

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

Российская Противозпилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2018 Том 10 №2



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2018 Vol. 10 №2

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@igbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Антиэпилептическая фармакотерапия – ведущий фактор индуцированного патоморфоза эпилепсии

Амирханян М. Г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»
(ул. Щепкина, 61/2, Москва 129110, Россия)

Резюме

Цель – определение роли антиэпилептической фармакотерапии в патоморфозе фокальных эпилепсий у взрослых мужчин и женщин. **Материалы и методы.** Обследован 91 пациент с фокальными формами эпилепсии, 37 (41%) мужчин (М) и 54 (59%) женщины (Ж). На момент первичного осмотра терапия проводилась 82 (90%) из них, 33 (89%) М и 49 (91%) Ж. Возраст пациентов составлял от 18 до 78 лет, в среднем – 37,5 лет. Дебют эпилепсии отмечался в возрасте от 4 лет до 71 года. Длительность течения заболевания составляла от 1 до 52 лет, в среднем – 16,1 лет. Анамнез от 1 года до 2,5 лет был прослежен у всех пациентов. Проводился клинико-неврологический осмотр, по показаниям применялись лабораторные и инструментальные методы диагностики. У пациентов подвергался анализу лекарственный анамнез с момента дебюта, при необходимости назначалась впервые или корректировалась проводимая терапия. Эффективность терапии оценивалась на основании данных дневника приступов. Гипотезы о наличии различий между группами проверялись с помощью критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера, если в группе было менее пяти наблюдений. **Результаты.** Только 47 (52%) пациентам ОГ, 21 (57%) М и 26 (48%) Ж терапия была назначена в дебюте заболевания, а рационально подобрана лишь в 41 (45%) случае – у 19 (51%) М и 22 (41%) Ж ($p > 0,05$). Из 82 (100%) пациентов, получающих терапию на момент осмотра, 37 (45%) принимали базовые, 20 (24%) современные, 24 (29%) комбинацию базовых и современных АЭП и примерно в 2% случаев комбинации с применением препаратов 1-го поколения. Монотерапия проводилась у 45 (55%), политерапия – у 37 (45%) из них. Из 19 (100%) пациентов, принимающих в качестве стартовой монотерапии КБЗ, 10 (52%), принимали препарат в непродолжительной форме, два раза в день. Рецидив после длительной ремиссии (12 мес. и более) в 80% случаев был связан с манипуляцией АЭП. Побочные эффекты отмечались у 43 (52%) пациентов, получающих терапию, 15 (45%) М и 28 (57%) Ж. Структурные эпилептогенные изменения были выявлены у 37 (54%) пациентов, из числа тех, которым было проведено МРТ-исследование, 21 (72%) М и 16 (40%) Ж ($p < 0,05$). Сопутствующая патология и связанная с ней комедикация была выявлена у 88% М и 90% Ж старше 50 лет. **Выводы.** Антиэпилептическая фармакотерапия – ведущий фактор индукции эволюционных изменений в клинической и нейрофизиологической картине эпилепсии. При своевременном и рациональном подходе использование АЭП позволяет создать условия для формирования благоприятных сценариев патоморфоза заболевания. Полноценная информированность пациентов о правилах приема АЭП и рисках, связанных с терапией, повышает комплаентность, снижает вероятность декомпенсации эпилепсии и улучшает прогноз.

Ключевые слова

Эпилепсия, патоморфоз, антиэпилептическая фармакотерапия, дженериковые аналоги АЭП.

Статья поступила: 26.04.2018 г.; в доработанном виде: 30.05.2018 г.; принята к печати: 20.06.2018 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Амирханян М. Г. Антиэпилептическая фармакотерапия – ведущий фактор индуцированного патоморфоза эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (2): 59-73. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.059-073.

Antiepileptic pharmacotherapy is the leading factor in the induced pathomorphosis of epilepsy

Amirkhanian M. G.

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) (61/2 Shchepkina Str., Moscow 129110, Russia)

Summary*Aim* – to elucidate the role of antiepileptic pharmacotherapy in pathomorphosis of focal epilepsy in adult patients.

Materials and methods. We examined 91 patients with focal epilepsy (main group, G); among them, 37 (41%) men (M) and 54 (59%) women (W). At the time of the first visit, 82 (90%) of them [33 (89%) M and 49 (91%) W] were under antiepileptic therapy. The age of patients ranged from 18 to 78 years (average 37.5 years). The debut of epilepsy was observed at the ages from 4 to 71 years. The duration of the disease ranged from 1 to 52 years, with the average of 16.1 years. All patients were then followed up for 1 to 2.5 years. Clinical and neurological examinations were conducted in all patients; laboratory and instrumental diagnostic tests were used if indicated. The medical history of patients was analyzed from the onset of epilepsy; if needed, new therapies were prescribed or the existing therapies were modified. The therapeutic efficacy was assessed using the data from the daily-seizures diary. The differences between the groups were tested for their significance using the Chi-square test or the exact Fisher test if there were less than five observations in the group. *Results.* Only 47 (52%) patients of group G [21 (57%) M and 26 (48%) W] received an antiepileptic therapy from the debut of the disease; the therapy was then adjusted in 41 (45%) cases [19 (51%) M and 22 (41%) W ($p > 0.05$)]. Of the 82 patients receiving therapy at the time of examination, 37 (45%) received the basic, 20 (24%) – the updated, and 24 (29%) – a combination of the basic and updated AED; in about 2% of cases, a combination with the 1st generation drugs was prescribed. Monotherapy was used in 45 (55%), and polytherapy – in 37 (45%) patients. Of the 19 patients taking KBZ as the starting monotherapy, 10 (52%) received the drug in the non-prolonged form, twice a day. Relapse after long-term remission (12 months or more) in 80% of cases was associated with changes in the AED regimen. Side effects were observed in 43 (52%) patients under the treatment [15 (45%) M and 28 (57%) W]. Among those, who underwent MRI examination, structural epileptogenic changes were detected in 37 (54%) patients [21 (72%) M and 16 (40%) W ($p < 0.05$)]. Comorbidity and the associated co-therapy were detected in 88% M and 90% W who were >50 years old. *Conclusion.* Antiepileptic pharmacotherapy is a leading factor that induces evolutionary changes in the clinical and neurophysiological picture of epilepsy. With a timely and rational approach, the use of AED allows for creating favorable development of pathomorphosis of the disease. Full patients awareness of the AED therapeutic regimens and the associated risks may increase the compliance, reduce the risk of decompensation and improve the prognosis of epilepsy.

