

СРАВНИТЕЛЬНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ: ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ

ШАЙМАРДАНОВА РОЗА МУДАРИСОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6287-8896; врач-невролог ГАУЗ «Детская городская больница № 8», Россия, 420061, Казань, ул. Бари Галеева, 11, e-mail: roza.shaimardanova@mail.ru

ГАМИРОВА РИММА ГАБДУЛЬБАРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-8582-592X; SCOPUS Author ID: 25422029100; канд. мед. наук, доцент кафедры детской неврологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Муштари, 11; доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии, старший научный сотрудник НИЛ «Клиническая лингвистика» Казанского федерального университета, Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, тел. +7-917-257-96-44, e-mail: r-gamirov@mail.ru

Реферат. Цель исследования – сравнительная оценка гендерных особенностей нежелательных лекарственных реакций у пациентов, принимающих различные противоэpileптические средства. **Материал и методы.** Критерии включения пациентов: 1) пациенты с установленным диагнозом «идиопатические генерализованные эпилепсии», «структурные фокальные эпилепсии», «фокальные эпилепсии неуточненной этиологии»; 2) монотерапия различными противоэpileптическими средствами. Сравнительный анализ безопасности противоэpileптических средств проводился методом расчета отношения рисков. В качестве показателя безопасности противоэpileптических средств использовали неблагоприятный исход – наличие любых нежелательных лекарственных реакций у пациента. Различия при $p < 0,05$ считали статистически значимыми. **Результаты и их обсуждение.** В исследование включено 428 пациентов с идиопатическими генерализованными и фокальными формами эпилепсии. Пациентов до 18 лет было 302 (71%) человека, взрослых пациентов – 126 (29%) человек. Гендерное распределение пациентов с фокальными и идиопатическими генерализованными эпилепсиями было следующим: 235 (55%) лиц женского пола и 193 (45%) – мужского пола. Всего было зарегистрировано 359 нежелательных лекарственных реакций у 52% (у 223 из 428) пациентов, обратившихся по поводу побочных эффектов. При анализе безопасности лечения, независимо от типа противоэpileптических средств, число пациентов с нежелательными лекарственными реакциями было выше среди женщин (61%), чем среди мужчин (39%, $p = 0,006$). Сравнительный гендерный анализ частоты отдельных типов нежелательных лекарственных реакций при лечении вальпроевой кислотой показал, что женщины чаще имели повышение массы тела (18%), чем мужчины (6,6%), $p = 0,04$. Выпадение волос также чаще отмечали женщины (22%), чем мужчины (3%), $p = 0,003$. В то же время у мужчин (20%) значительно чаще, чем у женщин (6%), в крови обнаруживалось повышение уровня трансаминаз, $p = 0,006$. Сравнительный гендерный анализ результатов частоты отдельных побочных эффектов при лечении карбамазепином выявил, что головокружение отмечалось у женщин чаще, чем у мужчин, $p = 0,03$. Различий по полу в нежелательных лекарственных реакциях при приеме окскарбазепина, леветирацетама, ламотриджина, этосуксимида, включая отдельные варианты побочных эффектов, не обнаружено. **Выводы.** Обнаружены гендерные различия в частоте нежелательных лекарственных реакций при приеме противоэpileптических средств с преобладанием у женщин. У женщин чаще, чем у мужчин, выявлялись побочные эффекты при лечении карбамазепином и топираматом. Жалобы на повышение массы тела и выпадение волос при приеме вальпроевой кислоты, на головокружение при приеме карбамазепина преобладали у женщин, в то время как повышение уровня трансаминаз чаще наблюдалось у мужчин.

Ключевые слова: эпилепсия, нежелательные лекарственные реакции, гендерные различия в побочных эффектах, противоэpileптические средства.

Для ссылки: Шаймарданова, Р.М. Сравнительная безопасность противоэpileптических средств: гендерные аспекты / Р.М. Шаймарданова, Р.Г. Гамирова // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 4. – С. 49–54. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(4).49-54.

