

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НОВОЙ ГЕНЕРАЦИИ В ТЕРАПИИ КРИПТОГЕННЫХ И СИМПТОМАТИЧЕСКИХ ФОКАЛЬНЫХ ФОРМ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ

СВЕТЛАНА НИКОЛАЕВНА СИВКОВА, канд. мед. наук, невролог-эпилептолог ГАУЗ «Детская городская больница № 8» г. Казани, Россия, тел. 8-917-272-96-82 e-mail: sivkova_s@mail.ru

ФАНИЯ МАНСУРОВНА ЗАЙКОВА, канд. мед. наук, невролог, главный врач ГАУЗ «Детская городская больница № 8» г. Казани, Россия, тел. 8-987-296-95-35, e-mail: detbol8@mail.ru

Реферат. Цель исследования. Сравнение клинической эффективности антиэпилептических препаратов новой генерации — топирамата и ламотриджина в лечении симптоматических и криптогенных фокальных форм эпилепсии у детей. *Материал и методы.* В исследование включены 2 группы пациентов, в возрасте от 2 до 17 лет, по 31 человеку в каждой группе с симптоматическими и криптогенными фокальными формами эпилепсии. Пациенты первой группы получали терапию топираматом в дозах от 56 до 500 мг/сут, от 2,8 мг/кг/сут до 17 мг/кг/сут (в среднем составляя 6,6 мг/кг/сут). Пациенты второй группы получали терапию ламотриджином в дозах от 25 мг/сут до 250 мг/сут, от 0,5 мг/кг/сут до 6 мг/кг/сут (в среднем составляя 3,6 мг/кг/сут). Лечение проводилось в монотерапии исследуемыми препаратами, и в комбинации с другими антиэпилептическими препаратами. *Результаты и их обсуждение.* Полное прекращение приступов достигнуто у одинакового числа пациентов в 26% случаев в обеих группах. Снижение частоты приступов на 50% и более наблюдалась в 61% случаев при приеме топирамата и в 45% случаев при приеме ламотриджина. Агравация миоклонических приступов зарегистрирована у 1 (3%) пациента при приеме топирамата и у 2 (6%) пациентов при приеме ламотриджина. *Заключение.* Топирамат и ламотриджин показали высокую клиническую эффективность в лечении симптоматических и криптогенных фокальных форм эпилепсии у детей.

Ключевые слова: фокальная эпилепсия, лечение, дети, топирамат, ламотриджин.

EFFICIENCY OF ANTIEPILEPTIC DRUGS OF NEW GENERATION IN THERAPY OF CRYPTOGENIC AND SYMPTOMATIC FOCAL FORMS OF EPILEPSY IN CHILDREN

SVETLANA N. SIVKOVA, FANIYA M. ZAYKOVA

Abstract. Purpose. Comparison of the clinical efficiency of antiepileptic drugs of new generation — topiramate and lamotrigine — in treatment of symptomatic and cryptogenic focal forms of epilepsy in children. *Material and methods.* 2 groups of patients were included in research, aged from 2 to 17 years old, on 31 person in each group with symptomatic and cryptogenic focal forms of epilepsy. 1 group of patients were treated by topiramate in dozes from 56 up to 500 mg/day, from 2,8 mg/kg/day up to 17 mg/kg/day (on the average 6,6 mg/kg/day). Patients of the second group received therapy by lamotrigine in dozes from 25 mg/day up to 250 mg/day, from 0,5 mg/kg/day up to 6 mg/kg/day (on the average 3,6 mg/kg/day). Treatment was in monotherapy and in combinations with others antiepileptic drugs. *Results.* Seizures freedom was achieved in 26% of patients in each groups. Reduction of seizures frequency more than 50% was observed in 61% cases in topiramate group and in 45% of cases in lamotrigine group. Aggravation of myoclonic seizures was registered in 1 (3%) patient, used topiramate and in 2 (6%) patients used lamotrigine. *Conclusion.* Topiramate and lamotrigine have shown high clinical efficiency in treatment symptomatic and cryptogenic focal forms of epilepsy in children.

