсансы у детей	A: ВК, ЭСМ B: нет C: ЛТД D: нет
Эпилепсия с центротемпоральными спайками	A: нет B: нет C: ВК, КБЗ* D: ГБП, ЛЕВ, ОКС, СТМ
Ювенильная миоклоническая эпилепсия	A: нет B: нет C: нет D: ВК, ТПМ

Примечание. * – возможна аггравация с утяжелением течения заболевания, ПРМ – примидон, СТМ – сультам.

практической работе постоянно приходится сталкиваться с неправильной диагностикой такой распространенной формы, как ювенильная миоклоническая эпилепсия. Если данная форма правильно не диагностирована, то невролог, как правило, назначает КБЗ, который противопоказан таким пациентам и утяжеляет течение заболевания [12, 22].

ВК считается препаратом выбора в большинстве клинических ситуаций и при фокальной возраст-зависимой эпилепсии, так как применение КБЗ у таких пациентов может приводить к усугублению имеющихся и возникновению других типов приступов, вплоть до выраженного прогрессирования заболевания с развитием серии приступов, эпилептического статуса, а также задержки общего и речевого развития – трансформации идиопатической фокальной эпилепсии в эпилептическую энцефалопатию [22]. Так, назначение КБЗ при роландической эпилепсии может привести к аггравации [23, 24]. Исключением является аутосомно-доминантная лобная эпилепсия с ночными приступами, при

которой доказана высокая эффективность КБЗ в качестве препарата выбора [12, 22].

ВК и КБЗ при структурной фокальной эпилепсии

При структурной фокальной эпилепсии у подростков и взрослых при различной доле локализации ведущего эпилептического очага обоснованным традиционно считается применение КБЗ, в раннем же детском возрасте в связи с угрозой аггравации и трансформации препаратом выбора является ВК [12, 22]. Согласно рекомендациям ILAE (2013), КБЗ — один из препаратов первого выбора при фокальных припадках [16], который сопоставим по эффективности с ЛТД, однако удержание на монотерапии КБЗ оказалось менее продолжительным из-за его худшей переносимости [18].

Первые попытки применения ВК в России у пациентов с фокальной эпилепсией были предприняты при синдроме катамениальной эпилепсии в начале 90-х гг. XX в., когда спектр доступных ПЭП был крайне ограничен. Такое свойство ВК, как отсутствие ферментоиндукции цитохрома Р450, предопределило ее эффективное применение при фокальной эпилепсии [25, 26]. Последующие исследования, включавшие большие выборки пациентов, свидетельствовали о высокой эффективности и хорошей переносимости ВК в качестве первой монотерапии при фокальной эпилепсии [9, 27]. В крупных российском (n=1580) и европейском (n=1988) исследованиях получены сопоставимые результаты: ремиссия на протяжении 6 мес была достигнута у 72,7–83,7% пациентов; удержание на терапии составило 93,5%; отмена ВК в связи с непереносимыми НЯ — 0,6%. Наиболее частыми НЯ были увеличение массы тела (1,8%), алопеция (1,8%) и тремор (1,5%). При фокальной эпилепсии дозы ВК ниже, чем при генерализованной [5]. Вальпроаты характеризовались максимальной эффективностью и минимальным количеством НЯ при сопоставлении с ТПМ и КБЗ у детей при фокальной эпилепсии независимо от локализации эпилептического очага [15, 28, 29].

ВК при эпилепсии, имеющей черты генерализованной и фокальной

В практической работе нередко наблюдаются ситуации, когда врач после проведения всего комплекса обследований подтверждает наличие у пациента и генерализованной, и фокальной эпилепсии. Хотя дихотомическое разделение на фокальные и генерализованные формы является общепринятым, с развитием более точных методов диагностики процент фокальных эпилепсий будет постоянно возрастать, в этом случае препаратом выбора также остается ВК с учетом широкого спектра действия [12]. КБЗ эффективен только при фокальных и изолированных генерализованных тонико-клонических припадках, поэтому может отягощать состояние пациента, вызывая ряд эпилептических припадков [12, 22]. Традиционно считается, что в случае регистрации при ЭЭГ феномена вторичной билатеральной синхронии препаратом выбора является ВК [30].

ВК при эпилептических энцефалопатиях

В России вальпроаты используются в качестве стартовой терапии при большинстве эпилептических энцефалопатий у детей. При эпилептических спазмах, энцефалопатиях младенческого возраста (синдромы Веста, Отахара и др.),

эпилепсии при наследственных болезнях обмена и хромосомных аномалиях, митохондриальных энцефалопатиях показаны гормональная терапия и ВК [22, 31]. При эпилептических энцефалопатиях у детей старше 1 года (синдром Леннокса–Гастро, эпилептические энцефалопатии с постоянной продолженной активностью в медленном сне) и эпилептических приступах в рамках прогрессирующих заболеваний неясной этиологии препаратом выбора также является ВК [32]. КБЗ у таких пациентов не применяется [12, 22].