Key words*Epilepsy, pathomorphosis, antiepileptic pharmacotherapy, generic AED analogues.***Received:** 26.04.2018; **in the revised form:** 30.05.2018; **accepted:** 20.06.2018.**Conflict of interests**

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

For citationAmirkhanian M. G. Antiepileptic pharmacotherapy is the leading factor in the induced pathomorphosis of epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2018; 10 (2): 59-73. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.059-073. (in Russian).**Corresponding author**

Address: 61/2 Shchepkina Str., 129110 Moscow, Russia.

E-mail address: sciencelife@mail.ru (Amirkhanian M. G.).

Введение

Патоморфоз эпилепсии – это процесс эволюции клинической (нейрофизиологической, эпидемиологической) картины заболевания под воздействием различных факторов или их сочетания, относящихся к внутренним и внешним средам организма. Патоморфоз может быть естественным и индуцированным, положительно и отрицательно направленным. Положительный патоморфоз характеризуется тенденцией к развитию защитно-компенсаторных механизмов организма, способствующих сглаживанию

или редукции проявлений заболевания, при отрицательном – наблюдается обратная картина. Трансформации клинической (клинико-нейрофизиологической) картины заболевания сопровождают течение большинства фокальных эпилепсий у взрослых и часто являются следствием известных причин [1,2]. Иногда возникшим изменениям не находят объяснения и создается впечатление о спонтанном характере патоморфоза. К основным факторам патоморфоза относятся: качество диагностики эпилепсии, антиэпилептическая терапия, наличие структурного по-

вреждения головного мозга, коморбидные когнитивные и психические нарушения, сопутствующая соматическая патология и связанная с ней комедикация, провокаторы приступов, комплаентность, социально-экономические условия и др. Изучение процесса, отражающего изменчивость клинической (клинико-нейрофизиологической) картины эпилепсии во времени является актуальной задачей, поскольку понимание закономерностей патоморфоза позволяет своевременно идентифицировать, а нередко – предвидеть вариант изменения течения заболевания и придать ему «нужное» направление, например, воздействуя извне при помощи антиэпилептических препаратов (АЭП) [3,4]. При эпилепсии двумя крайними, диаметрально противоположными состояниями, характеризующими положительный и отрицательный патоморфоз, являются: 100% контроль над приступами, при сохранении высокого качества жизни и фармакорезистентное течение заболевания, с низким качеством жизни. Ведущим фактором, способным индуцировать оба вышеизложенных варианта развития событий, является антиэпилептическая фармакотерапия (АЭТ). На сегодняшний день АЭТ является наиболее эффективным методом лечения эпилепсии, применение которого позволяет, в среднем у 75% пациентов, успешно контролировать приступы. Для этих случаев в новой классификации эпилептических приступов и эпилепсий (МПЭЛ, 2017) имеется термин «фармакорезистивная», то есть чувствительная к терапии АЭП [5,6]. С другой стороны, АЭП могут стать источником формирования нежелательных тенденций в клинико-нейрофизиологической картине заболевания. Круг вопросов, определяющих влияние АЭТ на патоморфоз заболевания, связан со своевременностью и рациональностью стартового и последующего лечения, фармакокинетическими эффектами АЭП, межлекарственным взаимодействием, вопросами замены одного АЭП на другой, применением дженериковых аналогов, лекарственным мониторингом АЭП, комплаентностью, нежелательными парадоксальными реакциями и побочными явлениями, особенностями применения у мужчин и женщин в разных возрастных группах [7,8].

Цель исследования – определение роли антиэпилептической фармакотерапии в патоморфозе фокальных эпилепсий у взрослых мужчин и женщин.