COMPARATIVE SAFETY OF ANTIEPILEPTIC DRUGS: GENDER ASPECTS

SHAIMARDANOVA ROZA M., ORCID ID: 0000-0001-6287-8896; neurologist of Children's City Hospital № 8, Russia, 420061, Kazan, Bari Galeev str., 11, e-mail: roza.shaimardanova@mail.ru

GAMIROVA RIMMA G., ORCID ID: 0000-0002-8582-592X; SCOPUS Author ID: 25422029100; C. Med. Sci., associate professor of the Department of pediatric neurology of Kazan State Medical Academy – the branch of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, 420012, Kazan, Mushtari str., 11; associate professor of the Department of clinical medicine fundamental basis of Institute of biology and fundamental medicine of Kazan Federal University, senior researcher of Clinical linguistics research laboratory of Kazan Federal University, Russia, 420008, Kazan, Kremlevskaya str., 18, tel. +7-917-257-96-44, e-mail: r-gamirov@mail.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to compare gender-specific adverse drug reactions in patients taking various antiepileptic drugs. **Material and methods.** Criteria for patient inclusion: 1) patients diagnosed with Idiopathic generalized epilepsy, Structural focal epilepsy or Focal epilepsy of unspecified etiology; 2) monotherapy with various antiepileptic agents. Comparative analysis of safety of antiepileptic agents was performed by the method of risk ratio calculation (RR). An adverse outcome – the presence of any undesirable drug reactions in a patient – was used as an indicator of safety of antiepileptic agents. Differences at $p < 0,05$ were considered statistically significant. **Results and discussion.** The study enrolled 428 patients with idiopathic generalized and focal epilepsy. There were 302 (71%) patients under 18 years of age and 126 (29%) adult patients. The gender distribution of patients with focal and idiopathic generalized epilepsy was as follows: 235 (55%) female and 193 (45%) male patients. A total of 359 undesirable drug reactions were registered in 52% (in 223 out of 428) of patients who reported side effects. When analyzing treatment safety, regardless

of the type of antiepileptic agent, the number of patients with adverse drug reactions was higher in 61% of women than in 39% of men ($p=0,006$). Comparative gender analysis of the frequency of certain types of undesirable drug reactions during valproic acid treatment showed that women were more likely to have an increase in body weight (18%) than men (6,6%), $p=0,04$. Hair loss was also more frequently noted by women (22%) than by men (3%), $p=0,003$. At the same time, men (20%) were significantly more frequent than women (6%), $p=0,006$. A comparative gender analysis of the frequency of individual side effects in carbamazepine treatment revealed that dizziness was more frequently observed in women than in men, $p=0,03$. No differences by gender in undesirable drug reactions were found in treatment with oxcarbazepine, levetiracetam, lamotrigine, ethosuximide, including individual variants of side effects. **Conclusion.** Gender differences were found in the incidence of undesirable drug reactions when taking antiepileptic drugs, predominantly in women. Side effects in treatment with carbamazepine and topiramate were more frequently detected in women than in men. Complaints about weight gain and hair loss during valproic acid intake, about dizziness during carbamazepine intake prevailed in women, while the increase of transaminase level was more often observed in men.

Key words: epilepsy, adverse drug reactions, gender differences in side effects, antiepileptic drugs.

For reference: Shaimardanova RM, Gamirova RG. Comparative safety of antiepileptic drugs: gender aspects. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (4):49-54. **DOI:** 10.20969/VSKM.2020.13(4).49-54.

Введение. Неблагоприятные лекарственные реакции, являющиеся неизбежным следствием фармакотерапии, вносят значительный вклад в заболеваемость и смертность пациентов во всем мире [1]. Несмотря на то что новые противоэпилептические средства (ПЭС) должны иметь преимущества перед препаратами предыдущих поколений, в настоящее время ни один из ПЭС (включая препараты последнего поколения) нельзя назвать абсолютно безопасным [2]. Согласно международным исследованиям к моменту выхода нового лекарственного средства в медицинскую практику удается установить не более половины его нежелательных реакций [3]. Тщательное рассмотрение врачами вопросов безопасности при выборе наиболее подходящей терапии у отдельного пациента имеет решающее значение для оптимального результата лечения [4]. Эпилепсия, являясь одним из распространенных неврологических заболеваний, требует специфических подходов к ведению и стратегии терапии пациентов разных полов [5]. Гендерные различия в отношении противоэпилептических средств преимущественно связаны с различием фармакокинетики противоэпилептических средств в женском и мужском организме, наличием физиологических гормональных колебаний женского организма [6]. С учетом недостатка подобных исследований сравнительный анализ гендерных различий нежелательных лекарственных реакций (НЛР) различных лекарственных средств является актуальным, достоверные сведения из реальной практики о нежелательных лекарственных реакциях различных противоэпилептических средств обеспечивают фармакоэпидемиологические исследования [7, 8, 9].

Целью нашего исследования было проведение сравнительной оценки гендерных особенностей нежелательных лекарственных реакций у пациентов, принимающих различные противоэпилептические средства.

