

# Эпилепсия и когнитивные нарушения

## КАКОЙ АНТИКОНВУЛЬСАНТ ВЫБРАТЬ?

**Н.В. ПИЗОВА**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

### Информация об авторе:

Пизова Наталья Вячеславовна – д.м.н., профессор, кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (4852) 45-81-95; e-mail: pizova@yandex.ru

### РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрена эпилепсия как хроническое заболевание центральной нервной системы с широким спектром психоневрологических расстройств, к которым относятся когнитивные, аффективные и поведенческие расстройства. Отмечено, что у пациентов с эпилепсией важно как можно раньше выявлять наличие коморбидных состояний, обеспечить их раннюю идентификацию, диагностику и должный контроль. К наиболее частым проявлениям когнитивной дисфункции при эпилепсии относятся депрессия, нарушения памяти, внимания и брадифрения в межприступном периоде. В патогенезе упомянутых нарушений важную роль играют различные факторы: органические повреждения структур мозга, нейрональная дисфункция, межприступная эпилептическая активность, повторные припадки, а также прием определенных антиэпилептических препаратов. Рассмотрены различные антиэпилептические препараты с точки зрения влияния на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение больных. Более углубленно рассмотрены препараты вальпроевой кислоты, которые в целом имеют хороший когнитивный профиль. Отдельное место уделено препарату Конвулекс®, который имеет множество лекарственных форм, что обеспечивает гибкость и удобство подбора дозы.

**Ключевые слова:** эпилепсия, когнитивные, аффективные, поведенческие расстройства, влияние антиэпилептических препаратов на когнитивные функции, вальпроевая кислота, Конвулекс®

**Для цитирования:** Пизова Н.В. Эпилепсия и когнитивные нарушения. Какой антиконвульсант выбрать? *Медицинский совет*. 2019; 9: 32-38. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-32-38>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Epilepsy and cognitive impairment

## HOW TO CHOOSE AN ANTICONVULSANT DRUG?

**Natalia V. PISOVA**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 150000, Russia, Yaroslavl, 5, Revolutsionnaya St.

### Author credentials:

Pizova Natalia Vyacheslavovna – Dr. of Sci. (Med), Professor, Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (4852) 45-81-95; e-mail: pizova@yandex.ru

### ABSTRACT

The article describes epilepsy as a chronic disease of the central nervous system with a wide range of neuropsychiatric disorders, which include cognitive, affective and behavioral disorders. It is important to detect the presence of comorbid conditions in patients with epilepsy as early as possible to ensure early identification, diagnosis and proper monitoring of such co-morbidities. The most frequent manifestations of cognitive dysfunction in epilepsy include depression, impaired memory, attention, and bradyphrenia in the attack-free interval. Various factors play an important role in the pathogenesis of these disorders: organic brain damage, neuronal dysfunction, interictal epileptic activity, repeated seizures, and intake of certain anti-epileptic drugs. Various anti-epileptic drugs are considered from the point of view of influencing the cognitive functions, affective sphere and behavior of patients. Valproic acid preparations, which generally have a good cognitive profile, are presented in detail. A special attention is paid to Convulex, which has multi-dose presentations to provide further advantages in terms of dose flexibility.

**Keywords:** epilepsy, cognitive, affective, behavioural disorders, effect of anti-epileptic drugs on cognitive functions, valproic acid, Convulex®

**For citing:** Pizova N.V. Epilepsy and cognitive impairment. How to choose an anticonvulsant drug? *Meditsinsky Sovet*. 2019; 9: 32-38. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-32-38>.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.

**Э**пилепсия – хроническое заболевание центральной нервной системы с возникновением неспровоцированных эпилептических приступов [1]. Эпилепсия является одним из старейших распознаваемых неврологических заболеваний в мире и характеризуется широким распространением в клинической картине различных нейропсихических нарушений. Психоневрологические расстройства при эпилепсии являются одним из важнейших компонентов клинической картины заболевания, существенно влияющих на качество жизни и социальную адаптацию пациентов. К ним относятся когнитивные, аффективные и поведенческие расстройства, ведущее место среди которых принадлежит нарушениям когнитивной сферы [2–4]. Появляется все больше данных о том, что эпилепсия может быть связана с такими сопутствующими состояниями, как проблемы обучения, психологические и поведенческие расстройства. Коморбидные состояния различаются по типу и тяжести, от малозаметных трудностей в обучении до выраженных расстройств интеллектуальных и психических функций [5]. При постановке диагноза пациенту с эпилепсией важно, чтобы наличию коморбидных состояний уделялось должное внимание на раннем этапе с целью обеспечить их раннюю идентификацию, диагностику и должный контроль [6].

Когнитивные нарушения (КН) у больных с эпилепсией, определяемые нейропсихологическим тестированием, детерминированы сложным взаимодействием биологических и социальных факторов, в ряде случаев носят вариативный характер и могут иметь некоторые различия в зависимости от выбранных методов исследования [7]. В научном сообществе сформулированы общие представления об изменении когнитивных функций при эпилепсии, к которым относят: снижение кратковременной памяти, снижение концентрации внимания на воспроизведении единиц информации и их репродукции, в дальнейшем расстройстве удержания в памяти и запоминания, инертность психических процессов, описание мышления как тугоподвижного и вязкого; характерные изменения речи – замедление темпа, олигофазии; изменения в интеллектуально-мнестической и эмоционально-личностной сфере [8].

