

Современные антиэпилептические препараты в лечении фокальных форм эпилепсии у детей

Сивкова С. Н. – врач невролог-эпилептолог, МУЗ «Детская городская больница № 8», г. Казань; Милованова О. А. – к. м. н., доцент кафедры неврологии детского возраста ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва; Зайкова Ф. М. – к.м.н., главный врач МУЗ «Детская городская больница № 8», г. Казань

Modern antiepileptic drugs in treatment of focal forms of epilepsy in children

Sivkova S.N., Milovanova O.A., Zaykova F.M.

Резюме

Цель исследования: Сравнение эффективности применения антиэпилептических препаратов топирамата и ламотриджина в лечении фокальных форм эпилепсии у детей. Методы: Исследовались две группы пациентов с фокальными формами эпилепсии. 1 группа включала 31 пациента, которые получали терапию топираматом в дозах от 56 мг/сутки до 500 мг/сутки, от 2,8 мг/кг/сутки до 17 мг/кг/сутки (в среднем составляя 6,6 мг/кг/сутки). 2 группа также включала 31 пациента, которые получали терапию ламотриджином в дозах от 25 мг/сутки до 250 мг/сутки, от 0,5 мг/кг/сутки до 6 мг/кг/сутки (в среднем составляя 3,6 мг/кг/сутки). Лечение проводилось как в монотерапии исследуемыми препаратами, так и в комбинации с антиэпилептическими препаратами других групп. Результаты: Полное купирование приступов достигнуто у 8 из 31 пациента (26%), принимавших топирамат и у 8 из 31 пациента (26%), принимавших ламотриджин. Положительная динамика в виде уменьшения частоты приступов на 50% и более наблюдалась у 19 из 31 пациента (61%), принимавших топирамат и у 14 из 31 пациента (45%), принимавших ламотриджин. У 3 пациентов отмечено учащение приступов – в 3% случаев при приеме топирамата и в 6% случаев при приеме ламотриджина. Выводы: Исследование показало высокую эффективность топирамата и ламотриджина в лечении фокальных форм эпилепсии у детей. **Ключевые слова:** лечение эпилепсии у детей, топирамат, ламотриджин.

Summary

Purpose: Comparison of the efficiency and safety of using antiepileptic drugs topiramate and lamotrigine in treatment of symptomatic focal forms of epilepsy in children. Methods: We observed 2 groups of children with focal forms of epilepsy: 1 group - 31 patient were treated by topiramate in doses from 56 up to 500 mg/day, from 2,8 up to 17 mg/kg/day (on the average 6,6 mg/kg/day). 2 group - 31 patients - received therapy by lamotrigine in doses from 25 up to 250 mg/day, from 0,5 up to 6 mg/kg/day (on the average 3,6 mg/kg/day). The therapy was used in monotherapy and in combine therapy with other antiepileptic drugs. Results: Seizures freedom was achieved in 8/31 patients (26%), used topiramate, and in 8/31 patients (26%), treated by lamotrigine. Reduction in seizure frequency more than 50% was observed in 19/31 (61%) cases in topiramate group and in 14/31 (45%) cases in lamotrigine group. In 3 patients was detected seizures aggravation (in 3% cases, used topiramate and in 6% cases, used lamotrigine). Conclusion: This study has shown topiramate and lamotrigine is high effective new antiepileptic drug for treatment focal forms of epilepsy in children.

Key words: treatment of epilepsy in children, topiramate, lamotrigine

Введение

Эпилепсия – одно из самых частых заболеваний нервной системы у детей и подростков. В последние годы имеет значительный прогресс в изучении генетических фак-

торов и патогенеза этой сложной патологии. Особое внимание уделяется разработке новых методов диагностики и лечения различных форм эпилепсии и эпилептических синдромов. Но, несмотря на широкий выбор существующих антиэпилептических препаратов (АЭП), более 25% детей с эпилепсией продолжают иметь приступы [1]. Антиэпилептические препараты «старой генерации», такие как фенобарбитал, фенитоин, бензодиазепины и «традиционные» антиэпилептические препараты (вальпроаты и карбамазепин), которые длительное время были лидирующими в лечении эпилепсии, не всегда достаточно эффективны и имеют тенденцию к взаимодействию друг с другом и другими лекарственными сред-

Ответственный за ведение переписки -
Сивкова С.Н.

