

Antibacterial treatment 24 hours before surgery reduces the risk of developing postoperative infection in patients with acute urinary retention and / or when handling the Foley catheter *in situ*.

B-TURP was associated with a relatively higher incidence of urethral strictures. Of the 3 strictures, two were operated on using the bipolar method. In this study, no significantly higher urethral stricture frequency has been found in the bipolar group. Perhaps this is most related to the diameter of the shell of the resectoscope and postoperative catheter dwell time. It has also been established that chronic urinary tract infections (chronic epididymitis, chronic prostatitis) in elderly men are not a contraindication for performing surgically “clean” operations in the inguinal-scrotal region.

Thus, increasing the effectiveness of operative methods for treating diseases of the prostate gland by preventing the development of intraoperative complications in TUR of the prostate and in the postoperative period is one of the urgent problems of urology. A well-designed, multicenter, randomized control study with long-term observation and cost analysis is still needed.

### References

1. Leshchenko I. G., Bratchikov O. I., Slivkin V. V., Shumakova Ye. A., Krechko N. A., Lazarev I. Yu., Shatokhina I. V. Klassifikatsiya simul'tannykh operatsiy u urologicheskikh bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Classification of simultaneous operations of urological patients of old and gerontic age]. Meditsinskiy al'manakh [Medical Almanac], 2014, vol. 33, no. 3, pp. 149–153.
2. Lopatkin N. A. Urologiya. Sed'moye izdaniye [Urology. Seventh edition], Moscow, Medicine, 2013, 539 p.
3. Pushkar' D. Yu., Govorov A. V., Sidorenkov A. V., Prilepskaya Ye. A., Kovylina M. V. Rannaya diagnostika raka predstatel'noy zhelezy. Metodicheskiye rekomendatsii № 19 [Early diagnosis of prostate cancer. Methodical recommendations № 19]. Moscow, ABV-press, 2015, 52 p.
4. Sergiyenko N. F., Begayev A. I., Vasil'chenko M. I., Bratchikov O. I. Oshibki i oslozhneniya transuretral'noy rezektsii predstatel'noy zhelezy pri adenome. 2-ye izdaniye dopolnennoye [Errors and complications of transurethral resection of the prostate gland in adenoma. 2nd edition enlarged]. Moscow, Binom, 2013, 112 p.
5. Stus' V. P., Osenniy I. A. Ispol'zovaniye Turusola pri transuretral'noy rezektsii opukholey predstatel'noy zhelezy i mochevogo puzyrya [The use of Turusol in the transurethral resection of prostate and bladder tumors]. Zdorov'ye muzhchiny [Men's Health], 2012, no. 1, pp. 35–37.
6. Ul'trazvukovaya diagnostika v urologii [Practical Urological Ultrasound]. Ed. Fulgham P. F., Gilbert B. R. Translated from English by K.A. Shiranov. Ed. A.V. Zubarev, D.Yu. Pushkar'. Moscow, Geotar-Media, 2016, 328 p.
7. Shirokorad V. I. Khirurgicheskoye lecheniye mestno rasprostranennykh opukholey organov malogo taza [Surgical treatment of locally advanced tumors of the pelvic organs]. Moscow, Medicine, 2008, 192 p.
8. Wein A. J., Kavoussi L. R., Novick A. C., Partin A. W., Peters C. A. Campbell-Walsh Urology (9<sup>th</sup> Edition). Saunders, 2006, 4592 p.
9. Chapple Cr. Overview of evidence for contemporary management of lower urinary tract symptoms presumed due to benign prostatic hyperplasia males. European Urology Supplements, 2010, vol. 9, issue 4, pp. 482–485.
10. Hohenfellner R., Stolzenburg J-U. Manual of Endourology. Training for residents. Springer, 2005, 117 p.
11. Smith J. A., Smith J. Jr., Howards S. S., Preminger G. M. Hinman's Atlas of Urologic Surgery (3rd edition). Elsevier Saunders, 2012, 1184 p.
12. Kirk R. M., Mansfield A. O., Cochrane J. P. S. Clinical Surgery in General. RCS Course Manual (3rd edition). London, Churchill Livingstone, 1999, 453 p.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

УДК 616.8-085.2.3

DOI 10.17021/2019.14.2.86.92

© М.А. Ямин, И.В. Черникова, 2019

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ И РАННЕЙ ПОЛИТЕРАПИИ ПРИ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ С ФЕНОМЕНОМ ВТОРИЧНОЙ БИЛАТЕРАЛЬНОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ НА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЕ**

**Ямин Максим Анатольевич**, врач-невролог консультативного отдела, ГАУ Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр», Россия, 344000, г. Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, д. 127, тел.: (8632) 255-79-11, e-mail: ma\_yamin@mail.ru.