Key words: focal epilepsy, treatment, children, topiramate, lamotrigine.

В последнее десятилетие уделяется значительное внимание вопросам оптимизации лечения фокальных форм эпилепсии в детском возрасте. Симптоматические и криптогенные фокальные формы эпилепсии у детей являются наиболее распространенными и встречаются с частотой 8,17 на 100 000 детей и составляют абсолютное большинство — до 68—77,1% всех случаев [6]. Именно эти формы эпилепсии часто устойчивы к лечению; вызывают трудности в подборе антиэпилептической терапии. Несмотря на широкий выбор существующих антиэпилептических препаратов, более 25% детей с эпилепсией продолжают иметь приступы. В последние два десятилетия с 1989 по 2010 годы появились новые антиэпилептические препараты, обладающие избирательными механизмами действия и расширяющие терапевтические возможности в отношении различных форм эпилепсии у взрослых и детей. В терапии фокальных форм эпилепсии у детей активно

применяются антиэпилептические препараты «новой генерации» — топирамат (Топамакс, Janssen-silag) и ламотриджин (Ламиктал, GlaxoSmithKlain).

Топирамат (топамакс) — новый высокоэффективный антиэпилептический препарат с широким спектром действия. Он относится к классу сульфамат-замещенных моносахаридов и обладает комплексным механизмом действия. Он показан при фокальных и генерализованных приступах как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиэпилептическими препаратами. Топирамат применяется при лечении приступов, связанных с синдромом Леннокса—Гасто и синдромом Веста. Он может назначаться взрослым и детям с впервые диагностированной эпилепсией [16].

Ламотриджин (ламиктал) — новый антиэпилептический препарат широкого спектра действия для лечения всех типов приступов, за исключением миоклонических.

Он рекомендуется при фокальных и генерализованных, идиопатических и симптоматических эпилептических синдромах у взрослых и детей. Ламотриджин предотвращает эффект вторичной генерализации приступа, угнетая диффузное распространение эпилептиформной активности. Также является препаратом выбора в лечении синдрома Леннокса-Гасто, синдрома Веста, синдрома Ангельмана [18].

Цель исследования — провести сравнение эффективности антиэпилептических препаратов новой генерации — топирамата и ламотриджина в лечении симптоматических и криптогенных фокальных форм эпилепсии в детском возрасте.

Материал и методы. В исследование было включено 62 пациента [26 (42%) мальчиков и 36 (58%) девочек] в возрасте от 2 до 17 лет с верифицированным диагнозом симптоматическая или криптогенная фокальная эпилепсия. Период наблюдения составил от 6 мес до 4 лет 6 мес. Все случаи эпилепсии были классифицированы по характеру приступов и по форме заболевания в соответствии с Международной классификацией эпилепсий, эпилептических синдромов и схожих заболеваний (Нью-Дели, 1989).

В процессе наблюдения всем пациентам проводился подробный сбор анамнестических данных, оценка неврологического статуса, электроэнцефалография (ЭЭГ) в динамике (в некоторых случаях видео-ЭЭГ мониторинг (ВЭМ) с включением сна). Исследование проводилось по стандартной методике 10—20 на 19-канальном аппарате «Нейрон-спектр» фирмы «НейроСофт» г. Иваново или аппарате «Энцефалан-131-03», модификация 11, фирмы «Медиком», г. Таганрог. Нейровизуализация включала проведение компьютерной томографии головного мозга, либо магниторезонансной томографии (0,5 Tsl; 1,5 Tsl GE). Также проводился контроль общего и биохимического анализов крови с целью исключения побочных эффектов терапии.