420061, г.Казань, ул.Галеева 11

e-mail: sivkova_s@mail.ru

Тел. Моб. +79172729682

Тел. Раб. +78432734579

ствами [2]. В последние два десятилетия с 1989 по 2010 годы появились новые антиэпилептические препараты, обладающие избирательными механизмами действия и расширяющие терапевтические возможности в отношении различных форм эпилепсии у взрослых и детей. Следует отметить, данные препараты применяются в детской практике при неэффективности традиционных АЭП, и, как правило, в комбинации с ними [3]. В терапии фокальных форм эпилепсии у детей активно применяются антиэпилептические препараты «новой генерации» - топирамат (Топамакс, Janssen-silag) и ламотриджин (Ламиктал, GlaxoSmithKlain).

Топирамат (топамакс) – новый высокоэффективный антиэпилептический препарат с широким спектром действия [4,5]. Он относится к классу сульфамат-замещенных моносахаридов и обладает комплексным механизмом действия [6,7]. Он показан при парциальных и генерализованных приступах как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиэпилептическими препаратами [8]. Топирамат применяется при лечении приступов, связанных с синдромом Леннокса-Гастро [9,10] и синдромом Веста [11,12]. Он может назначаться взрослым и детям с впервые диагностированной эпилепсией.

Ламотриджин (ламиктал) – новый антиэпилептический препарат широкого спектра действия для лечения всех типов приступов [13,14,15], за исключением миоклонических [16]. Он рекомендуется при фокальных и генерализованных, идиопатических и симптоматических эпилептических синдромах у взрослых и детей [17]. Ламотриджин предотвращает эффект вторичной генерализации приступа, угнетая диффузное распространение эпилептиформной активности [13]. Также является препаратом выбора в лечении синдрома Леннокса-Гастро [18]; синдрома Веста [19]; синдрома Ангельмана [20].

Цель исследования - сравнить терапевтическую эффективность современных антиэпилептических препаратов (топирамата и ламотриджина) в лечении фокальных форм эпилепсии в детском возрасте.

Материалы и методы

В наше исследование было включено 62 пациента с верифицированным диагнозом симптоматическая фокальная эпилепсия или предположительно симптоматическая (криптогенная) фокальная эпилепсия. Данные пациенты находились на диспансерном учете в кабинете по лечению эпилепсии и пароксизмальных состояний г. Казани или проходили курсы стационарного обследования и лечения в детской городской больнице №8 г. Казани. Возраст пациентов варьировал от 24 месяцев до 17 лет. Из них лица мужского пола составили 26 человек (42%), а лица женского пола - 36 человек (58%). Период наблюдения составил от 6 месяцев до 4 лет 6 месяцев. Все случаи эпилепсии были классифицированы по характеру приступов и по форме заболевания в соответствии с Международной классификацией эпилепсий, эпилептических синдромов и схожих заболеваний (Нью-Дели, 1989 год).

Всем пациентам проводился подробный сбор анамнестических данных, оценка неврологического статуса, ЭЭГ в динамике (в некоторых случаях видео-ЭЭГ мониторинговое (ВЭМ) с включением сна). Исследование проводилось по стандартной методике 10 - 20 на 19 канальном аппарате

«Нейрон-спектр» фирмы НейроСофт г. Иваново или аппарате Энцефалан-131-03, модификация 11, фирмы Медиком, г. Таганрог. Нейровизуализация включала проведение компьютерной томографии головного мозга, либо магниторезонансной томографии (0,5 Tsl; 1,5 Tsl GE). Также проводился контроль общего и биохимического анализов крови с целью исключения побочных эффектов терапии.

Основными причинами включения в протокол терапии антиэпилептических препаратов новой генерации было отсутствие или утрата эффекта от предшествующей терапии и сохранение приступов, а также возникновение нежелательных побочных явлений при применении традиционной противосудорожной терапии. В единичных случаях «новые» антиэпилептические препараты применялись в стартовой монотерапии.

Первая группа пациентов состояла из 31 человека в возрасте от 24 месяцев до 16 лет и получала терапию топираматом. У 12 пациентов (39%) препарат применялся в стартовой или альтернативной монотерапии. В комбинации с одним антиэпилептическим препаратом топирамат был назначен 13 пациентам (42%). Комбинированная терапия топирамата с двумя антиэпилептическими препаратами проводилась 6 пациентам (19%). Дозы препарата в исследовании варьировали от 56 мг/сутки до 500 мг/сутки, в среднем они составляли около 165 мг/сутки. Из расчета на килограмм веса дозы топирамата назначались в широких терапевтических диапазонах от 2,8 мг/кг/сутки до 17 мг/кг/сутки, в среднем составляя 6,6 мг/кг/сутки.

