

Резолюция заседания Экспертного совета Российской Противоэпилептической Лиги (7 сентября 2023 года)

В.А. КАРЛОВ, К.Ю. МУХИН, Н.В. ГУЛЯЕВА, А.И. ФЕДИН, С.Г. БУРД,
Е.А. МОРОЗОВА, Э.И. БОГДАНОВ, Д.В. ДМИТРЕНКО, В.А. МИХАЙЛОВ,
М.Я. КИССИН, А.В. ЛЕБЕДЕВА, И.А. ЖИДКОВА, В.И. ГУЗЕВА, П.Н. ВЛАСОВ,
О.В. АГРАНОВИЧ, Е.Д. БЕЛОУСОВА, И.Г. РУДАКОВА, Н.Н. МАСЛОВА,
Р.В. МАГЖАНОВ

РЕЗЮМЕ 7 сентября 2023 года состоялось заседание Экспертного совета Российской Противоэпилептической Лиги под руководством президента Лиги, члена-корреспондента РАН профессора В.А. Карлова по современным подходам к подбору лекарственной терапии эпилепсии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, мембраностабилизаторы, противоэпилептические препараты, фенозановая кислота

» **Для цитирования:** Карлов В.А., Мухин К.Ю., Гуляева Н.В., Федин А.И., Бурд С.Г., Морозова Е.А., Богданов Э.И., Дмитренко Д.В., Михайлов В.А., Киссин М.Я., Лебедева А.В., Жидкова И.А., Гузева В.И., Власов П.Н., Агранович О.В., Белоусова Е.Д., Рудакова И.Г., Маслова Н.Н., Магжанов Р.В. Резолюция заседания Экспертного совета Российской Противоэпилептической Лиги (7.09.2023). Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. 2024; 2(1): 07–15. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.001>

Эпилепсия – одно из самых распространенных неврологических заболеваний, сопровождающееся высоким риском инвалидизации, снижением качества жизни и социальной адаптации [1]. Отсутствие контроля над эпилептическими приступами связано с возможными осложнениями и негативными последствиями для пациента. Серьезными проблемами во всех возрастных группах являются вопросы подбора противоэпилептических препаратов и контроля приступов. В их числе – правильный выбор лекарственной формы и дозировки препарата, приверженность пациентов к лечению [1].

В большинстве случаев, при правильном подборе медикаментозной терапии, эпилепсия является контролируемым заболеванием, поэтому одна из основных целей лечения эпилепсии – это достижение ремиссии [1]. Как известно, фармакорезистентность определяется разными авторами примерно в 30%, однако, по современным оценкам, у 60–80% взрослых пациентов в России приступы сохраняются на фоне назначаемой терапии [2]. По мнению ряда ведущих эпилептологов, наиболее частой причиной недостаточного контроля над приступами являются этиология заболевания, а также неэффективность и плохая переносимость назначенной терапии, низкая комплаентность [2].

В последние годы особое внимание уделяют роли окислительного стресса в патогенезе эпилепсии, особенно при структурных формах и фармакорезистентном течении [3]. Все большее число исследований направлено на изучение возможной связи окислительного стресса, приводящего к нарушению физиологической сигнальной роли Ca^{2+} , с повышенной продукцией свободных радикалов, митохондриальной дисфункцией, повреждением клеток и, как следствие, развитием эпилепсии, эпилептических приступов. Анализ процессов, происходящих при эпилепсии на молекулярном и субмолекулярном уровне, показывает, что клеточная мембрана, являющаяся биологическим конденсатором, повреждена. И такая картина характерна не только для

Resolution of the meeting of the Expert Council of the Russian Antiepileptic League (September 7, 2023)

VA KARLOV, AI FEDIN,
NV GULYAEVA, KYU MUKHIN,
SG BURD, EA MOROZOVA,
EI BOGDANOV, DV DMITRENKO,
VA MIKHAILOV, MYA KISSIN,
AV LEBEDEVA, IA ZHIDKOVA,
VI GUZEVA, PN VLASOV,
OV AGRANOVICH,
ED BELOUSOVA,
IG RUDAKOVA, NN MASLOVA,
RV MAGZHANOV

Abstract. On September 7, 2023, a meeting of the Expert Council of the Russian Antiepileptic League was held under the leadership of the President of the League, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, professor V.A. Karlov on modern approaches to the selection of drug therapy for epilepsy.

Keywords: epilepsy, cell membrane stabilization, epilepsy therapy, phenosanoic acid

» **For citation:** Karlov VA, Fedin AI, Gulyaeva NV, Mukhin KYu, Burd SG, Morozova EA, Bogdanov EI, Dmitrenko DV, Mikhailov VA, Kissin MYa, Lebedeva AV, Zhidkova IA, Guzeva VI, Vlasov PN, Agranovich OV, Belousova ED, Rudakova IG, Maslova NN, Magzhanov RV. Resolution of the meeting of the Expert Council of the Russian Antiepileptic League (September 7, 2023). Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of V.A. Karlov. 2024; 2(1): 07–15. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.001>

эпилепсии, но и для ряда других пароксизмальных и нейродегенеративных заболеваний.

Свое выступление профессор **Н.В. Гуляева** посвятила стабилизации мембран как подходу к лечению эпилепсии. Стабильность мембран определяется состоянием липидного бислоя, в первую очередь соотношением холестерина и фосфолипидов и окисляемостью мембранных фосфолипидов. От этого зависит функционирование мембранных рецепторов и каналов, на которые направлено действие, в частности ряда противоэпилептических препаратов (ПЭП).

При многих патологических состояниях, в том числе и при эпилепсии, активируется перекисное окисление липидов (ПОЛ), «выгорают» легко окисляемые фосфолипиды, повышается доля холестерина, мембрана становится более «жесткой», что нарушает функционирование мембранных белков, в т.ч. рецепторов и ионных каналов. Эпилептиформная активность связана с дисфункцией ионных каналов мембран нейронов и глии, в том числе в результате изменения их липидного микроокружения в мембране, что приводит к избыточному возбуждению и дестабилизации мембран.