Терапия ВК и КБЗ у детей

Проблемы терапии эпилепсии в детском возрасте связаны с многообразием форм патологии и клинических проявлений. Нередко по многим объективным и субъективным причинам (возрастные трудности клинической интерпретации симптомов, полиморфизм клинических проявлений, недостаточность инструментального и аппаратного обеспечения, низкая квалификация специалистов) диагноз не может быть точно установлен на ранних этапах заболевания, что влечет за собой возможные ошибки в назначении ПЭП, неэффективность и даже ятрогенное отягощение. В этих случаях используются преимущественно ПЭП с широким спектром противоэпилептического действия. К таким препаратам, подавляющим практически все основные типы припадков, относится ВК, назначение которой позволяет добиться высокого процента ремиссий при хорошей переносимости и практическом отсутствии явлений аггравации [11, 12, 22]. Известно, что КБЗ аггравировает приступы при роландической эпилепсии, учащает абсансы и миоклонические припадки, в том числе при прогрессирующей миоклонической эпилепсии, у пациентов с эпилептическим статусом в медленноволновом сне возможна клиническая и ЭЭГ-аггравация [33]. В эксперименте показано, что вероятный механизм негативного влияния КБЗ связан с воздействием на вентробазальный комплекс таламуса при высокой активации GABA_A-рецепторов [34]. ВК оказалась значительно эффективнее по сравнению с ЛЕВ и ОКС при стартовой терапии эпилепсии у детей и взрослых [35].

Следует помнить о возможной аггравации КБЗ ряда эпилептических припадков у детей первых лет жизни, однако у молодых взрослых и подростков препарат применяется более широко [12, 22].

Терапия ВК и КБЗ у мужчин и женщин

Выбор препарата с учетом половой принадлежности пациента важен, так как эффективная терапия позволяет вести активный образ жизни без существенных ограничений. Принципиальных возражений против назначения ВК и длительного ее применения у лиц мужского пола нет [12], в то время как КБЗ, по данным независимых исследований, снижает уровень биологически активного тестостерона и оказывает неблагоприятное влияние на сперматогенез [36, 37].

Более жесткие требования предъявляются к назначению ВК лицам женского пола: Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, ЕМЕА) в ноябре 2014 г. опубликовало отчет и рекомендации, согласно которым ВК не должна применяться во время беременности и может быть использован у девушек и женщин детородного возраста исключительно при отсутствии альтернативной терапии эпилепсии и при строгом соблюдении контрацепции. В ап-

реле 2018 г. NICE официально закрепил это положение в своем руководстве в связи с высоким риском врожденных мальформаций [10] и задержки интеллектуального развития [10, 38]. На практике очень часто пациентки сообщают эпилептологам о состоявшейся незапланированной беременности уже при сроке 8–12 нед, когда произошел основной гистоорганогенез, и задачами команды неврологов, генетиков и акушеров являются ранняя диагностика и исключение врожденных пороков развития. Большим подспорьем при выборе суточной дозы ВК и прогнозирования НЯ и тератогенного влияния могут стать фармакогенетические исследования, внедряющиеся во врачебную практику [39]. Для предотвращения НЯ при терапии ВК рекомендуется заранее готовить пациентку к беременности, с этой целью проводят коррекцию минимальной эффективной дозы ВК (подтвержденной безопасной дозы в этом случае нет), до зачатия и на протяжении первого триместра назначают препараты фолиевой кислоты (3–5 мг/сут)¹. Однако эта проблема очень многогранна, и исследования, проведенные в России, показывают, что в психофизическом развитии ребенка решающую роль играет не принимаемый во время беременности ПЭП, а социокультурные условия [40]. Несмотря на информированность врачей и пациентов о нежелательности применения препаратов ВК при беременности, как в международных регистрах (EURAP), так и в исследованиях за длительный период времени ВК прочно занимает 2–3-е место в структуре ПЭП при беременности [41].

Данные о прямом влиянии ВК на развитие синдрома поликистозных яичников противоречивы: подтвердить либо опровергнуть это положение пока не представляется возможным. Так, исследования, проведенные на нашей кафедре, а также другими коллективами авторов, например двойное слепое плацебоконтролируемое исследование израильских ученых, не подтвердили прямой роли ВК в развитии синдрома поликистозных яичников [42, 43].

