

Эффективность и переносимость пантогама актив у больных парциальной эпилепсией

Д.м.н., проф. И.Е. ПОВЕРЕННОВА, к.м.н., доц. А.В. ЯКУНИНА, к.м.н., асс. В.А. КАЛИНИН, асп. Н.Н. САВЕЛЬЕВА

Efficacy and tolerability of pantogam activ in patients with partial epilepsy

I.E. POVERENNOVA, A.V. YAKUNINA, V.A. KALININ, N.N. SAVELIEVA

Кафедра неврологии и нейрохирургии Самарского государственного медицинского университета

Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и переносимости пантогама актив у больных парциальной эпилепсией в качестве дополнительной терапии. В исследование были включены 40 пациентов, 20 из которых принимали пантогам актив, 20 — плацебо. Установили, что пантогам актив в дозе 1800 мг в сут хорошо переносится больными, не вызывая значительных побочных эффектов. В группе больных, лечившихся исследуемым препаратом, было отмечено урежение эпилептических приступов на 72,1%, в то время как эффект от приема плацебо составил 16,7%. Имело место также облегчение их протекания. На фоне приема пантогама актив отмечено достоверное улучшение долговременной памяти и уменьшение проявлений тревоги. Качество жизни по шкале QOLIE-31 после приема пантогама актив повысилось по большинству субшкал и не изменилось после приема плацебо.

Ключевые слова: парциальная эпилепсия, пантогам актив, эффективность, переносимость.

Randomized double-blind, placebo-controlled study to determine efficacy and tolerability of pantogam activ as an add-on drug in patients with partial epilepsy was conducted. 20 patients received pantogam activ, 20 patients — placebo. Good tolerability and no adverse event were detected in the dose of 1800 mg/d. The reduction in the frequency of epileptic seizures was achieved in 72,1% in the group receiving pantogam activ and in 16,7% in the group placebo. Significant improvement in long-term memory and manifestations of anxiety were found in patients using pantogam activ. Quality of life in scale QOLIE-31 improved after taking pantogam and did not change after placebo.

Key words: partial epilepsy, pantogam activ, efficacy, tolerability.

Несмотря на значительные успехи в области эпилептологии, достигнутые за последние десятилетия, повышение эффективности ее лечения, это заболевание и в настоящее время остается приоритетной задачей врачей, поскольку достичь полного контроля над приступами удается в 60—75% случаев [4, 14].

Лавинообразное увеличение на фармацевтическом рынке количества противоэпилептических препаратов (ПЭП) за последние годы отражает стремление не только к повышению эффективности фармакотерапии, но и к поиску «идеального» препарата, который бы показывал высокую эффективность и широту действия при минимуме побочных эффектов. Несомненно, правильный подбор ПЭП — основа успешности терапии эпилепсии. Но не всегда все проблемы больного разрешаются даже при достижении ремиссии эпилептических приступов. Наличие когнитивных нарушений у больных эпилепсией — один из актуальных аспектов заболевания, который требует особого подхода. В основе когнитивных нарушений могут лежать различные процессы: изменение функций нейронов, перекодирующих информацию определенным специфическим образом; снижение памяти, внимания; неспособность к длительному поддержанию активного

бодрствования; снижение интеллекта [10]. Отмечается многообразие факторов, влияющих на когнитивные нарушения: этиология эпилепсии; возраст больных в период ее дебюта; характер, тяжесть и частота приступов; величина и расположение эпилептогенного очага; влияние ПЭП, в том числе и «overtreatment» — перегрузка ПЭП [6, 10, 12, 13, 15]. Вместе с тем до конца не ясно, как связаны собственно когнитивные нарушения с личностными и психопатологическими характеристиками больных при разных формах эпилепсии [7].

Проблема обоснованности и целесообразности применения нейрометаболической и ноотропной терапии у больных эпилепсией до настоящего времени вызывает много споров. Противники ноотропной терапии говорят о проэпилептогенном воздействии ряда препаратов. Многие подчеркивают, что назначение вспомогательной терапии не должно подменять базовой терапии ПЭП в случае текущего заболевания. Однако большинство авторов сходятся во мнении, что при наличии клинических показаний у больных эпилепсией оправдано назначение ряда препаратов из этих групп в качестве дополнительных к адекватно подобранной противоэпилептической терапии [1, 2, 9, 10].