Материал и методы. Ретроспективный анализ частоты и типа нежелательных лекарственных реакций, зафиксированных в картах учета пациентов в кабинете по диагностике и лечению эпилепсии и пароксизмальных состояний, проведен у 428 больных, состоящих на учете у эпилептолога в 2019–2020 гг. Критериями включения в исследование были: пациенты с установленным диагнозом: идиопатические

генерализованные эпилепсии, структурные фокальные эпилепсии, фокальные эпилепсии неуточненной этиологии, находившиеся на монотерапии различными противоэпилептическими средствами. Сравнительная оценка с расчетом отношения рисков (ОР) и его доверительного интервала (ДИ) для неблагоприятных исходов проведена с помощью программы Revman 5.3. В качестве показателя безопасности противоэпилептических средств использовали неблагоприятный исход – число пациентов с наличием нежелательных лекарственных реакций. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Среди больных, включенных в исследование, преобладали пациенты до 18 (71%) лет, значимых различий по полу не отмечалось: 235 (55%) лиц женского и 193 (45%) мужского пола (табл. 1).

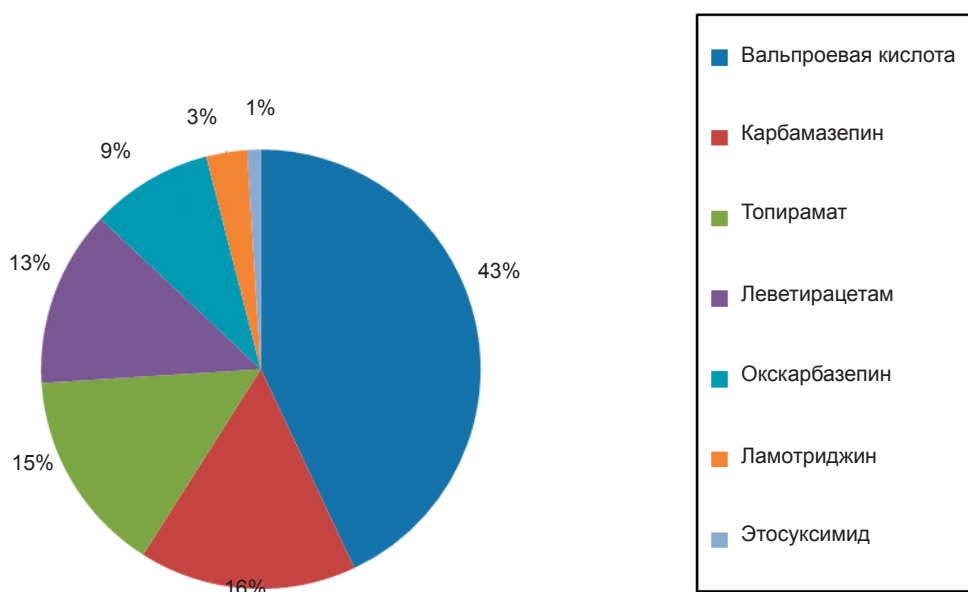
Всего по данным медицинской документации было зарегистрировано 359 нежелательных лекарственных реакций у 223 (52%) из 428 пациентов, обратившихся по поводу побочных эффектов. Из них НЛР были у 86/223 (39%) мужчин и у 137/223 (61%) женщин. Частота НЛР на человека составила 1,6 (у мужчин – 1,4; у женщин – 1,7). При анализе безопасности лечения ПЭС, независимо от типа препарата, число пациентов с НЛР было выше среди женщин – 59% (137/233), чем среди мужчин – 44% (86/195); ОР=1,33, ДИ [1,10; 1,61], $p=0,003$. В монотерапии эпилепсии использовали вальпроевую кислоту у 184/428 (43%) пациентов, карбамазепин – у 68/428 (16%), топирамат – у 67/428 (15%) пациентов. Леветирacetам в монотерапии применялся у 54/428 (13%), окскарбазепин – у 39/428 (9%) пациентов. Ламотриджин в монотерапии получали 13/428 (3%), а этосуксимид 3/428 (1%) пациента (рисунок). При анализе безопасности лечения эпилепсии в зависимости от типа препарата были получены результаты более высокой частоты НЛР у женщин в сравнении с мужчинами при лечении карбамазепином (ОР=1,56, ДИ [1,07; 2,27], $p=0,02$) и топираматом (ОР=2,03, ДИ [1,09; 3,79], $p=0,03$) (табл. 2).