Изменения когнитивных функций в структуре эпилептической болезни были обнаружены еще во времена античности и Древнего Востока [9]. Системный подход в анализе научных сведений прослеживается в работах французского психиатра Эскироля [10], который составлял таблицы клинических признаков эпилепсии и отмечал у больных развитие деменции, а также постприступных расстройств памяти. Он обращал внимание, что развитие психических расстройств усугубляет течение заболевания и вызывает некурабельное слабоумие. Bouchet в 1825 г. публикует эпидемиологическое исследование, впервые отмечая посмертные изменения гиппокампа у пациентов с эпилепсией. В дальнейшем Sommer W. [11] изучил область гиппокампа на аутопсии и обнаружил в большинстве случаев глиоз и избирательную потерю пирамидных нейронов поля CA1 гиппокампа, назвав это гиппокампаль-

ным склерозом. Эти изменения сочетались с наличием деменции. Первые психодиагностические исследования были выполнены в конце XIX – начале XX в. и связаны с именами В.М. Бехтерева, Э. Крепелина, А.Н. Бернштейна и других ученых [12]. В.М. Бехтерев изучал развитие кратковременной амнезии у пациентов с эпилептическими приступами и показал, что нарушения памяти могут иметь эпилептическую природу [13]. Л.С. Выготский указывал на важность и необходимость комплексной диагностики эпилепсии у детей с учетом нарушений функций ВНД для своевременной коррекции [14]. У. Пенфилд и Б. Милнер [1, 15, 16] большую роль отводили нейропсихологической диагностике состояния высших психических функций с уточнением роли эпилептического очага.

КН и поведенческие расстройства могут как предшествовать дебюту эпилепсии, появляться после начала приступов, так и прогрессировать по мере развития заболевания [17]. К наиболее частым проявлениям когнитивной дисфункции при эпилепсии относятся депрессия, нарушения памяти, внимания и брадифрения в межприступном периоде [18–20]. В патогенезе упомянутых нарушений важную роль играют различные факторы: органические повреждения структур мозга, нейрональная дисфункция, межприступная эпилептическая активность, повторные припадки, а также прием определенных антиэпилептических препаратов (АЭП) [21, 22].

Необходимо отметить, что у одного пациента в основе когнитивных и психических нарушений могут лежать несколько указанных причин (как правило, именно так и бывает). Вклад конкретных факторов оценить достаточно сложно, так как разные факторы могут оказывать независимое различное влияние на когнитивные нарушения при эпилепсии. В настоящее время продолжаются многочисленные исследования, целью которых является оценка независимого вклада разных факторов в развитие нарушений когнитивной и психической сферы при эпилепсии [23].

Одним из факторов, оказывающих негативное влияние на когнитивные функции, является этиология эпилепсии. Причинными факторами могут быть приобретенные заболевания (черепно-мозговая травма, перенесенный инсульт, последствия нейроинфекции, гипоксически-ишемическое перинатальное поражение головного мозга, мезиальный височный склероз и др.) и генетические заболевания (туберозный склероз, синдромы ломкой X-хромосомы, Ретта, Драве и др.) [24]. Недавно (2017) был введен термин «энцефалопатия развития» (developmental encephalopathy), который означает, что при энцефалопатиях развития когнитивные и поведенческие нарушения вызваны самим заболеванием (например, генетическим синдромом), и их течение не зависит от лечения АЭП [6].

Несмотря на то что этиология эпилепсии, очевидно, играет ведущую роль для когнитивного развития, приступы с дебютом в раннем возрасте, независимо от этиологии заболевания, могут привести к когнитивным нарушениям [24]. Так, в исследовании нейропсихологических функций у детей с резистентной эпилепсией, вызванной фокальной кортикальной дисплазией, Korman B. с соавт. показали, что основными факторами, связанными с КН,

были возраст дебюта эпилепсии и распространенность дисплазии (ее локализация играла меньшую роль), причем каждый из этих факторов вносил независимый вклад в формирование КН [25]. D.S. O'Leary и соавт. [26] отмечали более выраженные отклонения в психической сфере у детей с дебютом заболевания в возрасте до 5 лет и дальнейший прогресс изменений связывали с полиформностью приступов и появлением их новых типов в течение заболевания. Эти наблюдения сопоставимы с данными работы [27], в которой представлены результаты исследования группы взрослых пациентов. Было отмечено существенное различие в когнитивной сфере у больных с дебютом эпилепсии до 5 лет и с более поздним дебютом. При дебюте болезни в 14–15 лет и после 18 лет ассоциации с КН не выявлено [28, 29].

Продолжительность заболевания в большей части исследований [26–29] не являлась специфическим фактором развития нарушений памяти. Ряд авторов показал, что при височной эпилепсии [30] существует связь между продолжительностью заболевания и КН. В некоторых случаях при первично-генерализованной эпилепсии КН связаны с длительностью заболевания, однако корреляция наблюдается у детей в возрасте до 11 лет [31]. Многие исследователи связывают худшие когнитивные способности с частотой приступов [32, 33]. У монозиготных близнецов с одинаковыми формами эпилепсии, но разной частотой приступов при более частых приступах обнаружено развитие КН [27].

Согласно данным материалам имеется четкая взаимосвязь КН и локализации пароксизмального очага. В частности, при височной эпилепсии в наибольшей степени когнитивная сфера страдает при расположении очага в медиобазальных отделах височной доли. При левостороннем височном фокусе нарушается вербальная память, тогда как при правостороннем – пространственная и зрительная [22, 34–36]. При локализации очага в левом полушарии характерны нарушения слухоречевой и долговременной памяти, а в правом полушарии – нарушения зрительной памяти, выраженность вербальных и пространственных расстройств [3, 22]. Вместе с тем ослабление этих функций зависит от доминантности полушарий.

