

## Монотерапия вальпроевой кислотой при впервые выявленной абсансной эпилепсии у подростков и взрослых с учетом индекса эпилептиформной активности

**А.Б. Кожокару**

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва,  
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

## Valproic acid monotherapy in the new-onset absence epilepsy in adolescents and adults with epileptiform activity index assessment

**Kozhokaru A.B.**

Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,  
Moscow, Russia,  
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: [angela.neural@gmail.com](mailto:angela.neural@gmail.com)

### Аннотация

Целью исследования явилась оценка эффективности монотерапии вальпроевой кислотой (ВК) при впервые выявленной абсансной эпилепсии (АЭ) у подростков и взрослых с учетом индекса эпилептиформной активности. В исследование включено 27 пациентов, из них 13 (48.1%) мужчин и 14 (51.9%) женщин, с АЭ в возрасте от 14 лет до 71 года (средний возраст  $23.9 \pm 13.0$  года), которым в качестве монотерапии была назначена ВК. Всем пациентам проводился видео-ЭЭГ-мониторинг с оценкой количественного индекса эпилептиформной активности (ИЭА) при старте терапии, а также через 1, 3, 6 и 12 мес соответственно. Эффективность терапии оценивалась по стандартным показателям: медикаментозная ремиссия, «респондеры»  $\geq 50\%$ , недостаточный эффект  $\leq 50\%$ , учащение приступов, удержание на терапии. Нежелательные явления (НЯ) оценивались по шкале «Оценка побочных эффектов при лечении АЭП» (SIDAED). Показано, что инициальная монотерапии ВК при впервые выявленной АЭ у подростков и взрослых эффективна: удержание на монотерапии ВК составило 92.6% ( $n=25$ ) (ремиссия 74.1% ( $n=20$ ) и снижение частоты приступов более чем на 50% – «респондеры» 18.5% ( $n=5$ )) и безопасна (НЯ 7.4%).

**Ключевые слова:** абсансная эпилепсия, вальпроевая кислота, индекс эпилептиформной активности, эффективность, безопасность.

### Abstract:

The present study was aimed to assess the efficacy of valproic acid (VA) as monotherapy in the new-onset absence epilepsy (AE) in adolescents and adults with the assessment of epileptiform activity index. It included 27 patients (48.1% males -13 and 51.9% females - 14) with AE aged  $23.9 \pm 13.0$  (range: 14-71 years) who received VA as monotherapy. All patients had video-EEG monitoring with the assessment of the quantitative index of epileptiform activity (IEA) at the beginning of therapy as well as in 1, 3, 6 and 12 months. Therapy effectiveness was assessed by standard indicators: medicamentous remission; «responders» - decrease in the frequency of seizures by more than 50%; insufficient effect - decrease in the frequency of attacks  $< 50$ . Adverse events (AEs) were assessed by the scale «Side-effects of anti-epileptic drugs» (SIDAED). It has been shown that the initial VC monotherapy with newly diagnosed AE in adolescents and adults is effective: prolonged VC monotherapy - 92.6% ( $n = 25$ ) (74.1% remission ( $n = 20$ ); decrease in seizure frequency of less than 50% «responders» 18.5% ( $n = 5$ ); safety (AE - 7.4%).

**Key words:** absence epilepsy, valproic acid, index of epileptiform activity, efficacy, safety

*Ссылка для цитирования: Кожокару А.Б. Монотерапия вальпроевой кислотой при впервые выявленной абсансной эпилепсии у подростков и взрослых с учетом индекса эпилептиформной активности. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 2: 10-17.*

Примерно 60 миллионов человек в мире страдают эпилепсией, что делает ее одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний в мире. В странах с высоким уровнем доходов населения ежегодно выявляется 50 случаев на 100 000 детей, что составляет примерно 25% всех новых выявляемых случаев эпилепсии [1].

Эпилепсия — заболевание, при котором головной мозг предрасположен к возникновению

эпилептических приступов [2]. По современной классификации Международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE) насчитывается более 40 типов приступов [3]. Субъективные и объективные симптомы эпилепсии могут варьировать от изменения восприятия и элементарных двигательных проявлений до потери сознания, сопровождающейся тонико-клоническими судорогами [3].

В данной статье рассматривается терапия противосудорожными препаратами (ПЭП) при абсансной эпилепсии (АЭ), особой формы идиопатических (наследственных) генерализованных эпилепсий (ИГЭ), характеризующейся относительно краткими (от 3 до 30 с) эпилептическими приступами: *внезапным началом и завершением* (периодами невнимательности и/или прерыванием деятельности) и характерными разрядами пик-волна с частотой 3 Гц на ЭЭГ.

