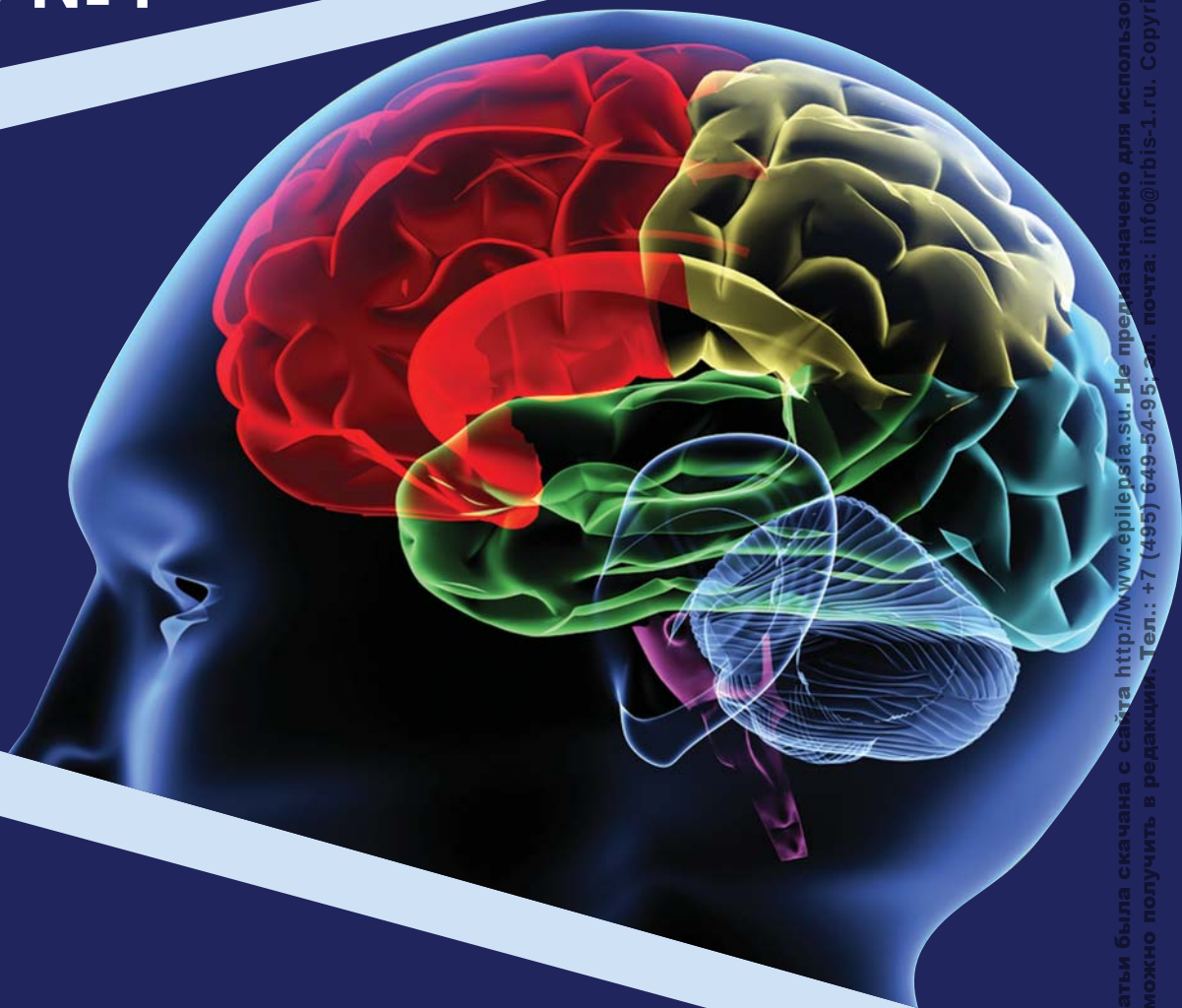


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2015 Том 7 №4



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2015 Vol. 7 №4

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2015 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ВЫБОР АЛЬТЕРНАТИВНОЙ МОНОТЕРАПИИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Ковалева И.Ю.

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Резюме

Практически каждый невролог или эпилептолог сталкивается с проблемой смены антиэпилептической терапии. Целью этой терапии является достижение ремиссии. У многих пациентов первая попытка назначения антиэпилептического препарата (АЭП) может быть неудачной из-за недостаточной эффективности или плохой переносимости. Учитывая, что монотерапия признана предпочтительной при лечении эпилепсии, мы нуждаемся в выборе альтернативной терапии. Оптимальным методом замены первой терапии на вторую является переходная политерапия, подразумевающая добавление нового АЭП с постепенным увеличением дозы до терапевтической с поддержанием и последующим постепенным уменьшением базового препарата. Эта статья представляет обобщенный обзор практических рекомендаций на основе консенсуса групп экспертов для успешной замены одной монотерапии на другую. Переходная политерапия – это наиболее успешный способ, когда клиницисты надлежащим образом управляют стратегией титрования, учитывая особенности фармакокинетики базового и вновь добавленного препарата.

Ключевые слова

Лечение эпилепсии, альтернативная монотерапия.

Статья поступила: 14.10.2015 г.; в доработанном виде: 06.11.2015 г.; принята к печати: 03.12.2015 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Ковалева И.Ю. Выбор альтернативной монотерапии при эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 4: 50-57.

CHOICE OF ALTERNATIVE MONOTHERAPY IN EPILEPSY

Kovaleva I.Ju.