**Черникова Ирина Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсами мануальной терапии и рефлексотерапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, тел.: (8632) 201-44-09, e-mail: SafonovaIrinaAlex@yandex.ru.

Появление феномена вторичной билатеральной синхронизации на электроэнцефалограмме при фокальной эпилепсии ассоциировано с утяжелением течения эпилепсии и влияет на тактику подбора противоэпилептических препаратов. В отечественной и зарубежной литературе представлены единичные работы по изучению эффективности противоэпилептических препаратов при фокальной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на электроэнцефалограмме. Исследование эффективности монотерапии и ранней политерапии может улучшить прогноз по достижению ремиссии для этой группы сложных пациентов.

**Ключевые слова:** феномен вторичной билатеральной синхронизации, монотерапия, политерапия.

## **THE EFFECTIVENESS OF MONOTHERAPY AND EARLY POLY THERAPY IN FOCAL EPILEPSY WITH THE PHENOMENON OF SECONDARY BILATERAL SYNCHRONY ON THE ELECTROENCEPHALOGRAM**

**Yamin Maksim A.**, neurologist, Advisory Department, Regional Consulting and Diagnostic Center, 127 Pushkinskaya St., Rostov-on-Don, 344000, Russia, tel.: (8632) 255-79-11, e-mail: ma\_yamin@mail.ru.

**Chernikova Irina V.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia, tel.: (8632) 201-44-09, e-mail: SafonovaIrinaAlex@yandex.ru.

The emergence of secondary bilateral synchrony phenomenon on the electroencephalogram in focal epilepsy is associated with a worsening of the course of epilepsy and features in the selection of anti-epileptic drugs. There are very few works that study the effectiveness of anti-epileptic drugs in focal epilepsy with the phenomenon of secondary bilateral synchrony on the electroencephalogram, in both domestic and foreign sources. Studying the effectiveness of monotherapy and early polytherapy can improve the prognosis for achieving remission for this group of difficult patients.

**Key words:** phenomenon of secondary bilateral synchrony, monotherapy, polytherapy.

**Введение.** С момента описания феномена вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) канадским нейрофизиологом Н.Н. Jasper в 1947 г. большинство авторов указывает на трудности в подборе противоэпилептических препаратов (ПЭП) и малую эффективность монотерапии [1, 3, 6, 11]. Так, в своей статье, опубликованной в 2006 г. К.Ю. Мухин отмечает высокую резистентность приступов к терапии, только 21,6 % пациентов смогли достичь полной ремиссии. В большинстве случаев (72,6 %) положительный эффект был получен при политерапии. Стартовую терапию начинали с препаратов вальпроевой кислоты. К.Ю. Мухин отмечает высокую эффективность вальпроатов в отношении миоклонических приступов, абсансов и тонико-клонических приступов с фокальным началом. Препаратом второй линии стал топирамат, который был эффективен при фокальных моторных, тонических и тонико-клонических приступах и даже при абсансах. Карбамазепин в монотерапии вызвал аггравацию приступов у 3 из 7 пациентов, но в качестве дополнительной терапии при добавлении к вальпроатам он мог уменьшать частоту приступов, а в некоторых случаях способствовать достижению полной электроэнцефалографической ремиссии. Остальные антиконвульсанты (ламотриджин, леветирацетам, этосуксимид, клобазам) использовали только в качестве дополнительной терапии. Высокая эффективность этосуксимида и клобазама была выявлена при абсансах [3].

В 2012 г. М.Б. Миронов в совместной с работе с К.Ю. Мухиным, посвященной эффективности ПЭП при эпилептических синдромах, ассоциированных с атипичными абсансами (базовый препарат вальпроат натрия), была показана высокая эффективность в качестве дополнительной терапии этосуксимида (65 %) и леветирацетама (54 %). Влияние топирамата и карбамазепина не столь выражено – 31 % и 27 %, соответственно. Карбамазепин в монотерапии в большинстве случаев приводил к учащению приступов (83,3 %) [2].