Первые описания приступов абсансов были сделаны Roupart в 1705 г. и Tissot в 1770 г. В 1824 г. Calmeil внедрил термин «абсанс», а в 1838 г. Esquirol впервые использовал термин «petit mal». Penfield и Jasper (1938) рассматривали абсансы в качестве проявления «центральной эпилепсии». Изобретение и внедрение ЭЭГ Hans Berger (1929) позволило проводить дифференциальную диагностику приступов абсансов от так называемых «психомоторных», возникающих при височной эпилепсии. Приступы типичных абсансов в соответствии с классификацией Международной лиги по борьбе с эпилепсией относят к приступам с генерализованным немоторным началом (типичным абсансам) [4].

АЭ составляет 10-17% всех случаев эпилепсии с началом в детском возрасте. Распространенность у детей составляет от 0.4 до 0.7 на 1000 человек, и, за некоторым исключением, заболевание встречается чаще у девочек, чем у мальчиков (11.4% по сравнению с 2.5%) [5]. Данный синдром характеризуется ежедневными частыми, но кратковременными приступами, проявляющимися застыванием, которые обычно впервые возникают в возрасте 4-10 лет у здорового ребенка в остальном [6]. Приступы с генерализованным немоторным началом (типичные абсансы) характеризуются нарушением сознания без выраженных двигательных симптомов, с типичной картиной на ЭЭГ в виде генерализованных билатеральных синхронных симметричных разрядов по типу пик-волна с частотой 4-3-2.5 Гц. Детская АЭ обычно характеризуется благоприятным прогнозом в отношении возможности исчезновения приступов и прекращения терапии ПЭП [7]. В то же время тяжесть синдрома может варьировать, что в значительной степени влияет на клинический исход, так как детская АЭ, вероятно, представляет собой генетически гетерогенное заболевание, однако точный характер наследования и вовлеченные в патогенез гены до конца не изучены [8]. Несмотря на то, что изначально АЭ рассматривалась как доброкачественный синдром, часто во время приступов отмечаются легкие двигательные нарушения, а также когнитивные

нарушения как во время приступа, так и в межприступном периоде [9, 10].

Детскую и юношескую абсансную эпилепсию обычно разделяют по возрасту начала. В первом случае начало приступов относится к периоду младшей школы, а во втором — к подростковому возрасту. Помимо возраста начала, эти два подсиндрома абсансной эпилепсии отличают некоторые биологические особенности. Приступы типичных абсансов при детской АЭ возникают обычно несколько раз в день («пикнолептическое течение»), в то время как при юношеской АЭ приступы возникают не ежедневно («непикнолептическое течение») [11, 12]. При юношеской АЭ эпилептические приступы с генерализованным немоторным началом (типичные абсансы) характеризуются менее выраженным нарушением сознания, но могут дольше длиться и часто возникают в сочетании с эпилептическими приступами с генерализованным началом — моторными (тонико-клоническими) (ГТКП) [11, 12].

На ЭЭГ у пациентов с юношеской АЭ регистрируется большое число эпилептиформных разрядов в межприступном периоде [13], в то время как в момент приступа генерализованная спайк-волновая активность может быть дезорганизована [14, 15].

Концепция дискретных подсиндромов АЭ в течение нескольких десятилетий подвергалась критике, вместо нее предложена теория нейробиологического континуума, лежащего в основе заболевания [12, 16]. Предметом дискуссии в отношении АЭ также является долгосрочный исход: до настоящего времени остается неясным, влияет ли возраст начала приступов или характер течения приступов с генерализованным немоторным началом (типичных абсансов) на исход заболевания во взрослом возрасте.

В качестве препаратов первой линии при АЭ обычно используют три препарата — этосуксимид, вальпроевую кислоту (ВК) и ламотриджин [17-21], однако исследования по оценке эффективности указанных препаратов в российской популяции весьма ограничены [22, 23].

**Цель работы:** оценка эффективности монотерапии ВК при впервые выявленной АЭ у подростков и взрослых с учетом индекса эпилептиформной активности.

#### Материалы и методы

В исследование включено 27 пациентов, из них 13 (48.1%) мужчин и 14 (51.9%) женщин, с АЭ в возрасте от 14 лет до 71 года (средний возраст  $23.9 \pm 13.0$  года).