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary

Every neurologist or epileptologist faces a problem of changing antiepileptic treatment. The goal of the therapy is producing seizure freedom. Many patients fail a first drug due to lack of efficacy or failure to tolerate an initial medication. While monotherapy is preferable in epilepsy treatment we need an alteration in therapy. The preferred method for converting between the first and the second therapy is transitional polytherapy, a process involving initiation of a new antiepileptic drug (AED) and adjuncting it toward a target dose while maintaining or reducing the dose of the baseline medication. This article reviews practical consensus recommendations from an expert panel for successful monotherapy

to monotherapy AED conversions are then summarized. Transitional polytherapy is most successful when clinicians appropriately manage the titration strategy and consider pharmacokinetic factors germane to the baseline and new adjunctive medication.

Key words

Epilepsy treatment, alternative monotherapy.

Received: 14.10.2015; **in the revised form:** 06.11.2015; **accepted:** 03.12.2015.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Kovaleva I.Ju. Choice of alternative monotherapy in epilepsy. *Epileptsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2015; 3: 50-57 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russia.

E-mail address: irinakov@inbox.ru (Kovaleva I.Ju.)

В своей клинической практике врач-невролог или эпилептолог традиционно сталкивается с основными проблемами ведения пациентов с эпилепсией: выбор стартовой терапии, коррекция неэффективных попыток терапии, установление формакорезистентности и отмена антиэпилептических препаратов (АЭП). В данной статье хотелось обратиться к проблеме замены первой терапии. Во всех рекомендациях по лечению эпилепсии предпочтение отдается монотерапии, за исключением нескольких эпилептических синдромов, при которых лечение начинают сразу с политерапии. В преобладающем числе случаев назначение комбинированной терапии в качестве стартовой не оправдано, так как большинство пациентов отвечают на монотерапию [11]. Принцип стартовой монотерапии признан в 80-х годах прошлого столетия и был основан на исследованиях, продемонстрировавших приблизительно равную эффективность и значимо лучшую переносимость монотерапии по сравнению с комбинированной терапией при первых выявленной эпилепсии. По данным Р. Kwan и M.J. Brodie (2001), эффективность правильно подобранной первой монотерапии может достигать 60%, однако остаются еще около 40% пациентов, для которых необходима коррекция стартовой терапии [11].

В настоящий момент не существует четких рекомендаций Международной Противозепилептической Лиги по начальной монотерапии и сформулировано лишь общее положение о том, что окончательный выбор препарата для индивидуального пациента должен включать знания об эффективности АЭП с учетом данных по безопасности, переносимости, фармакокинетики, имеющихся лекарственных форм и стоимости [9]. Причинами неэффективности антиэпилептической терапии могут являться:

- неадекватный выбор препарата, его дозы, формы и режима приема, недооценка лекарственного взаимодействия;

- наличие нежелательных явлений (НЯ) на низких дозах АЭП, неправильная интерпретация НЯ;
- нерегулярность приема АЭП;
- недостаточная документация;
- злоупотребление алкоголем или запрещенными препаратами;
- социально-экономические причины;
- переключение как с оригинального препарата на генерический, так и с генерика на оригинальный или на другой генерический препарат;
- нежелание пациента лечиться, принимать АЭП и следовать ограничениям, связанным с заболеванием.

По данным исследований [5,16,18], необходимо наличие как минимум двух факторов, в среднем отмечается от двух до четырех.

Существует два пути для пациентов с продолжающимися приступами, несмотря на прием первого АЭП в адекватных дозах и при хорошей приверженности лечению. В первую очередь это альтернативная монотерапия [10]. Однако не исключена и ранняя политерапия, когда второй АЭП добавляют к уже имеющемуся базовому препарату. На сегодняшний день рандомизированные исследования не подтвердили, какая стратегия лучше [4,6].

Альтернативная монотерапия предпочтительна в нескольких случаях. Так, например, если у пациента на стартовой монотерапии наблюдались серьезные идиосинкратические нежелательные явления, то предпочтение следует отдать альтернативной монотерапии, так как объективно легче контролировать переносимость нового АЭП [21]. Кроме того, за время наблюдения уточняется форма эпилепсии, проводится дообследование пациента, появляется новая информация о течении заболевания, и врач может пересмотреть диагноз, что потребует коррекции терапии. Также прием одного АЭП предпочтителен с точки зрения соблюдения комплайенса и психоло-

гически комфортен для пациентов, особенно в самом начале лечения эпилепсии. У пациентов, не ответивших на первую терапию, шанс достичь ремиссии составляет около 11%, если первый АЭП не продемонстрировал достаточную эффективность, и около 41% – у пациентов с непереносимыми нежелательными явлениями, либо 55% – при идиосинкразических реакциях [5].

Как заменить один АЭП на другой?

Быстрое переключение с одного препарата на другой крайне не желательно, за исключением случаев купирования жизнеугрожающих состояний. Внезапное одновременное переключение увеличивает риск развития у пациента катастрофического ухудшения течения эпилепсии, а также риск острых серийных приступов вплоть до развития эпилептического статуса. С другой стороны, у пациента могут появиться НЯ в ответ на назначение терапевтической дозы нового АЭП без постепенной титрации. Этот способ может использоваться только в очень ограниченных случаях при развитии у пациента на фоне первой терапии серьезных жизнеугрожающих НЯ и только под контролем врача в условиях стационара.

Перекрестное титрование, когда одновременно снижается доза первого АЭП и постепенно с титрованием вводится новый препарат, тоже не является оправданным при замене АЭП. При этом способе вероятно усиление приступов. Не исключено, что такая замена возможна при повышенной склонности пациента к развитию побочных эффектов [14,17].

Большинство практикующих врачей предпочитают постепенный переход на новую монотерапию, который должен осуществляться через наиболее эффективный и безопасный способ, называемый переходной политерапией. Переходная политерапия подразумевает постепенное наращивание до терапевтической дозы нового АЭП при стабильной дозе базового препарата, и только после достижения необходимой дозировки нового АЭП начинается обратное титрование первого неэффективного препарата. При такой медленной и постепенной замене у врача и пациента есть возможность оценить нежелательные явления и при необходимости ускорить отмену инициального АЭП.