Вторая группа пациентов получала лечение препаратами группы ламотриджина и также включала 31 пациента, в возрасте от 2 лет до 17 лет. В 100% случаев препарат был назначен в качестве дополнительной терапии с одним или двумя антиэпилептическими препаратами. 3 пациента (10%) в процессе лечения были переведены на альтернативную монотерапию данным препаратом. Ламотриджин назначался в дозах от 25 мг/сутки до 250 мг/сутки, в среднем составляя 116 мг/сутки. Из расчета количества препарата на вес ребенка дозы варьировали в диапазоне от 0,5 мг/кг/сутки до 6 мг/кг/сутки, в среднем составляя 3,6 мг/кг/сутки. Во всех трех группах титрование препаратов проводилось согласно общепринятым рекомендациям по приему препаратов.

Терапевтическая эффективность препаратов оценивалась по изменению частоты приступов согласно стандартным критериям: полная клиническая ремиссия (купирование приступов на 100% в течение 12 месяцев и более); урежение частоты приступов на 50% и более; урежение частоты приступов менее чем на 50% или отсутствие эффекта; атравмация приступов. Проводилось сравнение эффективности терапии в зависимости от комбинированной терапии с антиэпилептическими препаратами других групп.

Статистический анализ проводился на IBM-совместимом компьютере с использованием программ Microsoft Excel, STATISTICA V.6.0. Статистическая оценка результатов работы проводилась по методу корреляционных связей с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

В соответствии с целью исследования, оцененная клиническую эффективность исследуемых препаратов, мы получили следующие результаты (таблица 1). Полное прекращение приступов в обеих группах имело место у одинакового количества пациентов – в 26% случаев в каждой исследуемой группе. Однако отмечено незначительное различие в показателях уменьшения частоты приступов на 50 % и более. Более высокий результат получен у пациентов, принимавших топирамат – 61% (19 пациентов). У пациентов, принимавших ламотриджин, этот показатель оказался несколько ниже – 45% (14 пациентов). В целом высокий терапевтический эффект в виде полного купирования приступов либо их прекращения на 50% и более был достигнут в группе пациентов, получавших топирамат – 87% (27 пациентов). В группе пациентов принимавших ламотриджин этот показатель составил 71% (22 пациента). В обеих группах отмечалось учащение частоты миоклонических приступов у нескольких детей. В одном случае (3%) этот побочный эффект отмечен у ребенка, получавшего топирамат и у 2 детей (6%), получавших ламотриджин. Мы не выявили существенного различия в регистрации положительной динамики на электроэнцефалограмме в обеих группах ($p > 0,05$). Уменьшение индекса эпилептиформной активности отмечено у 8 (26%) пациентов, принимавших топирамат, и у 11 (35%) пациентов, принимавших ламотриджин.

В нашем исследовании в группе пациентов, получавших терапию топираматом, полное прекращение приступов отмечено у 26% пациентов и уменьшение частоты приступов на 50% и более констатировано у 61% пациентов. Мы сравнили наши результаты с данными других авторов. В исследовании Мухина К.Ю. и соавт. (2008) [21] полное купирование приступов наблюдалось в 19,5% и 16,5% (36% вместе) у пациентов с симптоматическими фокальными формами эпилепсии. По данным Bootsma Н.Р. и соавт. (2008) [22], этот показатель составляет до 20% пациентов. В работе Cho Y. J. и соавт. (2009) [23], клиническая ремиссия отмечена в 30,4% случаев. Сравнительно низкая эффективность получена в исследовании Krawak K. и соавт. (2007) [24] – только 10% пациентов старше 12 лет освободились от приступов полностью. Grosso S. и соавт. (2005) [25], также отмечают прекращение приступов у 13% пациентов из 59 детей в возрасте до 2 лет, получавших терапию топираматом. В другой работе Grosso S. и соавт. (2005) [26] изучали эффективность топирамата у детей с рефрактерными формами эпилепсии. Приступы купировались только у 4% детей. Напротив, высокий терапевтический эффект отмечен в работе отечественных авторов. В наблюдении Мухина К.Ю. и соавт. (2003) [27] высокая клиническая эффективность достигнута у 46,5% пациентов. Гехт А.Б. и соавт. (2007) [28] отметили медикаментозную ремиссию продолжительностью более 1 года у 47,8% пациентов. Воронкова К.В. и соавт. (2006) [29] зарегистрировали полную клиническую ремиссию у 48% пациентов. В исследовании Болдыревой С.Р. (2007) [30] полный контроль над приступами получен у 53% пациентов.

