

Гендерные особенности терапии генетической генерализованной эпилепсии у взрослых

Волков И.В.¹, Карпович Г.С.², Калина А.В.², Волкова О.К.^{1,3}

¹Городской неврологический центр «Сибнейромед», Новосибирск, Россия; ²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; ³ГБУЗ Новосибирской области «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи», Новосибирск, Россия
^{1,3}630091, Новосибирск, ул. Мичурина, 37; ²630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

Препаратом выбора при генетической генерализованной эпилепсии (ГГЭ), как правило, был вальпроат. Но после появления в 2015 г. рекомендаций Международной лиги по борьбе с эпилепсией (International League against Epilepsy, ILAE), ограничивающих дозы вальпроатов у женщин, терапия ГГЭ изменилась.

Цель исследования – оценка спектра антиэпилептических препаратов (АЭП) и эффективности терапии у взрослых, страдающих ГГЭ, с учетом гендерных особенностей и рекомендаций ILAE.

Пациенты и методы. Проведено ретроспективное открытое наблюдательное исследование. Когорта пациентов сформирована по обращаемости с 2013 по 2017 г. Выделено две группы пациентов. В 1-ю группу включено 80 больных (35 мужчин, 45 женщин), средний возраст – 27,1±3,6 года, которые находились под наблюдением в 2013–2014 гг.; во 2-ю группу – 137 пациентов (53 мужчины, 84 женщины), средний возраст – 29,4±4,6 года, обратившихся в 2015–2017 гг. Оценивали спектр АЭП, которые назначались в режиме моно- или политерапии. Эффективность лечения определяли по наступлению ремиссии.

Результаты и обсуждение. Пациенты двух групп были сопоставимы по спектру синдромов ГГЭ. Большинство пациентов получали вальпроаты, более 35% – левитирацетам, несколько реже применяли ламотриджин. Во 2-й группе у женщин по сравнению с мужчинами чаще использовалась политерапия ($p=0,03$). Процент достижения клинико-энцефалографической ремиссии (КЭР) был выше во 2-й группе ($p=0,05$), не получено значимой разницы между мужчинами и женщинами в двух группах по этому показателю. Во 2-й группе среди достигших КЭР снизился процент больных, получавших монотерапию, и увеличился процент больных, находившихся на политерапии ($p=0,02$). Спектр АЭП, используемых для достижения КЭР, оставался неизменным в обеих группах, однако наблюдалось значимое различие в режимах дозирования препаратов.

Заключение. Современная терапия ГГЭ является успешной, приводит к ремиссии у большинства пациентов. После 2015 г. при лечении ГГЭ у женщин значимо чаще, чем у мужчин, используется дуотерапия ($p<0,05$). Преобладает комбинация вальпроата с левитирацетамом или ламотриджином.

Ключевые слова: генетическая генерализованная эпилепсия; монотерапия; политерапия; гендерные особенности.

Контакты: Иосиф Вячеславович Волков; viv114476@mail.ru

Для ссылки: Волков ИВ, Карпович ГС, Калина АВ, Волкова ОК. Гендерные особенности терапии генетической генерализованной эпилепсии у взрослых. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(1):50–55.

Gender characteristics of therapy for genetic generalized epilepsy in adults

Volkov I.V.¹, Karpovich G.S.², Kalina A.V.², Volkova O.K.^{1,3}

¹Sibneuromed City Neurology Center, Novosibirsk, Russia; ²Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia; ³City Children's Clinical Emergency Hospital, Novosibirsk, Russia
^{1,3}37, Michurin St., Novosibirsk 630091; ²52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630091

Valproate is generally the drug of choice in genetic generalized epilepsy (GGE). But its therapy was changed after the appearance of the 2015 International League against Epilepsy (ILAE) recommendations to limit the dose of valproates in women.

Objective: to assess the spectrum of antiepileptic drugs (AEDs) and to evaluate the efficiency of therapy in adults with GGE, in terms of the gender characteristics of the latter and the ILAE recommendations.