ВК не влияет на эффективность гормональной контрацепции. Следует учитывать, что эстрогенные препараты, включая контрацептивы, могут увеличивать клиренс ВК и уменьшать ее сывороточную концентрацию. Поэтому необходимо контролировать уровень ВК в сыворотке крови и клиническую эффективность (контроль приступов и контроль настроения) при назначении или отмене эстроген-содержащих препаратов. Дополнительными факторами, ограничивающими ее применение у женщин, является повышенный индекс массы тела и сопутствующая нейроэндокринная патология половой сферы.

Наглядными оказались результаты изучения частоты стартовой терапии ВК у пациентов, страдающих эпилепсией, и пациентов психиатрического профиля, проведенного в Стокгольме с 01.2011 по 06.2017 г. [44]. После публикации рекомендаций ЕМЕА (2014) число инициальной терапии ВК у женщин с эпилепсией стабилизировалось, а при психиатрической патологии стало заметно снижаться. Авторы объясняют это тем, что к 2014 г., вероятно, уже был достигнут минимум использования вальпроата, без которого в этой популяции не обойтись [44].

КБЗ также оказывает неблагоприятное влияние на женскую половую сферу. Являясь ферментоиндуктором, он

повышает скорость метаболизма стероидных половых гормонов и стимулирует выработку глобулина, связывающего половые гормоны, соответственно, снижается уровень биологически активных (свободного и связанного с альбуминами) стероидных половых гормонов и возрастает частота патологии женской половой сферы, которая может достигать 50% [12]. КБЗ при совместном применении уменьшает эффективность комбинированных эстроген-гестагенных гормональных контрацептивов [12]. Оба ПЭП – и КБЗ, и ВК – отнесены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) США к категории D [45], хотя еще в 2011 г. КБЗ входил в категорию C [46].

Терапия ВК и КБЗ у пожилых пациентов

У пациентов пожилого возраста с сопутствующей соматической патологией эффективны средние терапевтические и даже низкие дозы ПЭП: ВК 500 мг/сут однократно или 800–1000 мг/сут при одно-/двукратном приеме, пролонгированный КБЗ 400–800 мг/сут при двукратном приеме. Врач должен учитывать сопутствующую соматическую и психиатрическую патологию, ее влияние на течение эпилепсии и проводимую противосудорожную терапию, а также взаимодействие ПЭП с другими лекарственными средствами, принимаемыми пациентом. Поэтому весьма перспективным у пациентов данной группы является Депакин® Хроносфера. Его преимущество состоит в возможности начала терапии сразу с эффективной дозы, так как обычно не требуется титрования либо повышение дозы занимает 1–2 нед. Пациент не испытывает затруднений при приеме препарата (его можно растворить в воде, соке или йогурте), что существенно повышает комплаентность и общую эффективность терапии. Чрезвычайно важными являются нормотимическое свойство ВК, а также отсутствие негативного влияния на психическую сферу [47].

При использовании КБЗ у пациентов старшего возраста необходимо учитывать множество дополнительных факторов: КБЗ блокирует Na⁺-каналы и может ухудшать проводимость миокарда, вызывать гипонатриемию [12]; будучи индуктором цитохрома P450, повышает метаболизм ряда лекарственных средств, применяющихся для длительной терапии хронических заболеваний [48]; приводит к развитию гиперхолестеринемии и дислипотеинемии [49, 50], а также к достоверному повышению уровня гомоцистеина даже при длительности приема 2 года и изменению индекса интима-медиа [51]. Учитывая эти обстоятельства, у пожилых пациентов при выборе между КБЗ и ВК в большинстве случаев следует отдать предпочтение ВК.

ВК и КБЗ при сопутствующей соматической патологии

Количество хронических соматических заболеваний увеличивается пропорционально возрасту пациента. В одном из последних исследований были проанализированы структура сопутствующей соматической патологии и потенциальные лекарственные взаимодействия у пациентов старше 65 лет с впервые развившейся эпилепсией. Для этого в регистре университета Куопио (Финляндия) была изучена

¹В настоящее время нет данных, подтверждающих профилактическое действие фолиевой кислоты в отношении врожденных пороков развития, которые могут возникнуть под влиянием терапии ВК.