Избыточное возбуждение в ЦНС ассоциировано с развитием эпилептиформной активности, которая сопровождается активацией свободно-радикального окисления и изменением липидного состава мембран. Тем самым создается порочный круг, в котором изменение свойств мембраны опосредует появление эпилептиформной активности, которая, в свою очередь, усиливает изменение свойств мембраны.

Антиоксиданты разрывают этот порочный круг на уровне перекисного окисления: стабилизируют мембрану и восстанавливают соотношение холестерина и фосфолипидов, повышая долю легкоокисляемых фосфолипидов и тем самым обеспечивая оптимальные функциональные свойства мембран и мембранных белков.

Антиоксиданты, в том числе и фенозановая кислота, по определению, являются мембраностабилизаторами и в связи с этим сами по себе могут обладать противосудорожной и, возможно, даже антиэпилептогенной активностью. Для фенозановой кислоты доказано, что это препарат, который способен встраиваться в липидный бислой мембраны и предотвращать окисление фосфолипидов. В серии доклинических экспериментов фенозановая кислота продемонстрировала собственную противосудорожную активность и способность к потенцированию фармакодинамического действия известных ПЭП, что позволяет снижать их дозы, тем самым минимизируя риски развития нежелательных реакций. Также установлено антистрессорное действие фенозановой кислоты, которая снижает уровень кортикостерона в головном мозге, что может лежать в основе ее адаптогенного действия и потенциальных механизмов благоприятного влияния на коморбидную эпилепсию нейропсихиатрическую патологию, в том числе и депрессивные расстройства.

Доклад профессора **А.И. Федина** был посвящен роли антиоксидантов в лечении эпилепсии. Окислительный стресс – один из самых распространенных синдромов при многих заболеваниях, в патогенезе которых имеют место гипоксия и ишемия, происходит накопление сво-

бодных радикалов, приводящее к прогрессивному нарастанию митохондриальной дисфункции и, собственно, окислительного стресса.

Роль окислительного стресса в эпилептогенезе доказана в различных моделях эпилепсии, продемонстрировавших активацию свободно-радикальных процессов при приступах, снижение уровня антиоксидантов (супероксиддисмутазы и глутатиопероксидазы) в головном мозге, особенно в гиппокампе и лобной коре, а также увеличение ПОЛ. Перепроизводство митохондриальных супероксидных радикалов при повторяющихся судорогах вызывает эксайтотоксичность, нейровоспаление и окислительный стресс. Установлено, что у взрослых больных с различными формами эпилепсии, а также детей (особенно с генерализованными судорожными приступами) увеличение уровня продуктов ПОЛ коррелирует с когнитивными нарушениями, выраженными изменениями личности и высокой частотой приступов.

В связи с вышесказанным представляется обоснованным и перспективным применение у больных с эпилепсией, в том числе с когнитивными нарушениями, антиоксидантов и ПЭП с антиоксидантным действием (например, фенозановой кислоты, подтвердившей свою эффективность в исследовании в качестве дополнительной терапии у 120 пациентов с фокальной эпилепсией).

Профессор **С.Г. Бурд** подчеркнул роль препаратов, обладающих мембраностабилизирующим действием, в лечении эпилепсии. Приведенный в выступлении анализ данных многочисленных исследований показал, что стабилизация мембраны повышает эффективность препаратов, взаимодействующих с мембраной, в том числе и за счет улучшения чувствительности к ним. В частности, повышается эффективность противоэпилептических препаратов, что обосновывает возможность эффективного применения мембраностабилизаторов с антиоксидантным действием в лечении эпилепсии.

Профессор **Э.И. Богданов** в своем сообщении по острому симптоматическим приступам отметил, что, по его мнению, роль мембраностабилизаторов в терапии таких приступов, несомненно, интересный вопрос и это проблема настоящего и будущего.

Профессор **Д.В. Дмитренко** осветила в своем докладе терапевтические стратегии при эпилепсии, в том числе, основанные на фармакогенетике мембраностабилизаторов.

Эпилепсия является междисциплинарным заболеванием, которое, помимо эпилептических приступов и их осложнений, ассоциировано с существованием ряда не менее значимых проблем, таких как когнитивные нарушения, астения, тревожно-депрессивные расстройства, которые зачастую оказываются более значимыми для пациентов, чем основное заболевание, во многом определяющими качество их жизни. Нейропсихиатрические расстройства встречаются у 30–50% пациентов с эпилепсией [4], в их структуре ведущее место занимают дефект когнитивного функционирования (снижение памяти и концентрации внимания, замедление мыслительных процессов) и астенические расстройства (симптомы общей гиперестезии, повышенная возбудимость, быстрая истощаемость, нарушения сна, головные боли). Данные о распространенности когнитивных нарушений

среди больных эпилепсией значительно варьируют. По результатам некоторых исследований, их распространенность в отдельных группах пациентов с длительно текущей эпилепсией может достигать 70–80% [5]. Примерно в половине случаев у больных эпилепсией наблюдаются астенические состояния [6, 7].

По своему происхождению данные нарушения являются полиэтиологическими феноменами, обусловленными, в том числе вкладом окислительного стресса в формирование нейромедиаторных расстройств, лежащих как в основе пароксизмальных нарушений, так и нарушений психических функций (астенических, когнитивных и тревожно-эмоциональных).

В докладе профессора **В.А. Михайлова** обсуждалась проблема коморбидных психических расстройств у больных эпилепсией пожилого возраста. Эпилепсия у этой категории больных значительно ухудшает качество жизни и социальное функционирование, в том числе за счет выраженности проявлений тревожных, аффективных и когнитивных нарушений в ядре патогенеза эпилепсии пожилого возраста, которые занимают значимое место и требуют дополнительных терапевтических и реабилитационных мероприятий.

С точки зрения профессора В.А. Михайлова, при эпилепсии у лиц пожилого возраста целесообразно применять мембраностабилизаторы, в частности фенозановую кислоту, учитывая особенности этиологии заболевания, которая в значительной степени связана с последствиями сосудистых и других структурных повреждений, приводящих к развитию окислительного стресса.