КН тесно связаны с феноменом старения мозга. Вот почему эта проблема взаимосвязана с когнитивной функцией и приобретает у пациентов пожилого и старческого возраста крайне важное значение. Основными причинами развития эпилепсии у данной категории лиц являются преморбидная несостоятельность плюс цереброваскулярная патология, перенесенный инсульт, травмы и нейродегенеративные заболевания [37].

Эпилепсия – заболевание, требующее длительной, многолетней (не менее 3 лет после прекращения приступов) терапии. Согласно последним рекомендациям Международной противэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE), эпилепсию можно считать разрешенной (resolved), если у пациента нет приступов в течение 10 лет, причем 5 последних лет он не принимает АЭП, а также если пациент вышел из возраста, в котором проявляются возраст-зависимые формы эпилепсии [38].

В настоящее время показано, что практически все АЭП могут оказывать влияние на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение больных, однако это влияние может быть как позитивным, так и негативным [21]. В 1926 г. L. Muskens [15] указывал, что изменения личности могут быть следствием такой терапии, в частности применения барбитуратов. По данным исследований, от 30 до 60% пациентов рассматривают проблемы с памятью и замедлением мышления как побочный эффект АЭП, хотя во многих работах показано, что когнитивный дефицит присутствовал и до начала лечения [33]. Ведется дискуссия о различиях побочных эффектов старых и новых АЭП. Предпочтительной в лечении эпилепсии является монотерапия, при которой отмечается меньше таких эффектов [32]. Однако использование даже одного препарата может вызывать КН. Есть данные об одинаковом ухудшении когнитивных функций у пациентов, принимавших карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал [39]. После приема фенитоина и карбамазепина в течение 1 мес. когнитивные функции (внимание, исполнительные функции) ухудшались даже у здоровых добровольцев. В многоцентровом исследовании HOLMFRID [40] при отмене карбамазепина или фенитоина отмечалось улучшение когнитивных функций. Отрицательное влияние на когнитивные функции может оказывать политерапия АЭП [41–43]. Вероятно, что нейротоксичность препаратов является следствием взаимодействия АЭП, а не только действия каждого препарата в отдельности [44].

Фенобарбитал и другие барбитураты относятся к наиболее нейротоксичным препаратам, негативное влияние которых на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение выражено сильнее всего. По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), фенобарбитал оказывает негативное влияние на когнитивные функции и поведение детей с эпилепсией [45]. По данным исследований, отмечается отрицательное влияние фенитоина на внимание, память и особенно на скорость решения умственных задач, причем степень этих нарушений существенна: от средней до выраженной [46–49].

Побочное действие карбамазепина, как предполагается, связано с его метаболитом – карбамазепин-эпоксидом [50]. Даже у здоровых добровольцев назначение карбамазепина вызывало отрицательные когнитивные эффекты по тесту Векслера [51]. Такие же изменения наблюдались у пациентов, которым на фоне стабильной терапии карбамазепином повышали его суточную дозировку. Однако интересным фактом является регресс у части пациентов КН через 3–4 недели после назначения карбамазепина при впервые выявленных случаях парциальной эпилепсии [52]. По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), карбамазепин не оказывает существенного влияния на когнитивные функции и поведение детей с эпилепсией (эффект препарата нейтральный) [45].

Вальпроевая кислота является АЭП широкого спектра действия, который является препаратом первой линии лечения при всех типах эпилептических приступов и формах эпилепсии [53–56]. Препараты вальпроевой кислоты чрезвычайно востребованы, несмотря на появление

ряда новых АЭП, о чем свидетельствует включение их в последние рекомендации по лекарственной терапии эпилепсии [57–59].

Препараты вальпроевой кислоты в целом имеют хороший когнитивный профиль [60], и не выявлено значимых отклонений памяти, скорости реакции и мышления. Вальпроат почти не оказывает негативного влияния на когнитивную сферу, в том числе у детей [21], но может положительно влиять на настроение. В ретроспективном нерандомизированном 5-летнем исследовании проведен анализ когнитивных нежелательных явлений (НЯ) у 1694 пациентов, находившихся на обследовании в эпилептологическом центре клиники Колумбийского университета (New York, USA), по сравнению с 1189 пациентами с впервые выявленной эпилепсией. Показано, что максимально часто когнитивные НЯ имелись у пациентов, принимавших топирамат, – 21,5%, далее по убывающей следовали окскарбазепин – 11,6%, леветирацетам – 10,4%, карбамазепин – 9,9%, ламотриджин – 8,9%, вальпроевая кислота – 8,3% и габапентин – 7,3% [61]. Существует предположение, что препарат влияет на дофаминергическую и серотонинергическую передачу, что обуславливает его эффективность при ряде психических и нервных заболеваний [62, 63]. По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), вальпроаты не оказывают влияния на когнитивные функции детей (эффект нейтральный) [45]. Ряд исследователей подтвердили преимущество вальпроата над барбитуратами по влиянию на когнитивные функции: при длительном лечении фенобарбиталом показатели интеллекта снижаются по сравнению с лечением вальпроатами [64, 65]. Вальпроат имеет значительные преимущества перед фенобарбиталом по показателям тестов на решение интеллектуальных задач [64, 65]. Тем не менее в отдельных исследованиях было показано отрицательное влияние вальпроата (по выраженности – от легкого до умеренного) на скорость психомоторных реакций и скорость мыслительных процессов [66–70]. Однако часть ученых полагает, что вальпроаты все же могут оказывать отрицательный эффект на когнитивные функции. В частности, в работе Vinten [71] отмечалось влияние приема вальпроатов на интеллект. Прием женщинами вальпроевой кислоты и наличие приступов во время беременности отрицательно сказывалось на интеллекте их детей [72]. В то же время в долгосрочном применении у пациентов с эпилепсией препараты вальпроевой кислоты оказывают меньший отрицательный эффект на сферу ВНД, чем фенитоин, карбамазепин или фенобарбитал [73]. С.Г. Бурд с соавт. [74] сообщают, что когнитивные функции у пациентов, переведенных с карбамазепина на пролонгированную форму депакина, улучшились на 32%.