Критерии включения в исследование: 1) впервые выявленная АЭ; 2) информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование: 1) неподтвержденный диагноз эпилепсии и неэпилептические приступы; 2) отсутствие эпилептических приступов – медикаментозная/спонтанная ремиссия; 3) идиопатические (генетические) возрастзависимые фокальные эпилепсии; 4) тяжелая соматическая патология, декомпенсация хронических заболеваний; 5) онкологические и в том числе нейроонкологические заболевания; 6) беременность и лактация; 7) отказ от участия в исследовании.

У большинства пациентов – 92.6% (n=25) отмечалось 2 типа приступов: эпилептические приступы с генерализованным началом – немоторные (типичные абсансы) и с генерализованным началом – моторные (тонико-клонические - ГТКП), у 3.7% (n=1) пациента были только эпилептические приступы с генерализованным началом – немоторные (типичные абсансы) и еще у 3,7% (n=1) – эпилептические приступы с генерализованным началом – моторные (тонико-клонические).

Практически у половины пациентов исходные приступы были крайне редкие (один в 6 мес) – 22.2% (n=6), редкие (один в 2-3 мес) – 48.1% (n=13), частые (≤3 в месяц) наблюдались в 26.0% (n=7) и очень частые (≥4 в месяц) в 3.7% (n=1) случаев.

У большинства пациентов приступы были одиночные – 85.2% (n=23), реже встречались повторяющиеся (двукратные) – 7.4% (n=2) и эпилептический статус – 7.4% (n=2) (табл. 1).

Диагноз устанавливали, основываясь на своевременном определении заболевания, критери-

ях эпилептического синдрома и типа приступов в соответствии с рекомендациями Международной противоэпилептической лиги (ILAE, 2014) [2].

Обязательным являлось проведение клинико-неврологического обследования всем пациентам. Кроме того, при первичном посещении, а также при возникновении необходимости и в другие визиты проводили общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи.

Динамика патологических ЭЭГ – изменений анализировалась с помощью ИЭА. Проводилась оценка суммарного ИЭА, представляющего сумму ИЭА, полученных в периоды бодрствования до и после сна, во время сна и фрагментарных пробуждений [24].

С целью верификации выявляемых изменений на ЭЭГ руководствовались глоссарием терминов [25-27].

Продолжительность исследования составила 12 мес. За данный период пациенты посещали лечащего врача 5 раз:

- первый визит - установление диагноза и согласие пациента начать лечение ПЭП;
- второй визит - через 1 мес от приема стартовой до насыщающей дозы ПЭП;
- третий визит - через 3 мес от начала терапии ПЭП;
- четвертый визит - через 6 мес от начала терапии;
- пятый визит - через 12 мес от начала терапии.

Если терапия оказывалась недостаточна эффективной или у пациента развивались нежела-

Таблица 1

Клинико-инструментальные характеристики обследованных пациентов

Table 1. Patient characteri

Характеристики	Пол		Всего (n=27)
	Мужчины (n=13)	Женщины (n=14)	
Средний возраст, годы Среднее±SD [min-max]	22.7±10.7 [14-53]	25.0±15.2 [14-71]	23.9±13.0 [14-71]
Возраст дебюта заболевания, годы Среднее±SD [min-max]	19.9±7.3 [14-38]	23.14±15.4 [13-71]	21.6±12.0 [13-71]
<b>Частота приступов</b>			
Крайне редкие (один в 6 мес)	2 (15.4%)	4 (28.6%)	6 (22.2%)
Редкие (один в 2-3 мес)	8 (61.5%)	5 (35.7%)	13 (48.1%)
Частые (≤3 в месяц)	2 (15.4%)	5 (35.7%)	7 (26.0%)
Очень частые (≥4/в месяц)	1 (7.7%)	-	1 (3.7%)
<b>Кратность приступов</b>			
Одиночные	12 (92.3%)	11 (78.6%)	23 (85.2%)
Повторные (двукратные)	1 (7.7%)	1 (7.1%)	2 (7.4%)
Статус	-	2 (14.3%)	2 (7.4%)