Таким образом, в случае неудачи первой монотерапии, либо из-за плохой переносимости, либо из-за недостаточной эффективности замену АЭП необходимо проводить через переходную политерапию. Для переходной политерапии есть несколько вариантов исхода. Ожидаемый вариант, при котором на фоне переходной терапии удастся достичь контроля над приступами, и после постепенной отмены первого АЭП у пациента сохраняется медикаментозная ремиссия с минимальными нежелательными явлениями и пациент в дальнейшем продолжает принимать новый препарат. Второй вариант возникает в случае, если на этапе переходной терапии достигнута желаемая эффективность и переносимость, но при снижении базового АЭП есть риск возобновления приступов. В этом случае, скорее всего, выбором будет не альтернативная монотерапия, а ранняя политерапия. И третий, самый

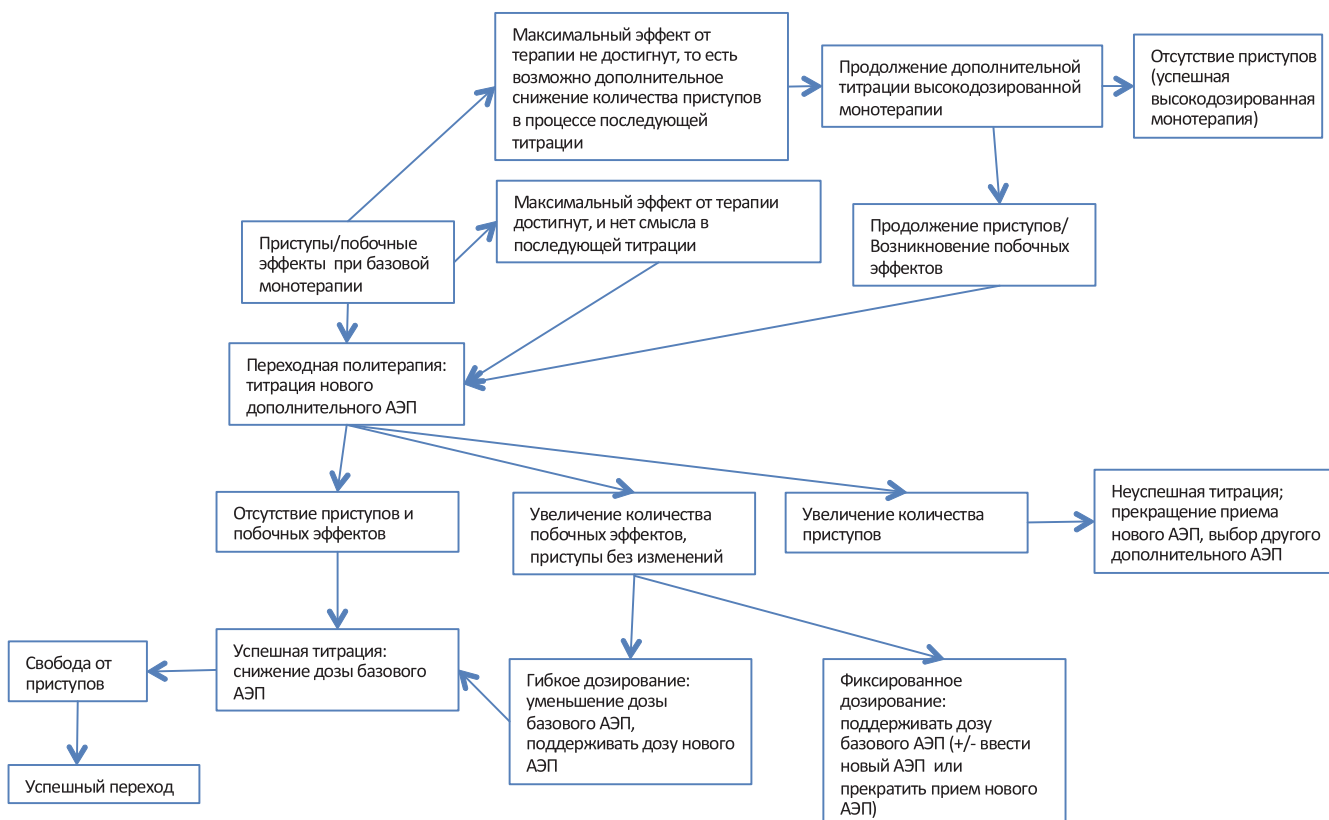


Рисунок 1. Алгоритм ведения пациентов после первой монотерапии (адаптировано из [8]).

неблагоприятный вариант, мы рассматриваем при неэффективности переходной комбинированной терапии с сохраняющимися приступами и/или нежелательными явлениями. В этом случае альтернативой является возобновление первой терапии и повторный выбор дополнительного АЭП (см. рис. 1).

Как выбрать препарат для альтернативной монотерапии?

Традиционно считается, что при выборе альтернативной монотерапии следует придерживаться тех же правил, что и при назначении политерапии [1,2,5]:

1. Избегать назначения АЭП с одинаковым механизмом действия, выбирать препараты с множественным механизмом действия.
2. Учитывать фармакокинетический профиль и особенности фармакодинамики АЭП. В настоящее время рациональный выбор сочетания АЭП базируется больше на предотвращении фармакодинамических или фармакокинетических нежелательных эффектов [7].

В отличие от назначения комбинированной терапии, при решении вопроса об альтернативной монотерапии следует помнить, что не все зарегистрированные в России АЭП разрешены к применению в режиме монотерапии.