Негативное влияние коморбидных нарушений на качество жизни наиболее выражено у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, для которых характерны сохранение эпилептических приступов и развитие сопутствующей неврологической и психиатрической патологии на фоне высокой лекарственной нагрузки [8].

ПЭП разных поколений могут ослаблять способность эндогенной антиоксидантной системы предотвращать развитие окислительного стресса. Поэтому длительный прием ПЭП, особенно старого поколения, может приводить к кислородзависимому повреждению нейронов, и как следствие усилению эпилептической активности, снижению эффективности или развитию функциональной толерантности к проводимой противоэпилептической терапии. Кроме того, в результате окислительного повреждения нейронов усугубляется негативное влияние на такие функции высшей нервной деятельности как память, внимание, скорость мыслительных процессов, а также усиливается выраженность эмоционально-поведенческих и астенических нарушений [9].

Таким образом, очевидная роль окислительного стресса в патогенезе фармакорезистентности обосновывает необходимость включения в комплексную терапию эпилепсии препаратов, способствующих восстановлению нормального функционирования мембран и нейрональной пластичности, повышающих жизнеспособность нейронов и регулирующих их метаболическую активность. Это в полной мере поддерживает современную концепцию «терапии липидных мембран» [10, 11], одним из направлений которой является модификация мембранной структуры при посредстве антиоксидантов [12–14].

Одним из препаратов, обладающих мембраностабилизирующими свойствами, является зарегистрированный в России в 2019 году препарат Дибуфелон®. Действующее вещество препарата – фенозановая кислота, проникая через гематоэнцефалический барьер, помимо мембраностабилизирующего, оказывает антиоксидантное, противоэпилептическое и нейропротективное действия, которые опосредуют положительное влияние на когнитивные функции и эмоциональную сферу [15–17].

Механизм действия фенозановой кислоты обусловлен не только антиоксидантным и мембраномодулирующим эффектами, но также влиянием на активность мембраносвязанных ферментов, в том числе принимающих участие в генерации эпилептических приступов. В частности, фенозановая кислота активирует протеинкиназу C [18] и снижает активность аденилатциклазы (АЦ) клеток головного мозга [19]. Среди 9 подтипов фермента АЦ, два – АЦ₁ и АЦ₈ предположительно принимают участие в эпилептогенезе, они экспрессируются в гиппокампе и регулируются физиологическими концентрациями Ca²⁺, зависящими от уровня кальмодулина. Доказано влияние АЦ₈ через синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) на активацию протеинкиназы А, регулирующей активность NMDA-, АМРА-рецепторов и синаптическую передачу. Фенозановая кислота снижает в 2,5 раза уровень АЦ, что опосредованно может оказывать влияние на порог пароксизмальной активности. Роль протеинкиназы C в развитии эпилепсии не до конца изучена. Однако известно, что активация фермента протеинкиназы C способствует снижению натриевого тока и инактивации Na⁺ каналов, тем самым снижению возбудимости нейронов [20].

В 2021 году был проведен ряд экспериментальных исследований на модели МЭШ (максимального электрошока, который вызывает развитие генерализованных тонико-клонических судорожных приступов у экспериментальных животных), целью которых было изучение свойств фенозановой кислоты: ее противосудорожных эффектов; фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия с вальпроевой кислотой и карбамазепином, нейрорхимического компонента действия (влияние на уровень нейромедиаторных аминокислот). В экспериментах было продемонстрировано ослабление тяжести судорожных проявлений и устранение тонической экстензии конечностей под воздействием фенозановой кислоты. В результате установлено, что фенозановая кислота усиливает противосудорожное действие вальпроевой кислоты и карбамазепина без значимого влияния на их фармакокинетические параметры [16, 21].

При этом наиболее выраженное потенцирующее действие проявилось в отношении эффектов карбамазепина, при применении которого совместно с фенозановой кислотой отмечалась полная защита от развития генерализованных тонических и клонических судорог. В качестве особенности нейрорхимического действия фенозановой кислоты отмечена ее способность повышать сниженные при МЭШ-индуцированных судорогах уровни тормозных аминокислот таурина и глицина в гипоталамусе и гиппокампе [16].

Клиническая эффективность и безопасность применения фенозановой кислоты в суточной дозе 800 мг



в комбинации с другими ПЭП у пациентов с фокальной эпилепсией доказана в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [22]. В исследование были включены 120 больных в возрасте старше 18 лет с фокальными эпилептическими приступами, в течение 2 лет не поддающимися контролю при постоянном приеме адекватных доз двух и более ПЭП. Все участники исследования продолжали ранее назначенную индивидуальную терапию ПЭП в неизменных дозах, к которой в основной группе была добавлена фенозановая кислота, в группе сравнения – плацебо.

В процессе исследования изучали динамику частоты фокальных и билатеральных тонико-клонических приступов. Также при помощи различных шкал и опросников проводилась оценка динамики состояния больных при включении фенозановой кислоты в комбинированную противозепилептическую терапию.

Доля респондеров (снижение частоты эпилептических приступов на 50% и более) составила 40,8% в основной группе и 16,2% в группе сравнения ($p < 0,05$).

При применении препарата Дибуфелон® в качестве дополнения к другим ПЭП наблюдалось статистически значимое позитивное отличие основной группы от группы сравнения и по ряду вторичных параметров: снижение частоты билатеральных тонико-клонических приступов в среднем на 75% по сравнению с исходным уровнем (медиана количества билатеральных тонико-клонических приступов в основной группе оказалась в 2 раза ниже, чем в группе сравнения, $p < 0,001$); повышение качества жизни пациентов (опросник качества жизни при эпилепсии QOLIE-31-P); положительная динамика показателей тревоги и депрессии (шкала тревоги и депрессии HADS). При оценке влияния дополнительной терапии фенозановой кислотой на функционирование когнитивной сферы отмечено: достоверное улучшение показателей шкалы лобной дисфункции FAB (при этом выраженность лобной дисфункции снизилась только в основной группе, а в контрольной осталась неизменной); уменьшение латентности и повышение амплитуды вызванных потенциалов P300 в группе пациентов старше 50 лет (это может свидетельствовать о положительном влиянии фенозановой кислоты на процессы опознавания и дифференцировки предъявляемой информации и, косвенно, об увеличении объема оперативной памяти).