В 2012 г. Н. Капетуга опубликовал исследование об эффективности леветирацетама у детей

с рефрактерной эпилепсией и феноменом ВБС в качестве дополнительной терапии [8]. Леветирацетам был выбран неслучайно, так как этот препарат имеет уровень доказательности А для лечения фокальных приступов у взрослых. Кроме того, известна его эффективность при генерализованных приступах, особенно миоклонических, и выраженное влияние на межприступную эпилептиформную активность [9, 12, 13]. Практически идеальный фармакокинетический профиль и уникальный механизм действия делают леветирацетам препаратом выбора в качестве дополнительной терапии у больных как с фокальными, так и генерализованными формами эпилепсии [14]. В выборку вошли 11 человек – 3 пациента с электрическим эпилептическим статусом сна (ESES), 2 ребенка – с атипичной фокальной эпилепсией (ФЭ) детского возраста (АФЭДВ), 6 больных – с фокальной эпилепсией неуточненной этиологии. Леветирацетам (средняя доза – 44,8 мг/кг/сутки) добавляли к базовым ПЭП (вальпроат, зонисамид, клобазам, этосуксимид, ламотриджин). Полной ремиссии достигли 6 человек (> 50 %). Лучший результат был достигнут при ESES (100 %) и АФЭДВ (66 %). При фокальной эпилепсии неуточненной этиологии процент ответивших на терапию ( $\geq 50$  %) составил 80 %, из них полной ремиссии достигли 40 %.

Т.Р. Садыков, оценивая эффективность вальпроевой кислоты в качестве монотерапии [4], пришел к выводу, что клиническая ремиссия была достигнута лишь у 11,0 % пациентов.

F. Bisulli с соавторами [5] выявили высокую эффективность комбинации ламотриджина и вальпроата натрия у пациентов с фокальной эпилепсией и феноменом ВБС на ЭЭГ, уменьшилась не только частота приступов, но и интериктальная активность. В группе из 12 взрослых больных с фокальной эпилепсией и феноменом ВБС на ЭЭГ, у которых основным типом приступов были дроп-атаки (drop-attacks) и фокальные приступы с вторичной генерализацией, дополнительно к вальпроату натрия был назначен ламотриджин в дозе от 200 до 600 мг в день. Приступы дроп-атак прекратились у всех, а у 6 пациентов исчез феномен ВБС.

В настоящее время отсутствуют протоколы медикаментозного лечения эпилепсии с феноменом ВБС на ЭЭГ. По данным разных авторов, эффективность ПЭП составляет от 21 до 50 %, большинство пациентов достигает ремиссии при политерапии. Дальнейшее изучение эффективности монотерапии и ранней политерапии может внести ясность, насколько реален такой подход для достижения ремиссии у указанной категории больных.

**Цель:** выявить оптимальный подход к медикаментозному лечению пациентов с фокальной эпилепсией и феноменом вторичной билатеральной синхронизации на электроэнцефалограмме.

**Материалы и методы исследования.** С 2014 по 2018 г. в Областном эпилептологическом центре на базе ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр» г. Ростова-на-Дону было обследовано 878 пациентов с различными формами эпилепсии, из них 89 больных с фокальной эпилепсией и феноменом ВБС на ЭЭГ, соответствующим установленным критериям для данного энцефалографического паттерна (W.T. Blum, 1985) [7]. Из исследования были исключены пациенты с «кидиопатическим» вариантом феномена ВБС (с атипичной фокальной эпилепсией детского возраста, синдромом ESES или Ландау-Клеффнера).

При планировании работы и проведении пилотного исследования 500 больных феномен ВБС был выявлен у 45 пациентов. По формуле определения необходимого объема выборки было рассчитано требуемое число пациентов в основной группе – 80. Исследование было продолжено, из 878 пациентов у 89 обнаружен феномен ВБС. Такой объем выборки позволил выявить различия с необходимым уровнем точности (был задан повышенный уровень), мощности исследования (задан 85 %), уровня значимости 0,05.