Далее рассмотрим некоторые часто встречающиеся замены монотерапии, с точки зрения особенностей именно переходной политерапии. Выбор этих комбинаций обоснован тем, что в России самыми назначаемыми АЭП являются карбамазепин и препа-

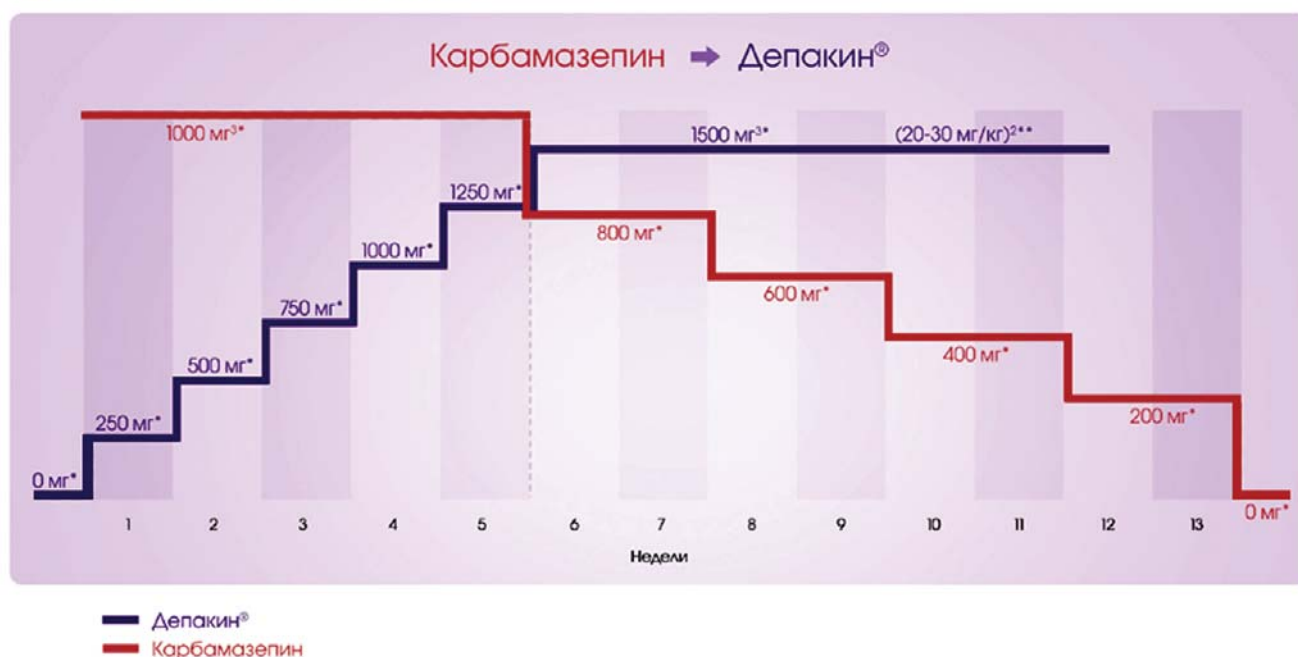
раты вальпроевой кислоты. По спектру действия карбамазепин рекомендован при фокальных формах, тогда как вальпроаты равноприменимы при фокальных и генерализованных приступах [9]. Более 50 лет оригинальные препараты вальпроевой кислоты и ее соли выпускаются под брендом Депакин.

Карбамазепин и вальпроевая кислота. Карбамазепин (КБЗ) является блокатором натриевых каналов [3]. Вальпроаты (ВПК) имеют преобладающий механизм действия через активацию кальциевых каналов, но также влияют на ГАМК-эргическую и глутаматэргическую нейротрансмиссию [15].

Оба препарата метаболизируются в печени, но КБЗ является строгим индуктором, а ВПК – ингибитором. При фармакокинетическом взаимодействии карбамазепин уменьшает концентрацию вальпроата в крови, а вальпроат, в свою очередь, увеличивает концентрацию 10,11-эпосидов (промежуточные метаболиты карбамазепина, обуславливающие токсические эффекты).

КБЗ и ВПК демонстрируют синергизм в отношении противосудорожного эффекта и синергизм в отношении побочных эффектов. Самые частые НЯ – в основном от КБЗ, такие как атаксия, сонливость и двоение в глазах. Учитывая фармакокинетическое взаимодействие, рекомендуется во время переходной политерапии контролировать концентрацию препаратов в плазме крови [19]. Пример возможной схемы переключения с карбамазепина на вальпроат представлен на рисунке 2.

СХЕМА ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ^{1,2}



* Использована «усредненная» суточная доза – defined daily dose, рекомендованная ВОЗ для стандартизированных расчетов.