Таблица 4. Рекомендации по применению ПЭП при сопутствующих соматических заболеваниях [53]

Сопутствующие соматические заболевания	Наиболее рекомендуемые ПЭП	Менее рекомендуемые ПЭП	ПЭП, назначения которых следует избегать
Сердечные заболевания	ЛЕВ, ЛТД, ТПМ, ВК , ЗНС, ГБП	КБЗ , ОКС, ПГБ, ФТ	
Легочные заболевания	ЛЕВ, ЛТД, ОКС, ПГБ, ТПМ, ВК , ЗНС, ГБП	КБЗ , ФТ	БЗД, ФБ, ПМД
Печеночная недостаточность	ЛЕВ, ОКС, ПГБ, ТПМ, ГБП	БЗД, КБЗ , ЭСМ, ФБ, ФТ, ПМД, ТГБ, ЗНС	ЛТД, ВК
Почечная недостаточность	БЗД, КБЗ , ЭСМ, ФТ, ТГБ, ВК	ГБП, ЛЕВ, ЛТД, ОКС, ФБ, ПГБ, ПМД, ТПМ, ЗНС	
Порфирия	ЛЕВ, ОКС, ПГБ, ГБП	БЗД	КБЗ , ЛТД, ФБ, ФТ, ПМД, ТГБ, ТПМ, ВК , ЗНС
Трансплантация печени	ЛЕВ, ПГБ, ТПМ, ГБП	КБЗ , ФБ, ФТ, ПМД	ВК
Трансплантация почек	БЗД, ЛТД, ВК	ПЭП с почечным выведением	
Трансплантация костного мозга	ЛЕВ, ЛТД, ТПМ, ГБП		КБЗ , ОКС, ФБ, ПМД, ВК
Гипотиреоз	БЗД, ЛЕВ, ЛТД, ПГБ, ЗНС, ГБП	ОКС, ТПМ, ВК	КБЗ , ФБ, ФТ, ПМД
Остеопороз	БЗД, ЛЕВ, ЛТД, ПГБ, ЗНС, ГБП	ВК	КБЗ , ФБ, ФТ, ПМД
Ожирение	ТПМ, ЗНС	КБЗ , КЛБ	ГБП, ПГБ, ВК
ВИЧ	ЛЕВ, ПГБ, ТПМ, ГБП	БЗД, ЛТД, ОКС, ВК , ЗНС	КБЗ , ФБ, ФТ, ПМД
Умственная отсталость	ЛЕВ, ЛТД, ОКС, ВК , ГБП	ПГБ, ЗНС	БЗД, КБЗ , ФБ, ФТ, ПМД, ТПМ
Когнитивные расстройства	ЛЕВ, ЛТД, ПГБ, ГБП	КБЗ , ОКС, ВК , ЗНС	БЗД, ФБ, ФТ, ПМД, ТПМ
Инсульт	ЛЕВ, ЛТД, ГБП	КБЗ , ОКС, ФТ, ТПМ, ВК	БЗД, ФБ, ПМД

Примечание. Здесь и в табл. 5: БЗД – бензодиазепин.

стартовая терапия у 529 пациентов за 2000–2013 гг. Артериальная гипертензия (67%), гиперлипидемия (45%) и ишемический инсульт (32%) оказались самыми частыми коморбидными заболеваниями, при этом полипрагмазия (одновременный прием >10 препаратов!) наблюдалась в 27% случаев. Препаратами, наиболее часто потенциально взаимодействующими с КБЗ, были: блокаторы кальциевых каналов, статины, варфарин и психотропные средства. Стартовая терапия КБЗ у 32% пациентов приводила к однократному взаимодействию С или D уровня и у 31% к двукратному взаимодействию С или D уровня. При применении ВК потенциально выявлены всего 2% лекарственных взаимодействий [48]. При анализе причин внезапной сердечной смерти в почти полумиллионной (n=478 661) выборке основными явились: плохой контроль приступов и применение ПЭП блокаторов Na⁺-каналов [52]. Рекомендации по назначению ПЭП при сопутствующих соматических и психических заболеваниях представлены в табл. 4 и 5 [53].

Перевод пациентов с КБЗ на ВК

На практике нередко возникает необходимость перевода пациента с КБЗ на ВК. Мы рекомендуем на фоне неизменной исходной дозы КБЗ назначить ВК и довести ее до средней терапевтической (дети 30 мг/кг, взрослые

20 мг/кг), дальнейшее уменьшение дозы КБЗ осуществлять со скоростью 25% раз в 1–2 нед в зависимости от синдрома и исходной тяжести течения эпилепсии. Следует быть готовым к тому, что после полной отмены КБЗ (ферментиндуктор) может повыситься концентрация ВК в крови с появлением НЯ. Обратное переключение следует производить по такой же схеме.