Из препаратов вальпроевой кислоты, представленных, в частности, в России, отличается по составу Конвулекс®. В капсулах Конвулекса содержится вальпроевая кислота, а в каплях, сиропе, таблетках пролонгированного действия и в готовом растворе для внутривенного введения – натриевая соль вальпроевой кислоты. Конвулекс® – вальпроат, синтезирован в августе 1974 г. в Австрии и является собственной запатентованной разработкой австрийской фар-

мацевтической компании Gerot Pharmazeutika GmbH. В феврале 1981 г. Конвулекс® (в таблетках по 300 мг) был зарегистрирован в СССР. В июне 1999 г. регистрацию в РФ прошли капсулы Конвулекс® 150 мг, 300 мг, 500 мг, капли 300 мг/мл, сироп 50 мг/мл. В июне 2004 г. – регистрация в России новой формы Конвулекса – таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой (ретард), делимые, 300 мг и 500 мг [75]. Многообразии разных лекарственных форм препарата Конвулекс® обеспечивает гибкость и удобство подбора дозы. И при необходимости Конвулекс® создает возможность преемственности лечения пациентов за счет назначения в разные возрастные периоды их жизни разных лекарственных форм препарата с соблюдением нужной кратности приема. Пролонгированные формы обеспечивают замедленное поступление активной субстанции в кровоток. Это способствует плавному нарастанию и поддержанию стабильной концентрации в крови: отсутствие резких пиков концентрации (приводит к снижению риска зависимых от дозы побочных эффектов) и падений концентрации (поддержание стабильной и высокой эффективности контроля приступов). Стойкий лечебный эффект (купирование и контроль приступов) при приеме ретардной формы Конвулекса достигается на более низких дозах, чем при применении обычных форм вальпроатов. В декабре 2006 г. в России зарегистрирована новая форма Конвулекса – готовый раствор для внутривенного введения (100 мг/мл) в ампулах по 5 мл, применяющийся для лечения пациентов с серийными приступами и статусным течением эпилепсии [75].

Таким образом, важным преимуществом Конвулекса является наличие различных твердых и жидких лекарственных форм, удобных для применения в конкретных клинических ситуациях, что повышает комплаентность терапии для пациента и улучшает контроль лечения со стороны врача. Одним из многочисленных достоинств вальпроатов является возможность их назначения в тех случаях, когда характер приступа неясен, и выбор другого противоэпилептического препарата может вызвать учащение или утяжеление приступов. Это очень важное преимущество вальпроатов перед такими антиконвульсантами, как карбамазепин, фенитоин, ламотриджин. Поэтому Конвулекс® можно назначать пациенту с любыми типами приступов и любой формой эпилепсии [1, 76, 77]. По данным разных авторов, Конвулекс® характеризуется хорошей переносимостью, ассоциируется с низкой частотой медикаментозных осложнений, а большинство побочных эффектов на фоне приема Конвулекса носит дозозависимый характер и не требует отмены препарата [78, 79].

При назначении ламотриджина здоровым добровольцам было показано, что этот препарат не оказывает влияние на внимание, реакцию, речь, память и эмоциональный фон пациента [80]. При сравнительном плацебо-контролируемом исследовании [81] ламотриджин показал хорошие результаты в отношении концентрации внимания и умственной активности у пациентов с эпилепсией. Удовлетворительная переносимость ламотриджина отмечалась и у пожилых, когда усугубление когнитивных нарушений наиболее критично [82].

Сведения о когнитивных эффектах топирамата противоречивы. В частности, его применение у здоровых добровольцев вызывало дефицит внимания и снижение скорости реакции [80]. При исследовании эффектов топирамата при эпилепсии регистрировались замедление мышления, сонливость, утомляемость и снижение концентрации внимания [83]. По мнению исследователей, топирамат [84] может оказывать влияние на интеллект. С другой стороны, существуют другие данные об эффективности и переносимости топирамата, в частности, в большом популяционном исследовании А.А. Холин с соавт. [85] выявили, что встречаемость таких побочных эффектов топирамата, как регресс речевой продукции, ухудшения памяти, утрата моторных навыков, составляет не более одного процента для каждого побочного эффекта соответственно.