Patients and methods. A retrospective open-label observational study was conducted. A cohort of patients was formed according to their visits to physicians in 2013 to 2017. Two patient groups were identified. Group 1 included 80 patients (35 males, 45 females); their mean age was 27.1±3.6 years; they were followed in 2013–2014. Group 2 consisted of 137 patients (53 males, 84 females); their mean age was 29.4±4.6 years; they visited their physicians in 2015–2017. The spectrum of AEDs that were used in monotherapy or polytherapy was assessed. The efficiency of therapy was determined by the onset of remission.

Results and discussion. The patients of the two groups were matched for the spectrum of GGE syndromes. Most patients received valproates; more than 35% took levetiracetam; lamotrigine was used slightly less often. In Group 2, females used polytherapy more frequently than males ($p=0.03$). The percentage of achievement of clinical and encephalographic remission (CER) was higher in Group 2 ($p=0.05$); there was no significant difference in this indicator between men and women in the two groups. In Group 2, among those achieving CER, the percentage of patients receiving monotherapy decreased and that of those having polytherapy increased ($p=0.02$). The spectrum of AEDs used to achieve CEP remained unchanged in both groups; however, there was a significant difference in the drug dosing regimens.

Conclusion. Current therapy for GGE is successful and leads to remission in most patients. After 2015, dual therapy for GGE is used significantly more often in women than in men ($p<0.05$). The combination of valproate with levetiracetam or lamotrigine predominates.

Key words: genetic generalized epilepsy; monotherapy; polytherapy; gender characteristics.

Contact: Iosif Vyacheslavovich Volkov; viv114476@mail.ru

For reference: Volkov IV, Karpovich GS, Kalina AV, Volkova OK. Gender characteristics of therapy for genetic generalized epilepsy in adults. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(1):50–55.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1-50-55

На долю генетической генерализованной эпилепсии (ГГЭ, или идиопатическая генерализованная эпилепсия) приходится до 20% всех форм эпилепсии. Согласно современному определению Международной лиги по борьбе с эпилепсией (International League against Epilepsy, ILAE), ГГЭ включает в себя ряд эпилептических синдромов, три из которых – ювенильная миоклоническая (ЮМЭ), ювенильная абсансная (ЮАЭ) эпилепсия и эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами (ИГСП) – наиболее значимы для взрослых пациентов [1]. Пациенты, страдающие ГГЭ и не имеющие коморбидных состояний, характеризуются нормальным неврологическим статусом и интеллектом и являются социально активными и экономически независимыми гражданами. Эффективность и безопасность используемых антиэпилептических препаратов (АЭП) – крайне важный фактор улучшения качества жизни пациентов. Препаратом первой линии выбора при лечении ГГЭ традиционно считается вальпроат. Но в 2015 г. ILAE опубликовала рекомендации, ограничивающие дозы вальпроатов при терапии эпилепсии у женщин детородного возраста: «У женщин детородного возраста вальпроевая кислота должна быть использована в минимальных эффективных дозах, по возможности не превышающих 500–600 мг в день, хотя зачастую для контроля приступов требуются более высокие дозы» [2]. В соответствии с этими рекомендациями терапия ГГЭ у женщин должна измениться: необходима или рациональная политерапия, или альтернативная монотерапия.

Цель исследования – оценка спектра АЭП и эффективности антиэпилептической терапии у взрослых, страдающих ГГЭ, с учетом гендерных особенностей и рекомендаций ILAE.

Пациенты и методы. В Эпилептологическом центре Святого Валентина на базе ГНЦ «Сибнейромед» проведено ретроспективное открытое наблюдательное исследование, приближенное к реальной клинической практике. Когорта пациентов формировалась по обращаемости с 2013 по 2017 г. Было выделено две группы пациентов в зависимости от сроков обращения. В 1-ю группу вошли 80 пациентов (35 мужчин и 45 женщин), средний возраст – 27,1±3,6 года, обратившихся в 2013–2014 гг.; во 2-ю группу – 137 пациентов (53 мужчины и 84 женщины), средний возраст – 29,4±4,6 года, которых мы наблюдали в 2015–2017 гг., после выхода рекомендаций ILAE.