Материалы и методы

В исследование, в общую группу (ОГ) был включен 91 (100%) пациент с КФЭ и СФЭ. Пациенты обратились за специализированной помощью в КДО ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Среди них были 37 (41%) мужчин (М) и 54 (59%) женщины (Ж). На момент исследования АЭП принимали 82 (90%) пациента, 33 (89%) М и 49 (91%) Ж. Возраст пациентов ОГ составлял от 18 до 78 лет, в среднем – 37,5 лет. Дебют эпилепсии отмечался в возрасте от 4 лет до 71

года. Длительность течения заболевания составляла от 1 до 52 лет, в среднем – 16,1 лет. Катамнез от 1 года до 2,5 лет был прослежен у всех пациентов. Пациентам проводились клинико-неврологические, лабораторные и инструментальные методы обследования, которые включали сбор анамнеза, клинический и неврологический осмотр, нейропсихологическое тестирование по шкале MMSE, FAB, HADS, оценку тяжести приступов по шкале NHS3, качества жизни по шкале QOLIE-31, оценку лабораторных показателей функции внутренних органов. По показаниям дополнительно проводился лекарственный мониторинг плазменной концентрации (ПК) антиэпилептических препаратов (АЭП), электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ/ЭЭГ-мониторинг) и нейровизуализация (компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (ГМ) высокого разрешения – 1,5 и 3 Тл). У пациентов был проанализирован лекарственный анамнез с момента дебюта заболевания. Всем была назначена впервые или проводилась (при необходимости) коррекция существующей схемы лечения. На основании объективных данных дневника приступов проводилась оценка эффективности фармакотерапии. Статистическую обработку данных проводили в программе Excel 2016 (Microsoft corp., USA). Для качественных переменных рассчитывали абсолютные и относительные частоты. Гипотезы о наличии различий между группами проверяли с помощью критерия Хи-квадрат (или точного критерия Фишера, если в группе было менее пяти наблюдений) в программе Statistica 13.2 (Dell inc., USA).

Результаты

Только у 47 (52%) пациентов ОГ, 21 (57%) М и 26 (48%) Ж терапия была назначена в дебюте заболевания ($p>0,05$), при этом рационально подобрана лишь в 41 (45%) случае, у 19 (51%) М и 22 (41%) Ж ($p>0,05$). На момент первичного осмотра 82 (90%) пациента ОГ, 33 (89%) М и 49 (91%) Ж принимали АЭП. Из них 43 (53%) пациента, 13 (41%) М и 30 (61%) Ж, в анамнезе отмечали три и более попыток терапии ($p>0,05$). Вместе с тем приступы не контролировались по разным, в том числе ятрогенным причинам, у 76 (93%) пациентов. Из 82 (100%) пациентов, получающих АЭП, 37 (45%) принимали базовые, 20 (24%) – современные, 24 (29%) – комбинацию базовых и современных АЭП и примерно в 2% случаев – комбинацию с применением препаратов 1-го поколения. Из 19 (100%) пациентов, принимающих в качестве стартовой монотерапии КБЗ, 10 (52%) на момент первичного осмотра принимали препарат в не пролонгированной форме, в низкой дозе, два раза в день, утром и вечером. Мониторинг ПК АЭП на момент первичного осмотра был проведен 6 (7%) пациентам, после первичного осмотра 28 (34%) пациентам, было рекомендовано проведение мониторинга, в т.ч. 19 (68%) в связи с неэффективностью АЭП, применяемого в стандартной

дозе, 6 (21%) по причине развития симптомов интоксикации, 3 (11%) для контроля биоэквивалентности дженерикового аналога. В двух случаях был выявлен выраженный тремор рук при использовании ВПА в дозе 600 мг/сут., а анализ ПК выявил показатели, в 1,2-1,5 раза превышающие верхнюю границу нормальных значений. Нарушение скорости титрования отмечалось в анамнезе у 3 (4%) пациентов, из числа принимающих АЭП. Своевременно, в дебюте заболевания, диагноз был установлен только 47 (52%) пациентам ОГ, 21 (57%) М и 26 (48%) Ж. Рутинное ЭЭГ-исследование в анамнезе было проведено 79 (87%) пациентам ОГ, 32 (87%) М и 47 (87%) Ж. Эпилептиформные изменения при этом были выявлены у 34 (43%) из них, 12 (37%) М и 22 (47%) Ж ($p>0,05$). Видео-ЭЭГ-мониторинг был проведен 20 (22%) пациентам ОГ, 8 (22%) М и 12 (22%) Ж. Эпилептиформные изменения при этом были выявлены у 11 (55%) из них, 7 (88%) М и 4 (33%) Ж ($p<0,05$). МРТ-исследование было проведено 69 (76%) пациентам ОГ, 29 (78%) М и 40 (74%) Ж. Структурные эпилептогенные изменения были выявлены у 37 (54%) из них, 21 (72%) М и 16 (40%) Ж ($p<0,05$). На момент осмотра из 82 (100%) пациентов, получающих АЭП, монотерапия проводилась у 45 (55%), политерапия – у 37 (45%) из них. Наиболее часто, в 54% случаев в ОГ, 49% у М и 57% у Ж, среди факторов провокации приступов отмечался стресс. Второй по частоте упоминалась отмена/пропуск приема АЭП у М в 25% и менструация у Ж репродуктивного возраста в 46% случаев. Более 1 года, но менее 5 лет ремиссия отмечалась в анамнезе у 25 (27%) пациентов ОГ, у 12 (32%) М и 13 (24%) Ж ($p>0,05$). Последующий за этим рецидив приступов в 13 (52%) случаях был связан с отменой, в 3 (12%) – со снижением дозы и в 4 (16%) – с заменой (в т.ч. на дженериковый аналог) АЭП. Попытка отмены терапии после 5-летней ремиссии, с последующим возвратом к приему АЭП, была выявлена в анамнезе у 2 (2%) пациентов. Попытка замены АЭП была предпринята у 61 (74%) пациента из числа принимающих АЭП, 20 (61%) М и 41 (84%) Ж. Причиной принятия такого решения в 22 (36%) случаях, наряду с неэффективностью терапии, было развитие стойких тяжелых ПЭ. Одномоментная замена КБЗ на ОКЗ, в связи с ПЭ, была произведена у двух пациентов. У 43 (52%) пациентов, получающих терапию, выявлено применение дженериковых аналогов в анамнезе. При этом 28 (65%) из них отмечали низкую эффективность и плохую переносимость аналогов, в сравнении с оригинальными препаратами. У 48 (53%) пациентов ОГ были выявлены различной степени когнитивные нарушения. Тяжелый когнитивный дефицит отмечался у 5 (14%) М и 11 (20%) Ж ($p>0,05$). Тревожно-депрессивные нарушения были обнаружены у 42 (46%) пациентов ОГ, 16 (43%) М и 26 (48%) Ж ($p>0,05$). Только 21 (26%) пациентов, принимающих АЭП, 7 (21%) М и 14 (29%) Ж ($p>0,05$), были абсолютно комплаентными с момента дебюта заболевания.