При оценке частоты и характера нежелательных явлений установлены высокая безопасность и хорошая переносимость данного препарата. Всего за период исследования было зарегистрировано 57 (1,3%) нежелательных явлений (НЯ), в том числе 1 серьезное, в результате которого пациент выбыл из исследования. Других пациентов, выбывших из исследования по причине развития НЯ, не было. Для зарегистрированного серьезного НЯ (продолженный рост астроцитомы) связь с приемом препарата по классификации ВОЗ была расценена как «сомнительная». В 95% случаев исход НЯ был «выздоровление» или «улучшение», в оставшихся 5% случаев – «без изменений» или «нет данных». Наибольшее количество НЯ относилось к нарушениям нервной системы: головная боль, сонливость и др. (33%), развитие инфекционных заболеваний (25%) и патологии же-

лудочно-кишечного тракта (14%). Не было отмечено ни одного случая «определенной» связи НЯ с исследуемым препаратом, а «вероятная» или «возможная» связь регистрировалась в 40% случаев. Частота НЯ в основной группе и группе сравнения статистически значимо не различалась при $p = 0,320$ [22].

В своем выступлении профессор **М.Я. Киссин** обозначил роль мембраностабилизирующих препаратов (в частности фенозановой кислоты) в терапии астенического синдрома у пациентов с эпилепсией: «Нет сомнений, что фенозановая кислота в качестве антиастенического антиоксиданта у таких пациентов работает и дает хорошие результаты».

В 2021–2022 годах проводилась наблюдательная программа НАЧАЛО, в которой изучалась практика назначения препарата Дибуфелон® 2-м, 3-м препаратом в составе комбинированной терапии эпилепсии, сопровождающейся астеническими нарушениями. Анализ полученных данных показал снижение частоты фокальных приступов, достоверно значимое изменение качества приступов (позитивная трансформация), а также снижение выраженности астении и улучшение качества жизни на фоне хорошей переносимости проводимой терапии.

Результаты наблюдательной программы были представлены в докладе профессора **А.В. Лебедевой**.

Через 10 месяцев после включения в схему лечения препарата Дибуфелон® в качестве 2-го, 3-го препарата было отмечено:

- статистически значимое ($p < 0,01$) снижение частоты приступов:
 - в целом – у 88% пациентов;
 - на 50% и более – у 76% пациентов;
 - переход из группы с большим количеством приступов в группу с меньшим количеством – 74% пациентов;
- положительная динамика типа приступов:
 - достоверное снижение доли пациентов с приступами со вторичной генерализацией с 70 до 56%;
 - снижение количества фокальных приступов с нарушением сознания с 65 до 53%;
 - снижение выраженности астении по шкале MFI-20 на 38% (наибольшее снижение по шкале «Психическая астения»);
- высокий профиль безопасности препарата Дибуфелон®.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что добавление фенозановой кислоты (препарат Дибуфелон®) к противозепилептической терапии в качестве 2-го, 3-го препарата позволяет добиться лучшего контроля над приступами, приводя к снижению частоты и тяжести приступов, так и выраженности астении, и повышению качества жизни пациентов с эпилепсией.

Дополнительно было установлено, что фенозановая кислота позитивно влияет на симптомы астении различного генеза, в том числе астении в рамках «постковидного синдрома».

Профессор **И.А. Жидкова** в своем выступлении сделала акцент на проблеме качества жизни у больных эпилепсией. Было отмечено, что на качество жизни при эпилепсии влияют частота и тяжесть эпилептических

приступов, длительность заболевания, возраст пациента (чем старше, тем сильнее страдает качество жизни). Предикторами низкого качества жизни также являются коморбидные эпилепсии депрессия и тревога.

В заключение подчеркнута, что в перечисленных группах риска целесообразно и обоснованно в терапии эпилепсии, помимо ПЭП, применять антиоксиданты и мембраностабилизирующие препараты с целью улучшения функционирования нейронов, нормализации процессов возбуждения-торможения в ЦНС, а также для снижения выраженности проявлений коморбидных состояний.

Включение в комплексную противоэпилептическую терапию фенозановой кислоты – ПЭП с антиоксидантным действием способствует улучшению качества жизни пациентов с эпилепсией, что было наглядно продемонстрировано в наблюдательной программе «НАЧАЛО». Анализ данных опросника по качеству жизни у больных эпилепсией (QOLIE-10, Quality of Life in Epilepsy), использованного в программе, показал, что на фоне применения фенозановой кислоты отмечается повышение качества жизни в среднем в 2,7 раза и происходит перераспределение (по значимости для пациентов) факторов, определяющих качество жизни (например, беспокойство по поводу приступов, к концу наблюдения переместилось с 1-го на 5-е место).

Таким образом, добавление фенозановой кислоты в комбинированную терапию пациентов с неконтролируемыми фокальными приступами и различными проявлениями коморбидной нейропсихиатрической патологии повышает эффективность применяемых ПЭП без развития негативных взаимодействий и ухудшения профиля безопасности. Применение препарата Дибуфелон® в составе комбинированной противоэпилептической терапии эффективно в отношении улучшения контроля за эпилептическими приступами и положительного влияния на нарушения в эмоциональной и когнитивной сферах.

На основании представленных данных участники Экспертного совета приняли резолюцию:

1. Терапия эпилепсии должна быть эффективной, безопасной и обеспечивать максимально длительный контроль над приступами при отсутствии негативного влияния на течение коморбидных заболеваний, в частности на когнитивные функции и нейропсихиатрическую патологию.