Всего при применении вальпроевой кислоты зарегистрировано 186 случаев НЛР. Частота НЛР у одного человека составила 1,7, причем у мужчин она была 1,5 на одного человека, а у женщин 1,8. Наиболее частыми побочными эффектами при применении вальпроевой кислоты у 184 человек были:

Общая характеристика пациентов с ИГЭ* и ФЭ**, включенных в исследование

Признак	Всего, n/N (%)	ИГЭ*, n/N (%)	ФЭ**, n/N (%)
Мужчины	195/428 (46%)	42/118 (36 %)	153/310 (49 %)
Женщины	233/428 (54%)	76/118 (64%)	157/310 (51%)
Пациенты до 18 лет	301/428 (70%)	46/118 (39 %)	255/310 (82 %)
Пациенты старше 18 лет	127/428 (30%)	72/118 (61 %)	55/310 (18 %)
Признак	M (SD)	M (SD)	M (SD)
Средний возраст пациентов, лет	14,6 (8,8)	19,9 (10,9)	12,9 (8,9)
Средняя продолжительность заболевания, лет	4,2 (3,2)	8,4 (5,9)	3,6 (2,8)

Примечание: *ИГЭ – идиопатические генерализованные эпилепсии; **ФЭ – фокальные эпилепсии.



Доля использования различных противоэпилептических средств при монотерапии пациентов с ИГЭ* и ФЭ**.

Примечание: *ИГЭ – идиопатические генерализованные эпилепсии; **ФЭ – фокальные эпилепсии

Таблица 2

Сравнительный анализ частоты НЛР* при приеме различных противоэпилептических средств у пациентов мужского и женского пола при монотерапии фокальных и идиопатических генерализованных форм эпилепсий

ПЭС**	Частота НЛР* у мужчин, n/N	Частота НЛР* у женщин, n/N	ОР***, ДИ****	p
Вальпроаты	42/76	69/108	0,86 [0,68; 1,11]	0,25
Карбамазепин	18/36	25/32	0,64 [0,44; 0,93]	0,02
Топирамат	9/32	20/35	0,49 [0,26; 0,92]	0,03
Оскарбазепин	7/16	11/23	0,91 [0,45; 1,84]	0,80
Леветирацетам	7/28	8/26	0,81 [0,34; 1,92]	0,64
Ламотриджин	3/4	3/9	2,25 [0,76; 6,65]	0,14
Этосуксимид	0/1	1/2	0,50 [0,04; 7,10]	0,61
Все ПЭС****	86/193	137/235	0,76 [0,63; 0,93]	0,006

Примечание: *НЛР – нежелательные лекарственные реакции; **ПЭС – противоэпилептические средства; ***ОР – относительный риск; ****ДИ – доверительный интервал.

тромбоцитопения (27/184; 14,7%), выпадение волос (26/184; 14,1%), прибавка в весе (24/184; 13,0%), повышение уровня аминотрансфераз (21/184; 11,4%), сонливость (15/184; 8,2%); частота нежелательных лекарственных реакций достоверно не отличалась среди женщин (64%; 69/108) и мужчин (55%; 42/76);

ОР=1,16, ДИ [0,90; 1,48], $p=0,25$. Сравнительный гендерный анализ частоты отдельных побочных эффектов показал, что женщины чаще имели повышение массы тела (18%), чем мужчины (6,6%); ОР=2,67, ДИ [1,04; 6,85], $p=0,04$. Выпадение волос также чаще отмечали женщины (22%), чем мужчины

(3%); $OR=8,44$, ДИ [2,06; 34,67], $p=0,003$). В то же время у мужчин (20%) значительно чаще, чем у женщин (6%), в крови обнаруживалось повышение уровня трансаминаз: $OR=3,55$, ДИ [1,44; 8,74], $p=0,006$.

Всего при применении карбамазепина у 68 человек зарегистрировано 76 нежелательных лекарственных реакций с частотой НЛР 1,8 на одного человека (1,4 у мужчин и 2 у женщин). При использовании карбамазепина НЛР чаще отмечались у лиц женского пола в 78% (25/32) случаев и только в 50% (18/36) случаев у лиц мужского пола; $OR=1,56$, ДИ [1,07; 2,27], $p=0,02$. Наиболее частыми НЛР при приеме карбамазепина были: повышение уровня аминотрансфераз (16/68; 23,5%), головокружение (9/68; 13,2%), сонливость (8/68; 11,8%), двоение в глазах (7/68; 10,3%), прибавка в весе (6/68; 8,8%), тромбоцитопения (5/68; 7,4%). Сравнительный гендерный анализ результатов частоты отдельных побочных эффектов выявил, что при приеме карбамазепина головокружение отмечалось у женщин чаще, чем у мужчин; $OR=21,30$, ДИ [1,29; 352,02], $p=0,03$.