На момент первичного осмотра полноценная информированность о правилах применения АЭП выявлена у 23 (28%) пациентов, получающих терапию, 9 (27%) М и 14 (29%) Ж. Ремиссия отмечалась только у 6 (7%) пациентов, из числа получающих терапию, при первичном осмотре. У остальных приступы не контролировались, в т.ч. и по ятрогенным причинам. В 37% случаев препараты принимались пациентами в низких дозах, в 12% – в дебюте был назначен препарат не первой линии, в 9% – применялись непролонгированные формы, в 9% – производилась нерациональная замена, в 4% – АЭП назначался без учета формы эпилепсии и типа приступов, в 5% – был назначен препарат с потенциалом аггравации. Феномен аггравации отмечался в анамнезе у 6 (7%) пациентов, 2 (6%) М и 4 (8%) Ж ($p>0,05$), и был связан с применением ЛТЖ – в 2 (33%), КБЗ – в 2 (33%), ТПМ – в 1 (17%) и ЗНС – в 1 (17%) случае. У 2 (33%) из них был выявлен феномен ВБС при ЭЭГ-исследовании. У 43 (52%) пациентов из числа получающих терапию, 15 (45%) М и 28 (57%) Ж, выявлены те или иные нежелательные реакции ($p>0,05$). ПЭ в 41% случаев отмечались в ответ на применение ВПА, в 22% – на ТПМ, в 17% – на ЛТЖ, в 14% – на КБЗ, в 10% – на ЛЕВ. В двух случаях у Ж отмечался синдром Ландольта. Сопутствующая патология была выявлена у 41% М, в возрасте до и 88% М старше 50 лет, у Ж соответственно в 57 и 90% случаев. В связи с этим 24% М до и 88% М старше 50 лет, а также 22% Ж до и 90% Ж старше 50 лет принимали лекарственные средства, не имеющие отношения к группе АЭП (М и Ж старше 50 лет, $p>0,05$).

Обсуждение

Своевременность и рациональность стартовой фармакотерапии. Для старта терапии эпилепсии необходимо достоверно установить диагноз [2,9]. Диагностика в ряде случаев несвоевременна, в особенности, если «приступ дебюта» соответствует легким типам эпилептических пароксизмов (ППП, СПП), которые не расцениваются большинством пациентов как эпилептические, а в ряде случаев затруднительна, как, например, у пожилых пациентов, у которых под маской неэпилептических пароксизмов могут протекать эпилептические приступы, и наоборот [10,11]. По этой причине старт терапии, нередко откладывается, при этом персистирование приступов запускает новые механизмы эпилептогенеза (киндлинг), сохраняется высокий риск травматизации и декомпенсации сопутствующей патологии. По результатам исследования у М несколько чаще чем у Ж терапия назначалась в дебюте заболевания, при этом по количеству попыток терапии, наоборот, лидировали Ж. Несмотря на то, что различия статистически незначимы, следует отметить, что более эффективная диагностика, своевременность и эффективность терапии у М, в сравнении с Ж, отчасти может быть связана с преобладанием в структуре приступов

у М – ВГСР, а у Ж – СПП. По современным научным представлениям до 75% пациентов с эпилепсией при своевременной и рациональной стартовой терапии могут находиться в ремиссии, а большинству из остальных может быть обеспечен удовлетворительный уровень качества жизни за счет снижения частоты и тяжести приступов [12]. Качество лечения зависит от одновременной реализации основных принципов фармакотерапии (своевременность, рациональность и «старт», как показатель начала терапии именно в дебюте заболевания). В клинической практике часто встречается ситуация, когда своевременная терапия не всегда рациональна, а рациональная – не всегда назначается в дебюте заболевания. Это одна из причин неэффективности лечения и отрицательного патоморфоза заболевания [3,13,14]. Основными предикторами фармакорезистентности (вариант отрицательного патоморфоза), являются количество перенесенных приступов до начала терапии и ответ на первый, адекватно назначенный АЭП. Также необходимо учитывать, что с каждой новой схемой терапии эффективность ее существенно снижается. Основные АЭП подразделяются на препараты старого поколения (ФБ, бензонал, паглюферал, гексамидин, ФН), базовые (ВПА, КБЗ, ЭСМ) и новые (ГБП, ЛТЖ, ОКЗ, ТПМ, ПГБ, ЛЕВ, ЛСМ, ПЕР). Отношение к определенному поколению не определяет приоритетность выбора АЭП. Это значит, что практика замены одного АЭП на другой в связи с его большей «современностью» недопустима. При этом справедливо будет отметить, что современные препараты отличаются более благоприятным профилем переносимости и межлекарственного взаимодействия в сравнении со «старыми» [15,16,17]. Еще одними представителями АЭП являются бензодиазепины (БДЗ). Как правило, данная группа препаратов используется в качестве дополнительных в составе политерапии (клоназепам, клобазам) и для купирования серийного/статусного течения приступов (диазепам, нитразепам, лорназепам, мидазолам). Пациенты часто не получают адекватного лечения в дебюте заболевания, в то время как своевременная и рациональная стартовая терапия эпилепсии с индивидуальным подходом к выбору АЭП является залогом успешного контроля над приступами у большинства пациентов, блокирует механизмы эпилептогенеза и снижает риск развития фармакорезистентного течения.

