

## Вальпарин XR в лечении эпилепсии (обзор литературы и описание клинических случаев)

Н.В. Фрейдкова, О.А. Пылаева, К.Ю. Мухин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;  
Россия, 143396, Москва, Троицк, пос. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Ольга Анатольевна Пылаева [olgapylaeva@yandex.ru](mailto:olgapylaeva@yandex.ru)

Хотя на данный момент в арсенале эпилептологов имеется множество антиэпилептических препаратов (АЭП), а число новых АЭП превышает 10, до настоящего времени позицию «золотого стандарта» в лечении эпилепсии сохраняют препараты 2 групп, созданные в 70-х годах прошлого века, — препараты вальпроевой кислоты и карбамазепин. Эти 2 АЭП называют традиционными или стандартными, а в европейской литературе по эпилептологии — антиконвульсантами первой очереди выбора. Карбамазепин имеет более узкий спектр терапевтического действия и может вызывать аггравацию нескольких типов приступов. Напротив, вальпроаты эффективны при всех формах эпилепсии, как фокальных, так и генерализованных. Противосудорожные свойства вальпроевой кислоты были открыты в 1962 г. Сейчас вальпроаты успешно применяются у пациентов разных возрастных групп, при различных формах эпилепсии и типах приступов как в моно-, так и в политерапии более чем в 100 странах Европы и мира, прочно сохраняя лидирующую позицию. В последние десятилетия в медицинской практике появилось множество генерических препаратов вальпроевой кислоты, отличающихся менее высокой стоимостью. В целом в настоящее время на фармацевтическом мировом рынке присутствуют почти 20 препаратов, имеющих одно общее действующее вещество (вальпроевую кислоту) и широко применяющихся в лечении эпилепсии.

Авторы представляют результаты исследований и описание собственного опыта применения препарата вальпроевой кислоты пролонгированного действия — Вальпарина XR. Результаты исследований и клинический опыт показывают эффективность и хорошую переносимость Вальпарина XR в лечении эпилепсии.

**Ключевые слова:** эпилепсия, эпилептические приступы, генерализованные приступы, фокальные приступы, антиэпилептические препараты, вальпроат, препарат первого выбора, эффективность, переносимость, Вальпарин XR

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-3-37-42

### VALPARIN XR IN THE TREATMENT OF EPILEPSY (A REVIEW OF LITERATURE AND A DESCRIPTION OF CLINICAL CASES)

N.V. Freidkova, O.A. Pylaeva, K.Yu. Mukhin

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 6 Svetlaya St., Puchkovo, Troitsk, Moscow, 143396, Russia

Although epileptologists have a lot of antiepileptic drugs (AEDs) at their disposal now and there are more than 10 novel AEDs; until the present time, two groups of drugs (valproic acid and carbamazepine, which were designed in the 1970s) have remained the gold standard for the treatment of epilepsy. These 2 AEDs are called traditional or standard and the European literature on epileptology describes them as first-choice anticonvulsants. Carbamazepine has a narrower spectrum of therapeutic action and may aggravate a few types of seizures. On the contrary, valproates are effective in all forms of epilepsy, both focal and generalized ones. The anticonvulsant properties of valproic acid were discovered in 1962. Now valproates are successfully used in various age groups of patients with different forms of epilepsy and types of seizures during both mono- and polytherapy in more than 100 countries of Europe and the world, by firmly holding the leading position. A lot of cheaper valproic acid generic drugs have emerged in clinical practice in the past decades. By and large, almost 20 valproates that have one common active ingredient (valproic acid) and are commonly used to treat epilepsy are now available on the global pharmaceutical market.

The authors give the results of trials and describe their own experience with Valparin XR, an extended-release valproic acid drug. The results of the trials and clinical experience show the efficacy and good tolerability of Valparin XR in the treatment of epilepsy.