Всего при лечении топираматом зарегистрировано 46 нежелательных реакций. Частота НЛР на одного человека составила 1,6 (1,3 у мужчин и 1,7 у женщин). При использовании топирамата (67 пациентов) также отмечается преобладание частоты встречаемости НЛР у женщин – 57% (20/35), а у мужчин – 27% (9/32); $OR=2,10$, ДИ [1,12; 3,92], $p=0,02$. Наиболее частыми жалобами при применении топирамата были: снижение аппетита (8/67; 11,9%), снижение массы тела (6/67; 8,9%), повышение уровня трансаминаз в крови (6/67; 8,9%), агрессивность (5/67; 7,5%) пациентов, аггравация припадков (3/67; 4,5%). При анализе по отдельным нежелательным реакциям у мужчин и женщин гендерных различий не выявлено.

При приеме окскарбамазепина (39 человек), леветирацетама (54 человека) и ламотриджина (13 человек) различий в частоте встречаемости НЛР у женщин и мужчин не обнаружено: $OR=1,09$, ДИ [0,54; 2,20], $p=0,80$; $OR=1,23$, ДИ [0,52; 2,92], $p=0,64$; $OR=0,44$, ДИ [0,15; 1,31], $p=0,14$ соответственно. Всего при лечении окскарбазепином зарегистрировано 27 нежелательных лекарственных реакций. Частота НЛР на одного человека 1,5 (у мужчин 1,3; у женщин 1,6). Чаще всего из побочных эффектов при монотерапии окскарбазепином были: повышение уровня аминотрансфераз (4/39; 10,3%), головокружение (3/39; 7,7%), аллергическая реакция (3/39; 7,7%), одинаково часто в 5,1% (2/39) случаев отмечались нарушение координации, двоение в глазах, повышение аппетита. При приеме леветирацетама всего было зафиксировано 17 нежелательных лекарственных реакций. Частота НЛР на одного человека была 1,1 (1,1 у мужчин и 1,1 у женщин). Наиболее частыми побочными эффектами при лечении леветирацетамом были: повышение уровня аминотрансфераз (5/54; 9,3%), тромбоцитопения (3/54; 5,6%) и аллергические реакции (3/54; 5,6%). При монотерапии ламотриджином у 23,1% пациентов отмечалась аллергическая реакция и у 15,4% больных отмечалась сонливость. Гендерные различия по отдельным типам НЛР при монотерапии

окскарбамазепином, леветирацетамом и ламотриджином обнаружены не были.

Как и все лекарственные средства, ПЭС не лишены нежелательных реакций при их приеме, и в настоящее время частота лекарственных осложнений при противозипелептической терапии, по данным разных исследователей, отмечается в большом диапазоне [10]. В частности, перекрестное исследование в Индии показало, что только у 10,2% пациентов с эпилепсией зафиксированы нежелательные лекарственные реакции [11]. Напротив, в проспективном когортном исследовании (Canevini M.P. et al., 2010) 95,5% пациентов жаловались на побочные эффекты [12]. В другом перекрестном исследовании (Namazi S. et al., 2011) частота НЛР у пациентов при лечении противозипелептическими средствами составила 91,04% [13]. Одним из возможных объяснений таких вариаций могут быть различия в способе обнаружения НЛР. Авторы, использующие специальные анкеты для личного опроса пациентов, указывают на большую частоту зарегистрированных побочных эффектов при приеме противозипелептических средств, чем в ретроспективных исследованиях, где НЛР могут быть недооценены [14]. Учитывая ретроспективный характер анализа, проведенного нами на основе записей в медицинских документах, выявленная частота 52% НЛР свидетельствует о том, что значимые для пациента побочные эффекты лекарств, обусловившие жалобы пациентов на приеме у врача, были зафиксированы. B.S. Roora et al. (2008) обнаружили, что женщины чаще, чем мужчины, имели побочные реакции на противозипелептические средства (12,89% versus 8,29% соответственно; $p=0,05$) [11]. Согласно результатам проведенного нами анализа женщины значительно чаще, чем мужчины, жаловались на побочные эффекты при приеме всех ПЭС ($p=0,006$). В других исследованиях также сообщалось о более высокой частоте побочных эффектов у женщин. По результатам исследования Н.Н. Martins et al. (2011) у женщин ($p<0,001$) значительно чаще, чем у мужчин, были нежелательные лекарственные реакции при лечении различными противозипелептическими средствами в монотерапии [15]. В исследовании S. Namazi et al. (2011) показали, что женщины подвергались более высокому риску возникновения нежелательных лекарственных реакций на противозипелептические препараты в политерапии, чем мужчины ($p=0,023$) [14]. Нами были получены результаты более высокой частоты НЛР у женщин в сравнении с мужчинами при лечении карбамазепином ($p=0,02$) и топираматом ($p=0,03$). В перекрестном исследовании (Olusanya A. et al., 2017) авторы получили аналогичные показатели. По их данным, побочные эффекты при лечении карбамазепином были значительно выше у женщин ($p=0,01$), чем у мужчин [15]. В настоящее время в литературе представлено недостаточно исследований, анализировавших различия НЛР при приеме отдельных противозипелептических препаратов, но отдельные публикации о них сообщают, например, об увеличении массы тела, которое чаще встречается у женщин с эпилепсией, принимающих вальпроевую кислоту,