2. Окислительный стресс играет значительную роль в патогенезе фармакорезистентности, что обосновывает включение в комплексную терапию эпилепсии препаратов, способствующих восстановлению нормального функционирования мембран (за счет модификации мембранной структуры, в том числе и антиоксидантов), повышению адаптации нейронов к повреждению и нейрональной пластичности, а также регулирующих метаболическую активность нейронов. Одним из таких препаратов, обладающих мембраностабилизирующим действием, является зарегистрированный препарат Дибуфелон®, действующее вещество – фенозановая кислота. Фенозановая кислота, проникающая через гематоэнцефалический барьер, обладает мембраностабилизирующим, антиоксидантным, противоэпилептическим

и нейропротективным действием, оказывает положительное влияние на когнитивные функции и эмоциональную сферу.

3. Препарат Дибуфелон®:

– при назначении в качестве 2-го, 3-го препарата в комбинированной терапии эпилепсии способствует значительному снижению частоты приступов и повышению качества жизни пациентов при хорошей переносимости;

– усиливает противосудорожное действие других ПЭП без развития негативных взаимодействий и ухудшения профиля безопасности;

– оказывает благоприятное действие на больных с коморбидными нейропсихиатрическими расстройствами: стабилизирует эмоциональную сферу и поведение;

– не оказывает негативного влияния на когнитивные функции;

4. Клинический опыт применения фенозановой кислоты в составе комбинированной противоэпилептической терапии позволяет применять ее для улучшения контроля над эпилептическими приступами и положительного влияния на нарушения в когнитивной и эмоциональной сферах. Целесообразно продолжить изучение эффективности и безопасности применения фенозановой кислоты в клинической практике на широкой популяции, а также в особых группах пациентов: пожилые, молодые пациенты и др.

5. Фенозановая кислота рекомендуется к применению у взрослых пациентов с фокальными приступами (с или без трансформации в билатеральные тонико-клонические) в режиме дополнительной терапии в случае сохранения неконтролируемых приступов после двух неэффективных схем противоэпилептической терапии; особенно пациентам с коморбидной нейропсихиатрической патологией и когнитивными нарушениями различной степени выраженности, а также при срыве компенсации эпилепсии у пациентов с острым развитием сопутствующих заболеваний (например, острой инфекции) с целью улучшения контроля эпилептических приступов без дополнительной коррекции текущей противоэпилептической терапии.

Вторая часть заседания Экспертного совета Президиума Российской Противоэпилептической Лиги была посвящена абсансной эпилепсии и роли лекарственной формы препарата в терапии эпилепсии, в частности у детей.

Президент Российской Противоэпилептической Лиги профессор В.А. Карлов выступил с докладом на тему Что же такое детская абсансная эпилепсия (ДАЭ) и как ее патогенез и течение отражаются на физиологии мозга и, в первую очередь, развивающегося мозга ребенка, а также на качестве жизни пациента и членов его семьи. Сделаны следующие ключевые выводы:

– психические изменения являются довольно частым явлением при эпилепсии, представляющим собой целый спектр нарушений психики с особенно неблагоприятными последствиями в детском возрасте;

– вовлечение лобных отделов коры головного мозга играет существенную роль в коморбидности при ДАЭ и может приводить к когнитивным, поведенческим и эмоциональным нарушениям;



– не подтверждаются общепринятые представления о том, что ДАЭ является относительно благоприятной формой заболевания.

Отдельно отмечено лидирующее положение этосуксимида в лечении типичных абсансов.

В своем выступлении профессор **В.И. Гузева** подробно остановилась на диагностических и прогностических критериях детской и юношеской абсансной эпилепсии. Также рассматривались принципы лечения абсансной эпилепсии. Подчеркнуто, что этосуксимид является препаратом выбора в качестве стартовой терапии детской абсансной терапии, так как превосходит по безопасности вальпроевую кислоту, а по эффективности – ламотриджин.

Профессор **Е.А. Морозова** доклад посвятила определению места абсансных приступов в современной классификации эпилептических приступов. Также представлены различные варианты абсансов у детей с детальным разбором клинических случаев.

Этиология и варианты течения абсансной эпилепсии у взрослых рассмотрены профессором **П.Н. Власовым** с демонстрацией клинических случаев.

При выборе медикаментозной терапии у детей следует учитывать множество факторов: возраст, массу тела, сопутствующие заболевания, кратность приема препарата и, конечно же, удобство его применения. В связи с этим достаточно остро стоит вопрос подбора наиболее оптимальной лекарственной формы препарата. Большинство таблетированных лекарственных форм ПЭП противопоказаны детям до шести лет, в т. ч. и в связи с риском попадания таблетки/капсулы в дыхательные пути при глотании. При этом деление/дробление капсулы, сопровождающееся нарушением целостности оболочки, не рекомендуется, в виду возможного изменения фармакокинетических параметров действующего вещества и невозможности обеспечить однородность принимаемой дозировки. Наличие жидких форм препаратов повышает эффективность и безопасность лечения у пациентов младшего возраста, так как это позволяет точно дозировать препарат (расчет дозы на вес пациента), а также облегчает прием препарата, что особенно актуально для маленьких детей.

Все вышесказанное относится и к противозепилептическим препаратам, в том числе к этосуксимида. Для минимизации риска развития нежелательных реакций тактика лечения этосуксимида предусматривает медленное наращивание дозы от стартовой до терапевтически эффективной, что наиболее удобно проводить при наличии легко дозируемой жидкой лекарственной формы.

Влияние лекарственной формы препарата на эффективность и переносимость терапии эпилепсии у детей обсуждалось в рамках выступления профессора **Е.Д. Белоусовой**. Достоинства любых ПЭП обязательно оцениваются еще и на предмет наличия детской лекарственной формы, в частности жидкой, которая удобна для применения не только у детей младшего дошкольного возраста, но и у пациентов с нарушенным актом глотания.

В клинических рекомендациях «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей», утвержденных Министерством Здравоохранения Российской Федерации в 2021 году, этосуксимид рекомендуется в качестве

монотерапии детям с типичными абсансами, миоклонически-атоническими приступами, миоклоническими приступами, а также в качестве дополнительного препарата в комбинированной терапии тех же эпилептических приступов и атонических приступов.