Для стартовой терапии выбраны 4 противоэпилептических препарата – вальпроат натрия, карбамазепин, топирамат и леветирацетам. Первые два являются стандартными (базовыми) препаратами для лечения эпилепсии, оставшиеся относятся к группе новых ПЭП. Карбамазепин и леветирацетам обладают уровнем доказательности А при фокальных приступах у взрослых [7]. Вальпроат натрия и топирамат эффективны как при фокальных, так и генерализованных приступах [9]. Для второй монотерапии использовались те же препараты, за исключением карбамазепина, так как он наиболее часто вызывает аггравацию. В ранней политерапии назначали все препараты, но был добавлен ламотриджин, учитывая его фармакодинамический синергизм с вальпроевой кислотой и эффективность в качестве дополнительной терапии при ФЭ с феноменом ВБС на ЭЭГ [10].

Величины изучаемых параметров были представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки средней величины (M и m). При их расчете использовали модуль «Описательная статистика» программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Доли качественных признаков в выборке определяли с помощью модуля «Частотный анализ» также программы Statistica 12.0 (StatSoft, США).

При оценке статистической значимости различия средних величин независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Проверку на нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилкса. Оценку различия долей с определением статистической значимости различий выполняли с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$  с непараметрической поправкой на непрерывность Йетса. При малой численности выборки (менее 20) для оценки различия долей использовали критерий Фишера. Критический уровень значимости доверительной вероятности (p) принимали равным 0,05.

Основными этапами исследования стали:

- установка диагноза фокальной эпилепсии с феноменом ВБС на ЭЭГ;
- назначение одного из четырех ПЭП (вальпроат натрия, карбамазепин, топирамат, леветирацетам) слепым методом;
  - для пациентов, достигших ремиссии (в нашем исследовании – отсутствие приступов в течение 12 недель) – фаза последующего наблюдения (24 недели);
  - пациенты, не достигшие ремиссии или не переносившие назначенный препарат, разделены на 2 группы для второй монотерапии или политерапии (все пациенты, не переносившие первый назначенный ПЭП, перешли в группу второй монотерапии);
    - для группы второй монотерапии назначался один из трех ПЭП (вальпроат натрия, топирамат, леветирацетам) слепым методом, для группы политерапии назначался один из пяти ПЭП (вальпроат натрия, карбамазепин, топирамат, леветирацетам, ламотриджин);
    - фаза лечения (24 недели), включающая период подбора дозы и поддерживающей терапии;
    - для пациентов, достигших ремиссии, фаза последующего наблюдения (24 недели).

При оценке эффективности учитывали:

- процент пациентов, достигших ремиссии приступов в течение 24 недель;
- процент пациентов, достигших уменьшения частоты приступов более чем на 50 %.

Критериями включения в настоящее исследование стали следующие :

1. Возраст мужчин и женщин во время участия в исследовании составлял более 18 лет;
2. Наличие у пациентов эпилепсии согласно определению Международной противосудорожной лиги (2017 г.);
3. Наличие у пациентов феномена ВБС на ЭЭГ (для основной группы);
4. На момент включения в исследования пациент ранее не принимал ПЭП.

Критериями исключения (для основной группы) были:

1. Наличие у пациента атипичной фокальной эпилепсии детского возраста, синдрома ESES или Ландау-Клеффнера;
2. Наличие у пациента идиопатической генерализованной эпилепсии.

**Результаты исследования и их обсуждение.** При стартовой монотерапии ремиссии достигли только 15 (16,9 %) пациентов, что значительно отличается от показателей эффективности при впервые диагностированной фокальной эпилепсии. Наилучшие результаты в монотерапии по сравнению с другими ПЭП (6–17 %) получены при назначении леветирацетама (41,2 %). Наименее эффективным в монотерапии оказался топирамат (6,3 %). Карбамазепин наиболее часто вызывал аггравацию приступов (22,2 %) (табл. 1).