Критерии включения: подтвержденный диагноз ГГЭ; постоянный прием АЭП в рекомендованных дозах; отсутствие побочных эффектов терапии АЭП; отсутствие сопутствующих заболеваний, способных повлиять на течение эпилептического синдрома; период наблюдения – не менее 1 года; количество визитов не – менее 2.

Верифицированный диагноз ГГЭ основывался на следующих критериях [3]: отсутствие какого-либо органического заболевания головного мозга, являющегося причиной эпилепсии; наличие типичных приступов (абсансы, миоклонические пароксизмы, ГСП); отсутствие в неврологическом статусе грубых очаговых симптомов, нормальный интеллект; наличие по данным электроэнцефалографии

Таблица 1. *Спектр синдромов ГГЭ у пациентов 1-й и 2-й групп*

Синдром ГГЭ	1-я группа (n=80)	2-я группа (n=137)
ЮАЭ	7	21
ЮМЭ	15	20
ИГСП	50	82
ГГЭ с ФС	8	14

Примечание. ГГЭ с ФС – генетическая генерализованная эпилепсия с фотосенситивностью.

(ЭЭГ) генерализованной пик- и полипик-волновой активности 3 Гц и более.

Критерии исключения: некомплаентность или отказ от терапии; побочные эффекты терапии АЭП; период наблюдения – менее 1 года; количество визитов – менее 2.

У всех пациентов оценивали медикаментозное лечение: спектр используемых АЭП в режиме моно- или политерапии.

Эффективность терапии определяли по наступлению ремиссии. Ремиссия – полное отсутствие эпилептических приступов в течение 1 года [4]. Клиническая ремиссия предполагает отсутствие приступов при сохраняющейся на ЭЭГ эпилептической активности. Клинико-энцефалографической ремиссией (КЭР) считается отсутствие приступов и нормализация картины ЭЭГ. Отсутствие ремиссии означает сохранение приступов.

Выполняли стандартную ЭЭГ: запись проводилась после 24-часовой депривации сна в течение 60 мин; в период бодрствования с использованием стандартных проб (открытие-закрытие глаз, фотостимуляция с частотой от 2 до 20 Гц, гипервентиляция 3 мин) и во сне.

Статистический анализ осуществляли с помощью программы Statistica 10.0, описательная статистика: средняя и стандартная ошибка средней (данные представлены в виде $M \pm m$) для количественных переменных, для качественных переменных определены их доли, сравнение групп по качественным критериям – критерий χ^2 Пирсона, по количественным критериям – U-критерий Манна–Уитни, при критическом уровне значимости $p=0,05$.

Результаты. *Характеристика пациентов.* У пациентов 1-й (2013–2014 гг.) и 2-й (2015–2017 гг.) групп имелись следующие синдромы ГГЭ (табл. 1). Группы были сопоставимы по спектру синдромов с учетом гендерных особенностей. Все пациенты получали моно- или политерапию АЭП. Была проведена оценка режимов терапии в зависимости от пола пациентов (табл. 2).

Таблица 2. *Режимы терапии АЭП у пациентов 1-й и 2-й групп (n=217) с ГГЭ*

Группа пациентов	Мужчины (n=88)		Женщины (n=129)	
	монотерапия	политерапия	монотерапия	политерапия
1-я (мужчины/женщины – 35/45)	24 (68,6)	11 (31,4)	25 (55,6)	20 (44,4)
2-я (мужчины/женщины – 53/84)	37 (69,8)	16 (30,2)*	40 (47,6)	44 (52,4)*

Примечание. * – значимые различия ($p=0,03$); здесь и в табл. 3, 4: в скобках – процент больных.