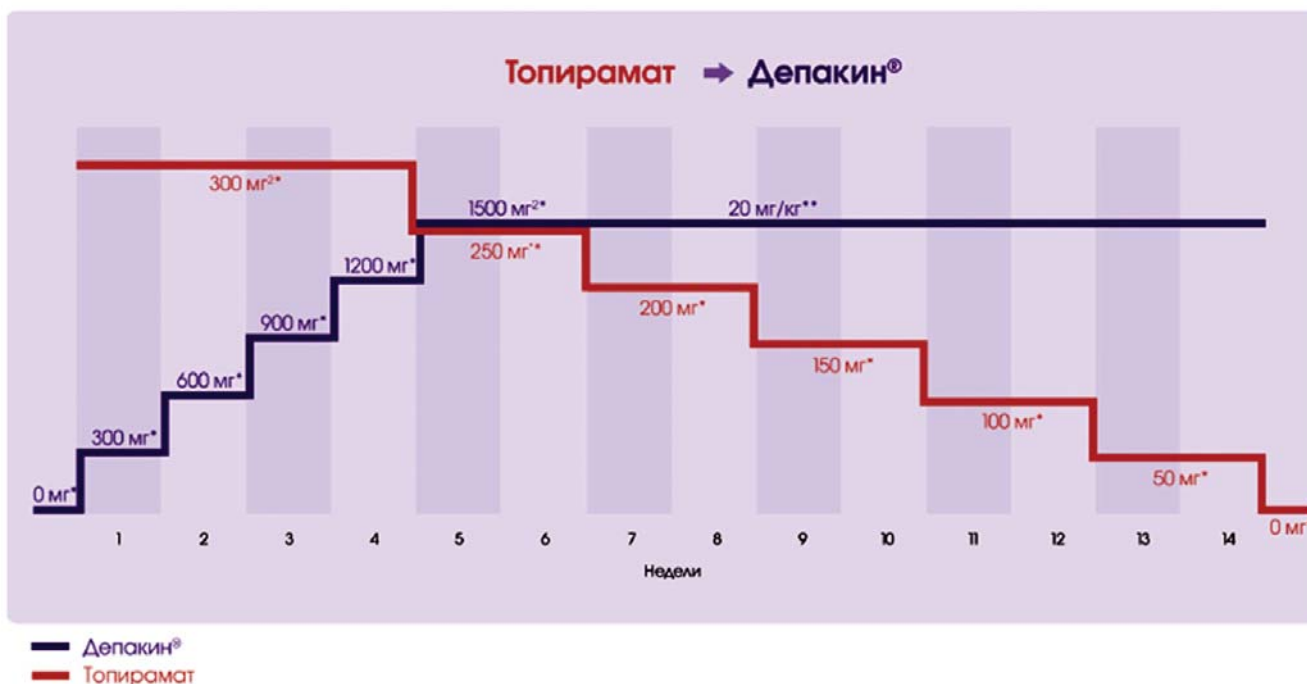
** При расчетах в качестве средней массы тела использовалась масса 75 кг.

1. B.F. Bourgeois. Epilepsy Res. 2002; 52(1): 53-60.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Депакин Хроно. П N013004/01.

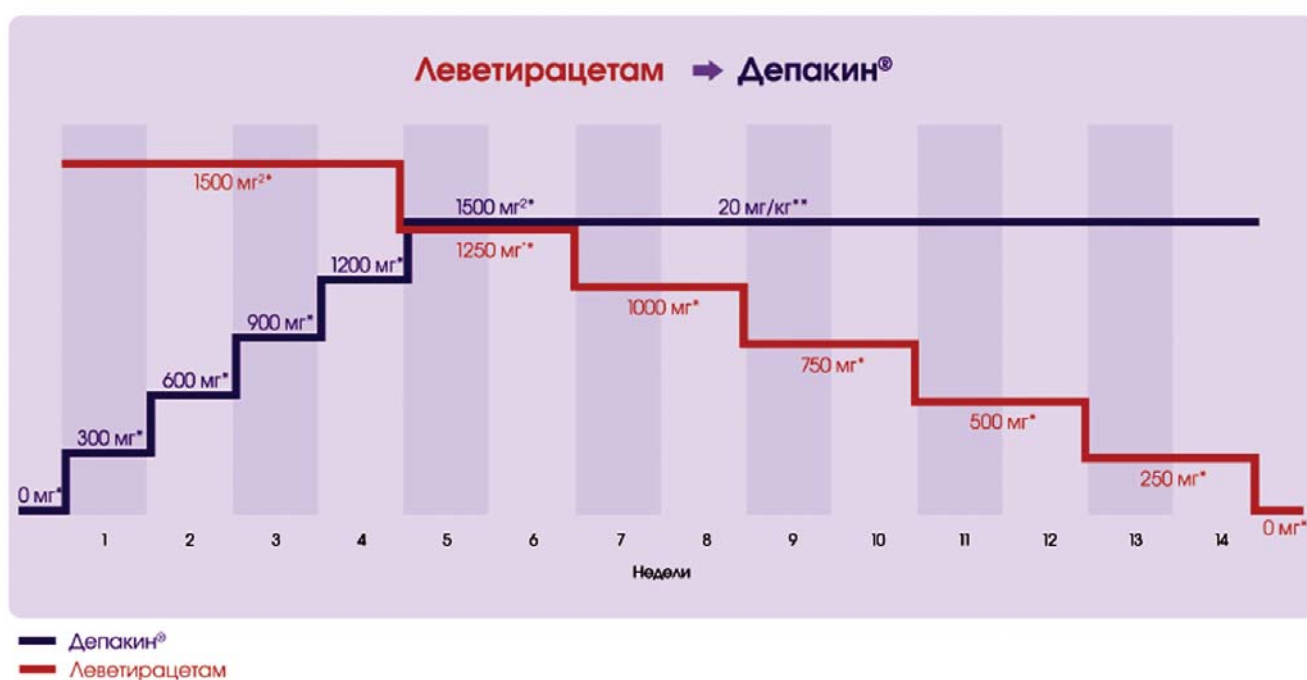
3. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/ Дата обращения 01.06.2015.

Рисунок 2. Вариант переключения с карбамазепина на Депакин.

СХЕМА ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ^{1,2}

- * Использована «усредненная» суточная доза – defined daily dose, рекомендованная ВОЗ для стандартизированных расчетов.
 ** При расчетах в качестве средней массы тела использовалась масса 75 кг.
 1. B.F. Bourgeois. Epilepsy Res. 2002; 52(1): 53-60.
 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Депакин Хроно. П N013004/01.
 3. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/ Дата обращения 01.06.2015.

Рисунок 3. Вариант переключения с топирамата на Депакин.

СХЕМА ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ^{1,2}

- * Использована «усредненная» суточная доза – defined daily dose, рекомендованная ВОЗ для стандартизированных расчетов.
 ** При расчетах в качестве средней массы тела использовалась масса 75 кг.
 1. B.F. Bourgeois. Epilepsy Res. 2002; 52(1): 53-60.
 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Депакин Хроно. П N013004/01.
 3. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/ Дата обращения 01.06.2015.