**Key words:** epilepsy, epileptic seizures, generalized seizures, focal seizures, antiepileptic drugs, valproate, first-choice drug, efficacy, tolerability, Valparin XR

Эпилепсия — одно из наиболее распространенных заболеваний в детском возрасте. Заболеваемость составляет от 41 до 83 случаев на 100 тыс. детского населения с максимумом среди детей первого года жизни (от 100 до 233 случаев на 100 тыс.) [3]. Распространен-

ность эпилепсии в популяции высока и достигает от 5 до 8 случаев на 1 тыс. среди детей до 15 лет, а в отдельных регионах — до 1 % [5–7].

В настоящее время достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении эпилепсии, которая

вышла в разряд курабельных заболеваний, и приблизительно у 65 % пациентов удается достичь ремиссии приступов [19].

Однако представления о целях лечения эпилепсии в последнее десятилетие значительно изменились, расширились и включают оценку показателя качества жизни (охватывающего различные сферы жизни больного: физическое и психическое здоровье, образование, социальное и психологическое функционирование). Правильное определение типа приступов и эпилептического синдрома — необходимое условие для назначения адекватной терапии: выбор антиэпилептического препарата (АЭП) зависит от типа приступа, а продолжительность антиэпилептической терапии определяется главным образом формой эпилепсии (эпилептическим синдромом) [19, 20].

В подходах к лечению эпилепсии также произошли большие изменения. АЭП первого поколения (старые) — барбитураты, фенитоин — применяются ограниченно, при тяжелых резистентных формах эпилепсии и только в качестве дополнительного препарата (не в монотерапии) в связи с неблагоприятными параметрами безопасности и переносимости. За последние 20 лет было создано и введено в практику множество АЭП, отнесенных к категории новых антиконвульсантов (их создание базировалось на принципах не меньшей эффективности и лучшей переносимости по сравнению с традиционными АЭП). Однако ни один из АЭП (включая препараты последнего поколения) нельзя назвать абсолютно безопасным [4, 5]. В то же время новые АЭП обычно отличаются более высокой стоимостью по сравнению со старыми и традиционными АЭП.

И хотя число новых АЭП на данный момент превышает 10, до настоящего времени позицию «золотого стандарта» в лечении эпилепсии сохраняют препараты 2 групп, созданные в 70-х годах прошлого века, — препараты вальпроевой кислоты и карбамазепин [19–21].

Однако карбамазепин имеет более узкий спектр терапевтического действия (широко применяется при фокальных приступах, но не рекомендуется при многих формах идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ), так как может вызывать агрессию абсансов, миоклоний и некоторых других типов приступов). Напротив, вальпроаты эффективны при всех формах эпилепсии, как фокальных, так и генерализованных. Эти 2 АЭП называют традиционными или стандартными, а в европейской литературе по эпилептологии — антиконвульсантами первой очереди выбора.

Противосудорожные свойства вальпроевой кислоты были открыты в 1962 г. На рубеже 60–70-х годов прошлого века разные фармацевтические компании Европы и мира параллельно проводили клинические разработки по созданию лекарственных форм валь-

проатов. Как следствие, сразу несколько препаратов, имеющих в своем составе вальпроевую кислоту в чистом виде, смесь вальпроевой кислоты с ее натриевой солью (вальпроатом натрия) и чистую кальциевую соль вальпроевой кислоты, были внедрены в клиническую практику в разных странах [11, 16].