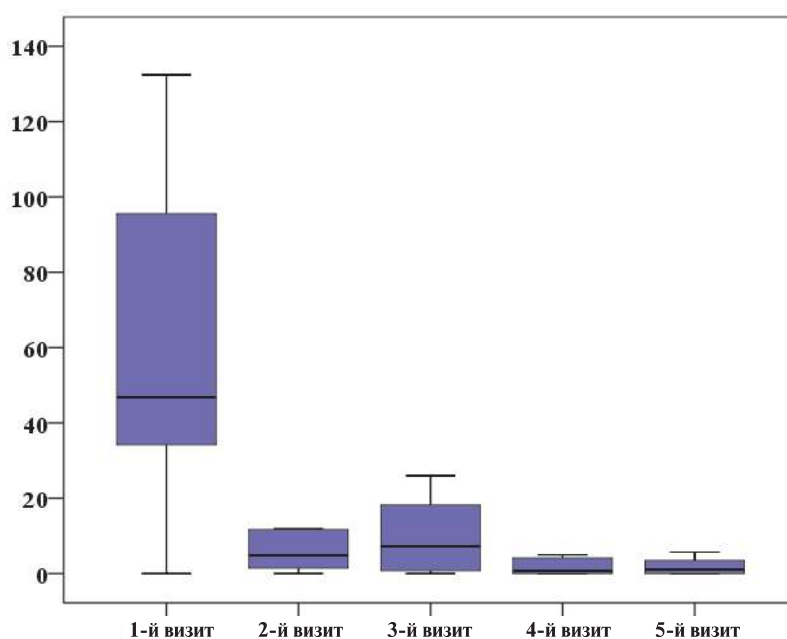


Рис. Динамика суммарного ИЭА у пациентов.

тельные явления (НЯ), то пациентов приглашали на внеочередное посещение.

Оценка эффективности терапии ВК проводилась по следующим показателям: медикаментозная ремиссия; «респондеры» - снижение частоты приступов более чем на 50%; недостаточный эффект – снижение частоты приступов <50%; удержание на терапии - комплексный показатель эффективности/переносимости; появление новых типов приступов и/или учащение приступов – фармакодинамическая аггравация.

При необходимости коррекции схемы терапии ВК на фоне отсутствия контроля над приступами и признаков непереносимости дозу препарата повышали. В случае отсутствия контроля над приступами, когда пациент получал максимально переносимую дозу, ее снижали и добавляли второй ПЭП с дальнейшей оценкой эффективности данной комбинации и последующей возможной отменой ВК. При возникновении непереносимых дозозави-

симых НЯ на начальных этапах подбора дозы проводилась незамедлительная замена ВК [28].

НЯ оценивались по шкале «Оценка побочных эффектов при лечении АЭП» (SIDAED) [29] и подразделялись на переносимые ( $\leq 20$  баллов) и непереносимые ( $> 20$  баллов). При возникновении переносимых НЯ меняли дозу ВК или назначали дополнительные лекарственные препараты, а непереносимых – заменяли ВК на другой препарат.

Для статистической обработки результатов применяли программу STATISTICA 6.0. При статистической обработке данных нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова–Смирнова. Данные представлялись как  $M \pm SD$  ( $M$  - средняя,  $SD$  - стандартное отклонение) при нормальном распределении и как медиана (25 и 75 перцентили) – при ненормальном распределении. Для сравнения двух групп использовался критерий Манна–Уитни, при этом различия считались ста-

Таблица 2

Индекс эпилептиформной активности

Table 2. EAI

Суммарный ИЭА на 1-м визите	Пол		Всего ( $n=27$ )
	мужчины ( $n=13$ )	женщины ( $n=14$ )	
Общий	46.75 [35.7; 91.2]	50.26 [20.1; 96.47]	46,75 [34.2; 95.5]
До сна	6.12 [3.1; 9.38]	4.07 [2.22; 6.67]	5.71 [2.74; 9.04]
Сон	2.51 [1.74; 4.52]	4.44 [2.47; 7.86]	4.0 [1.91; 6.41]
При фрагментарных пробуждениях	24.14 [16.67; 26.67]	27.62 [0; 50.0]	25.0 [11.7; 35.0]
После сна	14.29 [12.5; 35.77]	12.89 [7.46; 39.22]	14.3 [11.2; 37.3]



статистически значимыми при  $p < 0.05$ . С целью определения взаимосвязи суммарного ИЭА с клинической характеристикой заболевания был проведен корреляционный анализ по методам Пирсона и Спирмана ( $\leq 0.2$  — очень слабая корреляция;  $0.2-0.5$  — слабая корреляция;  $0.5-0.7$  — средняя корреляция;  $0.7-0.9$  — высокая корреляция; более  $0.9$  — очень высокая корреляция).

### Результаты и обсуждение

#### Индекс эпилептиформной активности (ИЭА)

При анализе репрезентативной группы на первом визите, при инициальном назначении ВК, выявлены достаточно высокие показатели суммарного ИЭА у пациентов с АЭ, которые представлены в табл. 2.