Рисунок 4. Вариант переключения левитирацетам на Депакин.

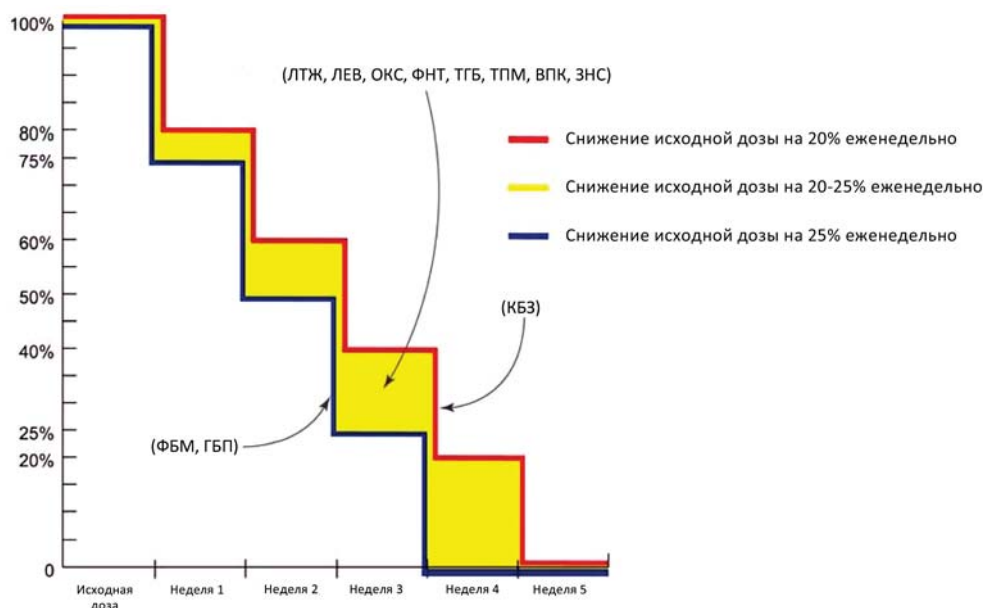


Рисунок 5. Рекомендуемая скорость обратной титрации (адаптировано из [8]).

ОКС – окскарбазепин; ЗНС – зонисамид; ФНТ – фенитоин; ФБМ – фелбамат; ТГБ – тиагабин; ГПБ – габапентин.

Топирамат (ТПМ) и вальпроаты. ТПМ, так же как и ВПК, является препаратом со множественным механизмом действия. Он оказывает действие на вольтаж-зависимые натриевые каналы, блокирует глутаматные каинатные и AMPA-рецепторы, влияет на ГАМК-эргическую нейротрансмиссию и ингибирует карбонангидразу [25].

В комбинированной терапии топирамат хуже переносится, чем в монотерапии [21]. Данные по синергизму и антагонизму отсутствуют в этой комбинации. Значимых фармакокинетических взаимодействий не выявлено. Особенностью ТПМ является медленное титрование из-за риска развития НЯ [19]. Возможный вариант переключения с топирамата на вальпроат предложен на рисунке 3.

Леветирацетам (ЛЕВ) и вальпроаты. Леветирацетам связывает синаптические везикулы протеина SV2A [24], не вступает в фармакокинетические взаимодействия и демонстрирует один из лучших фармакоки-

нетических профилей [18]. Комбинация ВПА и ЛЕВ отличается синергизмом по противосудорожному эффекту при отсутствии дополнительной нейротоксичности.

На рисунке 4 представлена одна из возможных схем переходной политерапии, в данной комбинации вариантом наращивания дозы Депакина может быть шаг титрования 500 мг в неделю из-за отсутствия межлекарственного взаимодействия.

Ламотриджин (ЛТД) и вальпроаты. По механизму действия ЛТЖ является блокатором натриевых каналов и хорошо сочетается с ВПК, имеющим множественный механизм действия. Сочетание ЛТЖ и ВПК отличается синергизмом в отношении противосудорожного эффекта и антагонизмом в отношении нейротоксических эффектов. При выборе данной комбинации необходим обязательный контроль концентрации обоих АЭП в плазме крови, так как ЛТЖ увеличивает концентрацию вальпроата в крови [19].

АЭП	Стартовая доза	Шаг титрации	Терапевтическая доза	Лекарственный мониторинг
Карбамазепин	200 мг/сут.	200 мг в нед.	400-800 мг/сут.	Да
Ламотриджин	50 мг/сут.	50 мг в 14 дней	200-500 мг/сут.	Нет общего мнения
Если базовый препарат КБЗ, ФБ или ФНТ	25 мг/сут.	25 мг в 14 дней	100-200 мг/сут.	
Если базовый препарат ВПК	25 мг/сут.	25-50 мг в 14 дней	300-500 мг/сут.	
Если не индукторы и не ингибиторы				
Леветирацетам	500-1000 мг/сут.	500-1000 мг/нед.	1000-2000 мг/сут.	Нет общего мнения
Окскарбазепин	300-600 мг/сут.	300 мг/нед.	900-1500 мг/сут.	Нет общего мнения
Габапентин	600-900 мг/сут.	600-900 мг/нед.	1800-2700 мг/сут.	Нет общего мнения
Топирамат	25-50 мг/сут.	25-50/нед.	100-200 мг/сут.	Нет общего мнения
Зонисамид	100 мг/сут.	100 мг/14 дней	300-400 мг/сут.	Нет общего мнения
Вальпроат	500-1000 мг/сут.	250-750 мг/нед.	1000-2000 мг/сут.	Да
Если базовый препарат ЛТЖ	250-500 мг/сут.	250-500 мг/сут.	1000-1500 мг/сут.	