Таблица 1

**Эффективность первой монотерапии у пациентов с фокальной эпилепсией и феноменом ВБС на ЭЭГ**

| Препарат         | Количество пациентов | Результат                       |        |                                |        |                                |        |                                 |        |
|------------------|----------------------|---------------------------------|--------|--------------------------------|--------|--------------------------------|--------|---------------------------------|--------|
|                  |                      | Ремиссия                        |        | > 50 %                         |        | < 50 %                         |        | Аггравация                      |        |
| Вальпроат натрия | 38                   | 4                               | 10,5 % | 21                             | 55,3 % | 12                             | 31,6 % | 1                               | 2,6 %  |
| Карбамазепин     | 18                   | 3                               | 16,7 % | 5                              | 27,8 % | 6                              | 33,3 % | 4                               | 22,2 % |
| Топирамат        | 16                   | 1                               | 6,3 %  | 9                              | 56,2 % | 6                              | 37,5 % | 0                               | 0      |
| Леветирацетам    | 17                   | 7                               | 41,2 % | 7                              | 41,2 % | 2                              | 11,7 % | 1                               | 5,9 %  |
| Всего            | 89                   | 5                               | 16,9 % | 42                             | 47,2 % | 26                             | 29,2 % | 6                               | 6,7 %  |
| $\chi^2, p$      |                      | $\chi^2 = 9,55,$<br>$p = 0,023$ |        | $\chi^2 = 4,49,$<br>$p = 0,21$ |        | $\chi^2 = 3,29,$<br>$p = 0,35$ |        | $\chi^2 = 9,06,$<br>$p = 0,028$ |        |

Для того чтобы выяснить, что является более предпочтительным – переход на вторую монотерапию или раннюю политерапию – пациенты, не достигшие ремиссии, были разделены на две группы:

- 1) вторая монотерапия (35 больных);
- 2) ранняя политерапия (39 пациентов).

Результаты отражены в таблице 2 и 3.

Таблица 2

**Эффективность второй монотерапии у пациентов с фокальной эпилепсией и феноменом ВБС на ЭЭГ**

| Препарат         | Количество пациентов | Результат                      |        |                                |        |                                |        |            |
|------------------|----------------------|--------------------------------|--------|--------------------------------|--------|--------------------------------|--------|------------|
|                  |                      | ремиссия                       |        | > 50 %                         |        | < 50 %                         |        | Агgravация |
| Вальпроат натрия | 19                   | 2                              | 10,5 % | 15                             | 79 %   | 2                              | 10,5 % | 0          |
| Топирамат        | 5                    | 1                              | 20 %   | 3                              | 60 %   | 1                              | 10 %   | 0          |
| Леветирацетам    | 11                   | 1                              | 9,1 %  | 7                              | 63,6 % | 3                              | 27,3 % | 0          |
| Всего            | 35                   | 4                              | 11,4 % | 25                             | 71,4 % | 6                              | 17,1 % | 0          |
| $\chi^2, p$      |                      | $\chi^2 = 0,44,$<br>$p = 0,80$ |        | $\chi^2 = 1,17,$<br>$p = 0,55$ |        | $\chi^2 = 1,41,$<br>$p = 0,49$ |        | –          |

Таблица 3

**Эффективность ранней политерапии у пациентов с фокальной эпилепсией и феноменом ВБС на ЭЭГ**

| Препарат                         | Количество пациентов | Результат                      |        |                                |        |                               |        |                                |        |
|----------------------------------|----------------------|--------------------------------|--------|--------------------------------|--------|-------------------------------|--------|--------------------------------|--------|
|                                  |                      | ремиссия                       |        | > 50 %                         |        | < 50 %                        |        | Агgravация                     |        |
| Вальпроат натрия + леветирацетам | 12                   | 8                              | 66,7 % | 4                              | 33,3 % | 0                             | 0      | 0                              | 0      |
| Вальпроат натрия + ламотриджин   | 7                    | 4                              | 57,1 % | 1                              | 14,3 % | 2                             | 28,6 % | 0                              | 0      |
| Вальпроат натрия + топирамат     | 10                   | 4                              | 40 %   | 2                              | 20 %   | 4                             | 40 %   | 0                              | 0      |
| Вальпроат натрия + карбамазепин  | 6                    | 1                              | 16,7 % | 3                              | 50 %   | 0                             | 0      | 2                              | 33,3 % |
| Леветирацетам + ламотриджин      | 4                    | 3                              | 75 %   | 0                              | 0      | 1                             | 25 %   | 0                              | 0      |
| Всего                            | 39                   | 20                             | 51,3 % | 10                             | 25,6 % | 7                             | 18 %   | 2                              | 5,1 %  |
| $\chi^2, p$                      |                      | $\chi^2 = 5,52,$<br>$p = 0,24$ |        | $\chi^2 = 4,26,$<br>$p = 0,37$ |        | $\chi^2 = 7,9,$<br>$p = 0,09$ |        | $\chi^2 = 11,6,$<br>$p = 0,02$ |        |

Вторая монотерапия оказалась также малоэффективной – ремиссии достигли лишь 11,4 % пациентов, влияния выбора ПЭП не выявлено. Лучшие результаты (51,3 %) получены при ранней политерапии: при назначении комбинации «вальпроат натрия + леветирацетам» – в 66,7 % случаев, «вальпроат натрия + ламотриджин» – в 57,1 %, «вальпроат натрия + топирамат» – в 40 %. Перспективной представляется комбинация «леветирацетам + ламотриджин», однако объем выборки слишком мал для того, чтобы сделать окончательный вывод.