Особенности фармакокинетики АЭП. Эффективность терапии напрямую зависит от способности АЭП в достаточной степени и на протяжении достаточного времени (до приема очередной дозы) создавать в плазме крови необходимую терапевтическую концентрацию активного вещества [18]. По этой способности АЭП подразделяются на препараты с линейной (3-е поколение, клоназепам) и нелинейной (1-е и 2-е поколение) фармакокинетикой. Первым свойственно создание оптимальной концентрации АЭП в плазме

крови, существенно не зависящей от факторов среды, а также возможность двукратного применения в течение суток. Плазменная концентрация (ПК) вторых подвержена значительным колебаниям, в зависимости от активности печеночных ферментов, на которую они же сами могут влиять и по причине короткого периода полувыведения данных АЭП. В связи с этим применение препаратов 1-го и 2-го поколения нередко сопряжено с необходимостью мониторинга ПК, а также всегда с необходимостью минимум 3-кратного приема или применения пролонгированных форм, для поддержания стабильной терапевтической концентрации [19]. По влиянию на печеночные ферменты (системы CYP450) препараты подразделяются на индукторы (1-е поколение и КБЗ), которые ускоряют и ингибиторы (ВПА), которые, в свою очередь, замедляют метаболизм совместно применяемых АЭП [20]. При игнорировании фармакокинетических особенностей препаратов на этапе их подбора как в дебюте, так и в последующем возможна закладка отрицательных сценариев патоморфоза заболевания. К примеру, назначение высокоэффективного препарата КБЗ в не пролонгированной форме (форма с немедленным высвобождением активного вещества) в режиме двукратного применения может существенно снизить эффективность терапии, усложнить контроль над приступами, способствовать формированию «ложных выводов» и принятию нерациональных решений (например, замена АЭП) [21]. В данном случае переход на ретардированную форму (предпочтительно, поскольку также способствует комплаентности) или при невозможности на 3-кратный прием с минимальным ночным интервалом может улучшить течение эпилепсии и предотвратить внедрение в схему терапии нового препарата, нередко связанное с риском возникновения побочных эффектов (ПЭ) и нежелательным лекарственным взаимодействием [22]. Что касается последнего, все индукторы печеночных ферментов, к которым относится и КБЗ, могут снижать ПК АЭП, метаболизм которых осуществляется в печени, тем самым делая неэффективными такие схемы терапии. Особую осторожность следует соблюдать при добавлении КБЗ к ФБ, поскольку снижение ПК ФБ может привести к «феномену отдачи», который часто наблюдается при отмене ФБ. Не всегда оправдано добавление ЛТЖ, ТПМ, ВПА и ФБ в схему терапии к КБЗ, поскольку для достижения терапевтических концентраций необходимо их применение в более высоких дозах, что может повысить риск развития ПЭ. ВПА, в отличие от КБЗ, являются ингибитором печеночных ферментов и замедляют выведение ряда АЭП. Условно благоприятный эффект наблюдается при совместном применении ВПА с ЛТЖ, когда для достижения терапевтической концентрации последнего требуется вдвое меньшая доза [23]. В случаях применения ВПА с препаратами 1-го поколения необходимо соблюдать осторожность, поскольку уве-

личение ПК последних может привести к развитию токсических эффектов, проявляющихся угнетением ЦНС и системы кроветворения. Препараты 3-го поколения (за исключением ЛТЖ) не влияют на активность печеночных ферментов системы CYP450, в связи с чем отличаются более благоприятным профилем взаимодействия при совместном применении. В связи с вышеизложенным встает вопрос о возможности и целесообразности контроля ПК АЭП лабораторными методами. Целью лекарственного мониторинга является контроль стабильности ПК при подборе дозы и в различных клинических ситуациях. При этом необходимо учитывать, что показатель ПК – не «абсолютная» величина во всех случаях, нередко этот показатель индивидуальный, в связи с чем положительный эффект терапии можно наблюдать и при ПК ниже, и при ПК выше нормативных значений. Оптимальной величиной ПК считается та, при которой у пациента отмечается наилучший клинический эффект при отсутствии побочных явлений. Исследование целесообразно выполнять, если не отмечается достаточная эффективность АЭП в стандартной дозе, а также при политерапии, для выявления нежелательных эффектов лекарственного взаимодействия. Другими причинами могут быть: срыв ремиссии, возникновение симптомов лекарственной интоксикации, необходимость замены оригинального АЭП на аналог, а также ситуации, при которых могут возникнуть колебания ПК (пубертат, беременность, менопауза, гипертермия, пожилой возраст, сопутствующая соматическая патология) [24]. Некоторые пациенты длительно принимают низкие дозы АЭП, в связи с чем приступы у них не поддаются контролю. Первое, что рационально сделать в таких случаях – это повысить дозу препарата до средних рекомендуемых значений, но перед тем, как принять данное решение, необходимо убедиться в отсутствии симптомов интоксикации при использовании «малых доз». Поскольку основным показателем эффективности лечения является клинический результат, а не уровень ПК, то считается, что в случае достаточного контроля над приступами лекарственный мониторинг нецелесообразен. Несмотря на это, небесполезным будет исследование ПК, к примеру, на фоне ремиссии, чтобы иметь показатель сравнения, при анализе причин в случае рецидива. К методам, позволяющим создать оптимальную ПК, относится метод титрования, суть которого состоит в постепенном наращивании дозы до минимально эффективной, в среднем со скоростью, равной времени выравнивания ПК для определенного АЭП. Это позволяет предотвратить развитие ПЭ, которые при быстром наращивании дозы могут предшествовать противоэпилептическому эффекту препарата. В исследовании у трех пациентов было выявлено нарушение скорости титрования, когда препарат с первого дня применялся в суточной дозе. В двух случаях это касалось ВПА, в одном – ЛЕВ. Все три пациента