Таблица 1. Особенности титрации АЭП при переходной политерапии (адаптировано из [23]).

Кроме этого, в этой комбинации возрастает риск появления кожной сыпи и поэтому рекомендуется очень медленная титрация ВПК/ЛТЖ [22]. Для этой замены нет стандартных схем, и с учетом особенности фармакокинетики скорость и характер переходной терапии во многом зависит от исходной суточной дозы ЛТЖ (см. табл. 1).

Как быстро титровать новый АЭП?

Опубликовано очень мало рекомендаций, помогающих клиницистам выбрать режим как наращивания, так и обратного титрования АЭП в случае переходной политерапии.

Традиционно считается, что начинать надо с малых доз и медленно увеличивать до достижения желаемой терапевтической дозы. В исследовании SPECTRA (2007) было собрано консолидированное мнение экспертов относительно стартовых доз вводимого АЭП, скорости наращивания дозы и обратного титрования [8].

В 2007 г. было опубликовано экспертное мнение [20], что при достижении медикаментозной ремиссии обратную титрацию нужно проводить осторожно и чуть медленнее, чем обычно. Но при наличии НЯ скорость обратного титрования можно увеличить. Согласно этим рекомендациям для КБЗ средний шаг обратного титрования составляет 20% в неделю от основной дозы, для ЛТЖ, ЛЕВ, ТПМ, ВПК, зонисаида, окскарбазепина и фенитоина – в среднем 20-25%, а для габапентина – 25% от начальной дозы (см. рис. 5). Снижение дозы фенобарбитала необходимо проводить еще медленнее – по 15-20% в 4 недели.

Контроль за плазменными концентрациями

В процессе переходной политерапии с монотерапии на альтернативную монотерапию рекомендуется проследить за концентрацией нового АЭП, прежде чем отменить предыдущий. Учитывая, что в нашей стране исследование плазменных концентраций пока не оплачивается страховой медициной, мы не можем настаивать на обязательном исследовании, и проведение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) носит рекомендательный характер. Однако, принимая во внимание особенности фармакокинетики комбинации КБЗ и ВПК и, особенно, ЛТЖ и ВПК, необходимо объяснить пациенту значимость этого исследования. Для того чтобы избежать развития НЯ

при замене КБЗ на ВПК, исследование плазменных концентраций лучше выполнить, не дожидаясь достижения искомой дозы ВПК и заранее чуть снизить дозу КБЗ, основываясь на данных ТЛМ. При замене ЛТЖ на ВПК следует быть особенно внимательным к НЯ, для этого уже в начале наращивания дозы ВПК (например, на дозе 750-1000 мг/сут.), рекомендовано проверить концентрацию вальпроатов. По международным рекомендациям, риск развития НЯ в данной комбинации увеличивается при дозе ЛТЖ более 200 мг/сут. [23]. Если концентрация вальпроатов превышает максимально допустимые значения (норма – 50-100 мкг/мл), то необходимо снизить суточную дозу ЛТЖ и только после этого продолжить наращивание дозы ВПК. Если же НЯ усиливаются в процессе замены АЭП, то определение плазменных концентраций необходимо повторить и согласно результатам скорректировать переходную комбинированную терапию.

Заключение

Учитывая, что концепция адекватной монотерапии широко распространена, при неудаче первой монотерапии в большинстве случаев рекомендуется рассмотреть вариант альтернативной монотерапии. Наилучшим способом перевода пациента с одного АЭП на другой является переходная политерапия с титрованием дозы нового препарата и после оценки эффективности терапии с постепенной отменой заменяемого АЭП. Внезапная отмена первого и одновременное назначение нового АЭП могут привести к резкому ухудшению течения эпилепсии, к появлению серьезных нежелательных явлений.

При выборе нового АЭП необходимо учитывать не только форму эпилепсии, характер приступов, пол, возраст и сопутствующие заболевания пациента, но и помнить о его фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействиях с предыдущим препаратом в период их комбинированной терапии. При добавлении нового АЭП следует начинать с невысоких доз и постепенно увеличивать дозу до достижения терапевтического эффекта, в некоторых случаях рекомендована более медленная титрация, чем в инструкции к применению препарата. Во избежание нежелательных явлений желательно во время переходной политерапии контролировать плазменные концентрации, особенно строгих индукторов ферментов печени и ингибиторов.

Литература:

- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых: женщин и мужчин: руководство для врачей. М. 2010.
- Рудакова И.Г. Рациональный подход к комбинированной терапии фокальной эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 4: 62-66.
- Albani F., Riva R., Baruzzi A. Carbamazepine clinical pharmacology: a review. Pharmacopsychiatry. 1995; 28 (6): 235-244.
- Beghi E. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug. Epilepsy Res. 2003; 57: 1-13.
- Brodie M.J., Sills G.J. Combining antiepileptic drugs. Rational polytherapy. 2011; 20: 369-375.
- Deckers CLP. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy. Epilepsia. 2001; 42: 1387-94.
- French J.A., Faught E. Rational polytherapy. Epilepsia. 2009; 50 (8): 63-68.
- Garnett W.R. et al. Transitional Polytherapy: Tricks of the Trade for Monotherapy to Monotherapy AED Conversions. Current Neuropharmacology. 2009; 7: 83-95.
- Glauster T., Ben-Menachem E. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2006; 47: 1094-1120.
- Karczeski S., Morrell M.J., Carpenter D.

Treatment of epilepsy in adults: expert opinion. *Epilepsy & Behavior*. 2005; 1-64.

11. Kwan P., Brodie M.J. Effectiveness of the first antiepileptic drug. *Epilepsia*. 2001; 42: 1255-1260.
12. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*. 2000; 9: 464-468.
13. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 314-9.
14. Lasoń W., Dudra-Jastrzębska M., Rejdak K., Czuczwar S.J. Basic mechanisms of antiepileptic drugs and their pharmacokinetic / pharmacodynamic interactions: an update. *Pharmacol Rep*. 2011; 63 (2): 271-92.
15. Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 2002; 16 (10): 669-94.