Препарат нового поколения зонисамид, по некоторым данным, может вызывать КН в 12% случаев [86] и может влиять на появление психических изменений. В частности, при исследовании КН у детей в некоторых случаях требовалась отмена препарата ввиду снижения балла по

шкале Векслера. По данным Park S.P. с соавт. [87], нарушения памяти при применении зонисамида достигали 35%, а дефицит внимания – 27%. Одна из последних разработок фармацевтического рынка в отношении лечения эпилепсии – лакозамид [88], который, по мнению исследователей, обладает хорошей антисудорожной активностью и отсутствием негативного эффекта на когнитивные функции. Не имеется пока достаточных научных данных по препарату перампанел, из оценки побочных эффектов В.Л. Steinhoff с соавт. [89] в единичных случаях отмечают замедление мышления.

Таким образом, на сегодняшний день мнения ученых о природе и патогенезе когнитивной дисфункции при эпилепсии не имеют единодушного консенсуса. Благодаря гетерогенности этиологии развития заболевания, влиянию внешней среды и активному вмешательству в процесс лечебных мероприятий, каждому фактору в зависимости от контекста может приписываться своя степень важности. Исходя из вышеизложенного, приходится констатировать, что проблема КН в современной эпилептологии отнюдь не является решенной.



Поступила/Received 17.04.2019

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. 720 с. [Karlova V.A. Epilepsy in children and adult women and men. M.: Medicine, 2010. 720 p.] (In Russ).
2. Калинин В.В. Психические расстройства при эпилепсии и их коррекция препаратом ламотриджин. *Журн. неврол. психиат.* Эпилепсия. 2008;108(вып. 2):85-90. [Kalinin V.V. Mental disorders in epilepsy and lamotrigine therapy. *Jurnal Nevrol. Psykhiat. Epilepsia*. 2008;108(issue 2):85-90.] (In Russ).
3. Шомахова М.М., Лебедева А.В., Ершов А.В. и др. Предикторы нарушений когнитивных функций при эпилепсии. *Журн. неврол. психиат.* Эпилепсия. 2011;111(5, вып. 2):65-71. [Shomakhova M.M., Lebedeva A.V., Ershov A.V. et al. Predictors of cognitive impairment in epilepsy. *Jurnal Nevrol. Psykhiat. Epilepsia*. 2011;111(5, issue 2):65-71.] (In Russ).
4. Perrine K., Kiolbasa T. Cognitive deficit in epilepsy and contribution in psychopathology. *Neurology*. 1999;53(suppl. 2):39-48.
5. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. Классификация эпилепсии Международной Противоэпилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017;9(1):6-25. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025. [Avakyan G.N., Blinov D.V., Lebedeva A.V., Burd S.G., Avakyan G.G. International Antiepileptic League Classification of Epilepsy: revision and update 2017. *Epilepsia i Paroksizmalnye Sostoyania*. 2017;9(1):6-25. doi: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.] (In Russ).
6. Scheffer I. E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M.B., French J., Guilhoto L., Hirsch E., Jain S., Mathern G.W., Moshé S. L., Nordli D.R., Perucca E., Tomson T., Wiebe S., Zhang Y.-H., Zuberi S.M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–21. doi: 10.1111/epi.13709.
7. Костылев А.А., Пизова Н.В., Пизов Н.А. Когнитивные нарушения при эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(4):66-70. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2458>. [Kostylev A.A., Pizova N.V., Pizov N.A. Cognitive impairment in epilepsy. *Neurologia, Neuropsikhiatria, Psikhosomatika*. 2013;5(4):66-70. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2458>.] (In Russ).
8. Вассерман Л.И., Дорощева С.А., Меерсон Я.А. Нейропсихологическая диагностика при эпилепсии. СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2010:185–215. [Wasserman L.I., Dorosheva S.A., Meerson Y.A. Neuropsychological diagnosis of epilepsy. Spb.: Bekhterev NIPNI, 2010:185–215.] (In Russ).
9. Foyaca-Sibat H., SanMartin R., Churrua F. et al. Novel Aspects on Epilepsy. InTech. 2011. URL: <http://www.intechopen.com/books/novel-treatment-of-epilepsy> (14.08.2013).
10. Esquirol E. Des Maladies Mentales. Paris. 1938. p. 676.
11. Sommer W. Erkrankung des Ammon's horn als aetiologis ches moment der epilepsien. *Arch Psychiatr Nurs*. 1880;10:631-675.
12. Казаковцев Б.А. Психические расстройства при эпилепсии. М., 1999. С. 416. [Kazakovtsev B.A. Mental disorders in epilepsy. M., 1999. p. 416.] (In Russ).
13. Незнанов Н.Г., Акименко М.А., Михайлов В.А. В.М. Бехтерев – основоположник системного подхода в изучении эпилепсии. *Эпилепсия*. 2010;1:6-9. [Neznanov N.G., Akimenko M.A., Mikhailov V.A. V.M. Bekhterev: the founder of a systematic approach to the study of epilepsy. *Epilepsia*. 2010;1:6-9.] (In Russ).
14. Выготский Л.С. Основы дефектологии. СПб.: Лань, 2003. С. 654. [Vygotsky L.S. Basics of defectology. SPb.: Lan, 2003. p. 654.] (In Russ).
15. Киссин М.Я. Клиническая эпилептология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Kissin M.Y. Clinical epileptology. M.: GEOTAR-Media; 2009.] (In Russ).
16. Петрухин АС, Мухин КЮ, Алиханов АА. Эпилепсия: медико-социальные аспекты. М., 2003:43–64. [Petrukhin A.S., Mukhin K.Y., Alikhanov A.A. Epilepsy: medical and social aspects. M., 2003:43–64.] (In Russ).
17. Braun K.P. Preventing cognitive impairment in children with epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(2):140–7. doi: 10.1097/WCO.0000000000000424.
18. Калинин В.В., Железнова Е.В., Земляная А.А. Когнитивные нарушения при эпилепсии. *Журн. неврол. психиат.* Эпилепсия. 2006;106(прилож. 1):64-70. [Kalinin V.V., Zheleznova E.V., Zemlyanaya A.A. Cognitive impairment in epilepsy. *Jurnal Nevrol. Psykhiat. Epilepsia*. 2006;106(app. 1):64-70.] (In Russ).
19. Bergin P., Nhomson P., Baxendale S. et al. Remote memory in epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41:231-239.
20. Blake R.V., Wroe S.J., Breen E.K. et al. Accelerated forgetting in patients with epilepsy: evidence for impairment in memory consolidation. *Brain*. 2000;123:472-483.
21. Ijff D.M., Aldenkamp A. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:707–18. doi: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00073-7.
22. Devisky O., D'Esposito M. Neurology of Cognitive and Behavioural Disorders. Oxford: Univ. Press, 2004. 451 p.
23. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описания клинических случаев). *Русский журнал детской неврологии*. 2017;12(3):7-33. doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-7-33. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Formation of cognitive and mental disorders in epilepsy: the role of various factors associated with the disease and treatment (a review of the literature and description of clinical cases). *Russky Zhurnal Detskoi Nevrologii*. 2017;12(3):7-33. doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-7-33.] (In Russ).
24. Holmes G.L. Effect of seizures on the developing brain and cognition. *Semin Pediatr Neurol*. 2016;23(2):120–6. doi: 10.1016/j.spen.2016.05.001.
25. Korman B., Krsek P., Duchowny M. et al. Early seizure onset and dysplastic lesion extent independently disrupt cognitive networks.