В дальнейшем, при оценке динамики суммарного ИЭА на фоне лечения выявлено его существенное снижение уже через месяц приема ВК в 6.44 раза — до 7.26 [0.78; 18.2] ( $p < 0.001$ ). К третьему

визиту продолжало наблюдаться снижение ИЭА в 1,5 раза по сравнению со вторым визитом — до 4.85 [1.47; 11.67] ( $p < 0.001$ ). Минимальные значения усредненного ИЭА наблюдались на четвертом и пятом визитах — 1.01 [0; 3.47] и 0.71 [0; 4.13] соответственно (см. рисунок).

Суммарный ИЭА на первом визите коррелировал с возрастом пациентов, возрастом дебюта заболевания и кратностью приступов, т.е. чем старше пациент, чем позже развилось заболевание и чем больше кратность приступов у пациентов с АЭ, тем выше суммарный ИЭА (табл. 3).

#### Эффективность монотерапии ВК за период наблюдения

В табл. 4 представлена динамика частоты приступов на фоне инициальной монотерапии ВК у обследованных пациентов. Важно отметить, что на всем протяжении исследования отсутствовали пациенты с учащением, утяжелением или появлением

Таблица 3

Взаимосвязь ИЭА с клинико-эпидемиологическими характеристиками пациентов с АЭ

Суммарный ИЭА	Возраст пациентов		Возраст дебюта заболевания		Кратность приступов	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Общий	0.523	0.005	0.635	<0.001	0.522	0.005
До сна	0.496	0.008	0.607	0.001	0.564	0.005
Сон	0.649	<0.001	0.751	<0.001	0.581	0.001
При фрагментарных пробуждениях	0.550	0.003	0.666	<0.001	0.560	0.002

Таблица 4

Динамика частоты приступов на фоне монотерапии ВК у пациентов с АЭ

Частота приступов	Через 1 мес терапии	Через 3 мес терапии	Через 6 мес терапии	Через 12 мес терапии
Отсутствие приступов	4 (20.0%)	14 (70.0%)	20 (80.0%)	20 (80.0%)
Снижение частоты приступов на 50% и более - «респондеры»	15 (75.0%)	6 (30.0%)	5 (20.0%)	5 (20.0%)
Снижение частоты до 50% (недостаточный эффект)	1 (5.0%)	-	-	-
Всего ...	20 (100%)	20 (100%)	25 (100%)	25 (100%)

Примечание: меньшее суммарное число пациентов через 1 и 3 мес терапии было связано с тем, что пациенты с очень редкими приступами анализировались, начиная с 6-го месяца лечения.

Таблица 5

Удержание на монотерапии ВК при АЭ

Показатель	Всего (n=27)
Удержание на терапии ВК	25 (92.6%)
Ремиссия	20 (74.1%)
Эффективность > 50% - «респондеры»	5 (18.5%)
Отмена в связи с НЯ или фармакодинамической аггравацией и перевод на монотерапию другими ПЭП	2 (7.4%)
Перевод на дуотерапию	-

ем нового типа приступов на фоне терапии. Через месяц от начала лечения лишь у 20.0% пациентов приступы отсутствовали, тогда как по завершении исследования (через 12 мес) приступов не наблюдалось уже у 80.0% пациентов.

#### Удержание на монотерапии

Удержание на монотерапии ВК составило 92.6% ( $n=25$ ), у 7.4% ( $n=2$ ) пациентов препарат пришлось отменить в связи с развитием непереносимых НЯ (табл. 5)

#### Заключение

ВК — ПЭП широкого спектра действия, характеризующийся несколькими механизмами действия, включая повышение уровня гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в головном мозге, а также блокаду потенциалчувствительных кальциевых каналов и активацию кальций-зависимой калиевой проводимости [30]. В то же время подробный механизм предотвращения приступов с генерализованным началом — моторных (типичных абсансов) на фоне применения ВК неизвестен.

ВК — препарат выбора начальной монотерапии АЭ при возникновении эпилептических приступов с генерализованным началом — моторных (тонико-клонических), так как этосуксимид эффективен только при наличии приступов типичных абсансов [31, 32].

На сегодняшний день рекомендуется избегать назначения препаратов ВК подросткам женского пола и женщинам детородного возраста при идиопатических генерализованных эпилепсиях в связи высоким риском возможного тератогенного влияния на плод. Итальянская противоэпилептическая лига свидетельствует о малом количестве имеющих исследования высокого качества, изучающих эффективность ПЭП при идиопатических генерализованных эпилепсиях [33].