В текущей версии клинических рекомендаций от 2022 года на территории Российской Федерации зарегистрированы лекарственные препараты с МНН этосуксимид только в лекарственной форме «капсулы», которые не удобны для применения у детей, их трудно дозировать пациентам младшего возраста, доза препарата для них рассчитывается исходя из массы тела пациента, и далеко не все дети могут их проглотить, поэтому применение у детей до 6 лет не рассматривается [23]. 19 мая 2023 года российская компания ПИК-ФАРМА получила регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения РФ на лекарственный препарат Эпилексид® (Этосуксимид 50 мг/мл, сироп 250 мл) [24].

Участники экспертного Совета приветствуют появление на российском фармацевтическом рынке препарата этосуксимида в жидкой лекарственной форме (сироп), зарегистрированного под торговым наименованием Эпилексид®. И в связи с этим рекомендуют при пересмотре клинических рекомендаций в 2024 году дополнить раздел «Лечение, включающее медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения» информацией о возможности применения этосуксимида у детей старше 3 лет, обусловленной регистрацией в России жидкой лекарственной формы, разрешенной к применению у детей данного возраста.

Заключение Совета экспертов (7 сентября 2023 года)

Участники экспертного Совета считают целесообразным при пересмотре клинических рекомендаций согласно правилам пересмотра (приказ МЗ РФ от 28 февраля 2019 года № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации»):

1. Включить в качестве противозепилептического средства в раздел «Лечение, включающее медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения» фенозановую кислоту (торговое наименование Дибуфелон®), первый российский мембраностабилизатор с антиоксидантным действием, зарегистрированный как противозепилептический препарат, под кодом N.

Рекомендуется применение фенозановой кислоты при фокальных приступах с или без трансформации в билатеральные тонико-клонические у взрослых в режиме дополнительной терапии, в том числе, в случае неконтролируемых приступов, после 2-х неэффективных схем противозепилептической терапии, особенно при наличии коморбидной нейропсихиатрической патологии.

гии и когнитивных нарушений различной степени выраженности (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 5).

Рекомендуется включить следующую информацию о фенозановой кислоте в Приложение А3. «Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата»:

Механизм действия:

Синтетический антиоксидант из класса пространственно-затрудненных фенолов. Стабилизирует нейрональные мембраны посредством торможения процессов перекисного окисления и изменения состава липидов клеточных мембран головного мозга.

Способ применения и режим дозирования

Капсулы принимают внутрь целиком во время приема пищи 2 раза в сутки: утром – до 10 ч и вечером – не позднее 18 ч.

В качестве комбинированной терапии у пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без нее рекомендуемая начальная доза препарата составляет 400 мг в сутки: 200 мг утром и 200 мг вечером. При хорошей переносимости дозу препарата повышают на 200 мг в сутки с интервалом в 5–7 дней: сначала до 600 мг (400 мг утром и 200 мг вечером) и далее до 800 мг (400 мг утром и 400 мг вечером). Максимальная суточная доза препарата – 800 мг/сут. Продолжительность курса терапии определяется лечащим врачом.

Отменяют препарат постепенно, снижая дозу на 200 мг в сутки с интервалом в 5–7 дней.

2. Дополнить раздел «Лечение, включающее медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения» новой информацией по этосуксимида, в частности о возможности применения препарата у детей старше 3 лет, обусловленной появлением жидкой лекарственной формы, разрешенной для применения у детей данного возраста:

«Рекомендуется применение этосуксимида у взрослых и детей старше 3 лет в качестве монотерапии пациентам с типичными абсансами, миоклонико-атоническими приступами, миоклоническими приступами, а также в качестве дополнительного препарата в комбинированной терапии тех же эпилептических приступов и атонических приступов».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Резолюция заседания рабочей группы Российской Противозэпилептической Лиги. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016; 8 (4): 109–111. [Resolution of meeting of working group of Russian League against epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 8 (4): 109–111. (In Russ.)].
2. Карлов В.А., Авакян Г.Н., Калинин В.В., Воронина Т.А., Власов П.Н., Бурд С.Г., Липатова Л.В., Шнайдер Н.А., Воронкова К.В., Лебедева А.В., Перунова Н.Ю. Заключение совета экспертов по эпилептологии. (17 июня 2014 г.). «Псевдофармакорезистентность эпилепсии – современное состояние проблемы и пути решения». *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2015; 7 (1): 69. [Karlov VA, Avakyan GN, Kalinin VV, Voronina TA, Vlasov PN, Burd SG, Lipatova LV, Schneider NA,

Рекомендуется дополнить справочную информацию по этосуксимида в Приложение А3. «Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата» описанием принципов дозирования этосуксимида в жидкой лекарственной форме у взрослых и детей старше 3 лет:

Этосуксимида (сироп 50 мг/мл)

Показан к применению у взрослых и детей старше 3 лет в качестве монотерапии пациентам с типичными абсансами, миоклонико-атоническими приступами, миоклоническими приступами, а также в качестве дополнительного препарата в комбинированной терапии тех же эпилептических приступов с целью лечения эпилепсии.

Примеры расчета суточной дозы для взрослых и детей старше 12 лет при поддерживающей дозе этосуксимида 15 мг/кг.

Масса тела, кг	Средняя суточная доза, мг (мл)	Максимальная суточная доза, мг (мл)
50	750 (15 мл)	1500 (30 мл)
67	1000 (20 мл)	2000 (40 мл)
83	1250 (25 мл)	2500 (50 мл)

Примеры расчета суточной дозы для детей в возрасте до 12 лет при поддерживающей дозе этосуксимида 20 мг/кг:

Масса тела, кг	Средняя суточная доза, мг (мл)	Максимальная суточная доза, мг (мл)
13	250 (5 мл)	500 (10 мл)
25	500 (10 мл)	1000 (20 мл)
38	750 (15 мл)	1500 (30 мл)
50	1000 (20 мл)	2000 (40 мл)

Дети от 3 до 6 лет

Начальная доза составляет 250 мг (5 мл) в день. Постепенное наращивание происходит по той же схеме, что и у взрослых.