- Neurology*. 2013;81(8):745–51. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a1aa2a.
26. O'Leary D.S., Lovell M.R., Sackellares J.C. et al. Effects of age of onset of partial and generalized seizures on neuropsychological performance in children. *J Nerv Ment Dis*. 1983 Oct;171(10):624–9.
  27. Holmes G. Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory and clinic. *Epilepsia*. 1997;38(1):12–30. doi:http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1528-1157.1997.tb01074.x.
  28. Карлов В.А. Развивающийся, инволюционирующий мозг, цереброваскулярные заболевания и эпилепсия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009;109(3):4–7. [Karlov V.A. Developing, involutory brain, cerebrovascular diseases and epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;109(3):4–7.] (In Russ).
  29. Dodrill C.B., Troupin A.S. Seizures and adaptive abilities. *Arch Neurol*. 1976;33(9):604–7. DOI:http://dx.doi.org/10.1001%2Farchneur.1976.00500090010003.
  30. Oddo S., Solis P., Consalvo D. et al. Mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: cognitive function assessment in Hispanic patients. *Epilepsy Behav*. 2003 Dec;4(6):17–22. doi: http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.yebeh.2006.04.015.
  31. Dikmen S., Matthews C.G. Effect of major motor seizure frequency upon cognitive-intellectual functions in adults. *Epilepsia*. 1977 Mar;18(1):21–9. doi: http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1528-1157.1977.tb05583.x.
  32. Воронкова К.В. Фокальные формы эпилепсии у детей: интеллектуальное развитие и варианты нарушений высших психических функций. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. [Voronkova K.V. Focal forms of epilepsy in children: intellectual development and variants of violations of higher mental functions. Dis. ... of Cand. of Sci.(Med.). M.; 2002.] (In Russ).
  33. Броди М. Течение и рациональная терапия эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(10):62–8. [Brody M. Epilepsy course and rational therapy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(10):62–8.] (In Russ).
  34. Казаковцев Б.А. Психические расстройства при эпилепсии. М., 1999. 416 с. [Kazakovtsev B.A. Mental disorders in epilepsy. M., 1999. 416 p.] (In Russ).
  35. Карлов В.А. Эпилепсия. М.: Медицина, 1990. 336 с. Karlov V.A. Epilepsy. M.: Medicine, 1990. 336 p.] (In Russ).
  36. Vingerhoets G. Cognitive effects of seizures. *Seizure*. 2006;15:221–226.
  37. Johnston A., Smith P.E.M. Epilepsy in the elderly. *Exp. Rev. Neurother*. 2010;10:1899–1910.
  38. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82. doi: 10.1111/epi.12550.
  39. Savanna A.E., Ali F., Rickards H.E., McCorry D. Behavioral and cognitive effects of antiepileptic drugs. *Discov Med*. 2010 Feb;9(45):138–44.
  40. Tonny B., Nilsson H.L., Aldenkamp A.P. et al. Withdrawal of antiepileptic medication in children. Correlation of cognitive function and plasma concentration—the multicenter «Holmfrid» study. *Epilepsy Res*. 1994 Oct;19(2):141–52. doi: http://dx.doi.org/10.1016%2F0920-1211%2894%2990024-8.
  41. Kockelmann E., Elger C.E., Helmstaedter C. Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication. *Epilepsy Behav*. 2004;5(5):716–21.
  42. Park S.P., Kwon S.H. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol*. 2008;4(3):99–106.
  43. Rösche J., Kundt G., Weber R., Fröscher W., Uhlmann C. The impact of antiepileptic polytherapy on mood and cognitive function. *Acta Neurol Belg*. 2011;111(1):29–32.
  44. Vázquez M., Fagiolino P., Mariño E.L. Concentration-dependent mechanisms of adverse drug reactions in epilepsy. *Curr Pharm Des*. 2013;19(58):6802–8.
  45. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): adverse cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord*. 2016 May 16. doi: 10.1684/epd.2016.0817.
  46. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: Гранат, 2016. 236 с. [Pylyeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Side effects of anti-epileptic therapy. M.: Granat, 2016. 236 p.] (In Russ).
  47. Meador K. Neurodevelopmental impact of antiepileptic drugs. In: Neuropsychology in the care of people with epilepsy. Eds: Ch. Helmstaedter et al. UK: J.L. Eurotext, 2011:179–87.
  48. Thompson P.J., Huppert F.A., Trimble M.R. Phenytoin and cognitive functions: effects on normal volunteers and implications for epilepsy. *British Journ Clin Psychol*. 1981;20(Pt 3):155–62. PMID: 7284649.
  49. Thompson P.J., Huppert F., Trimble M.R. Anticonvulsant drugs, cognitive function and memory. *Acta Neurol Scand*. 1980;80:75–81. PMID: 6937084.