Таблица 3. Показатели КЭР у пациентов 1-й и 2-й групп

Группа пациентов	КЭР
1-я: мужчины (n=35) женщины (n=45) всего (n=80)	14 (40) 25 (55,6) 39 (49)*
2-я: мужчины (n=53) женщины (n=84) всего (n=137)	34 (64,2) 51 (60,7) 85 (62)*

*Значимые различия (p=0,05).

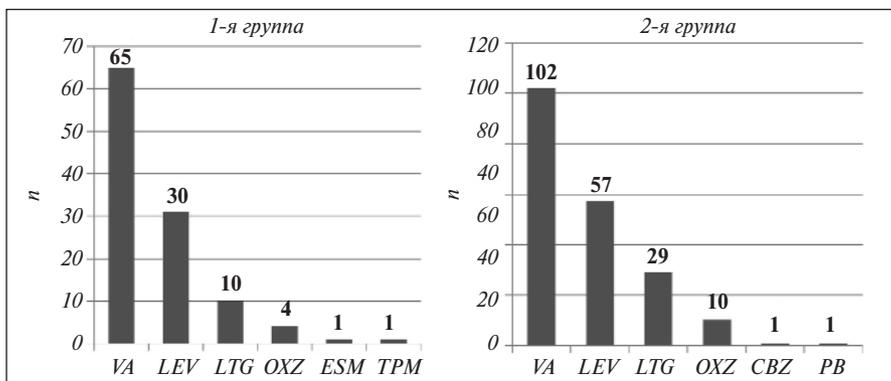


Рис. 1. Спектр АЭП у пациентов 1-й и 2-й групп. VA – вальпроевая кислота, LEV – леветирацетам, LTG – ламотриджин, OXZ – окскарбазепин, ESM – этосуксимид, TPM – топирамат, CBZ – карбамазепин, PB – фенобарбитал

Таблица 4. Режимы терапии АЭП у пациентов 1-й и 2-й групп, достигших КЭР

Режим терапии АЭП	1-я группа	2-я группа
Монотерапия	26/39 (67)	38/85 (45)
Политерапия	13/39 (33)*	47/85 (55)*

*Значимые различия (p=0,02). В знаменателе – число больных, достигших КЭР.

Как следует из табл. 2, во 2-й группе выявлены значимые различия у женщин по сравнению с мужчинами при использовании политерапии.

Проведена также оценка достижения КЭР у пациентов 1-й и 2-й групп с учетом гендерных различий (табл. 3). Процент достижения КЭР оказался значимо выше во 2-й группе, в то же время по половому признаку значимой разницы по показателю КЭР при сравнении групп не получено.

В обеих группах определяли спектр АЭП, используемых для лечения ГГЭ (рис. 1). Как показано на рис. 1, соотношение применяемых АЭП в различные временные периоды было схожим.

У пациентов, достигших КЭР, анализировали режимы использованной антиэпилептической терапии (табл. 4). У пациентов 2-й группы, наблюдавшихся в 2015–2017 гг. и достигших КЭР, значимо снизился процент случаев монотерапии и увеличился процент случаев политерапии.

На рис. 2 и 3 представлены АЭП, используемые в режиме моно- и политерапии у пациентов 1-й и 2-й групп, достигших КЭР.

Обсуждение. Лечение эпилепсии имеет более чем двухвековую историю, однако никогда схемы и режимы терапии не менялись так быстро, как за последние 20 лет, особенно это касается ГГЭ. К 2000-м годам сформировалось четкое представление о том, что вальпроевая кислота является препаратом первого выбора для лечения генерализованной эпилепсии, так как обладает высокой эффективностью в отношении триады приступов: абсансов, миоклоний и генерализованных судорожных припадков. В 90-е годы был накоплен достаточный опыт и опубликованы данные, свидетельствующие о неэффективности или даже аггравации первично-генерализованных приступов при использовании «старых» АЭП – карбамазепина и фенитоина [5]. Тогда же для терапии эпилепсии стали активно использовать ламотриджин и леветирацетам.