В неврологической практике, в том числе и в эпилептологии [3, 5, 9], уже более 30 лет успешно используется препарат пантогам (кальциевая соль D-гомпантотеновой кислоты), являющийся производным D-пантотеновой кислоты, в которой бета-аланин замещен на гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК). В отличие от ГАМК, которая плохо проходит через гематоэнцефалический барьер, пантогам благодаря наличию пантоильного радикала хорошо проникает в мозг и оказывает выраженное воздействие на метаболизм и функциональную активность ГАМК — основного тормозного нейромедиатора в центральной нервной системе. Активация пантогамом ГАМК-А рецепторов приводит к развитию быстрого тормозного постсинаптического потенциала, в то время как параллельное воздействие на ГАМК-Б рецепторы, расположенные пресинаптически и постсинаптически, формирует медленный тормозной постсинаптический потенциал, что в целом модулирует высвобождение нейромедиаторов [8]. Воздействие на ГАМКергическое торможение объясняет наличие у пантогама ноотропного, противосудорожного и антигипоксического действия, доказанного в экспериментах. Кроме того, ноотропное действие объясняется также активным влиянием пантогама на метаболизм ацетилхолина — важнейшего нейромедиатора, принимающего участие в реализации когнитивных функций. В 2008 г. в рамках деятельности в области разработки лекарственных препаратов компания ООО «ПИК-ФАРМА» выпустила инновационный препарат пантогам актив. Пантогам актив (рац-гомпантотеновая кислота) содержит оба стереоизомера (D и L) гомпантотеновой кислоты, что открывает ряд терапевтических возможностей.

Клинические испытания эффективности препарата пантогам актив, проведенные в ряде научных учреждений [11], показали его эффективность у больных с нарушением функции памяти, концентрации внимания, а также имеющих астенические и невротические симптомы, вызванные органическими заболеваниями головного мозга различного генеза и невротическими расстройствами. Было установлено, что пантогам актив не только обладает большей ноотропной и противосудорожной активностью, но, кроме того, имеет антидепрессивный и легкий анксиолитический эффекты. После завершения клинических испытаний пантогам актив в виде капсул по 300 мг был зарегистрирован в качестве ноотропного средства¹ [11].

Материал и методы

Целью настоящего исследования было изучение эффективности и переносимости препарата пантогам актив у больных фокальной эпилепсией при применении его в качестве дополнительной терапии.

Исследование было проведено на кафедре неврологии и нейрохирургии Самарского государственного медицинского университета. Оно было спланировано и выполнено как рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование.

В исследование были включены 40 пациентов с парциальной эпилепсией, получающих стабильную базовую антиэпилептическую терапию на протяжении по меньшей мере 4 нед до визита включения, но, несмотря на это, имеющих повторяющиеся простые моторные, сложные

парциальные и вторично-генерализованные припадки (в соответствии с классификацией ILAE) с частотой не менее 4 припадков за 8-недельный период, предшествующий визиту включения.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы в соответствии с дополнительным назначением пантогама актив или плацебо.

В группу I лечившихся пантогамом актив вошли 10 мужчин и 10 женщин в возрасте от 21 года до 49 лет (средний — 32,7 года). В этой группе у 11 пациентов была диагностирована симптоматическая парциальная эпилепсия, этиологией которой были черепно-мозговые травмы (7 человек), сосудистые заболевания (2), перинатальная патология (1) и опухоль, прооперированная за 10 лет до включения в исследование (1). В 9 случаях эпилепсия расценена как криптогенная. Возраст больных в период дебюта эпилепсии колебался от 7 до 44 лет (средний возраст дебюта — 22,2 года), средняя продолжительность заболевания — 11 лет. Базовую противоэпилептическую терапию в режиме монотерапии получали 8 больных: топираматом лечились 2 пациента, карбамазепином — 1, окскарбазепином — 2, вальпроатами — 3, 11 пациентов получали лечение 2 ПЭП, 1 больной принимал 4 ПЭП.