Вальпроаты успешно применяются для лечения всех форм эпилепсии более чем в 100 странах Европы и мира, прочно сохраняя лидирующую позицию. В 2002 г. Е. Регисса обобщил опыт 35-летнего успешного использования вальпроатов в лечении эпилепсии [21]. Таким образом, уже более 45 лет вальпроевая кислота и ее соли широко применяются в лечении эпилепсии у пациентов любого возраста, включая детей [9, 15] и пожилых людей [17, 20–22], и стойко удерживают позицию препаратов первого выбора. По данным многочисленных исследований, при монотерапии препаратами вальпроевой кислоты стойкую многолетнюю ремиссию удается достигнуть более чем у 50 % пациентов. Этот показатель значительно выше при лечении вальпроатами, чем препаратами других групп, также используемых в виде монотерапии, и составляет в общей группе больных эпилепсией 52 % [21], у больных с генерализованными формами эпилепсии — 59 % и у пациентов с парциальными формами — 44,5 % [12, 14, 18]. Ремиссия на монотерапии вальпроатами при ИГЭ может быть достигнута у 85 %, а при отдельных формах ИГЭ (детской абсансной эпилепсии, эпилепсии с изолированными генерализованными судорожными приступами, юношеской миоклонической эпилепсии) — у 90 % пациентов и более [8]. Высокая эффективность сочетается с хорошей переносимостью вальпроатов. По данным Е. Регисса (2002), побочные эффекты вальпроатов, приводящие к отмене препарата, наблюдались только у 5 % пациентов и у 11 и 22 % пациентов, получавших соответственно карбамазепин и фенobarбитал в виде монотерапии [21]. Вальпроаты практически не оказывают негативного влияния на когнитивные функции и во многих случаях способствуют их улучшению, могут позитивно влиять на поведение и настроение [15, 17]. Препараты вальпроевой кислоты успешно применяются у пациентов разных возрастных групп, при различных формах эпилепсии и типах приступов как в моно-, так и в политерапии. Большое значение имеет существование различных лекарственных форм вальпроатов.

Со времени появления первых из «новых» АЭП постоянно проводятся сравнительные исследования, целью которых является доказательство их не меньшей эффективности по сравнению с традиционными, а также сходных или более благоприятных показателей эффективности. Одним из наиболее масштабных и фундаментальных было сравнительное исследование SANAD (Standard and New Antiepileptic Drugs — Сравнение стандартных и новых АЭП) — открытое, рандоми-

зированной, контролируемое сравнительное исследование, проведенное в Великобритании, целью которого являлось сравнение эффективности и переносимости основных традиционных и новых АЭП (карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина и топирамата) в лечении эпилепсии [13]. Эффективность и переносимость терапии изучалась во всех возрастных группах: от детского до пожилого возраста. Препаратом первого выбора в лечении ИГЭ, по данным авторов исследования, остается вальпроат [13].

В недавно опубликованном исследовании А. Bertsche и соавт. (2014) представлены данные по эффективности инициальной монотерапии у детей и подростков с эпилепсией (в возрасте от 5 месяцев до 16,9 года) в период с 2007 по 2011 г. [10]. В качестве инициальной монотерапии был назначен левитирацетам, вальпроат или окскарбазепин. Авторы регистрировали долю пациентов с «неудачей лечения» в результате неэффективности или непереносимых побочных эффектов инициальной монотерапии. Результаты исследования показали статистически значимые различия по эффективности инициальной монотерапии АЭП. Левитирацетам значительно чаще был неэффективен в инициальной монотерапии, чем вальпроат или окскарбазепин ( $p < 0,05$ ).

В последние десятилетия в медицинской практике появилось множество генерических препаратов вальпроевой кислоты, отличающихся менее высокой стоимостью. В целом в настоящее время на мировом фармацевтическом рынке присутствуют почти 20 вальпроатов, имеющих одно общее действующее вещество (вальпроевую кислоту) и широко применяющихся в лечении эпилепсии. Вальпроаты отличаются формами выпуска, составом действующего вещества (например, вальпроат натрия, вальпроат кальция) и ингредиентов, входящих в оболочку и ядро, биофармацевтическими свойствами, фармакокинетикой, страной-изготовителем и компанией-производителем. В различных клинических ситуациях у разных пациентов может быть предпочтителен выбор определенного препарата. По мнению Американской академии неврологии, окончательное решение по выбору АЭП должно оставаться именно за врачом.

Вальпарин ХР («Торрент Фармасьютикалс Лтд») — препарат из группы вальпроатов. Широко применяется в последние годы, его эффективность и безопасность продемонстрированы в целом ряде исследований. Вальпарин ХР — форма препарата с замедленным высвобождением (пролонгированного действия), которая может применяться 2 раза в день и создает равномерную концентрацию препарата в крови в течение суток без резких спадов и подъемов (что снижает вероятность зависимых от дозы побочных эффектов и улучшает переносимость лечения).