Ранее при абсансных эпилепсиях традиционно назначали этосуксимид. Но и вальпроат в отношении абсансов эффективен более чем у 80% пациентов, и его действие схоже с таковым этосуксимида. Если же у пациента имеются судорожные приступы, то вальпроат будет препаратом первого выбора. При сравнении способности ламотриджина и вальпроата подавлять абсансы показана их близкая эффективность, однако клиническое действие вальпроата наступает раньше благодаря возможности быстрой титрации [6]. Однако ламотриджин не смог стать основным конкурентом вальпроата, так как появились сообщения о случаях усиления миоклоний при его использовании [7, 8]. Кроме того, длительная титрация ламотриджином существенно снижает его роль в терапии эпилепсии, особенно при исходно высокой частоте приступов. Комбинация вальпроат + ламотриджин является одной из самых эффективных вследствие фарма-

кокинетического синергизма, так как вальпроат, обладая фермент-ингибирующими свойствами, позволяет существенно уменьшить суточную дозу ламотриджина.

Леветирацетам эффективен при всех видах приступов ГГЭ как в моно-, так и в добавочной терапии, а также при фотосенситивных эпилепсиях [5]. Однако в отношении абсансов его действие менее выражено, что было показано в дальнейших исследованиях [9]. Этот препарат подавляет пик-волновую активность у пациентов с ГГЭ [10], но, согласно регистрационному удостоверению, в монотерапии он рекомендован только для лечения ЮМЭ. Сочетание вальпроата с леветирацетамом рационально вследствие различной фармакодинамики и отсутствия фармакокинетического взаимодействия препаратов.

Топирамат – еще один новый препарат, активный у пациентов с судорожными приступами, особенно при ЮМЭ [5, 9, 11]. Вместе с тем титрация препарата до терапевтической дозы у взрослых пациентов занимает до 2 мес, что значительно ограничивает его применение.

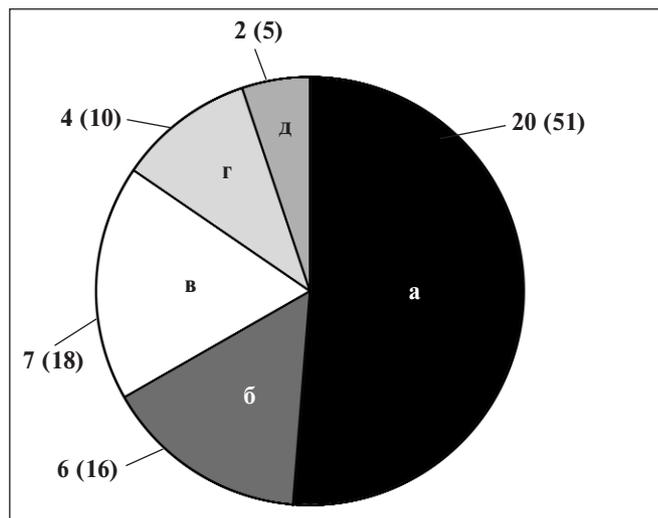


Рис. 2. Спектр АЭП у пациентов 1-й группы, достигших КЭР, n (%).
а – VA; б – LEV; в – VA + LEV; г – VA + LTG; д – VA + OXZ