Заключение

Таким образом, хотя в последнее время в клиническую практику внедрено сразу несколько новых и новейших ПЭП, ВК и КБЗ остаются базовыми препаратами при ряде форм эпилепсии и эпилептических синдромов. У невролога всегда возникает вопрос, какой ПЭП следует назначить, чтобы он удовлетворял основным принципам терапии эпилепсии: был эффективен не только при определенном типе припадков, форме эпилепсии/эпилептического синдрома, но и при недифференцированной форме заболевания; обладал высокой эффективностью и хорошей переносимостью, противоэпилептическим действием уже на ранних сроках лечения; имел лекарственную форму, способствующую сохранению приверженности терапии; мог применяться при сопутствующей соматической патологии, в разных возрастных группах и имел невысокую стоимость. В большинстве ситу-

Таблица 5. Оптимизация лечения пациентов с эпилепсией и сопутствующими психиатрическими заболеваниями [53]

Сопутствующие состояния	Противоэпилептическая терапия		Психиатрическая терапия	
	рекомендуемые ПЭП	следует избегать	рекомендуемые ПЭП	следует избегать
Депрессия	ВК, КБЗ, ГБП, ЛТД, ОКС, ПГБ	ФБ, ФТ, ПМД, ТГБ, ТПМ	Циталопрам, эсциталопрам, сертралин, тразодон, венлафаксин	Амоксициллин, мапротилин, бупропион
Тревога	ВК, ГБП, ПГБ, БЗД	ЛЕВ	БЗД, СИОЗС	
Психоз	ВК, ОКС, ЛТД	ЭСМ, ЛЕВ, ТПМ	Оланзапин, кветиапин, рисперидон	Хлорпромазин, клозапин

Примечание. СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

аций, рассмотренных в настоящей статье, сравнительные характеристики ВК и КБЗ существенно склоняют чашу весов в пользу применения ВК. КБЗ обладает значительно меньшей шириной действия (фокальные и билатеральные тонико-клонические припадки), поэтому его ошибочное назначение при миоклонических, абсансных и атонических припадках может привести к утяжелению течения заболевания.

Алгоритм выбора ПЭП у пациентов детского возраста, предложенный Институтом детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, также предполагает на первом этапе терапии применение ВК практически при всех эпилептических синдромах у детей, за исключением эпилептических энцефалопатий младенческого возраста и наследственных болезней обмена и хромосомных аномалий, при которых на первом этапе лечения используются гормональная терапия и ВК [32].

В последнее время в эпилептологии широко применяются пролонгированные формы ПЭП с контролируемым высвобождением активного вещества, обеспечивающие стабильную терапевтическую концентрацию в крови. Использование данных форм ВК приводит к отсутствию пиков концентрации, что минимизирует риск развития НЯ, а постоянная терапевтическая концентрация препарата обеспечивает его устойчивую эффективность. В гранулированной форме ВК с пролонгированными свойствами (Депакин® Хроносфера) обладает рядом дополнительных положительных эффектов: удобство проглатывания препарата, а также меньшее раздражающее действие на слизистую оболочку желудка.

Гранулированная форма позволяет принимать препарат с пищей, что особенно важно для детей и пожилых пациентов, у которых затруднен контроль приема ПЭП. Многообразные эффекты ВК, в частности нейропротективные и нейрорегуляторные, а также обеспечивающие рост и развитие нейронов, позволяют обоснованно говорить о собственно противоэпилептическом действии препарата [30]. Эти же свойства объясняют эффективность ВК при эпилепсии у детей, в том числе при эпилептических энцефалопатиях. Кроме того, ВК эффективна при мигрени, биполярных аффективных расстройствах независимо от типа аффективного нарушения при последнем эпизоде (маниакальный, депрессивный или смешанный), обладает выраженными нормотимическими [47] и противоопухолевыми [30] свойствами. Противопоказания для применения ВК обусловлены ее тератогенным действием, препарат не используют в некоторых случаях митохондриальных энцефалопатий, с осторожностью его назначают детям первых месяцев жизни.