по сравнению с мужчинами [16, 17, 18, 19]. В нашем исследовании женщины, принимающие вальпроевую кислоту, также чаще, чем мужчины, имели аналогичные жалобы. В исследовании F. El-Khatib (2007) сообщает о более высоких концентрациях лептина в сыворотке крови у женщин с прибавкой в весе во время терапии вальпроатами, чем у мужчин ($p < 0,001$) [20]. R. Yassa et al. (1983) и P.A. McKinney et al. (1996) сообщали, что женщины, принимающие вальпроевую кислоту, по сравнению с мужчинами, чаще жаловались на выпадение волос [21, 22], что согласуется с результатами, полученными в ходе данного анализа.

Выводы. Обнаружены гендерные различия в частоте НЛР при приеме ПЭС у женщин и мужчин с преобладанием у женщин. У женщин чаще, чем у мужчин, выявлялись побочные эффекты при лечении карбамазепином и топираматом. При приеме вальпроевой кислоты у женщин чаще отмечалось повышение массы тела и выпадение волос. При применении вальпроевой кислоты у мужчин чаще обнаружено повышение уровня трансаминаз. При приеме карбамазепина женщины жаловались на головокружение.

Прозрачность исследования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-29-09096. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА

- Mohebbi, N. Adverse drug reactions induced by cardiovascular drugs in cardiovascular care unit patients / N. Mohebbi, G. Shalviri, M. Salarifar [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2010. – Vol. 19. – P.889–894.
- Мухин, К.Ю. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия / К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов, А.С. Петрухин. – 3-е изд. – М.: ООО «Системные решения», 2014. – С.353–364.
- Мурашко, М.А. Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении / М.А. Мурашко, Д.В. Пархоменко, И.Л. Асецкая [и др.] // *Вестник Росздравнадзора.* – 2014. – № 3. – С.54–61.
- Baftiu, A. Safety aspects of antiepileptic drugs-a population-based study of adverse effects relative to changes in utilization / A. Baftiu, M. Lima, K. Svendsen [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 75, № 8. – P.1153–1160.
- Лесик, О.О. Системный подход и гендерные аспекты эпилепсии / О.О. Лесик, В.А. Жаднов // *Российский медико-биологический вестник им акад. И.П. Павлова.* – 2017. – Т. 25, № 1. – С.122–123.
- Жидкова, И.А. Гендерные аспекты эпилепсии / И.А. Жидкова // *Вестник эпилептологии.* – 2013. – № 1. – 8 с.
- Ziganshina, L.E. Gabapentin monotherapy for epilepsy / L.E. Ziganshina, R. Gamirova, T. Abakumova // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2017. – № 6. – Art. CD012710.
- Gamirova, R.G. Pharmacoepidemiology of antiepileptic drugs in children: comparative analysis of efficacy and safety / R.G. Gamirova, R.M. Shaimardanova, L.E. Ziganshina // *International Journal of Risk & Safety in Medicine.* – 2012. – Vol. 24, № 3. – P.179–185.
- Фармакоэпидемиологические исследования на службе оптимизации использования лекарств / Л.Е. Зиганшина, Р.Г. Гамирова, И.В. Прохорова [и др.] // *Казанский медицинский журнал.* – 2010. – Т. 91, № 6. – С.721–723.