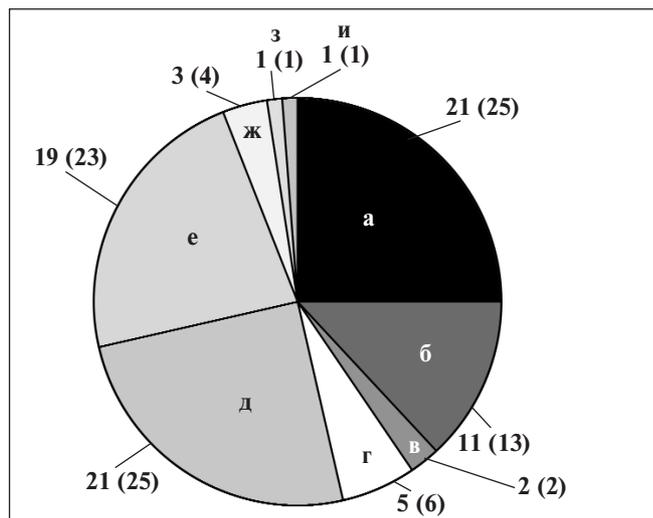


Рис. 3. Спектр АЭП у пациентов 2-й группы, достигших КЭР, n (%).
а – VA; б – LEV; в – LTG; г – OXZ; д – VA + LEV; е – VA + LTG; ж – VA + OXZ; з – VA + PB; и – LEV + LTG

Зонисамид, возможно, дает хорошие результаты при всех типах приступов ГГЭ, однако на сегодня недостаточно данных, чтобы утверждать это с уверенностью [5].

Перампанел, относящийся к новейшим АЭП, в качестве дополнительной терапии как в плацебо-контролируемых, так и в постмаркетинговых исследованиях показал высокую эффективность при купировании судорожных приступов, не аггравирова абсансы и миоклонические припадки [12].

Таким образом, спектр препаратов, использованных в нашем исследовании, полностью отражает практику ведения пациентов с ГГЭ. В подавляющем большинстве случаев в обеих группах назначали вальпроат, более чем 35% пациентов – левитирацетам и несколько реже – ламотриджин.

По данным J. Gesche и соавт. [13], резистентность к лечению препаратами вальпроевой кислоты была наиболее значимым фактором рефрактерности судорожных приступов. Авторы предлагают использовать критерий резистентности к вальпроатам в качестве нового клинического биомаркера фармакорезистентной ГГЭ. Данный факт предполагает обязательное назначение вальпроатов.

Особое внимание всегда уделялось терапии эпилепсии у женщин, так как каждый возрастной период в жизни женщины имеет свои особенности [14]. В 2015 г. П.Н. Власов, рассматривая специфику назначения вальпроатов у молодых женщин детородного возраста с эпилепсией, со ссылкой на NICE (National Institute for Health and Care Excellence) и J. Moggow и соавт., указал возможную эффективную дозу 800–1000 мг/сут [15]. В то же время рекомендации ILAE [2] значительно ограничили использование этой группы препаратов у женщин детородного возраста до 500–600 мг/сут, однако эта доза часто бывает недостаточной для купирования приступов.

По данным нашего исследования, с 2015 г. у женщин по сравнению с мужчинами значимо чаще стала применяться политерапия, поскольку доза вальпроевой кислоты 500–600 мг/сут неэффективна для достижения КЭР. Несмотря на ограничения использования препаратов вальпроевой

кислоты, которые противопоказаны в I триместре беременности (если позволяет клиническая ситуация, их заменяют на другие АЭП) и в некоторых случаях митохондриальных энцефалопатий, они остаются наиболее часто назначаемыми АЭП при ГГЭ.

В Кокрановском обзоре 2017 г. отмечено, что вальпроевая кислота – препарат первого выбора при лечении генерализованных тонико-клонических приступов. Отмечается ее большая эффективность у этих пациентов по сравнению с терапией карбамазепином, топираматом и фенобарбиталом [16]. Такие свойства вальпроевой кислоты, как широта действия (эффективность в отношении различных типов припадков и форм эпилепсии), хорошая переносимость, минимальный риск аггравации, высокий процент удержания на монотерапии, наличие разнообразных лекарственных форм (в том числе для внутривенного введения), благоприятный фармакокинетический и фармакодинамический профиль, делают ее незаменимой на современном этапе развития эпилептологии [17].

Применение вальпроатов при ГГЭ связано также с возможностью терапии эпилептического статуса. Пальма первенства в отечественных исследованиях, посвященных применению инъекционных форм вальпроатов, принадлежит В.А. Карлову (2001) [18]. В этих исследованиях были продемонстрированы следующие неоспоримые достоинства вальпроатов для внутривенного введения: 1) отсутствие влияния на дыхание и сердечную деятельность; 2) отсутствие седативных свойств и возможность избежать интубации больного; 3) быстрое (3–5 мин) достижение необходимой терапевтической концентрации в плазме крови.