В группу II получающих плацебо вошли 11 мужчин и 9 женщин в возрасте от 20 до 48 лет (средний возраст — 31,1 года); 8 пациентов этой группы страдали симптоматической эпилепсией, причиной которой были черепно-мозговые травмы (3 человека), сосудистые заболевания (2), перинатальная патология (2), перенесенная нейроинфекция (1); в остальных случаях эпилепсия расценена как криптогенная.

Таким образом, обе группы были сопоставимы по половозрастному составу, возрасту больных в период дебюта эпилепсии и длительности заболевания. Возраст больных к периоду начала эпилепсии был от 3 до 45 лет (средний — 20,7 года), средняя продолжительность заболевания — 7,9 года. Противоэпилептическую терапию в режиме монотерапии получали 13 больных (вальпроаты — 9, топирамат — 2, карбамазепин — 2), 5 пациентов лечились 2 ПЭП, 2 больных принимали 3 ПЭП.

Лекарственную противоэпилептическую терапию на момент включения пациентов в исследование в обеих группах можно было расценить как оптимальную: все пациенты получали терапевтические дозировки ПЭП, схема применения которых неоднократно корректировалась эпилептологом на предыдущих консультациях. На протяжении всего периода исследования пациенты продолжали принимать стабильные дозировки ПЭП.

Дизайн исследования предполагал для пациентов 3 визита. Исследуемый препарат назначался на стартовом визите внутрь через 15–30 мин после еды в утренние, дневные и вечерние часы в режиме гибкой дозировки до максимальной суточной дозы 1800 мг. Через 4 нед проводился 2-й визит для оценки переносимости препарата. Курс лечения в целом продолжался 8 нед и заканчивался визитом окончания исследования (3-й визит). Для контроля переносимости исследуемого препарата проводилась оценка соматического и неврологического статуса и регистрация нежелательных явлений. С целью определения эффективности осуществлялись оценка частоты и характера эпилептических приступов за период наблюдения, оценка когнитивных параметров с использованием батареи тестов (исследование зрительной, слуховой, дви-

¹Регистрационный номер ЛСР -003873/08 от 21.05.08.

гательной памяти, тест на запоминание 10 слов), оценка качества жизни пациентов по шкале QOLIE-31, оценка по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS, оценка эффективности по шкале общего клинического впечатления CGI.

Результаты и обсуждение

Первоначально пантогам актив или плацебо назначались пациентам по схеме 1200 мг (4 капсулы) в сутки в 2 приема в течение 4 нед, в последующие 4 недели доза увеличивалась до 1800 мг (6 капсул) в сутки в 3 приема. Предложенная схема приема исследуемого препарата была выполнена всеми пациентами. К концу исследования были потеряны для наблюдения 2 больных (утрачен контакт), 2 больных отозвали согласие на участие в исследовании в связи с личными обстоятельствами (2 — из группы I и 2 — из группы II), поэтому при обработке результатов учитывались данные 36 больных, осуществивших все 3 визита к врачу. Структура эпилептических приступов у пациентов обеих групп представлена в табл. 1. Из нее видно, что в обеих группах преобладали больные с вторично-генерализованными приступами в сочетании с простыми или комплексными парциальными, значительно меньше пациентов имели изолированные парциальные приступы.

Динамика эпилептических приступов на фоне приема исследуемого препарата отражена в табл. 2. Урежение частоты эпилептических приступов более чем на 50% отмечено только среди пациентов, получавших пантогам актив (22,2%), достоверно больше ($p < 0,005$) также в этой группе число больных (44,4%), приступы у которых уредились на 25–50%. В целом в группе I положительная динамика в виде редукции эпилептических приступов отмечена у 72,1% пациентов. В группе пациентов, получавших плацебо, отмечалась противоположная тенденция — более чем у $\frac{1}{3}$ (38,9%) пациентов за время исследования отмечено учащение приступов, а у больных с редукцией приступов лишь у 16,7% достигнуто их урежение на 25–50%. Отмечена также тенденция к облегчению протекания приступов в группе I — у 5 пациентов, перенесших по I вторично-генерализованному приступу в скрининговый период, таковых не было зарегистрировано за все время приема исследуемого препарата.