Более широкое применение при эпилепсии такого базисного препарата, как ВК, существенно меняет эффективность терапии в целом, повышая показатели ремиссии в структуре терапии в разных странах [30, 54]. ВК, по образному выражению авторитетного российского эпилептолога В.А. Карлова, обладает уникальными свойствами «широта действия – мишень» [12]. «Широта действия» означает эффективность ВК практически при всех типах эпилептических припадков, а «мишенью» является идиопатическая генерализованная эпилепсия.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Resolution, 26 May 2015. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_R20-ru.pdf
2. Гусев ЕИ, Гехт АБ, Хаузер ВА и др. Эпидемиология эпилепсии в России. В кн.: Гусев ЕИ, Гехт АБ, редакторы. Современная эпилептология. Москва; 2011. С. 77–84. [Gusev EI, Gekht AB, Khauser VA, et al. Epidemiology of epilepsy in Russia. In: Gusev EI, Gekht AB, editors. *Sovremennaya epileptologiya* [Modern epileptology]. Moscow; 2011. P. 77–84.]
3. Авакян ГН. Отечественная эпилептология: проблемы и возможные пути развития. В кн.: Эпилептология в системе нейронаук. Сборник материалов. Санкт-Петербург; 2015. С. 4-5. [Avakyan GN. Domestic epileptology: problems and possible ways of development. In: *Epileptologiya v sisteme neuronauk. Sbornik materialov* [Epileptology in the system of neuroscience. Collection of materials]. Saint-Petersburg; 2015. P. 4-5.]
4. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012 May 15;78(20):1548-54. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19. Epub 2012 May 9.
5. Panayiotopolos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Revised second edition. Springer; 2010. 654 p.
6. Baulac M, Patten A, Giorgi L. Long-term safety and efficacy of zonisamide versus carbamazepine monotherapy for treatment of partial seizures in adults with newly diagnosed epilepsy: results of a phase III, randomized, double-blind study. *Epilepsia*. 2014 Oct;55(10):1534-43. doi: 10.1111/epi.12749. Epub 2014 Aug 8.
7. Baulac M, Rosenow F, Toledo M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2017 Jan;16(1):43-54. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30292-7. Epub 2016 Nov 24.
8. Trinka E, Ben-Menachem E, Kowacs PA, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate versus controlled-release carbamazepine monotherapy in newly diagnosed epilepsy: A phase III double-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *Epilepsia*. 2018 Feb;