В целом положительный эффект в нашем исследовании зарегистрирован у 87% пациентов. В работе Воронковой К.В. и соавт. (2006) [29] этот показатель составил 92%. В работе Krawak K. и соавт. (2007) [24] хороший результат наблюдался у 82%. В наблюдениях других авторов положительный эффект в лечении был примерно одинаковым – 58,5% - 73,2%. Учащение приступов зарегистрировано у 3% пациентов (Болдырева С.Р., 2007) [30] и в 6% случаев (Мухин К.Ю., 2008) [21], что сопоставимо с результатами нашего исследования – 3%.

Более высокий результат в нашем исследовании топирамат показал в лечении пациентов с криптогенными фокальными формами эпилепсии. Однако в работе Al Ajlouni S. и соавт. (2005) [31], не выявлено различия в эффективности терапии симптоматических и криптогенных форм эпилепсии. Мы отметили положительный результат в лечении мультифокальных форм эпилепсии – 86% пациентов имели полное прекращение приступов или уменьшение их частоты на 50% и более. В группе пациентов с фокальной лобной формой эпилепсии у 6 пациентов (75%) выявлено урежение приступов на 50% и более. Только в 1 случае (12,5%) приступы прекратились полностью. В исследовании Мухина К.Ю. и соавт. (2008) [21] положительный эффект при приеме топирамата у пациентов с симптоматической лобной эпилепсией наблюдался в 63% случаев. Veggotti A. и соавт. (2007) [11] на основании наблюдения представительной группы пациентов также отмечают эффективность топирамата в лечении лобной эпилепсии в режиме монотерапии.

Большую эффективность топирамат показал у наших пациентов с частыми серийными тоническими аксиальными спазмами, возникающими во время ночного сна; с фокальными гипермоторными приступами; а также при вторично-генерализованных судорожных приступах ($p > 0,05$). Также нами доказано, эффективность терапии была выше у пациентов, имевших небольшой стаж заболевания до включения в терапию топамакса ($p = 0,006$). Идентичную эффективность отметили в своем наблюдении Мухин К.Ю. и соавт. (2008) [21]: препарат был высокоэффективен в отношении фокальных моторных, вторично-генерализованных судорожных приступов и тонических приступов. В ряде случаев топамакс отчетливо снижал частоту атипичных абсансов. Однако в монотерапии отмечалась его недостаточная эффективность при миоклонических и аутомоторных приступах.

61% пациентов принимали топирамат в комбинации с другими антиэпилептическими препаратами. Наиболее рациональной и эффективной в нашем наблюдении оказалась комбинированная терапия топираматом и препаратами вальпроевой кислоты. В литературе также приводятся данные об эффективности топирамата в комбинированной терапии с другими АЭП. В работе Schreiner A. и соавт. (2009) [32] применялась комбинация топирамата с препаратами вальпроевой кислоты. В конце исследования 70% пациентов были переведены на монотерапию топамаксом в дозе 150 мг/сутки. У 51% пациентов приступы прекратились полностью, в целом положительный эффект отмечен у 75% пациентов. В сравнении в работе Kowalik A. и

Таблица 1. Сравнение терапевтической эффективности в исследуемых группах.

Купирование приступов	Топирамаг (кол-во пациентов)	Ламотриджин (кол-во пациентов)
100%	8 (26%)	8 (26%)
На 50% и более	19 (61%)	14 (45%)
Отсутствие эффекта	3 (10%)	7 (23%)
Аггравация приступов	1 (3%)	2 (6%)
Всего пациентов	31 (100%)	31 (100%)
Положительный эффект в целом в каждой группе	27 (87%)	22 (71%)

соавт. (2008) [33] топирамат успешно применялся в комбинированной терапии с карбамазепином и окскарбазепином. По окончании исследования 73% пациентов были переведены на альтернативную монотерапию топираматом в средней дозе 100 мг/сутки. Положительный эффект отмечен у 91% пациентов, из них 62% полностью освободились от приступов.