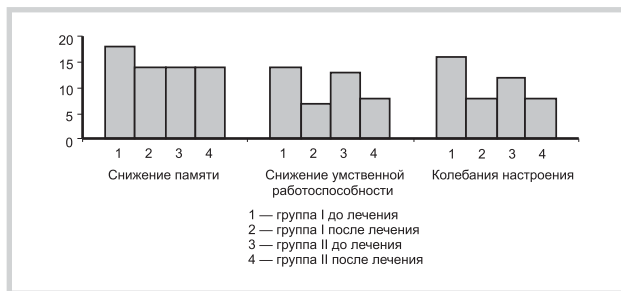


Рис. 1. Субъективные симптомы пациентов до и после лечения.

При включении в исследование основной субъективной жалобой пациентов обеих групп было снижение памяти — в группе I данный симптом испытывали все пациенты, в группе II — 14 (77,8%) человек. Снижение умственной работоспособности отмечали 14 больных из группы I и 13 больных из группы II, жалобы на колебания настроения предъявляли 16 и 12 пациентов соответственно. Динамика субъективных ощущений пациентов после 8-недельного лечения отражена на рис. 1. На фоне приема пантогама актив отмечено снижение интенсивности жалоб со стороны как когнитивной, так и эмоциональной сферы. В группе получавших плацебо улучшение умственной работоспособности и стабилизация настроения были менее выражены, а жалобы на снижение памяти сохранялись без динамики.

Объективная оценка зрительной памяти показала, что снижение зрительной символической памяти разной степени выраженности выявлено у 15 больных группы I и 17 больных группы II. Память на реальные зрительные объекты страдала у 5 и 8 пациентов соответственно. Высокая распространенность данных нарушений в исследуемой популяции в целом может характеризовать длительно текущую резистентную эпилепсию. После 8-недельного приема пантогама актив выраженность расстройств зрительной памяти уменьшилась в 9 случаях, в то время как прием плацебо привел к улучшению у 4 пациентов. Нарушения компонентов слуховой памяти при обследовании были выявлены у 14 больных группы I и 16 больных группы II, причем наибольшие затруднения возникали у

Таблица 1. Распределение больных по типам эпилептических припадков

Тип эпилептических приступов	Группа I (пантогам) (n=18)	Группа II (плацебо) (n=18)
Простые парциальные моторные	1	4
Комплексные парциальные	4	4
Простые парциальные + комплексные парциальные	1	—
Простые парциальные + вторично-генерализованные	2	1
Комплексные парциальные + вторично-генерализованные	10	5
Вторично-генерализованные	—	4

Таблица 2. Динамика частоты эпилептических приступов на фоне лечения

Группа	Урежение приступов						Без динамики	Учащение приступов				
	на 50–75%		на 25–50%		менее чем на 25%			до 25%		до 25–50%		
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	
I (n=18)	4	22,2	8	44,4	1	5,5	4	22,2	1	5,5	0	—
II (n=18)	0	—	3	16,7	5	27,7	3	16,7	4	22,2	3	16,7

Таблица 3. Средние показатели теста на запоминание 10 слов до и после лечения

Тест «запоминание 10 слов»	Норма	Группа I		Группа II	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-е предъявление	7±2	5,9	6,8	5,3	5,6
3-е предъявление	9	7,5	8,4	6,7	7,3
4-е предъявление	10	7,3	8,2	6,6	7,5
Отсроченное воспроизведение через 40 мин	8—10	6,8	8,6*	6,5	6,8

Примечание. * — различия с показателем до лечения достоверны, $p < 0,005$.

Таблица 4. Распределение больных по динамике показателей тревоги и депрессии по шкале HADS после лечения

Группа	Улучшение				Без динамики				Ухудшение			
	тревога		депрессия		тревога		депрессия		тревога		депрессия	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Группа I (n=18)	12	66,6	9	50	5	27,8	9	50	1	5,6	0	—
Группа II (n=18)	8	44,5	9	50	6	33,3	6	33,3	4	22,2	3	16,7

Примечание. * — отличие от группы плацебо достоверно, $p < 0,05$.