- 59(2):479-491. doi: 10.1111/epi.13993. Epub 2018 Jan 25.
9. Белоусова ЕД. Российское наблюдательное исследование эффективности и переносимости Депакин Хроно в качестве первой монотерапии парциальной эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(3):47-52. [Belousova ED. Russian observational study of the efficacy and tolerability of depakine chrono as first-line monotherapy for focal epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(3):47-52. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2010-100
10. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Issued: January 2012. Last updated: April 2018. NICE clinical guideline 99.
11. Власов ПН, Орехова НВ, Антонюк МВ, Филатова НВ. Побочные эффекты вальпроатов. Клиническая эпилептология. 2009;(1):3-7. [Vlasov PN, Orekhova NV, Antonyuk MV, Filatova NV. Valproate side effects. *Klinicheskaya epileptologiya*. 2009;(1):3-7. (In Russ.)].
12. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adults, women and men]. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p.]
13. Hirsch E, Genton P. Antiepileptic drug-induced pharmacodynamic aggravation of seizures. Does valproate have a lower potential? *CNS Drugs*. 2003;17(9):633-40.
14. Агранович ОВ, Белопасов ВВ, Белоусова ЕД и др. Лечение фокальных эпилепсий: роль вальпроевой кислоты (депакина). Заключение экспертного совета. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;(2):91-2. [Agranovich OV, Belopasov VV, Belousova ED, et al. Treatment of focal epilepsy: the role of valproic acid (depakin). Conclusion of the expert Council. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;(2):91-2. (In Russ.)].
15. Болдырева СР, Ермаков АЮ. Сравнительная эффективность карбамазепина, препаратов вальпроевой кислоты и топирамата при симптоматических и криптогенных затяжных эпилепсиях у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;(5):39-44. [Boldyreva SR, Ermakov AYU. Comparative efficacy of carbamazepine, valproic acid and topiramate in symptomatic and cryptogenic occipital epilepsy in children. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;(5):39-44. (In Russ.)].
16. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):551-63. doi: 10.1111/epi.12074. Epub 2013 Jan 25.
17. Marson AG, Al-Kharusi Asya M, Alwaidh M, et al. SANAD Study group The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Mar 24;369(9566):1016-26.
18. Marson AG, Al-Kharusi Asya M, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Mar 24;369(9566):1000-15.
19. Wiesmann UC, Baker G. Efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs-an internet study. *Acta Neurol Scand*. 2017 May;135(5):533-539. doi: 10.1111/ane.12698. Epub 2016 Oct 18.
20. Kowski AB, Weissinger F, Gaus V, et al. Specific adverse effects of antiepileptic drugs – A true-to-life monotherapy study. *Epilepsy Behav*. 2016 Jan;54:150-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.11.009. Epub 2015 Dec 18.
21. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: Predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2009 Jan;14(1):202-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.10.017. Epub 2008 Dec 17.
22. Мухин КЮ, Глухова ЛЮ, Бобылова МЮ и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. (Руководство для врачей). 4-е изд. Москва: БИНОМ; 2018. 608 с. [Mukhin KYu, Glukhova LYu, Bobylova MYu, et al. *Epilepticheskie sindromy. Diagnostika i terapiya*. (Rukovodstvo dlya vrachei). 4-e izd. [Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. (Manual for doctors). 4th edition]. Moscow: BINOM; 2018. 608 p.]
23. Ермоленко НА, Бучнева ИА, Захарова ЕИ. Клинико-нейрофизиологические особенности эпилептических синдромов, ассоциированных с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(1S):9-12. [Ermolenko NA, Buchneva IA, Zakharova EI. The Clinical and Neurophysiological Features of Epileptic Syndromes Associated with Benign Focal Epileptiform Discharges of Childhood. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(1S):9-12. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-1S-9-12
24. Зенков ЛР. Непароксизмальные эпилептические расстройства (руководство для врачей). Москва: МЕДпресс-информ; 2007. [Zenkov LR. *Neparokszimal'nye epilepticheskie rasstroistva (rukovodstvo dlya vrachei)* [Non-paroxysmal epileptic disorders (a guide for physicians)]. Moscow: MEDpress-inform; 2007.]
25. Власов ПН. Катамениальная эпилепсия: клинические, нейрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты. Автореф. дис. канд. мед. наук. 1993. 22 с. [Vlasov PN. Catamenial epilepsy: clinical, neurophysiological, hormonal and therapeutic aspects. Autoref. dis. cand. med. sci. 1993. 22 p.]
26. Карлов ВА, Власов ПН, Кушлинский НЕ. Клинические, электроэнцефалографические, гормональные особенности и терапия катамениальных эпилептических припадков. Неврологический журнал. 1997;(4):19-23. [Karlov VA, Vlasov PN, Kushlinskii NE. Clinical, electroencephalographic, hormonal characteristics and therapy of catamenial epileptic seizures. *Nevrologicheskii zhurnal*. 1997;(4):19-23. (In Russ.)].
27. Jedrzejczak J, Kuncikova M, Magureanu S, et al. VIBE Study Group An observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009 Jan;14(1):202-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.10.017. Epub 2008 Dec 17.
28. Болдырева СР, Ермаков АЮ. Сравнительная эффективность карбамазепина, препаратов вальпроевой кислоты и топирамата при височной медиальной эпилепсии у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;(4):41-7. [Boldyreva SR, Ermakov AYU. Comparative efficacy of carbamazepine, valproic acid and topiramate in temporal medial epilepsy in children. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;(4):41-7. (In Russ.)].
29. Болдырева СР, Ермаков АЮ. Сравнительная эффективность карбамазепина, препаратов вальпроевой кислоты и топирамата при симптоматических и криптогенных лобных эпилепсиях у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;(6):58-65. [Boldyreva SR, Ermakov AYU. Comparative efficacy of carbamazepine, valproic acid and topiramate in symptomatic and cryptogenic frontal epilepsy in children. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;(6):58-65. (In Russ.)].
30. Зенков ЛР. Вальпроевая кислота в ретро- и перспективе. Неврологический журнал. 2005;(6):37-42. [Zenkov LR. Valproic acid in retro – and perspective. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2005;(6):37-42. (In Russ.)].
31. Мухин КЮ, Петрухин АС, Холин АА. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. Москва: АртСервис Лтд; 2011. 680 с. [Mukhin KYu, Petrukhin AS, Kholin AA. *Epilepticheskie entsefalopatii i skhoznie sindromy u detei* [Epileptic encephalopathy and similar syndromes in children]. Moscow: ArtServis Ltd; 2011. 680 p.]
32. Мухин КЮ, Пылаева ОА, Глухова ЛЮ и др. Основные принципы лечения эпилепсии. Алгоритм выбора антиэпилептических препаратов. Русский журнал детской неврологии. 2014;(4):2-11. [Mukhin KYu, Pylaeva OA, Glukhova LYu, et al. The basic principles of treatment of epilepsy. Algorithm for selection of antiepileptic drugs. *Russkii zhurnal detskoi neurologii*. 2014;(4):2-11. (In Russ.)].
33. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev*. 2000 Mar;22(2):75-80.
34. Liu L, Zheng T, Morris MJ, et al. The Mechanism of Carbamazepine Aggravation of Absence Seizures. *JPET* 2006; 319: 790-798.
35. Bertsche A, Neiningner MP, Dahse AJ, et al.