По данным перекрестной фазы исследования АЭ, ВК также является предпочтительным препаратом второй линии при неэффективности начальной терапии этосуксимидом или возникновении явлений непереносимости [34]. В ходе этой фазы 209 участников начального исследования были рандомизированы для получения этосуксимида, ВК или ламотриджина в качестве второго препарата монотерапии после неэффективности первой попытки монотерапии. Результаты были сходными с начальным исследованием: этосуксимид и ВК превосходили ламотриджин по показателю достижения эффективности лечения на этапе от 16 до 20 нед лечения (63 и 65% соответственно по сравнению с 45%,  $p=0.051$ ) и через 12

мес лечения (57 и 49% соответственно по сравнению с 36%,  $p=0.062$ ).

Частота ответа на терапию при АЭ варьирует от 60% до 95% в зависимости от определения обследуемой популяции, длительности периода наблюдения и определения показателей исхода [35, 36]. В ходе клинического исследования АЭ почти у половины пациентов, получавших этосуксимид или ВК, приступы отсутствовали. При неэффективности первого препарата около половины успешно получали этосуксимид или ВК в качестве второго препарата [34]. Таким образом, от двух третей до трех четвертей пациентов с впервые выявленной АЭ демонстрируют ответ на первый или второй назначенный ПЭП. Сходным образом, в ходе популяционного исследования, включавшего 86 пациентов с АЭ, у 75 из которых была диагностирована детская АЭ, а у остальных 11 — юношеская АЭ, в 65% случаев успешное лечение обеспечивал первый назначенный препарат. Среди пациентов, которым в качестве первого препарата была назначена ВК, ответ на лечение достигался у 77%, по сравнению с 55% у пациентов, получавших этосуксимид [35].

В проведенном исследовании удержание на монотерапии ВК составило 92.6% ( $n=25$ ) (в частности: ремиссия 74.1% ( $n=20$ ) и снижение частоты приступов менее 50% — «респондеры» 18.5% ( $n=5$ )), что согласуется с данными других исследований. В исследовании Р.М. Шаймардановой и соавт. (2012) клинико-ЭЭГ-ремиссия на фоне терапии ВК составила 92% в течение 6 мес, 75% в течение 12 мес и 17% в течение 3 лет [23].

В настоящем исследовании непереносимые НЯ отмечались у 7.4% ( $n=2$ ) пациентов, препарат пришлось отменить.

В целом, ВК является препаратом выбора при эпилептических приступах с генерализованным началом: — моторных (тонико-клонические) в рамках ИГЭ в соответствии с рекомендациями AAN, NICE и SIGN [37]. Кроме того, клиническое исследование SANAD-B демонстрирует определенное превосходство ВК по сравнению с ламотриджином и топираматом по эффективности [38]. В то же время по данным Международной лиги по борьбе с эпилепсией, имеются только данные III уровня доказательности, уровень C, как и для ламотриджина и топирамата [39].

**Вывод.** Инициальная монотерапии ВК при впервые выявленной АЭ у подростков и взрослых эффективна: удержание на монотерапии ВК составило 92.6% ( $n=25$ ) (ремиссия 74.1% ( $n=20$ ) и снижение частоты приступов менее 50% «респондеры» 18.5% ( $n=5$ )) и безопасна (НЯ — 7.4%).