прекратили прием АЭП в связи с непереносимостью и повторно обратились к врачу. Для каждого препарата разработаны индивидуальные схемы титрования и средние терапевтические дозы. Длительность титрования может оказаться решающим фактором при выборе препарата. Например, при частых и «тяжелых» приступах, при которых необходимо быстрое насыщение организма АЭП, предпочтителен ЛЕВ, который в дозе 500-1000 мг/сут. уже может препятствовать их развитию и снизить риск травматизации [25]. Подводя итог, следует отметить, что высокая эффективность терапии ассоциируется с применением препаратов с линейной фармакокинетикой или базовых препаратов в пролонгированной форме, позволяющих создать оптимальную ПК в течении 24 ч (при однократном или двукратном применении), а также обладающих низким потенциалом межлекарственного взаимодействия.

Основные принципы фармакотерапии. Лечение эпилепсии обосновано только после установления диагноза «эпилепсия». Желательно собрать достаточное количество информации для верификации эпилептического синдрома и типа приступов. Чем точнее и детальнее установлен диагноз, тем более рационально можно подобрать терапию [26]. В постановке достоверного диагноза важнейшая роль отводится тщательному сбору анамнеза в процессе интервью. Рекомендовано опросить не только пациента, но и очевидцев приступов (как правило, родственников), предложить записать приступ на видео и предоставить для исследования. Инструментальные методы диагностики эпилепсии (ЭЭГ, нейровизуализация) играют вспомогательную роль. По результатам исследования изменения на ЭЭГ выявлялись чаще у женщин, а на ЭЭГ-видеомониторинге, чаще у М, при этом статистически значимыми оказались различия при сравнении результатов в случае с ЭЭГ-видеомониторингом. Наличие данной зависимости требует изучения на большей выборке пациентов. Также статистически значимо чаще в группе М выявлялись эпилептогенные изменения при нейровизуализации, в связи с чем вес СФЭ у них был почти в 2 раза выше, чем у Ж. В основном это было обусловлено высокой частотой ЧМТ в анамнезе у М, в сравнении с Ж. Ключевым моментом в лечении эпилепсии является рациональное планирование действий после первого эпилептического приступа, которое включает выявление спровоцировавших приступ факторов и определение риска повторения его в будущем. При выявлении эпилептогенных изменений в головном мозге и эпилептиформной активности на ЭЭГ, после первого приступа терапия показана сразу, поскольку данные факторы повышают риск развития повторных приступов. Дополнительными стимулами в пользу начала терапии служат неврологический и психический дефицит [27,28]. Вышеизложенная тактика препятствует развитию течения заболевания в неблагоприятном русле, сни-

жает риск травматизации и сохраняет высокое качество жизни пациентов. Препарат для терапии, при наличии достаточной информации, должен выбираться в соответствии с формой эпилептического синдрома и типом приступов. При идиопатических генерализованных формах (ИГЭ) предпочтение следует отдавать препаратам ВПА, ТПМ, ЛЕВ, ЭСМ при ДАЭ, при симптоматических и криптогенных формах – КБЗ, ЛЕВ, ОКЗ, ТПМ, ЗНС, ЛТЖ. Связано это с тем, что приступы при некоторых формах эпилепсии обладают избирательной чувствительностью к определенным препаратам, которые обладают преимуществом перед АЭП широкого спектра действия, в данном конкретном случае. Например, ВПА эффективны при всех типах приступов, однако уступают по эффективности КБЗ в случаях фокальной височной эпилепсии. КБЗ, наоборот, не рекомендовано назначать при абсансах, миоклониях, тонических и атонических приступах в рамках ИГЭ и псевдоабсансах, в рамках фокальной лобной эпилепсии, в связи с возможностью «аггравации» данных приступов [2,29,30]. Выбор АЭП должен осуществляться с учетом возможных ПЭ, коморбидности, сопутствующих соматических нарушений и комедикации. Монотерапия более предпочтительна, поскольку при политерапии повышается риск развития ПЭ и некомплаентности, которая может привести к срыву ремиссии и утяжелению течения заболевания [31]. Благоприятное течение ассоциируется с соблюдением режима дозирования, частоты и времени приема АЭП. Переход на политерапию целесообразен после 1-2 неэффективных попыток рациональной монотерапии или при недостаточной (более 50, но менее 100%) эффективности базового препарата. При политерапии каждый препарат в составе схемы лечения должен использоваться в терапевтической дозе. Рекомендуется комбинировать АЭП с разными механизмами действия. При применении гепатотоксичных (КБЗ, ВПА, ФБ) или гематотоксичных (ВПА) препаратов рекомендуется регулярный лабораторный контроль функций внутренних органов. Лечение более эффективно при одновременном устранении факторов провокации приступов (стресс, недосыпание, алкоголь, физическое переутомление, прием лекарственных средств других групп с провоцирующим приступы потенциалом) [32]. Терапия эпилепсии проводится длительно, непрерывно под контролем переносимости и эффективности. По результатам исследования около 80% рецидивов после длительной ремиссии (более 1 года, но менее 5 лет) были связаны с манипуляциями при использовании АЭП (отмена/пропуск приема, снижение дозы, замена препарата). В остальных 20% случаев причиной срыва ремиссии послужили те или иные провоцирующие факторы, не связанные с терапией. Статистически значимых различий по факту наличия длительных ремиссий анамнезе у М и Ж выявлено не было. Вопрос об отмене терапии решается индивидуально, но, как правило,