Во многих руководствах и статьях, в которых обсуждается терапия эпилепсии, указано, что у таких пациентов стартовой является монотерапия, а политерапия необходима только в 10–15% случаев [19]. При неудаче первой монотерапии рекомендуется использование альтернативной монотерапии. Учитывая межлекарственные взаимодействия, обоснованным было стремление избегать политерапии и достигать ремиссии с помощью высоких доз, но при этом

проявлялись и побочные эффекты препаратов. Стоит ли так пренебрегать ранней политерапией при ГГЭ? Ведь сегодня это очень популярная стратегия. Анализ базы данных Глазго за 1984–1997 гг. впервые показал преимущества ранней политерапии, назначенной сразу после первой неудачи монотерапии, в отношении частоты развития как ремиссий, так и побочных эффектов [20]. Подобные результаты были позже получены в исследованиях С.Л. Deckers и соавт. [21] и А. Millul и соавт. [22].

В нашей работе также отмечены преимущества политерапии при лечении ГГЭ: значимо более частое применение дуотерапии у пациентов 2-й группы приводило к более высоким показателям КЭР по сравнению с пациентами 1-й группы ($p=0,05$). Значимых различий в режимах приема АЭП у мужчин и женщин не отмечено, однако политерапия у женщин во 2-й группе стала применяться значимо ($p=0,03$) чаще, чем у мужчин, что полностью согласуется с рекомендациями ИЛАЕ. Спектр АЭП, используемых у наших пациентов для достижения КЭР, оставался неизменным в обеих группах, однако наблюдалось значимое различие в режимах терапии.

Наличие разных лекарственных форм препарата вальпроевой кислоты Конвулекс® обеспечивает гибкость и удобство подбора дозы. В России представлены следующие его лекарственные формы: раствор для внутривенного введения, таблетки пролонгированного действия, капли для

приема внутрь, сироп для детей. Многообразие лекарственных форм препарата Конвулекс® обеспечивает преемственность лечения пациентов за счет назначения в разные возрастные периоды разных лекарственных форм с соблюдением необходимой кратности приема. Пролонгированные формы способствуют замедленному поступлению активной субстанции в кровоток, а также плавному нарастанию и поддержанию стабильной концентрации препарата в крови. Отсутствие резких пиков концентрации препарата приводит к снижению риска зависимых от дозы побочных эффектов, а ее падений – к поддержанию стабильной и высокой эффективности контроля приступов. Стойкий лечебный эффект (купирование и контроль приступов) при приеме ретардной формы Конвулекс® достигается при использовании более низких доз, чем при применении обычных форм вальпроатов. Конвулекс® раствор для внутривенного введения (100 мг/мл) в ампулах по 5 мл показан при серийных приступах и статусном течении эпилепсии.

Заключение. Современная терапия ГГЭ является успешной и приводит к ремиссии у большинства пациентов. По материалам Эпилептологического центра Новосибирска, после выхода в 2015 г. рекомендаций ИЛАЕ дуотерапии при лечении ГГЭ у женщин используется достоверно чаще, чем у мужчин ($p<0,05$). В качестве дуотерапии первое место занимает комбинация вальпроата с леветирацетамом или ламотриджином.