**Выводы:**

1. Монотерапия у пациентов с фокальной эпилепсией и феноменом вторичной билатеральной синхронизации на электроэнцефалограмме малоэффективна. При назначении противоэпилептических препаратов предпочтение следует отдавать леветирацетаму и вальпроату натрия.
2. Карбамазепин чаще других антиконвульсантов вызывает агgravацию приступов.
3. При неудачной первой монотерапии необходимо прибегнуть к ранней политерапии.
4. Комбинация вальпроат натрия с леветирацетамом или ламотриджином является более предпочтительной.

**Список литературы**

1. Белоусова, Е. Д. Вторичная билатеральная синхронизация : проблемы диагностики и лечения / Е. Д. Белоусова, А. Ю. Ермаков, З. Х. Горчханова, Г. И. Коваленко // Фарматека. – 2006. – № s2-06. – С. 80–90.
2. Миронов, М. Б. Эффективность терапии при эпилептических синдромах, ассоциированных с атипичными абсансами / М. Б. Миронов, М. К. Мухин // Фарматека. – 2012. – № s3-12. – С. 55–60.
3. Мухин, К. Ю. Электро-клиническая характеристика больных симптоматической фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ / К. Ю. Мухин, М. Б. Миронов, М. Д. Тысячина, А. А. Алиханов, А. С. Петрухин // Русский журнал детской неврологии. – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 6–17.
4. Садыков, Т. Р. Особенности клинической картины и энцефалографических проявлений фокальной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на электроэнцефалограмме у подростков и молодых взрослых : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. Р. Садыков. – М., 2013. – 32 с.
5. Ямин, М. А. Эффективность леветирацетама в качестве дополнительной терапии у больных фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатеральной синхронизации / М. А. Ямин, И. В. Черникова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – № 1 (65) – С. 71–73.
6. Bisulli, F. Efficacy of lamotrigine add-on therapy in severe partial epilepsy in adults with drop seizures and secondary bilateral synchrony on EEG / F. Bisulli, A. Baruzzi, A. Rosati, R. Riva, P. Avoni, A. Cerullo, P. Tinuper // Epileptic Disord. – 2001. – Vol. 3, № 3. – P. 151–156.

7. Blume W. T. Electrographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony / W. T. Blume, N. Pillay: *Epilepsia*. – 1985. – Vol. 26, № 6. – P. 636–641.
8. Cereghino, J. J. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial / J. J. Cereghino, V. Biton, B. Abou-Khalil, F. Dreifuss, L. J. Gauer, I. Leppik // *Neurology*. – 2000. – № 55. – P. 236–242.
9. Glauser, T. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes / T. Glauser, E. Ben-Menachem, B. Bourgeois, A. Cnaan, C. Guerreiro, R. Kalviainen, R. Mattson, A. French, E. Perucca, T. Tomson; ILAE Subcommittee on AED Guidelines // *Epilepsia*. – 2013. – Vol. 54, № 3, P. 551–563.
10. Kanemura, H. Effects of levetiracetam on seizure frequency and neuropsychological impairments in children with refractory epilepsy with secondary bilateral synchrony / H. Kanemura, F. Sano, K. Sugita, M. Aihara // *Seizure*. – 2013. – Vol. 22, № 1. – P. 43–47.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Epilepsies : Diagnosis and Management. Clinical guideline CG137*; Published date: January 2012; Last updated: April 2018. – Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 04.06.2019.
12. Patsalos, P. N. Properties of antiepileptic drugs in the treatment of idiopathic generalized epilepsies / P. N. Patsalos // *Epilepsia*. – 2005. – № 46, Suppl 9. – P. 140–148.
13. Pisani, F. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures : evidence for a pharmacodynamic interaction / F. Pisani, G. Oteri, M. F. Russo, R. Di Perri, E. Perucca, A. Richens : *Epilepsia*. – 1999. – Vol. 40, № 8. – P. 1141–1146.
14. Stodieck, S. Effect of levetiracetam in patients with epilepsy and interictal epileptiform discharges / S. Stodieck, B. J. Steinhoff, S. Kolmsee, K. Van Rijckevorsel // *Seizure*. – 2001. – Vol. 10, № 8. – P. 583–587.