В другой группе пациентов, получавших лечение ламотриджином, стойкая клиническая ремиссия также достигнута в 26% случаев и урежение частоты приступов на 50% и более констатировано у 45% детей. В 6% случаев наблюдалось учащение приступов. В целом положительный эффект достигнут у 71% пациентов. Более высокая эффективность была в группе пациентов, имевших более поздний дебют заболевания ($p = 0,037$). С другой стороны, дети, имевшие высокую частоту приступов ($p = 0,031$) и получавшие предшествующую терапию несколькими антиэпилептическими препаратами ($p = 0,008$), имели меньший эффект в лечении.

Мы сравнили результаты нашего исследования с другими литературными публикациями. В исследовании Zubcevic S. и соавт. (2008) [34] были включены пациенты (61 ребенок), которые начали получать комбинированную терапию ламотриджином в среднем через 16 месяцев от начала заболевания. В 67,2% случаев приступы были фокальными и вторично-генерализованными судорожными. В результате уменьшение частоты приступов на 75-100% отмечено у 37,7% пациентов, на 50-75% - у 21,3% пациентов. В целом суммируя эти данные можно указать на положительный эффект в лечении эпилепсии у 59% детей. В исследовании Song Ch. и соавт. (2009) [35] при применении ламотриджина в дополнительной терапии у 114 пациентов купирование приступов на 50% и более отмечено у 57% пациентов, впоследствии 22,8% пациентов были переведены на монотерапию этим препаратом. В публикации Миронова М.Б. и соавт. (2006) [36] особое внимание уделялось применению ламотриджина в дополнительной терапии к препаратам вальпроевой кислоты у 38 пациенток с разными формами эпилепсии в возрасте от 3 до 25 лет (средний возраст 14,3 года). Положительный эффект при добавлении ламотриджина отмечен в 73,8% случаев: полная терапевтическая ремиссия в 36,9% случаев, снижение частоты приступов на 50% и более в 26,9% случаев. Высокую эффективность на фоне приема ламотриджина (100% купирование приступов у 54% пациентов) зарегистрировали Агї Н. и соавт. (2010) [37]. Особое внимание гендер-

ным особенностям применения ламотриджина уделяют Авакян Г.Н. и соавт. (2006) [38] и подчеркивают положительное влияние препарата на уменьшение частоты приступов.

Стоит отметить, что в нашем наблюдении ламотриджин показал хороший результат в лечении лобной эпилепсии – у 58% пациентов отмечено значительное уменьшение частоты приступов и в 17% случаев приступы купированы полностью. Большую эффективность ламотриджин показал у больных с фокальными моторными гемиклоническими приступами, а также при вторично-генерализованных судорожных приступах ($p > 0,05$). Перунова Н.Ю. и соавт. (2006) [39] отметили эффективность терапии у пациентов с парциальными приступами в 8% случаев и с вторично-генерализованными в 12% случаев. В своем наблюдении Trevathan E. и соавт. (2006) [40] констатируют эффективность ламотриджина у детей с парциальными приступами, при абсансах, при разных типах приступов при синдроме Леннокса-Гастро. В исследовании Zubcevic S. и соавт. (2008) [34] ламотриджин был менее эффективен при парциальных приступах.

В нашем исследовании в 90% случаев ламотриджин применялся в комбинированной терапии с другими антиэпилептическими препаратами с высокой эффективностью ($p = 0,01$). В 52% случаев назначалась комбинация ламотриджина с препаратами вальпроевой кислоты (депакином). Аналогичное наблюдение отмечено и в работе Перуновой Н.Ю. и соавт. (2006) [39]: на фоне комбинированной терапии ламотриджином и вальпроатами снижение частоты приступов на 50% и более отмечено у 48,5% пациентов.