  50. Gillham R.A., Williams N., Wiedmann K., Butler E., Larkin J.G., Brodie M.J. Concentration-effect relationships with carbamazepine and its epoxide on psychomotor and cognitive function in epileptic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(7):929–33.
  51. Macphee G.J.A., Goldie C., Roulston D., Potter L., Agnew E., Laidlaw J., Brodie M.J. Effect of carbamazepine on psychomotor performance in naïve subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986;30:37–42.
  52. Larkin J.G., McKee P.J., Brodie M.J. Rapid tolerance to acute psychomotor impairment with carbamazepine in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1992;33:111–14.
  53. Власов П.Н., Орехова Н.В., Антонюк М.В., Филатова Н.В., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Зобова С.Н., Повереннова И.Е., Якунина А.В., Калинин В.А., Зырянов С.К., Тищенко И.Ф. Эффективность и безопасность вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;S1:11–20. [Vlasov P.N., Orekhova N.V., Antonyuk M.V., Filatova N.V., Schneider N.A., Dmitrenko D.V., Zobova S.N., Poverennova I.E., Yakunina A.V., Kalinin V.A., Zyryanov S.K., Tishchenkova I.F. Efficacy and safety of valproic acid with controlled release of the active substance in adults in real clinical practice from the perspective of a pharmacokinetic and pharmacogenetic approach. *Neurologia, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2017;S1:11–20.] (In Russ).
  54. Власов П.Н. Применение вальпроата и карбамазепина в терапии эпилепсии (в помощь практическому врачу). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):129–138. [Vlasov P.N. The use of valproate and carbamazepine in the management of epilepsy (in aid of the practitioner). *Neurologia, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2018;10(4):129–138.] (In Russ).
  55. Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disorders*. 2007;9(4):353–412.
  56. Marson A.G. et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassified able epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:1016–1026.
  57. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Issued: January 2012. Last updated: April 2018. NICE clinical guideline 99.
  58. Болдырева С.Р., Ермаков А.Ю. Сравнительная эффективность карбамазепина, препаратов вальпроевой кислоты и топирамата при симптоматических и криптогенных затялчных эпилепсиях у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;5(5):39–44. [Boldyрева S.R., Ermakov A.Yu. Comparative efficacy of carbamazepine, valproic acid and topiramate preparations in symptomatic and cryptogenic occipital epilepsy in children. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;5(5):39–44.] (In Russ).
  59. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):551–63. doi: 10.1111/epi.12074. Epub 2013 Jan 25.
  60. Kwan P., Brodie M.J. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet*. 2001;357:216–22.
  61. Arif H., Buchsbaum R., Weintraub D., et al. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: Predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2009 Jan;14(1):202–9. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.10.017. Epub 2008 Dec 17.
  62. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? *Drug Saf*. 2007;30(2):123–42. PMID: 17253878.
  63. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*. 2002;16(10):695–724. PMID: 12269862.
  64. Calandre E.P., Dominguez-Granados R., Gomez-Rubio M. et al. Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children. *Acta Neurol Scand*. 1990;81(6):504–6. PMID: 2220307.
  65. Vining E.P. Use of barbiturates and benzodiazepines in treatment of epilepsy. *Neurol Clin*. 1986;4(3):617–32. PMID: 3528811.
  66. Cook M., Shorvon S. The pharmacokinetics and clinical therapeutics of antiepileptic drugs. In: Oxford textbook of epilepsy and epileptic seizures. Oxford: Oxford university press, 2013:279–289.
  67. Craig I., Tallis R. Impact of valproate and phenytoin on cognitive function in elderly patients: results of a single-blind randomized comparative study. *Epilepsia* 1994;35(2):381–90. PMID: 8156961.
  68. Gallassi R., Morreale A., Di Sarro R. et al. Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia*. 1992;33(suppl 6):41–4. PMID: 1486836.
  69. Prevey M.L., Delaney R.C., Cramer J.A. et al. Effect of valproate on cognitive function. Comparison with carbamazepine. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study 264 Group. *Arch Neurol*. 1996;53(10):1008–16. PMID: 8859063.
  70. Thompson P.J., Trimble M.R. Sodium valproate en cognitive functioning in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;12(6):819–24. PMID: 6803819.
  71. Vinten J., Vinten J., Adab N., Kini U. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology*. 2005;64(6):949–54.