### References

1. Belousova E. D., Ermakov A. Yu., Gorchkhanova Z. Kh., Kovalenko G. I. Vtorichnaya bilateral'naya sinkhronizatsiya: problemy diagnostiki i lecheniya [Secondary bilateral synchrony: problems of diagnosis and treatment]. *Farmateka [Pharmateca]*, 2006, no. s2-06, pp. 80–90.
2. Mironov M. B., Mukhin K. Yu. Effektivnost' terapii pri epilepticheskikh sindromakh, assotsirovannykh s atipichnymi absansami [Effectiveness of therapy of epileptic syndromes associated with atypical absences]. *Farmateka [Pharmateca]*, 2012, no. s3-12, pp. 55–60.
3. Mukhin K. Yu., Mironov M. B., Tsyachina M. D., Alikhanov A. A., Petrukhin A. S. Elektro-klinicheskaya kharakteristika bol'nykh simptomaticheskoy fokal'noy epilepsii s fenomenom vtorichnoy bilateral'noy sinkhronizatsii na EEG [Electro-clinical characteristics of patients with symptomatic focal epilepsy with the phenomenon of secondary bilateral synchrony on EEG]. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii [Russian Journal of Child Neurology]*, 2006, vol. 1, no. 1, pp. 6–17.
4. Sadykov, T. R. Osobennosti klinicheskoy kartiny i entsefalograficheskikh proyavleniy fokal'noy epilepsii s fenomenom vtorichnoy bilateral'noy sinkhronizatsii na elektroentsefalogramme u podrostkov i molodykh vzroslykh. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Features of the clinical picture and encephalographic manifestations of focal epilepsy with the phenomenon of secondary bilateral synchronization on the electroencephalogram in adolescents and young adults. Abstract of thesis of Candidate of Medical Science]. Moscow, 2013, 32 p.
5. Yamin M. A., Chernikova I. V. Effektivnost' levetiratsetama v kachestve dopolnitel'noy terapii u bol'nykh fokal'noy epilepsii s fenomenom vtorichnoy bilateral'noy sinkhronizatsii [The efficacy of levetiracetam as adjunctive therapy in patients with focal epilepsy with the phenomenon of secondary bilateral synchronization]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Journal of Volgograd State Medical University]*, 2018, no. 1 (65), pp. 71–73.
6. Bisulli F., Baruzzi A., Rosati A., Riva R., Avoni P., Cerullo A., Tinuper P. Efficacy of lamotrigine add-on therapy in severe partial epilepsy in adults with drop seizures and secondary bilateral synchrony on EEG. *Epileptic Disord*, 2001, vol. 3, no. 3, pp. 151–156.
7. Blume W. T., Pillay N. Electrographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony. *Epilepsia*, 1985, vol. 26, no. 6, pp. 636–641.
8. Cereghino J. J., Biton V., Abou-Khalil B., Dreifuss F., Gauer L. J., Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*, 2000, no. 55, pp. 236–242.
9. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Guerreiro C., Kalviainen R., Mattson R., French J. A., Perucca E., Tomson T. ; ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2013, vol. 54, no. 3, pp. 551–563.
10. Kanemura H., Sano F., Sugita K., Aihara M. Effects of levetiracetam on seizure frequency and neuropsychological impairments in children with refractory epilepsy with secondary bilateral synchrony. *Seizure*, 2013, vol. 22, no. 1, pp. 43–47.

11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies : Diagnosis and Management. Clinical guideline CG137; Published date: January 2012; Last updated: April 2018. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (accessed June 04, 2019).
12. Patsalos P. N. Properties of antiepileptic drugs in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, 2005, no. 46, suppl. 9, p. 140–148.
13. Pisani F., Oteri G., Russo M. F., Di Perri R., Perucca E., Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia*, 1999, vol. 40, no. 8, pp. 1141–1146.
14. Stodieck S., Steinhoff B. J., Kolmsee S., Van Rijckevorsel K. Effect of levetiracetam in patients with epilepsy and interictal epileptiform discharges. *Seizure*, 2001, vol. 10, no. 8, pp. 583–587.