Снижение частоты приема препарата в сутки удобно для пациентов и повышает удовлетворенность лечением, приверженность терапии и комплаентность. Препарат выпускается в таблетках пролонгированного действия, содержащих по 300 и 500 мг вальпроевой кислоты. Препарат производится по стандартам GMP (Good Manufactured Practice) и входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, что имеет огромное практическое значение, так как пациенты могут получать препарат бесплатно.

Проводились исследования, доказавшие эффективность и безопасность Вальпарина ХР у пациентов с эпилепсией. С.А. Громов и Л.В. Липатова (Санкт-Петербург) в 2009 г. обобщили опыт применения Вальпарина ХР в Санкт-Петербургском научно-исследовательском психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева. Целью исследования была оценка терапевтической эквивалентности таблеток пролонгированного действия Вальпарин ХР 500 оригинальному препарату вальпроевой кислоты (ОПВК) при лечении различных форм эпилепсии. В исследовании участвовали 25 пациентов (16 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 18 до 46 лет с различными формами эпилепсии и различной частотой приступов (от ежедневных до 2–3 приступов в месяц), в том числе 11 пациентов с первично-генерализованными приступами, 14 — с фокальными приступами. У 13 больных, получавших ОПВК (5 — в монотерапии, 8 — в политерапии), ОПВК был заменен на Вальпарин ХР в той же дозе и комбинации. У 12 пациентов, получавших другие АЭП, Вальпарин ХР был назначен в добавочной терапии. Доза Вальпарина ХР составила 500–2000 мг/сут. Отмечены хорошая переносимость и высокая терапевтическая активность Вальпарина ХР. Доля респондеров (пациентов с высоким терапевтическим эффектом — ремиссией или снижением частоты приступов не менее чем на 50 %) была очень высокой (96 %). Больные, получавшие ОПВК в монотерапии, при переводе на Вальпарин ХР в эквивалентных дозах не отметили различий как в переносимости, так и в эффективности препарата (при необходимости доза увеличивалась до получения наибольшего терапевтического эффекта при условии отсутствия побочных действий). Вальпарин ХР был наиболее эффективен при генерализованных приступах: миоклонических, судорожных приступах и абсансах (редукция количества приступов составила 81–100 %). Препарат был также высокоэффективен в отношении парциальных и вторично-генерализованных приступов, их частота уменьшилась на 63–67 %. Показатели Шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI) у пациентов, получавших Вальпарин ХР, составили  $1,72 \pm 0,41$ , т.е. находились в диапазоне между «зна-



чительно выраженным улучшением» и «значительным улучшением», а показатели тяжести эпилептических приступов до лечения Вальпарином ХР и после составили  $19,3 \pm 3,76$  и  $6,42 \pm 1,84$  соответственно, что свидетельствует об уменьшении числа тяжелых приступов.

В целом терапевтическая эффективность Вальпарины ХР была идентична пролонгированной форме ОПВК при монотерапии, несколько уступала ему при политерапии и была выше, чем при лечении другими АЭП. Авторы сделали выводы о том, что Вальпарин ХР — высокоэффективный АЭП с хорошей индивидуальной переносимостью, не уступающий ОПВК. Может применяться в режиме моно- и политерапии при различных типах эпилептических приступов и формах эпилепсии, являясь препаратом первого ряда выбора при первично-генерализованных приступах. Существенное преимущество Вальпарины ХР — доступная цена по сравнению с ОПВК [2].

И. Ю. Артемова и соавт. (2013) представили результаты изучения взаимозаменяемости вальпроатов при переводе пациентов с конвулкса ретард или оригинального АЭП депакина хроно на Вальпарин ХР («Торрент Фармасьютикалс Лтд», Индия) [1]. В исследовании участвовали 30 пациентов с фокальными формами эпилепсии: 17 мужчин и 13 женщин в возрасте от 23 до 62 лет с различной этиологией и длительностью заболевания. В исследование были включены больные, уже принимавшие конвулекс ретард или депакин хроно с различной степенью эффективности (уровень контроля над приступами от 25 %), а также пациенты с медикаментозной ремиссией. Наблюдение состояло из 3 визитов, на каждом из которых проводили клиническую оценку эффективности терапии и регистрировали возможные побочные эффекты. Продолжительность периода наблюдения составила 2 мес.