Первая группа включила 31 пациента в возрасте от 2 до 16 лет, получавших терапию топираматом. У 12 пациентов (39%) препарат применялся в стартовой или альтернативной монотерапии. 13 пациентов (42%) принимали топирамат в комбинированной терапии с одним или двумя антиэпилептическими препаратами других фармакологических групп. Дозы препарата варьировали от 56 мг/сут до 500 мг/сут, в среднем составляли 165 мг/сут. Из расчета на килограмм веса топирамат назначался в терапевтических диапазонах от 2,8 мг/кг/сут до 17 мг/кг/сут, в среднем составляя 6,6 мг/кг/сут.

Вторая группа пациентов получала лечение препаратом ламотриджин и включила 31 пациента, в возрасте от 2 до 17 лет. В 100% случаев препарат был назначен в качестве дополнительной терапии с одним или двумя антиэпилептическими препаратами. 3 пациента (10%) в процессе лечения были успешно переведены на альтернативную монотерапию ламотриджином. Ламотриджин назначался в дозах от 25 мг/сут до 250 мг/сут, в среднем составляя 116 мг/сут. Из расчета доз препарата на вес ребенка они варьировали от 0,5 мг/кг/сут до 6 мг/кг/сут, в среднем составляя 3,6 мг/кг/сут. В обеих группах титрование препаратов проводилось согласно общепринятым рекомендациям.

Терапевтическая эффективность препаратов оценивалась по изменению частоты приступов согласно

стандартным критериям: полная клиническая ремиссия (купирование приступов на 100% в течение 12 мес и более); урежение частоты приступов на 50% и более; урежение частоты приступов менее чем на 50% или отсутствие эффекта; аггравация приступов. Проводилось сравнение эффективности терапии в зависимости от комбинированной терапии с антиэпилептическими препаратами других групп.

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

Результаты и их обсуждение. Сравняя клиническую эффективность исследуемых препаратов, были получены результаты, представленные в *таблице*. Полное прекращение приступов в обеих группах наблюдалось у одинакового количества пациентов — в 26% случаев в каждой исследуемой группе. Отмечено незначительное различие в показателях уменьшения частоты приступов на 50% и более. Более высокий результат получен у пациентов, принимавших топирамат — 61% (19 пациентов). У пациентов, принимавших ламотриджин, этот показатель оказался несколько ниже — 45% (14 пациентов).

Сравнение терапевтической эффективности в исследуемых группах

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

В целом высокая клиническая эффективность в виде полного прекращения приступов или снижения их частоты на 50% и более была достигнута в обеих группах пациентов: при лечении топираматом она составила — 87% (27 пациентов), а при лечении ламотриджином этот показатель составил 71% (22 пациента). В единичных случаях отмечен эффект аггравации и учащения миоклонических приступов. В одном случае (3%) этот побочный эффект отмечен у ребенка, получавшего топирамат, и у 2 детей (6%), получавших ламотриджин. Сравняя влияние исследуемых препаратов на изменение выраженности эпилептиформных изменений по данным электроэнцефалографии, были получены следующие данные. При приеме топирамата снижение индекса эпилептиформной активности отмечено у 8 (26%) пациентов, а при приеме ламотриджина у 11 (35%) пациентов.

Мы провели сравнение полученных данных о клинической эффективности препаратов с исследованиями других авторов. В нашем наблюдении в группе пациентов, получавших терапию топираматом, полное прекращение приступов отмечено у 26% пациентов и уменьшение частоты приступов на 50% и более констатировано у 61% пациентов. В исследовании К.Ю. Мухина и соавт. (2008) [5] полное купирование приступов наблюдалось в 19,5% и 16,5% (36% вместе)