пациентов в пробе на запоминание семантической организации. После приема пантогама актив в подавляющем большинстве случаев (78,6%) отмечалась четкая тенденция к улучшению запоминания и воспроизведения предъявленных предложений. Среди больных группы II лишь в I случае выявлена положительная динамика слуховой памяти.

Тест на запоминание 10 слов, проведенный на первом визите, выявил, что у пациентов обеих групп страдают как кратковременная память, так и механизмы долговременной памяти. Оценка мнемограмм показала, что в 6 наблюдениях (по 3 случая в каждой группе) у пациентов имелась утомляемость, выражающаяся в снижении продуктивности воспроизведения по мере нарастания числа предъявлений слов. У 4 пациентов наблюдалась неустойчивость внимания, отражавшаяся в колебаниях количества повторенных слов. В целом максимальное количество слов воспроизводилось пациентами после 5-го повторения, а затем возникло определенное стабильное «плато». И в первой, и во второй группах были пациенты как с низкими показателями непосредственного запоминания и долговременной памяти, так и с высокими показателями, характеризующимися как нормальные. Повторный тест, проведенный на заключительном 3-м визите, показал увеличение количества воспроизводимых слов после 3—4-го предъявления как в группе лечившихся пантогамом актив, так и в группе плацебо (табл. 3). Выявленная тенденция отражает, по-видимому, улучшение кратковременной памяти в обеих группах за счет определенной готовности пациента к выполнению теста, методика которого ему уже знакома, и повышение внимательности при его выполнении. Количество воспроизведенных слов через 40 мин, характеризующее параметры долговременной памяти, у пациентов, принимавших пантогам актив, было достоверно выше ($p < 0,005$), чем в начале исследования, в то время как различия по этому показателю в группе плацебо были недостоверными.

Оценка выраженности уровня тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS до и после лечения показала, что прием пантогама актив достоверно выше ($p < 0,05$) влияет на снижение показателя тре-

вожности в сравнении с плацебо (табл. 4). Средние показатели тревоги в группе лечившихся пантогамом актив до лечения составили 7,1, после лечения — 5,9 балла; показатели депрессии — 5,0 и 4,2 балла соответственно. В группе плацебо показатели тревоги были 7,9 и 7,3 балла; депрессии — 4,4 и 3,7 балла соответственно. В группе I снижение уровня тревоги зафиксировано у 66,6% больных в отличие от 44,5% пациентов группы II. Динамика показателей депрессии не показала достоверных различий между пациентами обеих групп.

Оценка качества жизни по специальному опроснику для пациентов с эпилепсией QOLIE-31 в начале исследования выявила, что наиболее низкие показатели у пациентов обеих групп регистрировались по субшкале «озабоченность приступами», что характерно для резистентной к лечению эпилепсии. Практически одинаково пациенты обеих групп дали оценку по субшкале «общего качества жизни» и визуальной аналоговой шкале. Показатели по субшкалам «эмоциональное состояние», «физическое состояние», «когнитивные функции», «влияние ПЭП» и «социальное функционирование» также не выявили статистически значимых различий. После проведенного лечения пантогамом актив выявлено достоверное ($p < 0,005$) увеличение количества баллов по субшкалам «когнитивные функции», «эмоциональное состояние», «социальное функционирование» и «озабоченность приступами» (рис. 2). В группе получавших плацебо достоверное улучшение получено только по субшкале «общее качество жизни», в то же время снизились показатели по субшкалам «когнитивные функции», «физическое состояние», остались неизменными показатели «социального функционирования» (рис. 3).