72. Bromley R., Weston J., Adab N., Greenhalgh J., Sanniti A., McKay A.J., Tudur Smith C., Marson A. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10.
73. Gillham R.A., Read C.L., McKee P.J.W. Cognitive function in adult epileptic patients on long-term sodium valproate. *J Epilepsy*. 1991;4:205–10.
74. Бурд С.Г., Лебедева А.В., Артемова И.Ю., Бадалян О.Л. Опыт применения пролонгированного вальпроата в виде гранул у взрослых пациентов с фокальными формами эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2012;2:56–66. [Burd S.G., Lebedeva A.V., Artemova I.Yu., Badalyan O.L. Experience in using prolonged valproate in the form of granules in adult patients with focal forms of epilepsy. *Epilepsia i Paroxysmalnye Sostoyaniya*. 2012;2:56–66.] (In Russ).
75. Карпова В.И., Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. *Русский журнал детской неврологии*. 2011;6(3):36–46. [Karpova V.I., Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. *Russky Zhurnal Detskoi Nevrologii*. 2011;6(3):36–46.] (In Russ).
76. Власов П.Н. Фокальные эпилепсии: выбор противосудорожных препаратов у взрослых в поликлинических условиях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;15:4–10. [Vlasov P.N. Focal epilepsy: choice of antiepileptic drugs in adults in outpatient settings. *Neurologia, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2016;15:4–10.] (In Russ).
77. Hirsch E., Genton P. Antiepileptic drug-induced pharmacodynamic aggravation of seizures: does valproate have a lower potential? *CNS Drugs*. 2003;17(9):633–40.
78. Карлов В.А., Андреева О.В. Современные представления об эпилептическом статусе и возможности терапии с использованием инъекционной формы вальпроата (конвуллекса). *Журн неврол психиатр*. 2010;110(11):7–12. [KarloV V.A., Andreeva O.V. Modern concepts of epileptic status and the possibility of therapy with an injection form of valproate (convullex). *Zhurn Nevrol Psikhiatr*. 2010;110(11):7–12.] (In Russ).
79. Холин А.А., Воронкова К.В., Пылаева О.А., Петрухин А.С. Эффективность и безопасность внутривенного применения вальпроатов. *Журн неврол психиатр. Эпилепсия*. 2010;110(Вып. 2):1–5. [Kholin A.A., Voronkova K.V., Pylaeva O.A., Petrukhin A.S. Efficacy and safety of intravenous valproate. *Zhurn Nevrol Psikhiatr. Epilepsia*. 2010;110(Issue 2):1–5.] (In Russ).
80. Martin R., Kuzniecky R., Ho S., Hetherington H., Pan J., Sinclair K., Gilliam F., Faught E. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology*. 1999;52:321–27.
81. Smith D., Baker G., Davies G., Dewey M., Chadwick D.W. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34:312–22.
82. Brodie M.J., Overstall P.W., Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*. 1999;37:81–87.
83. Dichter M.A. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 1996;334:1583–90.
84. Thompson P.J., Baxendale S.A., Duncan J.S., Sander J.W. Effects of topiramate on cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(5):636–41.
85. Холин А.А., Заваденко Н.Н., Ильина Е.С., Федонюк И.Д., Колпакчи Л.М., Халилов В.С., Косьякова Е.С. Возраст-зависимая эффективность и безопасность применения топирамата у пациентов с различными формами эпилепсии [Электронный ресурс]. *Эпилепсия*. 2013;3(11). URL: [http://medi.ru/epilepsy/1311\\_art3.htm](http://medi.ru/epilepsy/1311_art3.htm). [Kholin A.A., Zavadenko N.N., Ilyina E.S., Fedonyuk I.D., Kolpakchi L.M., Khalilov V.S., Kosyakova E.S. Age-dependent efficacy and safety of topiramate in patients with various forms of epilepsy [Electronic resource]. *Epilepsy*. 2013;3(11). URL: [http://medi.ru/epilepsy/1311\\_art3.htm](http://medi.ru/epilepsy/1311_art3.htm)] (In Russ).
86. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Применение нового антиэпилептического препарата зонегран (зонисамид) в лечении эпилепсии (обзор литературы). *Русский журнал детской неврологии*. 2012;VII(выпуск 2):13–34. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Use of the new antiepileptic drug Zonigran (zonisamide) in the management of epilepsy (a literature review). *Russky Zhurnal Detskoy Nevrologii*. 2012;VII(release 2):13–34.] (In Russ).
87. Park S.P., Kim S.Y., Hwang Y.H., Lee H.W., Suh C.K., Kwon S.H. Long-term efficacy and safety of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. *J Clin Neurol*. 2007;3(4):175–80.
88. Nunes V.D., Sawyer L., Neilson J., Sarri G., Cross J.H. Profile of lacosamide and its role in the long-term treatment of epilepsy: a perspective from the updated NICE guideline. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:46776.
89. Steinhoff B.J., Bacher M., Bast T. First clinical experiences with perampanel – the Kork experience in 74 patients. *Epilepsia*. 2014;55(Suppl 1):16–8.



**МЕДИЦИНСКИЙ  
СОВЕТ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

[www.med-sovet.pro](http://www.med-sovet.pro)

- АРХИВ ЖУРНАЛА С УДОБНЫМ ПОИском
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

105082,  
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425  
факс: 8 495 780 3426,  
[khitrov@remedium.ru](mailto:khitrov@remedium.ru)