у пациентов с симптоматическими фокальными формами эпилепсии. По данным Н.Р. Bootsma и соавт. (2008) [15], этот показатель составляет до 20% пациентов. И в работе Y.J. Cho и соавт. (2009) [16], клиническая ремиссия отмечена в 30,4% случаев. Сравнительно низкую эффективность топирамат показал в исследовании К. Краков и соавт. (2007) [17] — только 10% пациентов старше 12 лет освободились от приступов полностью. S. Grosso и соавт. (2005) [13], также отмечают прекращение приступов у 13% пациентов из 59 детей в возрасте до 2 лет, получавших терапию топираматом. В другой работе S. Grosso и соавт. (2005) [14] изучали эффективность топирамата у детей с рефрактерными формами эпилепсии. Приступы купировались только у 4% детей. Напротив, высокий терапевтический эффект отмечен в работе отечественных авторов. В более раннем наблюдении К.Ю. Мухина и соавт. (2003) [4] высокая клиническая эффективность достигнута у 46,5% пациентов. А.Б. Гехт и соавт. (2007) [3] отметили медикаментозную ремиссию продолжительностью более 1 года у 47,8% пациентов. К.В. Воронкова и соавт. (2006) [2] зарегистрировали полную клиническую ремиссию у 48% пациентов. В исследовании С.Р. Болдыревой (2007) [1] полный контроль над приступами получен у 53% пациентов.

В целом положительный эффект при приеме топирамата в нашем исследовании зарегистрирован у 87% пациентов. В работе К.В. Воронковой и соавт. (2006) [2] этот показатель составил у 92% пациентов. В работе К. Краков и соавт. (2007) [17] хороший результат наблюдался у 82% пациентов. В наблюдениях других авторов положительный эффект в лечении был примерно одинаковым — у 58,5—73,2%. Учащение приступов зарегистрировано у 3% пациентов (Болдырева С.Р., 2007) [1] и в 6% случаев (Мухин К.Ю., 2008) [5], что сопоставимо с результатами нашего исследования (3%).

Более высокий результат в нашем исследовании топирамат показал в лечении пациентов с криптогенными фокальными формами эпилепсии. Однако в работе S. Al Ajlouni и соавт. (2005) [9], не выявлено различия в эффективности терапии симптоматических и криптогенных фокальных форм эпилепсии. Мы отметили положительный результат в лечении мультифокальных форм эпилепсии — 86% пациентов имели полное прекращение приступов или уменьшение их частоты на 50% и более. В группе пациентов с фокальной лобной формой эпилепсии у 6 пациентов (75%) выявлено урежение приступов на 50% и более. Только в 1 случае (12,5%) приступы прекратились полностью. В исследовании К.Ю. Мухина и соавт. (2008) [5] положительный эффект при приеме топирамата у пациентов с симптоматической лобной эпилепсией наблюдался в 63% случаев.

Большую эффективность топирамат показал у наших пациентов с частыми серийными тоническими аксиальными спазмами, возникающими во время ночного сна; с фокальными гипермоторными приступами; а также при вторично-генерализованных судорожных приступах ($p > 0,05$). Также нами доказано, эффективность терапии была выше у пациентов, имевших небольшой стаж заболевания до включения в терапию топирамата ($p = 0,006$). Идентичную эффективность отметили в своем наблюдении К.Ю. Мухин и соавт. (2008) [5]: препарат был высокоэффективен в отношении фокальных моторных, вторично-генерализованных

судорожных приступов и тонических приступов. В ряде случаев топирамат отчетливо снижал частоту атипичных абсансов. Однако в монотерапии отмечалась его недостаточная эффективность при миоклонических и аутомоторных приступах. 61% пациентов принимали топирамат в комбинации с другими антиэпилептическими препаратами. Наиболее рациональной и эффективной в нашем наблюдении оказалась комбинированная терапия топираматом и препаратами вальпроевой кислоты. В литературе также приводятся данные об эффективности топирамата в комбинированной терапии с другими антиэпилептическими препаратами. В работе A. Schreiner и соавт. (2009) [12] применялась комбинация топирамата с препаратами вальпроевой кислоты. В конце исследования 70% пациентов были переведены на монотерапию топамаксом в дозе 150 мг/сут. У 51% пациентов приступы прекратились полностью, в целом положительный эффект отмечен у 75% пациентов. В сравнении в работе A. Kowalik и соавт. (2008) [11] топирамат успешно применялся в комбинированной терапии с карбамазепином и окскарбазепином. По окончании исследования 73% пациентов были переведены на альтернативную монотерапию топираматом в средней дозе 100 мг/сут. Положительный эффект отмечен у 91% пациентов, из них 62% полностью освободились от приступов.