Полное отсутствие приступов было отмечено у 9 пациентов, что на 1 пациента меньше по сравнению с началом наблюдения. Урежение приступов на 75 % наблюдалось у 12 человек, что соответствует числу пациентов с данным уровнем контроля над приступами до введения Вальпарины ХР. У 3 из 4 пациентов с урежением приступов на 50 % до начала исследования количество приступов осталось прежним. У 3 из 4 человек с 25 % контролем над приступами до начала терапии Вальпарином ХР частота приступов не изменилась.

Таким образом, замена на Вальпарин ХР у 2 больных вызвала учащение приступов, у 1 пациента потребовалась отмена препарата ввиду нежелательных явлений. Сравнение средних эффективных доз вальпроевой кислоты до и после перевода на Вальпарин ХР показывает незначительное увеличение дозы в группах с 75 % контролем над приступами, тогда

как у пациентов всех остальных групп средняя эффективная доза осталась прежней.

В целом была отмечена удовлетворительная переносимость Вальпарины ХР (только у 2 пациентов отмечены побочные эффекты: у 1 — кожная сыпь, у 1 — тремор и тошнота).

На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что перевод пациентов с предшествующей терапии на Вальпарин ХР в целом сопровождался стабильным уровнем контроля над приступами.

В нашей практике за многие годы Вальпарин ХР хорошо зарекомендовал себя в связи с высокой эффективностью, хорошей переносимостью в сочетании с приемлемой ценой. В качестве иллюстрации приводим описание 2 клинических наблюдений успешного применения Вальпарины ХР в лечении эпилепсии.

**Пациент А. К., 10 лет, находился под наблюдением в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (ИДНЭ) с марта 2014 г. с диагнозом: доброкачественная фокальная эпилепсия детского возраста (роландическая эпилепсия). С апреля 2014 г. до настоящего времени сохраняется клиническая ремиссия приступов.**

**Дебют заболевания отмечен в 8 лет, когда появились приступы в предутренние часы с частотой до 1 раза в месяц в виде подергивания левого угла рта, слюнотечения, нарушения речи длительностью до 1 мин. Родителям об этом не говорил. Через полгода присоединились вторично-генерализованные тонико-клонические приступы, также возникающие в предутренние часы, длительностью около 2–3 мин, начинавшиеся с подергивания угла рта, частотой до 1 раза в неделю. Периодически после приступа развивался левосторонний паралич Тодда, длительностью до 10–15 мин.**

**Акушерский анамнез: стремительные роды. Психомоторное развитие по возрасту. Учится хорошо. Поведение без особенностей. Головных болей нет. В неврологическом статусе очаговой симптоматики не выявлено.**

**Магнитно-резонансная томография (МРТ): структурных изменений не обнаружено.**

**Ночной видеозлектроэнцефалографический мониторинг (НВЭМ): основная активность в пределах возрастной нормы. В состоянии бодрствования регистрируется эпилептиформная активность в правой центрально-височной области в виде спайков, острых волн, комплексов пик—волна, острая—медленная волна, амплитудой в среднем 100 мкВ. По морфологии данные эпилептиформные изменения соответствуют так называемым доброкачественным эпилептиформным паттернам детства (ДЭПД). Во сне регистрируется эпилептиформная активность в правой центрально-височной области в виде спайков, острых волн, комплексов пик—волна, острая—медленная волна, амплитудой в среднем 100–120 мкВ. В ходе сна отмечается умеренное нарастание индекса региональной эпилептиформной активности по сравнению с бодрствованием. По морфологии данные**