5. Теплышова А.М., Шалиманова Е.В. Когнитивные нарушения при височной эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022; 14 (4): 355–361. [Teplyshova AM, Shalimanova EV. Cognitive impairment in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2022; 14 (4): 355–361. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.134>
6. Петухова И.С. Особенности медикаментозной коррекции астенического синдрома у больных с симптоматической эпилепсией. *Экспериментальная и клиническая медицина*. 2016; 4: 108–111. [Petukhova IS. Features of drug correction of asthenic syndrome in patients with symptomatic epilepsy. *Experimental and clinical medicine*. 2016; 4: 108–111. (In Russ.)]
7. Lagogianni C, Gatzonis S, Patrikelis P. Fatigue and cognitive functions in epilepsy: A review of the literature. *Epilepsy Behav*. 2021 Jan; 114 (Pt A): 107541. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107541>.
8. Monteagudo-Gimeno E, Sánchez-González R, Raduà-Castaño J, Fortea-González L, Boget-Llucà T, Carreño-Martínez M, Donaire-Pedraza A, Bargalló-Alabart N, Setoain-Perego X, Rumià-Arboix J, Bulbena-Vilarrasa A, Pintor-Pérez L. Association between depressive and anxious symptoms with cognitive function and quality of life in drug-resistant epilepsy. *Heliyon*. 2023 Oct 14; 9 (10): e20903. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20903>
9. Martinc B, Grabnar I, Vovk T. The role of reactive species in epileptogenesis and influence of antiepileptic drug therapy on oxidative stress. *Curr Neuropharmacol*. 2012 Dec; 10 (4): 328–45.
10. Dudra-Jastrzebska M. Mood disorders in patients with epilepsy. *Pharm Rep* 2007; 59: 369–378.
11. Escrivá PV. Membrane-lipid therapy: a new approach in molecular medicine. *Trends in Molecular Medicine*. Jan. 2006; vol. 12, no. 1, pp. 34–43. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2005.11.004>.
12. Shigenaga MK, Hagen TM, and Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994; vol. 91, no. 23, pp. 10771–10778.
13. Nicolson GL and Ellithorpe R. Lipid replacement and antioxidant nutritional therapy for restoring mitochondrial function and reducing fatigue in chronic fatigue syndrome and other fatiguing illnesses. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*. 2006; vol. 13, no. 1, pp. 57–68.
14. Sparagna GC and Lesnfsky EJ. Cardiolipin remodeling in the heart'. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2009; vol. 53, no. 4, pp. 290–301.
15. Архипова Г.В., Буракова Е.Б. Противосудорожное средство с ноотропным действием. Патент РФ на изобретение № 2201226/27.03.2003. [Arkhipova GV, Burlakova EB. Anticonvulsant with nootropic action. RF patent for invention. No. 2201226/27.03.2003. (In Russ.)]
16. Яковлева А.А., Литвинова С.А., Воронина Т.А. Изучение потенцирования эффектов вальпроевой кислоты и карбамазепина фенозаноной кислотой с анализом нейробиохимических показателей. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002; 85: 31–37. [Yakovleva AA, Litvinova SA, Voronina TA, Ivashova DM, Kasabov KA, Gushchina EE, Morozov SV, Kudrin VS. Study of potentiation of valproic acid and carbamazepine by phenosanic acid and analysis of neurochemical parameters. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2002; 85: 31–37. (In Russ.)] <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-12-31-37>
17. Косман В.М., Карлина М.В., Тютин К.В., Макаров В.Г., Макарова М.Н., Морозов С.В., Гущина Е.Е., Журавская Н.В. Доклиническое изучение фармакокинетических процессов АДМЕ фенозаноной кислоты в системах in vitro и in vivo. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2022; 20 (3): 297–308. [Kosman VM, Karlina MV, Tyutina KV, Makarov VG, Makarova MN, Morozov SV, Gushchina EE, Zhuravskaya NV. Preclinical study of pharmacokinetic ADME processes of phenosanic acid in vitro and in vivo // *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2022; 20 (3): 297–308. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/RCF203297-308>
18. Пальмина Н., Мальцева Е., Пынзарь Е., Буракова Е. Модификация активности протеинкиназы С лигандами в сверхмалых концентрациях. Роль протеинкиназы С и ее эффекторов в процессах пероксидного окисления. *Российский химический журнал*. 1999; 43: 55–63. [Palmina NP, Maltseva EL, Pinzar EI, Burlakova EB. Modification of protein kinase C activity by ligands at superlow concentrations. The role of protein kinase C and its effectors at processes of peroxide oxidation. *Russian Chemical Journal*. 1999; 43: 55–63. (in Russ.)]
19. Мальцева Е.Л., Буракова Е.Б. Различия в ответе мембран клеток мозга и печени на действие in vitro антиоксиданта и жирной кислоты (по изменению активности циклаз и вязкости). *Биологические мембраны*. 1986; 3 (8): 773–738. [Maltseva EL, Burlakova EB. Differences in the response of brain and liver cell membranes to the in vitro action of an antioxidant and fatty acid (by changes in cyclase activity and viscosity). *Biological membranes*. 1986; 3 (8): 773–738. (in Russ.)]
20. Dascal N, Lotan I. Activation of protein kinase C alters voltage dependence of a Na⁺ channel. *Neuron*. 1991 Jan; 6 (1): 165–75. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(91\)90131-i](https://doi.org/10.1016/0896-6273(91)90131-i)
21. Карлина М.В., Косман В.М., Макаров В.Г., Макарова М.Н., и др. Оценка фармакокинетического взаимодействия препарата фенозаноной кислоты с препаратами вальпроевой кислоты и карбамазепина на собаках. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022; 10 (4): 420–433. [Karlina MV, Kosman VM, Makarov VG, Makarova MN, Morozov SV, Gushchina EE, Zhuravskaya NV. Pharmacokinetic Interactions of Phenosanic Acid with Valproic Acid and Carbamazepine in Dogs. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022; 10 (4): 420–433. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-420-433>
22. Бурд С.Г., Лебедева А.В., Пантина Н.В., Рублева Ю.В., Пизова Н.В., Васильев С.В., Белова А.Н., Воробьева О.В., Емельянова В.В., Жаднов В.А., Иванова Н.Е., Калинин В.В., Киссин М.Я., Котов С.В., Максимова Н.Е., Михайлов В.А., Новиков А.Е., Повереннова И.Е., Ямин М.А. Клинические результаты и перспективы применения фенозаноной кислоты у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021; 121 (10): 1–8. [Burd SG, Lebedeva AV, Pantina NV, Rubleva YuV, Pizova NV, Vasil'ev SV, Belova AN, Vorob'eva OV, Emel'yanova VV, Zhadnov VA, Ivanova NE, Kalinin VV, Kissin MYa, Kotov SV, Maksimova NE, Mihajlov VA, Novikov AE, Poverennova IE, Yamin MA. Clinical results and prospects for the use of phenosanic acid in patients with focal epilepsy. *SS Korsakov. Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2021; 121 (10): 52–59. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110152>
23. Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей», 2022 г. (МЗ РФ). [Clinical guidelines «Epilepsy and status epilepticus in adults and children». 2022, Russian Federation]
24. Общая характеристика лекарственного препарата Эпилексид, РУ: ЛП-№ (002369)-(PT-RU) М. [Registration certificate of the drug Epileksid: LP – № (002369)-(PT-RU) M].