- Severity of anxiety and depression are related to a higher perception of adverse effects of antiepileptic drugs / B. Gómez-Arias, D. Crail-Meléndez, R. López-Zapata [et al.] // *Seizure.* – 2012. – Vol. 21, № 8. – P.588–594.
- Pattern of adverse drug reactions to anti-epileptic drugs: a cross-sectional one-year survey at a tertiary care hospital / B.S. Roopa, S.S. Narayan, G.R. Sharma [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2008. – Vol. 17. – P.807–812.
- Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy / M.P. Canevini, G. De Sarro, C.A. Galimberti [et al.] // *Epilepsia.* – 2010. – Vol. 51. – P.797–804.
- Namazi, S. Adverse reactions to antiepileptic drugs in epileptic outpatients: a cross-sectional study in Iran / S. Namazi, A. Borhani-Haghighi, I. Karimzadeh // *Clin. Neuropharmacol.* – 2011. – Vol. 32, № 2. – P.79–83.
- Are adverse effects of antiepileptic drugs different in symptomatic partial and idiopathic generalized epilepsies? The Portuguese–Brazilian validation of the Liverpool Adverse Events Profile / H.H. Martins, N.B. Alonso, M. Vidal-Dourado [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2011. – Vol. 22. – P.511–517.
- Adverse effects of carbamazepine monotherapy among patients in Nigeria: a pilot study and implications / A. Olusanya, O. Ogunleye, B. Godman [et al.] // *J. Comp. Eff. Res.* – 2017. – Vol. 6, № 1. – P.33–42.
- Lamotrigine versus valproate monotherapy-associated weight change in adolescents with epilepsy: result from a post hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial / V. Biton, P. Levisohn, S. Hoyler [et al.] // *J. Child. Neurol.* – 2003. – Vol. 18. – P.133–139.
- Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity / V. Pylvänen, M. Knip, A. Pakarinen [et al.] // *Epilepsia.* – 2002. – Vol. 43. – P.514–517.
- Elaine, C. Valproic acid-associated weight gain in older children and teens with epilepsy / C. Elaine, M.D. Wirrell // *Pediatr. Neurol.* – 2003. – Vol. 28. – P.126–129.
- Goldberg-Stern, H. Endocrine Effects of Valproate versus Carbamazepine in Males with Epilepsy: A Prospective Study / H. Goldberg-Stern, T. Itzhaki, Z. Landau // *Horm. Res. Paediatr.* – 2015. – Vol. 83, № 5. – P.332–339.
- El-Khatib, F. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: A gender study / F. El-Khatib, M. Rauchenzauner // *Seizure.* – 2007. – Vol. 16, № 3. – P.226–232.
- Yassa, R. Hair loss in the course of lithium treatment: a report of two cases / R. Yassa, J. Ananth // *Can. J. Psychiatry.* – 1983. – Vol. 28, № 2. – P.132–133.
- McKinney, P. Alopecia and mood stabilizer therapy / P.A. McKinney, R.D. Finkenbine, C.L. DeVane // *Ann. Clin. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 8, № 3. – P.183–185.

REFERENCES

- Mohebbi N, Shalviri G, Salarifar M, et al. Adverse drug reactions induced by cardiovascular drugs in cardiovascular care unit patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010; 19: 889-894. doi: 10.1002/pds.1916.
- Muhin KYu, Mironov MB, Petruhin AS. Эпилептические синдромы; Диагностика и терапия; 3 издание [Epileptic