- Initial anticonvulsant monotherapy in routine care of children and adolescents: levetiracetam fails more frequently than valproate and oxcarbazepine due to a lack of effectiveness. *Eur J Pediatr*. 2014 Jan;173(1):87-92. doi: 10.1007/s00431-013-2125-1. Epub 2013 Aug 11.
36. Bauer J, Blumenthal S, Reuber M, Stoffel-Wagner B. Epilepsy syndrome, focus location, and treatment choice affect testicular function in men with epilepsy. *Neurology*. 2004 Jan 27;62(2):243-6.
37. Isojarvi J, Lofgren E, Juntunen K, et al. Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology*. 2004 Jan 27;62(2):247-53.
38. Meador KJ, MD, Baker GA, et al. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *N Engl J Med*. 2009 Apr 16;360(16):1597-605. doi: 10.1056/NEJMoa0803531.
39. Дмитренко ДВ, Шнайдер НА, Строчкая ИГ и др. Механизмы вальпроат-индуцированного тератогенеза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1S):89-96. [Dmitrenko DV, Shnaider NA, Strotskaya IG, et al. Mechanisms of valproate-induced teratogenesis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1S):89-96. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-89-96
40. Карлов ВА, Жидкова ИА, Серкина АВ, Кожокару АБ. Интеллектуальное, психомоторное и речевое развитие детей, рожденных от страдающих эпилепсией матерей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Эпилепсия. 2010;(3):25-30. [Karlov VA, Zhidkova IA, Serkina AV, Kozhokaru AB. Intellectual, psychomotor and speech development of children born by epileptic mothers. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Epilepsiya*. 2010;(3):25-30. (In Russ.)].
41. Vlasov PN, Petrukhin VA, Karlov VA, et al. Antiepileptic Drug Therapy During Pregnancy In Moscow Region: Comparing of 1998 and 2013 years. *Epilepsia*. 2014;55(Suppl. 2):130. doi: 10.1111/epi.12675
42. Анисимова ДВ, Магжанов РВ, Власов ПН и др. Анализ гормонально-зависимой патологии у пациенток с ювенильной миоклонической эпилепсией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1S):32-8. [Anisimova DV, Magzhanov RV, Vlasov PN, et al. Analysis of hormone-dependent pathology in female patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1S):32-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-32-38
43. Goldberg-Stern H, Yaacobi E, Phillip M, de Vries L. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: A prospective study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014 Nov;18(6):759-65. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.07.004. Epub 2014 Jul 29.
44. Lind LK, Komen J, Wettermark B, et al. Valproic acid utilization among girls and women in Stockholm: Impact of regulatory restrictions. *Epilepsia Open*. 2018 Jun 13;3(3):357-363. doi: 10.1002/epi4.12228. eCollection 2018 Sep.
45. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012 Sep;11(9):803-13. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70103-5. Epub 2012 Jul 16.
46. Володин НН, Белоусов ЮБ, Зырянов СК, редакторы. *Фармакотерапия отдельных состояний при беременности*. Москва: Миклош; 2011. 177 с. [Volodin NN, Belousov YuB, Zyryanov SK, redaktory. *Farmakoterapiya otdel'nykh sostoyanii pri beremennosti* [Pharmacotherapy of individual states in pregnancy]. Moscow: Miklosh; 2011. 177 p.]
47. Mula M, Kanner AM, Schmitz B, Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia*. 2013 Jan;54(1):199-203. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03688.x. Epub 2012 Sep 20.
48. Bruun E, Virta LJ, Kälväinen R, Keränen T. Co-morbidity and clinically significant interactions between antiepileptic drugs and other drugs in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017 Aug;73:71-76. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.05.022. Epub 2017 Jun 14.
49. Triantafyllou N, Gatzonis S, Nikolaou C, et al. The effect of long-term antiepileptic treatment on serum cholesterol (TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy. *Med Sci Monit*. 2004 Apr;10(4):MT50-2.
50. Makinen J, Rainesalo S, Raitanen J, et al. Discontinuation of carbamazepine due to concerns of longterm consequences of enzyme induction. *Epilepsia Open*. 2018 Jun 8;3(3):340-347. doi: 10.1002/epi4.12227. eCollection 2018 Sep.
51. Bano S, Zuberi NA, Alam SM. Correlation between Hyperhomocysteinemia and Common Carotid Artery Intima media Thickness in Carbamazepine treated Epileptic patients using Ultrasonography. *Pak J Med Sci*. 2017 Sep-Oct;33(5):1205-1209. doi:10.12669/pjms.335.12982.
52. Bardai A, Blom MT, Van Noord C, et al. Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic medications. *Heart*. 2015 Jan;101(1):17-22. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305664. Epub 2014 Jul 16.
53. Ruiz-Gimernez J, Sanchez-Alvarez JC, Canadillas-Hidalgo F, Serrano-Castro PJ. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure*. 2010 Sep;19(7):375-82. doi: 10.1016/j.seizure.2010.05.008. Epub 2010 Jun 15.
54. Hollingworth SA, Eadie MJ. Antiepileptic drugs in Australia: 2002-2007. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Jan;19(1):82-9. doi: 10.1002/pds.1871.

Поступила 20.10.2018

Публикация статьи поддержана Представительством АО «Санофи-авентис груп». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.