## Литература

1. Neubauer B.A. et al. *Epilepsy in childhood and adolescence// Dtsch Arztebl Int.* – 2008. – №105(17). – P.319–328. doi:10.3238/arztebl.2008.0319.
2. Fisher RS et al. *ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy// Epilepsia.* – 2014. – №55(4). – P.475–482. doi:10.1111/epi.12550.
3. Fisher R.S. et al. *Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types// Epilepsia.* – 2017. – №58(4). – P.531–542. doi:10.1111/epi.13671.
4. Brigo F. et al. *A brief history of typical absence seizures – Petit mal revisited// Epilepsy Behav.* – 2018. – №80. – P.346–353. doi:10.1016/j.yebeh.2018.01.007
5. Jallon P et al. *Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies// Epilepsia.* – 2005. – №46(9). – P.10–14. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.00309.x.
6. Buchhalter J. *Treatment of childhood absence epilepsy—an evidence-based answer at last// Epilepsy Curr.* – 2011. – №11(1). – P.12–15. doi:10.5698/1535-7511-11.1.12.
7. Verrotti A. et al. *Neuropsychological impairment in childhood absence epilepsy: Review of the literature// J Neurol Sci.* – 2015. – №359(1–2). – P.59–66. doi:10.1016/j.jns.2015.10.035.
8. Matricardi S. et al. *Current advances in childhood absence epilepsy// Pediatr Neurol.* – 2014. – №50(3). – P.205–212. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.10.009
9. Tenney J.R. et al. *The current state of absence epilepsy: can we have your attention?// Epilepsy Curr.* – 2013. – №13(3). – P.135–140. doi:10.5698/1535-7511-13.3.135.
10. Unterberger I. et al. *Generalized nonmotor (absence) seizures—what do absence, generalized, and nonmotor mean?// Epilepsia.* – 2018. – №59(3). – P.523–529. doi:10.1111/epi.13996.
11. Trinka E et al. *Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy// J Neurol.* – 2004. – №251. – P.1235–1241. doi:10.1007/s00415-004-0521-1
12. Beghi M. et al. *Idiopathic generalized epilepsies of adolescence// Epilepsia.* – 2006. – P.47(Suppl 2). – P.107–110. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00706.x.
13. Seneviratne U. et al. *Can EEG differentiate among syndromes in genetic generalized epilepsy?// J Clin Neurophysiol.* – 2017. – №34. – P.213–221. doi:10.1097/wnp.0000000000000358.
14. Panayiotopoulos C.P. et al. *Differentiation of typical absence seizures in epileptic syndromes. A video EEG study of 224 seizures in 20 patients// Brain.* – 1989. – №112(Pt 4). – P.1039–1056. doi:10.1093/brain/112.4.1039.
15. Sadleir L.G. et al. *EEG features of absence seizures in idiopathic generalized epilepsy: impact of syndrome, age, and state// Epilepsia.* – 2009. – №50. – P.1572–1578. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.02001.x.
16. Guilhoto LM. *Absence epilepsy: continuum of clinical presentation and epigenetics?// Seizure.* – 2017. – №44. – P.53–57. doi:10.1016/j.seizure.2016.11.031
17. Власов П.Н. *Применение вальпроата и карбамазепина в терапии эпилепсии (в помощь практическому врачу)// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2018. – Т. 10. – № 4. – С. 129–138. [Vlasov P.N. Use of valproate and carbamazepine in the therapy of epilepsy (guidelines for the practitioner)// *Neurologija, nejrropsihiatrija, psihosomatika.* – 2018. – V. 10. – № 4. – P. 129–138. In Russian]. doi:10.14412/2074-2711-2018-4-129-138.
18. Власов П.Н. *Алгоритмы применения препаратов вальпроевой кислоты у женщин// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2015. – Т.115. – №4. – С.36–40. [Vlasov P.N. Algorithms of using valproic acid drugs in women// *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* – 2015. – V.115. – №4. – P.36–40 In Russian]. doi:10.17116/jnevro20151154136-40.
19. Карлов В.А. *Депакин: 25 лет в России// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2017. – Т. 117. – № 11. – С. 129–134. [Karlov V.A. Depakine: 25 years in Russia// *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* – 2017. – V. 117. – № 11. – P. 129–134. In Russian] doi:10.17116/jnevro201711711129-134.
20. Brigo F. et al. *Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents// Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – №2(2). – CD003032. doi:10.1002/14651858.CD003032.pub4.
21. Wheless J.W. et al. *Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007// Epileptic Disord.* – 2007. – №9(4). – P.353–412. doi:10.1684/epd.2007.0144
22. Карлов В.А., Гейбатова Л.Г. *Парадоксальная реакция на вальпроаты у пациентки с юношеской абсансной эпилепсией// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2013. – Т. 113. – № 4–2. – С. 66–70 [Karlov V.A.,
23. Geibatova L.G. *A paradoxical reaction on valproates in a female patient with juvenile absence epilepsy// Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* – 2013. – V. 113. – № 4–2. – P. 66–70, In Russian].
24. Шаймарданова Р.М., Гамирова Р.Г., Зайкова Ф.М. *Сравнительная эффективность лечения абсансных форм идиопатической генерализованной эпилепсии// Практическая медицина.* – 2012. – № 7–2 (63). – С. 123. [Shajmardanova R.M., Gamirova R.G., Zajkova F.M. Comparative effectiveness of treatment of absence forms of idiopathic generalized epilepsy// *Prakticheskaja medicina.* – 2012. – № 7–2 (63). – P. 123. In Russian].
25. Карлов В.А. и др. *Динамика эпилептиформной активности, эффективность и переносимость препаратов вальпроевой кислоты при впервые выявленной эпилепсии у подростков и взрослых// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2020. – Т. 120. – № 7. – С. 35–43. [Karlov V.A. et al. Dynamics of epileptiform activity, efficacy and tolerability of valproic acid in adults and adolescents with newly-diagnosed epilepsy// *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* – 2020. – V. 120. – № 7. – P. 35–43. In Russian]. doi:10.17116/jnevro202012007135.
26. Карлов В.А., Айвазян С.О. *Эпилепсия в терминах, визуальных и ЭЭГ паттернах. АНО Учебный центр «Невромед-клиника». 2020 72 с, УСВ-флеш-накопитель 2,27 Гб. [Karlov V.A., Ajvazjan S.O. Epilepsy in terms, visual and EEG patterns. ANO Uchebnyj centr «Nevromed-klinika». 2020 72 s, UCB-flesh-nakopitel' 2,27 Gb. In Russian].*
27. Kane N. et al. *A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017// Clin Neurophysiol Pract.* – 2017. – №2. – P.170–185. doi:10.1016/j.cnp.2017.07.002.
28. Seeck M. et al. *The standardized EEG electrode array of the IFCN// Clin Neurophysiol.* – 2017. – №128(10). – P.2070–2077. doi:10.1016/j.clinph.2017.06.254
29. Карлов В.А. *Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание/ В.А. Карлов. М.: Издательский дом БИНОМ. – 2019. – С.896. [Karlov V.A. Jepilepsija u detej i vzroslyh, zhenshhin i muzhchin. Rukovodstvo dlja vrachej. V.A. Karlov. Moscow: Binom. – 2019. – P. 896. In Russian].*
30. Ujil S.G. et al. *A cross-sectional study of subjective complaints in patients with epilepsy who seem to be well-controlled with anti-epileptic drugs// Seizure.* – 2006. – №15(4). – P.242–248. doi:10.1016/j.seizure.2006.02.009.
31. Johnston D. *Valproic acid: update on its mechanisms of action// Epilepsia.* – 1984. – №25. – P.1–4. doi:10.1111/j.1528-1157.1984.tb05630.x.
32. Власов П.Н. *Эпилепсия у взрослых: гендерные коморбидные расстройства, применение вальпроатов// Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* – 2016. – Т. 8. – № 1. – С. 43–49. [Vlasov P.N. Epilepsy at adults: gender comorbidity disorders, application of valproates. Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija. – 2016. – V. 8. – № 1. – P. 43–49] doi:10.17749/2077-8333.2016.8.1.043-049.
33. Мухин К.Ю. и др. *Безопасность и переносимость антиэпилептических препаратов у женщин с эпилепсией (обзор литературы и собственные данные)// Русский журнал детской невро-*