Прием пантогама актив в сочетании с различными ПЭП в разных дозировках в подавляющем большинстве случаев хорошо переносился больными, не вызывая никаких неприятных ощущений и дополнительных проблем со здоровьем. Только у 1 пациента на 6-й неделе наблюдения (через 10 дней после увеличения суточной дозировки до 1800 мг) возникло нежелательное явление — легкая тошнота, которая сохранялась до конца приема исследуемого препарата. Однако данная проблема не явилась причиной отказа от лечения пантогамом актив. Других неже-



Рис. 2. Показатели качества жизни по опроснику QOLIE-31 пациентов, получавших пантогам актив, до и после лечения. Здесь и на рис. 3: внутренний контур (черный) — показатели до лечения, внешний (серый) — после лечения.

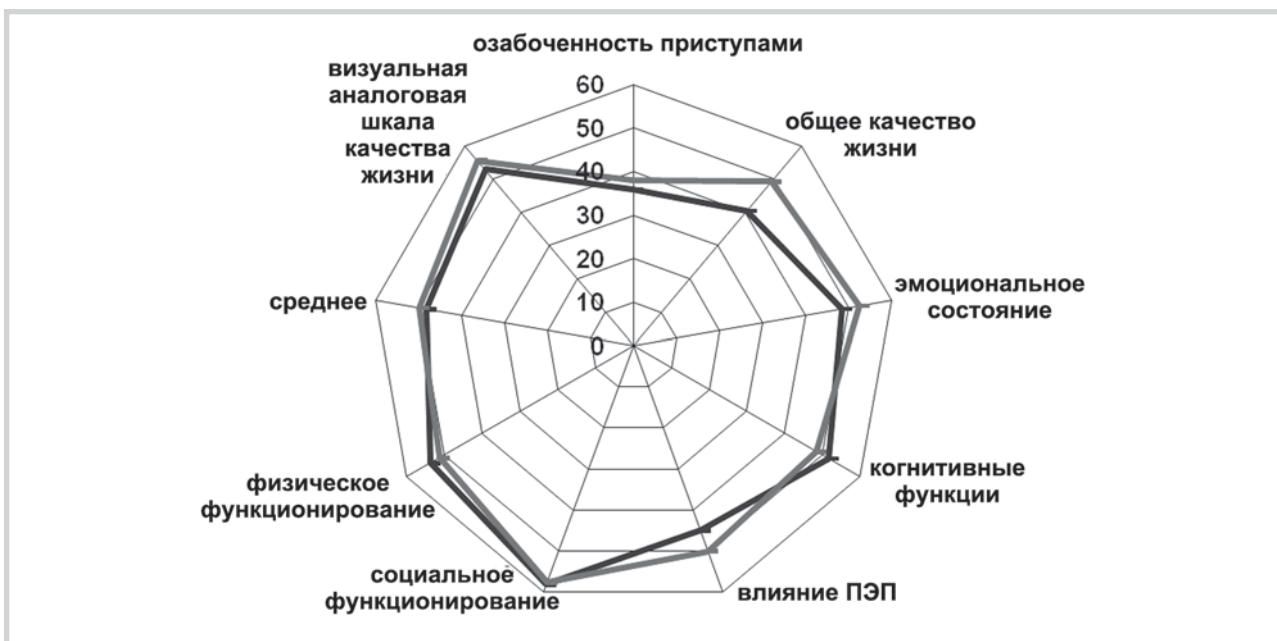


Рис. 3. Показатели качества жизни по опроснику QOLIE-31 пациентов, получавших плацебо, до и после лечения.

лательных явлений зарегистрировано не было. Среди пациентов, принимавших плацебо, вскоре после начала приема препарата один больной отметил сухость во рту, продолжающуюся в течение 20 дней, а у другого больного возникла раздражительность, которая сохранялась весь период терапии.

По шкале общего клинического впечатления CGI пациенты группы I оценили динамику как «умеренное улучшение» в 27,8% случаев (5 человек), врачи-исследователи поставили соответствующую оценку в 22,2% случаев (4 че-

ловека). Положительная динамика в виде «легкого улучшения» отмечена 8 (44,4%) пациентами, подобную оценку врачи дали 9 (50%) пациентам. Оценкой «без эффекта» охарактеризованы 5 (27,8%) случаев как самими пациентами, так и врачами. Таким образом, в этой группе в целом состояние улучшилось у 13 (72,2%) больных. По оценке врачей, среди пациентов группы II эффекта не было у половины наблюдаемых (9 человек), другая половина имела эффект в виде «легкого улучшения». Сами пациенты расценили свое состояние как «без эффекта» также в 9 (50,0%)

случаях, в 7 случаях — как «легкое улучшение», в 2 — как «умеренное улучшение».