не ранее чем через 5 лет после медикаментозной (клинико-нейрофизиологической) ремиссии. При этом пациент должен быть предупрежден, что риск возврата приступов при попытке отменить лечение составляет не менее 30%. В исследование были включены два пациента у которых в анамнезе была попытка отмены АЭП после 5-летней ремиссии. В обоих случаях приступы возобновлялись, но с началом приема препаратов удалось восстановить контроль над ними. Резюмируя вышеизложенное, стоит отметить, что достижение успеха в лечении эпилепсии и поддержание благоприятного течения заболевания сопряжено с высокой точностью диагностики эпилептического синдрома (основная роль отводится клиническим методам исследования), подбором АЭП с учетом формы эпилепсии и типа приступов, с соблюдением основных принципов фармакотерапии и устранением влияния провоцирующих факторов.

Замена АЭП и роль дженериковых аналогов в патоморфозе. Золотым стандартом лечения эпилепсии является монотерапия в минимально эффективной дозе. При неэффективности (уменьшение частоты приступов <50%) стартовой терапии по вышеизложенному принципу, а также в случаях текущей коррекции АЭТ возникает необходимость замены препарата. К другим причинам относят: изначально нерациональный выбор АЭП, риск развития/наличие тяжелых ПЭ, высокий тератогенный потенциал у планирующих беременность пациенток. При замене АЭП вместо ожидаемого положительного эффекта может наблюдаться и отрицательный патоморфоз в виде утяжеления течения заболевания (учащение приступов, появление новых типов приступов). В связи с этим коррекция должна быть обоснована и проводиться с учетом правил рациональной фармакотерапии. К примеру, нельзя без особой необходимости манипулировать дозой принимаемого и вводимого АЭП одновременно. Нужно сначала постепенно нарастить (титровать) дозу «нового» АЭП и только после этого также постепенно снизить дозу принимаемого. При этом будет минимизирован риск ошибочной интерпретации эффективности в отношении каждого из них [8]. В экстренных случаях (тяжелые ПЭ, аггравация, реакции идиосинкразии, эпилептический статус) возникает необходимость быстрой замены АЭП. При этом требуется быстрое насыщение организма препаратом. Для этих целей предпочтительно использовать препараты с коротким периодом титрации (ЛЕВ) или препараты для внутривенного введения (ВПА, ЛСМ, ЛЕВ). При эпилептическом статусе таблетированные формы ВПА могут быть заменены на гранулированные формы, с введением через назогастральный зонд [33]. Особой осторожности требует замена бензодиазепинов и барбитуратов. У пациентов, длительно принимающих данные препараты, часто без положительного результата в отношении приступов, отмена сопровождается «фено-

меном отдачи» и утяжелением течения эпилепсии, нередко с развитием эпилептического статуса. Отменить такие препараты следует после внедрения в схему лечения «нового» АЭП и очень медленно (1/4 таблетки в 6-8 недель). В ряде случаев, рекомендуется оставить небольшую поддерживающую дозу, на вечерний прием. Как было отражено выше, не рекомендуется одномоментная замена АЭП (включая случаи с применением дженериковых аналогов). Исключение возможно в отношении таблетированных и гранулированных форм ВПА, которые могут быть взаимозаменены одномоментно, в равновесной дозе, и в отношении КБЗ, который допустимо одномоментно заменить в соотношении 1:1,5 на ОКЗ и наоборот, если доза принимаемого КБЗ не более 800 мг/сут., а ОКЗ – 1200 мг/сут. В случае если принимаемые дозы КБЗ и ОКЗ выше указанных, то замена должна проводиться в 2-3 этапа, но не более чем в рекомендуемых дозах и пропорциях. В рамках исследования двум пациентам из числа принимающих КБЗ в монотерапии или в комбинированных схемах была произведена его одномоментная замена на ОКЗ. В обоих случаях причиной коррекции были стойкие, выраженные ПЭ (сонливость, заторможенность), возникшие при приеме КБЗ в дозе до 800 мг/сут. После замены переносимость лечения у пациентов стала удовлетворительной, что позволило продолжить титрование дозы ОКЗ до целевых значений. Большинство отечественных и зарубежных исследователей высказывают мнение о нецелесообразности применения дженериковых аналогов в качестве замены оригинальным АЭП из-за их недостаточной эффективности и неудовлетворительной переносимости, а также потенциально высокого риска утяжеления течения эпилепсии [25,34]. Нередко замена на дженериковый аналог приводит к развитию отрицательного патоморфоза, характеризующегося срывом медикаментозной ремиссии, возникновением новых типов приступов, утяжелением течения эпилепсии, а в ряде случаев – развитием эпилептического статуса. Такие «срывы» становятся фундаментом для формирования фармакорезистентного течения в перспективе. Следует воздержаться от их использования, если пациент находится в ремиссии на фоне приема оригинального АЭП. В числовом выражении только у 30% пациентов после рецидива при восстановлении оптимальной схемы терапии возобновляется контроль над приступами [25]. При вынужденной замене оригинального препарата на аналог требуется тщательный лекарственный мониторинг ПК препаратов. В случае старта терапии с аналогов предпочтительны те, которые изготовлены по стандартам GMP (добросовестная медицинская практика). Применять данные препараты у пациентов старшего возраста, беременных женщин, детей раннего возраста и в период пубертата нужно с особой осторожностью. Наиболее часто отрицательный патоморфоз заболевания наблюдается при использова-