Выводы

Таким образом, обобщая результаты проведенного исследования и сравнивая их с данными других авторов, можно отметить, что антиэпилептические препараты новой генерации имеют достаточно высокую эффективность в лечении фокальных форм эпилепсии у детей. Основной целью фармакотерапии эпилепсии является полное прекращение приступов без появления неврологических, когнитивных и соматических побочных явлений и обеспечение педагогической, профессиональной и социальной адаптации пациентов. Создание новых антиэпилептических препаратов широкого спектра действия позволяет расширить терапевтические возможности в лечении фокальных форм эпилепсии, и предвратить развитие фармакорезистентности в лечении эпилепсии. ■

Литература:

- Hwang H. New antiepileptic drugs in pediatric epilepsy / H. Hwang, K. J. Kim // *Brain Dev.* – 2008. – Vol. 30, N 9. – P. 549-555.
- Verdru P. Epilepsy in children: the evidence for new antiepileptic drugs / P. Verdru // *Acta Neurol. Scand. Suppl.* – 2005. – Vol. 181. – P. 17-20.
- Shorvon S. D. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the second 50 years, 1959-2009 / S. D. Shorvon // *Epilepsia* – 2009. – Vol. 50, Suppl. 3. – P. 93-130.
- Topiramate in patients with epilepsy and intellectual disability / P. Martin [et al] // *Epilepsy Behav.* – 2009. – Vol. 14, N 3. – P. 496-502.
- Topiramate monotherapy in the treatment of newly or recently diagnosed epilepsy / E. Ben-Menachem [et al] // *Clin. Ther.* – 2008. – Vol. 30, N 7. – P. 1180-1195.
- Topiramate: its pharmacological properties and therapeutic efficacy in epilepsy / G. Latini [et al] // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 8, N 1. – P. 10-23.
- Therapeutic drug monitoring of lamotrigine / D. Bentuy-Ferrer [et al] // *Therapie* – 2010. – Vol. 65, N 1. – P. 39-46.
- Lyseng-Williamson K. A. Spotlight on topiramate in epilepsy / K. A. Lyseng-Williamson, L. P. Yang // *CNS Drugs* – 2008. – Vol. 22, N 2. – P. 171-174.
- Lyseng-Williamson K. A. Topiramate: a review of its use in the treatment of epilepsy / K. A. Lyseng-Williamson, L. P. Yang // *Drugs* – 2007. – Vol. 67, N 15. – P. 2231-2256.
- Malphrus A. D. Use of the newer antiepileptic drugs in pediatric epilepsies / A. D. Malphrus, A. A. Wilfong // *Curr. Treat. Options Neurol* – 2007. – Vol. 9, N 4. – P. 256-267.
- Topiramate in frontal lobe epilepsy / A. Verrotti [et al] // *Acta Neurol. Scand.* – 2007. – Vol. 115, N 2. – P. 132-135.
- Akiyama T. Antiepileptic drugs in North America / T. Akiyama, H. Otsubo // *Brain Nerve* – 2010. – Vol. 62, N 5. – P. 519-526.
- Петрухин А. С. Эффективность ламиктала в лечении фокальных форм эпилепсии у детей и подростков / А. С. Петрухин, К. В. Воронкова // *Современные аспекты диагностики и лечения эпилепсии. Ламиктал: поли- и монотерапия: тез. докл.* – М., 2005. – С. 2-3.
- Клинико-неврофизиологический анализ эффективности ламотридина у больных эпилепсией / Ф. Ридер [и др.] // *Врач* – 2007. – №3. – С. 78-80.
- Efficacy and Tolerability of the New Antiepileptic Drugs, II: Treatment of Refractory Epilepsy. Report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society / J. A. French [et al] // *Epilepsia* – 2004. – Vol. 45, N 5. – P. 410-423.
- Lamotrigine-induced seizure aggravation and negative myoclonus in idiopathic rolandic epilepsy / C. Cerninara [et al] // *Neurology* – 2004. – Vol. 63, N 2. – P. 373-375.
- Wertz M. A. Pharmacotherapeutics of epilepsy: use of lamotrigine and expectations for lamotrigine extended release / M. A. Wertz // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2008. – Vol. 4, N 5. – P. 1035-1046.
- Michoulas A. Medical management of Lennox-Gastaut syndrome / A. Michoulas, K. Farrell // *CNS Drugs* – 2010. – Vol. 24, N 5. – P. 363-374.
- Синдром Веста: клинико-электроэнцефалографическая характеристика и дифференциальный подход к терапии / А. А. Холви [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* – 2008. – Т. 108, №2. – С. 68-77.