- syndromes; Diagnosis and therapy, 3 th ed]. M: OOO «Sistemnye resheniya» [Moscow: System solutions]. 2014; 353–364.
3. Murashko MA, Parhomenko DV, Aseckaya IL. Rol' i praktika farmakonadzora v rossijskom zdavoohranenii [The role and practice of pharmacovigilance in Russian healthcare]. Vestnik Roszdravnadzora [Bulletin of Roszdravnadzor]. 2014; 3: 54–61. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.12.009>.
 4. Baftiu A, Lima MH, Svendsen K, et al. Landmark Safety aspects of antiepileptic drugs—a population-based study of adverse effects relative to changes in utilization. Svendsen Eur J Clin Pharmacol. 2019; 75 (8): 1153–1160. doi: [10.1007/s00228-019-02678-1](https://doi.org/10.1007/s00228-019-02678-1).
 5. Lesik OO, Zhadnov VA. Sistemnyj podhod i gendernye aspekty epilepsii [Systemic approach and gender aspects of epilepsy]. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika IP Pavlova [IP Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2017; 25 (1): 122–123. doi: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20171118-132>.
 6. Zhidkova IA. Gendernye aspekty epilepsii [Gender aspects of epilepsy]. Vestnik epileptologii [Bulletin of Epileptology]. 2013; 1: 8.
 7. Ziganshina LE, Gamirova RG, Abakumova TR. Gabapentin monotherapy for epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017; 6. Art. CD012710. doi: [10.1002/14651858.CD012710](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012710).
 8. Gamirova RG, Shaimardanova RM, Ziganshina LE. Pharmacoepidemiology of antiepileptic drugs in children: comparative analysis of efficacy and safety. International Journal of Risk & Safety in Medicine. 2012; 24 (3): 179–185. doi: [10.3233/JRS-2012-0565](https://doi.org/10.3233/JRS-2012-0565).
 9. Ziganshina LE, Gamirova R., Prohorova IV, et al. Farmako-epidemiologicheskie issledovaniya na sluzhbe optimizacii ispol'zovaniya lekarstv [Pharmacoepidemiological studies working to improve the use of medicines]. Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan medical journal]. 2010; 91 (6): 721–723.
 10. Gómez-Arias B, Crail-Meléndez D, López-Zapata R, et al. Severity of anxiety and depression are related to a higher perception of adverse effects of antiepileptic drugs. Seizure. 2012; 21 (8): 588–594. doi: [10.1016/j.seizure.2012.06.003](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.06.003)
 11. Roopa BS, Narayan SS, Sharma GR, et al. Pattern of adverse drug reactions to anti-epileptic drugs: a cross-sectional one-year survey at a tertiary care hospital. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008; 17: 807–812. doi: [10.1002/pds.1540](https://doi.org/10.1002/pds.1540).
 12. Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, et al. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. Epilepsia. 2010; 51: 797–804. doi: [10.1111/j.1528-1167.2010.02520.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02520.x).
 13. Namazi S, Borhani-Haghighi A, Karimzadeh I. Adverse reactions to antiepileptic drugs in epileptic outpatients: a cross-sectional study in Iran. Clin Neuropharmacol. 2011; 32 (2): 79–83. doi: [10.1097/WNF.0b013e318210ece0](https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e318210ece0).
 14. Martins HH, Alonso NB, Vidal-Dourado M, et al. Affiliations expand Are adverse effects of antiepileptic drugs different in symptomatic partial and idiopathic generalized epilepsies? The Portuguese–Brazilian validation of the Liverpool Adverse Events Profile. Epilepsy Behav. 2011; 22: 511–517. doi: [10.1016/j.yebeh.2011.08.005](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.08.005).
 15. Olusanya A, Ogunleye O, Godman B, et al. Adverse effects of carbamazepine monotherapy among patients in Nigeria: a pilot study and implications. J Comp Eff Res. 2017; 6(1): 33–42. doi: [10.2217/cer-2016-0057](https://doi.org/10.2217/cer-2016-0057).
 16. Biton V, Levisohn P, Hoyle S, et al. Hammer AE. Lamotrigine versus valproate monotherapy-associated weight change in adolescents with epilepsy: result from a post hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial. J Child Neurol. 2003; 18: 133–139. doi: [10.1177/08830738030180021701](https://doi.org/10.1177/08830738030180021701).
 17. Pylvänen V, Knip M, Pakarinen A, et al. Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. Epilepsia. 2002; 43: 514–517. doi: [10.1046/j.1528-1157.2002.31501.x](https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.31501.x).
 18. Elaine C, Wirrell MD. Valproic acid-associated weight gain in older children and teens with epilepsy. Pediatr Neurol. 2003; 28: 126–129. doi: [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(02\)00505-2](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(02)00505-2).
 19. Goldberg-Stern H, Itzhaki T, Landau Z, et al. Endocrine Effects of Valproate versus Carbamazepine in Males with Epilepsy: A Prospective Study. Horm Res Paediatr. 2015; 83 (5): 332–339. doi: [10.1159/000375374](https://doi.org/10.1159/000375374).
 20. El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, et al. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: A gender study. Seizure. 2007; 16 (3): 226–232. doi: [10.1016/j.seizure.2006.12.009](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.12.009).
 21. Yassa R, Ananth J. Hair loss in the course of lithium treatment: a report of two cases. Can J Psychiatry 1983; 28 (2): 132–133. doi: [10.1177/070674378302800211](https://doi.org/10.1177/070674378302800211).
 22. McKinney PA, Finkenbine RD, DeVane CL. Alopecia and mood stabilizer therapy. Ann Clin Psychiatry. 1996; 8 (3): 183–185. doi: [10.3109/10401239609147756](https://doi.org/10.3109/10401239609147756).