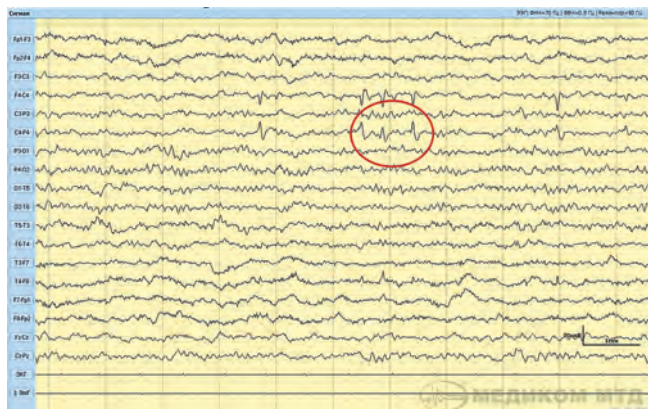


Рис. 1. Пациент А.К., 10 лет. Диагноз: роландическая эпилепсия. Фрагмент ЭЭГ бодрствования

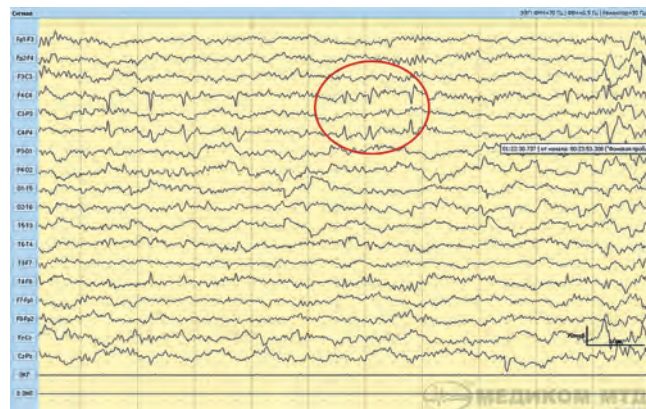


Рис. 2. Пациент А.К., 10 лет. Диагноз: роландическая эпилепсия. Фрагмент ЭЭГ сна

эпилептиформные изменения соответствуют так называемым ДЭПД (рис. 1, 2).

Лечение. Начата терапия Вальпарином XR 300 мг утром и 450 мг на ночь (30 мг/кг/сут). На этом фоне в течение месяца приступы прекратились. С апреля 2014 г. приступов нет.

НВЭМ в декабре 2014 г.: регресс эпилептиформной активности в бодрствовании. Во сне низкий индекс представленности эпилептиформной активности (ДЭПД).

Продолжает принимать Вальпарин XR в дозе 750 мг/сут. Терапию переносит хорошо.

**Пациентка П.К., 2008 г.р.,** наблюдается в ИДНЭ с сентября 2014 г. с диагнозом: детская абсансная эпилепсия, ремиссия с октября 2014 г.

Обратилась в ИДНЭ в сентябре 2014 г. с жалобами на приступы замирания длительностью до 15 с, после чего продолжает действие, сама приступ не фиксирует. Дебют приступов зафиксирован в мае 2014 г., с частотой до 5–10 раз в день.

Акушерский анамнез неотягощен. Психомоторное развитие по возрасту. Поведение без особенностей. Посещает детский сад.

В неврологическом статусе очаговой патологии нет. При гипервентиляции на 1-й минуте отмечался приступ по типу простого абсанса длительностью около 15 с.

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) в мае 2014 г.: основной ритм дезорганизован. При гипервентиляции 2 раза отмечались билатерально-синхронные пик-волновые разряды частотой около 3 Гц, длительностью около 15 с.

МРТ патологии не выявила.

В поликлинике по месту жительства начата терапия этосуксимидом до 750 мг/сут. Однако приступы продолжались.

На ЭЭГ при гипервентиляции сохранялась эпилептиформная активность, фиксировались приступы по типу простых абсансов.

В августе 2014 г. начата отмена этосуксимида и перевод на Вальпарин XR 600 мг/сут. Приступы стали реже. После консультации в ИДНЭ доза Вальпарина XR увеличена до 500 мг утром и 250 мг на ночь (750 мг/сут, 29 мг/кг/сут).

На этом фоне в течение месяца приступы прекратились.