Сведения об авторах

Карлов Владимир Алексеевич – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; президент Российской Противоэпилептической Лиги (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178> (Москва);

Мухин Константин Юрьевич – д. м. н., профессор, руководитель Клиники и Института Детской Неврологии и Эпилепсии им. Святейшего Луки, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

Гуляева Наталья Валерьевна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией функциональной биохимии нервной системы Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-5380-7954>

Федин Анатолий Иванович – д. м. н., профессор кафедры неврологии ФДПО ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-6996-2828>

Бурд Сергей Георгиевич – д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Морозова Елена Александровна – д. м. н., доцент, заведующая кафедрой детской неврологии им. проф. А.Ю. Ратнера КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань. <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>

Богданов Энвер Ибрагимович – д. м. н. профессор, заведующий кафедрой неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Заслуженный врач Республики Татарстан, Казань. <https://orcid.org/0000-0001-9332-8053>

Дмитренко Диана Викторовна – д. м. н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Михайлов Владимир Алексеевич – д. м. н., профессор кафедры нейрохирургии НМИЦ им. В.А. Алмазова, главный научный сотрудник, руководитель Института нейropsychиатрии, научный руководитель отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Национального медицинского Центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

Киссин Михаил Яковлевич – д. м. н., профессор кафедры психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета; руководитель Городского эпилептологического центра Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-4186-5911>

Лебедева Анна Валерьяновна – д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая ОМО по неврологии, ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ» Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Жидкова Ирина Александровна – д. м. н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>

Гузева Валентина Ивановна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СПб ГПМУ, Санкт-Петербург

Власов Павел Николаевич – профессор, д. м. н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Агранович Олег Виленович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрореабилитации Ставропольского ГМУ; заведующий психоневрологическим отделением Краевой детской клинической больницы, Ставрополь. <https://orcid.org/0000-0002-0261-612X>

Белюсова Елена Дмитриевна – д. м. н., профессор ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева ФГБАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, зав. отделом психоневрологии и эпилептологии, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

Рудакова Ирина Геннадьевна – д. м. н., профессор кафедры неврологии ГБУЗ МО «МОНКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва.

Маслова Наталья Николаевна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский ГМУ», Смоленск. <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>

Магжанов Рим Валеевич – д. м. н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа. <https://orcid.org/0000-0003-1246-4833>

About the authors

Karlov V.A. – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Russian University of Medicine; President of the Russian League Against Epilepsy (Moscow, Russia). <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>

Fedin A.I. – MD, PhD, Chair of Neurology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-6996-2828>

Gulyaeva N.V. – MD, PhD, professor, Head of the Laboratory of Functional Biochemistry of the Nervous System, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-5380-7954>

Mukhin K.Yu. – MD, PhD, Professor, Head of the St. Luka Clinic and Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

Burd S.G. – MD, PhD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Department of Paroxysmal Diseases of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Morozova E.A. – MD, PhD, Head of the Chair of Pediatric Neurology n.a. Professor A.Yu. Ratner, Kazan State Medical University, branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan. <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>

Bogdanov E.I. – MD, PhD, Head of the Chair of Neurology and Rehabilitation, Kazan State Medical University, honored physician of the Republic Tatarstan, Kazan. <https://orcid.org/0000-0001-9332-8053>

Dmitrenko D.V. – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology of the Institute of Postgraduate Education of the Krasnoyarsk State Medical University», Krasnoyarsk, Russia. B. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Mikhailov V.A. – MD, PhD, Professor, Chair of Neurosurgery, Almazov National Medical Research Center, leading research associate, Head of the Institute of Neuropsychiatry, research leader of the Department of Exogenic Organic Disorders and Epilepsy, Bekhterev National Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg. <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

Kissin M.Y. – MD, PhD, Professor, Chair of Psychiatry and Narcology, North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov; Head of the Saint-Petersburg Epileptology Center, Saint Petersburg. <https://orcid.org/0000-0002-4186-5911>

Lebedeva A.V. – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Zhidkova I.A. – MD, PhD, Professor of the Chair of Neurology, Medical Faculty, Russian University of Medicine, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>

Guzeva V.I. – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint Petersburg State First Medical University, Saint Petersburg

Vlasov P.N. – Professor, MD, PhD, Chair of Neurology, Medical Faculty, Russian University of Medicine; Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Agranovich O.V. – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology & Neurorehabilitation, Stavropol State Medical University, Stavropol. <https://orcid.org/0000-0002-0261-612X>

Belousova E.D. – MD, PhD, Professor, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Psychoneurology and Epileptology Department, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

Rudakova I.G. – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow.

Maslova N.N. – MD, PhD, Professor, Chief of Chair of Neurology and Neurosurgery, Smolensk State Medical University, Smolensk. <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>

Magzhanov R.V. – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Bashkir State Medical University, Ufa. <https://orcid.org/0000-0003-1246-4833>