В другой группе пациентов, получавших лечение ламотриджином, стойкая клиническая ремиссия также достигнута в 26% случаев и урежение частоты приступов на 50% и более констатировано у 45% детей. В 6% случаев наблюдалось учащение приступов. В целом положительный эффект достигнут у 71% пациентов. Более высокая эффективность была в группе пациентов, имевших более поздний дебют заболевания ($p = 0,037$). И напротив, меньшая эффективность терапии отмечалась у детей с высокой частотой приступов ($p = 0,031$) и получавших предшествующую терапию тремя и более антиэпилептическими препаратами ($p = 0,008$).

Мы сравнили результаты нашего исследования с другими литературными публикациями. В исследовании S. Zubcevic и соавт. (2008) [19] были включены 61 ребенок, которые начали получать комбинированную терапию ламотриджином в среднем через 16 мес от начала заболевания. В 67,2% случаев приступы были фокальными и вторично-генерализованными судорожными. В результате уменьшение частоты приступов на 75—100% отмечено у 37,7% пациентов, на 50—75% — у 21,3% пациентов. В целом суммируя эти данные можно указать на положительный эффект в лечении у 59% детей. В исследовании Ch. Song и соавт. (2009) [18] при применении ламотриджина в дополнительной терапии у 114 пациентов купирование приступов на 50% и более отмечено у 57% пациентов, впоследствии 22,8% пациентов были переведены на монотерапию этим препаратом. В публикации М.Б. Миронова и соавт. (2006) [8] особое внимание уделялось применению ламотриджина в дополнительной терапии к препаратам вальпроевой кислоты у 38 пациентов с разными формами эпилепсии в возрасте от 3 до 25 лет (средний возраст 14,3 года). Положительный эффект при добавлении ламотриджина отмечен в 73,8% случаев: полная терапевтическая ремиссия в 36,9% случаев, снижение частоты приступов на 50%

и более в 26,9% случаев. Высокую эффективность на фоне приема ламотриджина (100% купирование приступов у 54% пациентов) зарегистрировали Н. Arif и соавт. (2010) [10].

Стоит отметить, что в нашем наблюдении ламотриджин показал хороший результат в лечении лобной эпилепсии — у 58% пациентов отмечено значительное уменьшение частоты приступов и в 17% случаев приступы купированы полностью. Большую эффективность ламотриджин показал у больных с фокальными моторными гемиклоническими приступами, а также при вторично-генерализованных судорожных приступах ($p>0,05$). Н.Ю. Перунова и соавт. (2006) [7] отметили эффективность терапии у пациентов с парциальными приступами в 8% случаев и с вторично-генерализованными в 12% случаев.