ЭЭГ в апреле 2015 г.: регресс эпилептиформной активности.

Продолжает принимать Вальпарин XR, терапию переносит хорошо.

Таким образом, результаты исследований и клинический опыт показывают эффективность и хорошую переносимость Вальпарина XR в лечении эпилепсии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Артемова И.Ю., Бадалян О.Л., Богомазова М.А. и др. Опыт применения генерического вальпроата у взрослых пациентов с фокальными формами эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2013;5(1):6–10. [Artyomova I.Yu., Badalyan O.L., Bogomazova M.A. et al. Experience of application of generic valproate in adult patients with focal forms of epilepsy. Epilepsiya

i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal States 2013;5(1):6–10. (In Russ.)].  
2. Громов С.А., Липатова Л.В. Опыт применения дженерика Вальпарин XR при лечении эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007;107(10):44–6. [Gromov S.A., Lipatova L.V. Experience of application of generic Valparin XR for treatment of epilepsy. Zhurnal neurologii

i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2007;107(10):44–6. (In Russ.)].  
3. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. М.: МИА, 2007. С. 31–55. [Guzeva V.I. Epilepsy and non-epileptic paroxysmal states of children. Moscow: MIA, 2007. Pp. 31–55. (In Russ.)].

4. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. 720 с. [Karlov V.A. Epilepsy of children and adult males and females. Moscow: Meditsina, 2010. 720 p. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. 3-е изд. М.: ООО «Системные решения», 2014. С. 353–64. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. diagnostics and therapy. 3<sup>rd</sup> ed. Moscow: Systemnye Resheniya LLC, 2014. Pp. 353–64. (In Russ.)].
6. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. 320 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Idiopathic forms of epilepsy: systematics, diagnostics, therapy. Moscow: Art-Business-Center, 2000. 320 p. (In Russ.)].
7. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Рыкова Е.А. Побочные эффекты антиконвульсантов при лечении идиопатической генерализованной эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1997;7:25–31. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Rykova E.A. Side effects of anticonvulsants in treatment of idiopathic generalized epilepsy. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 1997;7:25–31. (In Russ.)].
8. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Благодосклонова Н.К., Алиханов А.А. Эпилептология детского возраста. М.: Медицина, 2000. С. 547–618. [Petrukhin A.S., Mukhin K.Yu., Blagosklonova N.K., Alikhanov A.A. Pediatric epileptology. Moscow: Meditsina, 2000. Pp. 547–618. (In Russ.)].
9. Arzimanoglou A. Treatment options in pediatric epilepsy syndromes. *Epileptic Disord* 2002;4(3):217–25.
10. Bertsche A., Neininger M.P., Dahse A.J. 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;173(1): 87–92.
11. Burton B.S. On the propyl derivatives and decomposition products of ethylacetoacetate. *Am Chem J* 1882;3:385–95.
12. Callaghan N., Kenny R.A., O'Neill B. et al. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48(7):639–44.
13. Chadwick D., Marson T. Choosing a first drug treatment for epilepsy after SANAD: randomized controlled trials, systematic reviews, guidelines and treating patients. *Epilepsia* 2007;48(7):1259–63.
14. de Silva M., MacArdle B., McGowan M. et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet* 1996;347(9003):709–13.
15. Guerrini R. Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy. *Paediatr Drugs* 2006;8(2):113–29.
16. Meunier H., Carraz G., Meunier Y. et al. Pharmacodynamic proprieties of N-dipropylacetic acid. *Therapie* 1963;18: 435–8.
17. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30(7):555–67.
18. Nicolson A., Appleton R.E., Chadwick D.W., Smith D.F. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(1):75–9.
19. Panayiotopoulos C.P. A Clinical Guide to epileptic syndromes and their treatment. Springer, 2007. Pp. 155–84.
20. Panayiotopoulos C.P. A Clinical Guide to epileptic syndromes and their treatment. Springer, 2010. 654 p.
21. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002;16(10):695–714.
22. Stephen L.J. Drug treatment of epilepsy in elderly people: focus on valproic acid. *Drugs Aging* 2003;20(2):141–52.