- Lamotrigine therapy of epilepsy with Angelman's syndrome / M. H. Dion [et al] // *Epilepsia* – 2007. – Vol. 48, N 3. – P. 593-596.
- Сравнительная эффективность и переносимость топирамата, вальпроатов и карбамазепина в монотерапии эпилепсии у детей и молодых взрослых / К. Ю. Музын [и др.] // *Русский журнал детской неврологии* – 2008. – Т. 3, № 2. – С. 3-48.
- Long-term effects of levetiracetam and topiramate in clinical practice: A head-to-head comparison / H. P. Bootsma [et al] // *Seizure* – 2008. – Vol. 17, N 1. – P. 19-26.
- Long-term efficacy and tolerability of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: an observational study / Y. J. Cho [et al] // *Epilepsia* – 2009. – Vol. 50, N 8. – P. 1910-1919.
- Topiramate in add-on therapy: results from an open-label, observational study / K. Krakow [et al] // *Seizure* – 2007. – Vol. 16, N 7. – P. 593-600.
- Efficacy and safety of topiramate in infants according to epilepsy syndromes / S. Grosso [et al] // *Seizure* – 2005. – Vol. 14, N 3. – P. 183-189.
- Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy of childhood: long-term follow-up study / S. Grosso [et al] // *J. Child Neurol* – 2005. – Vol. 20, N 11. – P. 893-897.
- Музын К. Ю. Клиническая эффективность и переносимость топирамата при комбинированной терапии эпилепсии / К. Ю. Музын, А. С. Петрухин, М. Б. Миронов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* – 2003. – Т. 103, №3. – С. 28-33.
- Гехт А. Б. Опыт применения топирамата: клинической и фармакоэкономической аспекты / А. Б. Гехт, Л. Е. Мильчакова, Е. И. Гусев // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* – 2007. – Т. 107, №12. – С. 40-45.
- Воронкова К. В. Эффективность топирамата (топирамата) у больных эпилепсией разного возраста / К. В. Воронкова, О. А. Пылаева, А. С. Петрухин // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* – 2006. – Т. 106, № 6. – С. 34-37.
- Болдырева С. Р. Сравнительная оценка современных антиэпилептических препаратов при височной медиальной эпилепсии у детей / С. Р. Болдырева // *Клиническая эпилептология* – 2007. – №1. – С. 23-27.
- Al Ajlouni S. The efficacy and side effects of topiramate on refractory epilepsy in infants and young children: a multi-center clinical trial / S. Al Ajlouni, A. Shortman, A. S. Daoud // *Seizure* – 2005. – Vol. 14, N 7. – P. 459-463.
- Conversion from valproic acid onto topiramate in adolescents and adults with epilepsy / A. Schreiner [et al] // *Acta Neurol. Scand.* – 2009. – Vol. 119, N 5. – P. 304-312.
- Conversion from carbamazepine or oxcarbazepine to topiramate in adolescents and adults with epilepsy / A. Kowalik [et al] // *Acta Neurol. Scand.* – 2008. – Vol. 117, N 3. – P. 159-166.
- Use of lamotrigine in medically intractable epilepsies in children / S. Zuboevic [et al] // *Med. Arh.* – 2008. – Vol. 62, N 3. – P. 162-164.
- The efficacy and tolerability of lamotrigine adjunctive/monotherapy in patients with partial seizures refractory to poly-AEDs / Ch. Song [et al] // *J. of Nanjing Medical University*. – 2009. – Vol. 23. – Issue 5. – P. 322-327.
- Эффективность и переносимость дополнительной терапии ламикталом при эпилепсии у женщин / М. Б. Миронов [и др.] // *Эпилепсия. Приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* – 2006. – Вып. 1. – С. 59-63.
- Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults with epilepsy / H. Arif [et al] // *Arch. Neurol.* – 2010. – Vol. 67, N 4. – P. 408-415.
- Гендерные особенности применения ламотридина / Г. Н. Авакян [и др.] // *Эпилепсия. Приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* – 2006. – Вып. 1. – С. 31-35.
- Перунова Н. Ю. Эффективность ламиктала в лечении резистентных форм эпилепсии / Н. Ю. Перунова, Е. В. Сорокова, А. С. Шершевер // *Русский журнал детской неврологии* – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 33-37.
- Lamotrigine adjunctive therapy among children and adolescents with primary generalized tonic-clonic seizures / E. Trevathan [et al] // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 118, N 2. – P. e371-e378.