16. McTague A., Appleton R. Treatment of difficult epilepsy. *Arch Dis Child*. 2011; 96: 200-204.
17. Nakken K.O., Eriksson A.S., Kwan P., Brodie M.J. Combination Therapy in Epilepsy. When and What to Use. *Drugs*. 2006; 66 (14): 1817-1829.
18. Panayotopoulos C.P. Principles of Therapy in Epilepsies. 2010
19. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 61 (3): 246-55.
20. Privitera M.D., Brodie M.J., Mattson R.H., Chadwick D.W., Neto W., Wang S. EPMN 105 Study Group (2003) Topiramate, carbamazepine, and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol. Scan*. 107 (3): 165-175.
21. Schmidt D. Drug treatment of epilepsy: options and limitations. *Epilepsy Behav*. 2009; 15: 56-65.

22. Shank R.P., Gardocki J.F., Streeter A.J., Maryanoff B.E. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia*. 2000; 41 (1): 3-9.
23. StLouis E.K., Gidal B.E., Henry T.R., Kaydanova Y., Krumholz A., McCabe P.H., Montouris G.D., Rosenfeld W.E., Smith B.J., Stern J.M., Waterhouse E.J., Schulz R.M., Garnett W.R., Bramley T. Conversions between monotherapies in epilepsy: expert consensus. *Epilepsy Behav*. 2007; 11: 222-234.
24. Surges R. Review: is levetiracetam different from other antiepileptic drugs? Levetiracetam and its cellular mechanism of action in epilepsy revisited. *Ther. Adv. Neurol. Disord*. 2008; 1 (1): 13-24.
25. Yuen A.W., Land G., Weatherly B.C., Peck A.W. Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1992; 33 (5): 511-513.

References:

1. Karlov V.A. Epilepsy in children and adults: men and women: a guide for doctors [*Jepilepsija u detej i vzroslyh: zhenshin i muzhchin: rukovodstvo dlja vrachej (In Russian)*]. Moscow. 2010.
2. Rudakova I.G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014; 4: 62-66.
3. Albani F., Riva R., Baruzzi A. Carbamazepine clinical pharmacology: a review. *Pharmacopsychiatry*. 1995; 28 (6): 235-244.
4. Beghi E. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug. *Epilepsy Res*. 2003; 57: 1-13
5. Brodie M.J., Sills G.J. Combining antiepileptic drugs. *Rational polytherapy*. 2011; 20: 369-375.
6. Deckers CLP. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy. *Epilepsia*. 2001; 42: 1387-94.
7. French J.A., Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia*. 2009; 50 (8): 63-68.
8. Garnett W.R. et al. Transitional Polytherapy: Tricks of the Trade for Monotherapy to Monotherapy AED Conversions. *Current Neuropharmacology*. 2009; 7: 83-95.
9. Glauster T., Ben-Menachem E. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for

epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006; 47: 1094-1120.

10. Karceski S., Morrell M.J., Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion. *Epilepsy & Behavior*. 2005; 1-64.
11. Kwan P., Brodie M.J. Effectiveness of the first antiepileptic drug. *Epilepsia*. 2001; 42: 1255-1260.
12. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*. 2000; 9: 464-468.
13. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 314-9.
14. Lasoń W., Dudra-Jastrzębska M., Rejdak K., Czuczwar S.J. Basic mechanisms of antiepileptic drugs and their pharmacokinetic / pharmacodynamic interactions: an update. *Pharmacol Rep*. 2011; 63 (2): 271-92.
15. Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 2002; 16 (10): 669-94.
16. McTague A., Appleton R. Treatment of difficult epilepsy. *Arch Dis Child*. 2011; 96: 200-204.
17. Nakken K.O., Eriksson A.S., Kwan P., Brodie M.J. Combination Therapy in Epilepsy. When and What to Use. *Drugs*. 2006; 66 (14): 1817-1829.
18. Panayotopoulos C.P. Principles of Therapy in Epilepsies. 2010
19. Perucca E. Clinically relevant drug

interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 61 (3): 246-55.

20. Privitera M.D., Brodie M.J., Mattson R.H., Chadwick D.W., Neto W., Wang S. EPMN 105 Study Group (2003) Topiramate, carbamazepine, and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol. Scan*. 107 (3): 165-175.
21. Schmidt D. Drug treatment of epilepsy: options and limitations. *Epilepsy Behav*. 2009; 15: 56-65.
22. Shank R.P., Gardocki J.F., Streeter A.J., Maryanoff B.E. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia*. 2000; 41 (1): 3-9.
23. StLouis E.K., Gidal B.E., Henry T.R., Kaydanova Y., Krumholz A., McCabe P.H., Montouris G.D., Rosenfeld W.E., Smith B.J., Stern J.M., Waterhouse E.J., Schulz R.M., Garnett W.R., Bramley T. Conversions between monotherapies in epilepsy: expert consensus. *Epilepsy Behav*. 2007; 11: 222-234.
24. Surges R. Review: is levetiracetam different from other antiepileptic drugs? Levetiracetam and its cellular mechanism of action in epilepsy revisited. *Ther. Adv. Neurol. Disord*. 2008; 1 (1): 13-24.
25. Yuen A.W., Land G., Weatherly B.C., Peck A.W. Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1992; 33 (5): 511-513.

Сведения об авторах

Ирина Юрьевна Ковалева – к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова». Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(495)4343690. E-mail: irinakov@inbox.ru.

About the authors

Kovaleva Irina Jur'evna – PhD, Professor of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Medical Faculty of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: irinakov@inbox.ru.