Проведенное исследование показало, что препарат пантогам актив может быть включен в комплексную терапию больных парциальной эпилепсией в качестве дополнительного лекарственного средства к проводимой противэпилептической терапии. Пантогам актив показал свою эффективность в отношении влияния на частоту и тяжесть эпилептических припадков, ни в одном случае не утяжелил протекания эпилепсии. У пациентов с эпилепсией, имеющих нарушения памяти, 8-недельный прием препарата привел к улучшению долговременной памяти. У пантогама актив имеется также выраженный анксиолитический эффект, который проявлялся у пациентов с повышенным уровнем тревоги. Хорошая переносимость

препарата в дозах до 1800 мг в сутки, даже в случае присоединения его к нескольким ПЭП, позволяет широко использовать пантогам актив в практике невролога. Исследование показало, что прием пантогама актив в течение 8 нед в дозировках 1200—1800 мг в сутки является оптимальным и эффективным. Редукция эпилептических приступов на фоне приема препарата, а также улучшение когнитивных показателей и снижение тревожности в целом приводит к улучшению качества жизни больных эпилепсией, что является важной конечной целью как для пациента, так и для врача.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян Г.Н., Анисимова А.В., Бадалян О.Л. и др. Тактика ведения и дополнительные возможности терапии больных эпилепсией. Пособие для врачей. М 2005; 23.
2. Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Савенков А.А. и др. Возможности применения пантогама в практике невролога. Фарматека 2006; 2: спецвыпуск: Психиатрия, неврология; 52—56.
3. Балканская С.В., Студеникин В.М., Кузенкова Л.М. и др. Ноотропные препараты в коррекции когнитивных функций у детей с эпилепсией. Вопросы современной педиатрии 2007; 6: 2: 92—96.
4. Громов С.А. Контролируемая эпилепсия (клиника, диагностика, лечение). Ст-Петербург: НИЦ Балтика 2004; 302.
5. Гузева В.И., Коростовцев Д.Д., Фомина М.Ю. и др. Опыт применения гопантеновой кислоты в сиропе у детей, больных эпилепсией с когнитивными нарушениями и синдромом дефицита внимания и гиперактивности. Вопросы современной педиатрии 2007; 6: 1: 101—104.
6. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). М: Медицинское информационное агентство 2002; 416.
7. Калинин В.В., Железнова Е.В., Земляная А.А. Когнитивные нарушения при эпилепсии. Журн неврол и психиат им. С.С. Корсакова 2006; вып 1 «Эпилепсия»: 64—70.
8. Канунникова Н.П., Виницкая А.Г., Дорошенко Е.М., Мойсеенок А.Г. ГАМКергические механизмы действия пантогама в мозге. Ноотропные препараты. Пантогам. Нейробутал. М: Лекарь 1998; 98—102.
9. Карлов В.А. Эпилепсия. М: Медицина 1990; 336.
10. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М: Медицина 2010; 720.
11. Результаты клинических исследований на базах: НЦПЗ РАМН, НИИ психиатрии им. В.П. Сербского (80 пациентов) [электронный ресурс] — <http://www.medi.ru/doc/a030522.htm>
12. Aldenkampf A.P. Antiepileptic drug treatment and epileptic seizures — effect on cognitive function. In: The neuropsychiatry of epilepsy. Eds. M. Trumble, B. Schmitz. Cambridge: University press 2002; 256—267.
13. Aldenkampf A.P., De Krom M., Reijts R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. Epilepsia 2003; 44: Suppl 4: 15—22.
14. Brodie M.J., Kwan P. Staged approach to epilepsy management. Neurology 2002; 58: 5: 2—8.
15. Ortinski P., Meador K.J. Cognitive side effects on antiepileptic drugs. Epilepsy behavior 2004; 5: Suppl 1: 60—65.