В нашем исследовании в 90% случаев ламотриджин применялся в комбинированной терапии с другими антиэпилептическими препаратами с высокой эффективностью ($p=0,01$). В 52% случаев назначалась комбинация ламотриджина с препаратами вальпроевой кислоты (депакином). Аналогичное наблюдение отмечено и в работе Н.Ю. Перуновой и соавт. (2006) [7]: на фоне комбинированной терапии ламотриджином и вальпроатами снижение частоты приступов на 50% и более отмечено у 48,5% пациентов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Болдырева, С.Р. Сравнительная оценка современных антиэпилептических препаратов при височной медиальной эпилепсии у детей / С.Р. Болдырева // Клиническая эпилептология. — 2007. — № 1. — С.23—27.
2. Воронкова, К.В. Эффективность топирамата (топамакса) у больных эпилепсией разного возраста / К.В. Воронкова, О.А. Пылаева, А.С. Петрухин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2006. — Т. 106, № 6. — С.34—37.
3. Гехт, А.Б. Опыт применения топамакса: клинический и фармакоэкономический аспекты / А.Б. Гехт, Л.Е. Мильчакова, Е.И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2007. — Т. 107, № 12. — С.40—45.
4. Мухин, К.Ю. Клиническая эффективность и переносимость топамакса при комбинированной терапии эпилепсии / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, М.Б. Миронов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2003. — Т. 103, № 3. — С.28—33.
5. Сравнительная эффективность и переносимость топирамата, вальпроатов и карбамазепина в монотерапии эпилепсии у детей и молодых взрослых / К.Ю. Мухин, М.Д. Тысячина, Л.Н. Мухина [и др.] // Русский журнал детской неврологии. — 2008. — Т. 3, № 2. — С.3—48.
6. Никанорова, М.Ю. Фармакорезистентные эпилепсии у детей / М.Ю. Никанорова, Е.Д. Белоусова, А.Ю. Ермаков, В.С. Перминов // Российский медицинский журнал. — 2002. — № 2. — С.43—44.
7. Перунова, Н.Ю. Эффективность ламиктала в лечении резистентных форм эпилепсии / Н.Ю. Перунова, Е.В. Сорокова, А.С. Шершевер // Русский журнал детской неврологии. — 2006. — Т. 1, № 1. — С.33—37.
8. Эффективность и переносимость дополнительной терапии ламикталом при эпилепсии у женщин / М.Б. Миронов, А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин [и др.] // Эпилепсия. Приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2006. — Вып. 1. — С.59—63.
9. Al Ajlouni, S. The efficacy and side effects of topiramate on refractory epilepsy in infants and young children: a multicenter clinical trial / S. Al Ajlouni, A. Shorman, A.S. Daoud // Seizure. — 2005. — Vol. 14, № 7. — P.459—463.
10. Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults with epilepsy / H. Arif R. Buchsbaum, J. Pierro [et al.] // Arch. Neurol. — 2010. — Vol. 67, № 4. — P.408—415.
11. Conversion from carbamazepine or oxcarbazepine to topiramate in adolescents and adults with epilepsy / A. Kowalik, W. Rimpau, H. Adam [et al.] // Acta Neurol. Scand. — 2008. — Vol. 117, № 3. — P.159—166.
12. Conversion from valproic acid onto topiramate in adolescents and adults with epilepsy / A. Schreiner, K. Stolhoff, W. Ossig [et al.] // Acta Neurol. Scand. — 2009. — Vol. 119, № 5. — P.304—312.
13. Efficacy and safety of topiramate in infants according to epilepsy syndromes / S. Grosso, D. Galimberti, M.A. Farnetani [et al.] // Seizure. — 2005. — Vol. 14, № 3. — P.183—189.
14. Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy of childhood: long-term follow-up study / S. Grosso, E. Franzoni, P. Iannetti [et al.] // J. Child. Neurol. — 2005. — Vol. 20, № 11. — P.893—897.
15. Long-term effects of levetiracetam and topiramate in clinical practice: A head-to-head comparison / H.P. Bootsma, L. Ricker, L. Diepman [et al.] // Seizure. — 2008. — Vol. 17, № 1. — P.19—26.
16. Long-term efficacy and tolerability of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: an observational study / Y.J. Cho, K. Hto, W.J. Kim [et al.] // Epilepsia. — 2009. — Vol. 50, № 8. — P.1910—1919.
17. Topiramate in add-on therapy: results from an open-label, observational study / K. Krakow U. Lengler, K. Rettig [et al.] // Seizure. — 2007. — Vol. 16, № 7. — P.593—600.
18. The efficacy and tolerability of lamotrigine adjunctive/monotherapy in patients with partial seizures refractory to poly-AEDs / Ch. Song, H. Chen, W.X. Xiaoyong [et al.] // J. of Nanjing Medical University. — 2009. — Vol. 23, issue 5. — P.322—327.
19. Zubcevic, S. Use of lamotrigine in medically intractable epilepsies in children / S. Zubcevic, A. Cengic, F. Catibusic, S. Uzicanin // Med. Arh. — 2008. — Vol. 62, № 3. — P.162—164.