ЛИТЕРАТУРА

- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr; 51(4):676-85. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x. Epub 2010 Feb 26.
- Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in women and girls. Pre-Publication Summary of Recommendations from a joint Task Force of ILAE-Commission on European Affairs and European Academy of Neurology (EAN). 2015. https://www.eaneurology.org/fileadmin/_migrated/content_uploads/ValproateCommentILAE-0315.pdf
- Мухин КЮ, Петрухин АС. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. Москва: Арт-Бизнес-Центр; 2000. 19 с. [Mukhin KYu, Petrukhin AS. *Idiopatische formy epilepsii: sistematika, diagnostika, terapiya* [Idiopathic forms of epilepsy: systematics, diagnostics, therapy]. Moscow: Art-Biznes-Tsent; 2000. 19 p.].
- Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, et al. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia*. 2011 Mar; 52(3):619-26. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02929.x. Epub 2011 Jan 26.
- Benbadis SR. Practical management issues for idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005; 46 Suppl 9:125-32.
- Coppola G, Auricchio G, Federico R, et al. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia*. 2004 Sep; 45(9):1049-53.
- Guerrini R, Dravet C, Genton P, et al. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1998 May; 39(5): 508-12.
- Crespel A, Genton P, Berramane M, et al. Lamotrigine associated with exacerbation or de novo myoclonus in idiopathic generalized epilepsies. *Neurology*. 2005 Sep 13; 65(5):762-4.
- Covanis A. Childhood absence epilepsy. In: Panayiotopoulos CP, editor. Atlas of epilepsies. London: Springer-Verlag; 2010. P. 1013-23.
- Cavitt J, Privitera M. Levetiracetam induces a rapid and sustained reduction of generalized spike-wave and clinical absence. *Arch Neurol*. 2004 Oct; 61(10):1604-7.
- Yacubian EM, de Araujo Filho GM. Management issues for patients with idiopathic generalized epilepsies. *Epileptology*. 2013 Mar; 1(1):1-10.
- French JA, Krauss GL, Wechsler RT, et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy A randomized trial. *Neurology*. 2015 Sep 15; 85(11):950-7.
- Gesche J, Khanevski M, Solberg C, et al. Resistance to valproic acid as predictor of treatment resistance in genetic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2017 Apr; 58(4):e64-e69. doi: 10.1111/epi.13702. Epub 2017 Feb 23.
- Карлов ВА, Гехт АБ, Гузева ВИ и др. Алгоритмы моно- и политерапии в клинической эпилептологии. Часть 1. Общие принципы выбора фармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116(6):109-14. [Karlova VA, Gekht AB, Guzeva VI, et al. Algorithms of mono- and polytherapy in clinical epileptology. Part 1. General principles for selection of pharmacotherapy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016; 116(6):109-14. (In Russ.)].
- Власов ПН. Применение вальпроатов у женщин детородного возраста и беременных, страдающих эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015; 7(1S):4-9. [Vlasov PN. Use of valproates in women of childbearing age and pregnant women with epilepsy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015; 7(1S): 4-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1S-4-9
- Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 15; 12:CD011412. doi: 10.1002/14651858.CD011412.pub3.
- Власов ПН. Применение вальпроата и карбамазепина в терапии эпилепсии (в помощь практическому врачу). Неврология,

нейропсихиатрия, психосоматика. 2018; 10 (4):129-38. [Vlasov PN. Use of valproate and carbamazepine in the therapy of epilepsy (guidelines for the practitioner). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10 (4): 129-38. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-129-138

18. Карлов ВА, Андреева ОВ. Применение инъекционного депакина при лечении эпилептического статуса. *Русский медицин-*

ский журнал. 2001;20(9):889-93. [Karlov VA, Andreeva OV. The use of injection depakin in the treatment of epileptic status. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2001;20(9):889-93. (In Russ.)].

19. Shorvon SD. Oxford Textbook of Epilepsy and Epileptic Seizures. Oxford University Press; 2010.

20. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*.

2000 Oct;9(7):464-8.

21. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, et al.

Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia*. 2001 Nov;42(11):1387-94.

22. Millul A, Iudice A, Adami M, et al. Alternative monotherapy or add-on therapy in patients with epilepsy whose seizures do not respond to the first monotherapy: an Italian multicenter prospective observational study. *Epilepsy Behav*. 2013 Sep;28(3):494-500. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.05.038. Epub 2013 Jul 26.

Поступила 22.03.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Бауш Хелс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.