логии. - 2018. - Т. 13. - № 4. - С. 7-22. [Mukhin K. Yu. et al. Safety and tolerability of antiepileptic drugs in women with epilepsy (literature review and own data)// *Russkij zhurnal detskoj nevrologii*. - 2018. - V. 13. - № 4. - P. 7-22. In Russian]. doi:10.17650/2073-8803-2018-13-4-7-22.

34. Mostacci B. et al. Alternatives to valproate in girls and women of childbearing potential with Idiopathic Generalized Epilepsies: state of the art and guidance for the clinician proposed by the Epilepsy and Gender Commission of the Italian League Against Epilepsy (LICE)// *Seizure*. - 2021. - №85. - P.26-38. doi:10.1016/j.seizure.2020.12.005.

35. Cnaan A et al. Second monotherapy in childhood absence epilepsy// *Neurology*. - 2017. - №88(2). - P.182-190. doi:10.1212/WNL.0000000000003480

36. Wirrell E. et al. Prognostic significance of failure of the initial antiepileptic drug in children with absence epilepsy// *Epilepsia*. - 2001. - №42. - P.760-763.

37. Grosso S. et al. Childhood absence epilepsy: evolution and prognostic factors// *Epilepsia*. - 2005. - №46(11). - P.1796-1801. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.00277.x

38. Coppola G. et al. Anticonvulsant drugs for generalized tonic-clonic epilepsy// *Expert Opin Pharmacother*. - 2017. - №18(9). - P. 925-936. doi:10.1080/14656566.2017.1328499.

39. Marson A.G. et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial// *Lancet*. - 2007. - №369(9566). - P. 1016-1026. doi:10.1016/S0140-6736(07)60461-9.

40. Trinka E. et al. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy// *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. - 2013. - №84(10). - P. 1138-1147. doi:10.1136/jnnp-2011-300376.