нии аналогов ТПМ, ЛТЖ, ВПА. [35,36]. Замена АЭП сопряжена с высоким риском развития нежелательных вариантов течения заболевания. Обоснованные и рациональные шаги в рамках коррекции терапии с учетом особенностей применения дженериков позволяют минимизировать вероятность декомпенсации эпилепсии.

Информированность и комплаентность пациентов. Успех терапии во многом зависит от полноценной информированности пациентов о природе приступов, методах диагностики и эффективного контроля эпилепсии. Рационально подобранная врачом терапия, но досконально не разъясненная или не понятая пациентом, ассоциируется с высоким риском некомплаентности. Немалую роль в этом играют когнитивные и тревожно-депрессивные нарушения, часто выявляемые у пациентов с эпилепсией [37]. Достижение положительного эффекта на «старте» лечения ассоциируется с большей приверженностью в сравнении со случаями, когда пациенту назначаются повторные схемы терапии в течение первых месяцев после дебюта. Показатели комплаентности снижаются при назначении сложных схем терапии (политерапии), с многократным приемом АЭП в течение суток [38]. К примеру, при однократном приеме препарата в течение 24 ч комплаентность может быть близка к 90%, а при более чем двукратном – составлять только около 40%. В случае политерапии, чаще чем при монотерапии, у пациентов появляются опасения по поводу безопасности лечения и риска развития ПЭ. По этой причине нередко они самостоятельно меняют схему терапии. В исследовании статистически значимых различий распространенности когнитивных, тревожно-депрессивных нарушений при сравнении М и Ж выявлено не было. Однако стоит отметить, что у Ж несколько чаще встречались тяжелые (MMSE<24) когнитивные нарушения, а также наблюдался перевес в сторону депрессивных нарушений, в отличие от М, у которых преобладала тревога. Что касается приверженности лечению, то пациенты с абсолютной (100% с момента дебюта) комплаентностью, встречались менее чем в 1/3 случаев, несколько чаще у Ж, но при этом различия были статистически незначимыми. В связи с вышеизложенным, необходимо во время консультации обучать пациентов правилам использования АЭП (методике титрования, кратности и времени приема, недопустимости резкой отмены или пропусков приема препаратов, длительности лечения), информировать о возможных ПЭ и обучить распознавать их, не создавая негативное отношение к фармакотерапии. Это позволит снизить риск некомплаентного поведения, которое в большинстве случаев приводит к отрицательному патоморфозу заболевания. В целом выделяют более 250 различных причин, влияющих на комплаентность пациентов. Конфигурация и их сложное сочетание может меняться с течением времени, поэтому мониторинг приверженности паци-

ента необходимо проводить при каждом визите к врачу [39]. Следует еще раз подчеркнуть, что высокая эффективность терапии и формирование положительных трендов в развитии заболевания зависит от приверженности лечению, которая, в свою очередь, ассоциируется с доступностью и достаточностью информации, полученной пациентом во время консультации.

Фармакорезистентность и феномен «аггравации» приступов. Фармакорезистентность – это проявление одного из наиболее неблагоприятных вариантов патоморфоза заболевания. Абсолютная фармакорезистентность констатируется при отсутствии эффекта после проведения 2-3 попыток рациональной фармакотерапии, относительная – в случае если лечение позволяет улучшить качество жизни, но не позволяет на 100% контролировать приступы и ложная – при которой неэффективность терапии обусловлена внешними факторами (ошибками на этапе диагностики, нерациональными схемами терапии, аггравацией приступов) [40]. При первичном осмотре было выявлено, что подавляющее большинство пациентов имеют дефекты терапии или другие ятрогенные причины персистенции приступов, в связи с чем в группе исследования отмечался высокий процент условно резистентных случаев. АЭТ играет существенную роль в процессах как установления контроля над приступами, так и возможного формирования фармакорезистентности. Как было отмечено ранее, каждый новый приступ способствует эпилептогенезу и «укреплению» эпилептической системы по механизму киндлинга [41,42]. К ошибкам терапии, приводящим в том числе и к персистенции приступов, относятся: назначение препаратов без учета формы эпилепсии и типа пароксизмов, использование препаратов не «первой линии» в качестве стартовой терапии, использование их в низких дозах, нерациональная отмена АЭП или замена оригинальных препаратов на аналоги, нерациональные комбинации препаратов, назначение без учета возможных ПЭ и сопутствующей патологии, применение препаратов с потенциалом аггравации [43,44]. При этом у одного и того же больного схема лечения может содержать несколько из вышеперечисленных ошибок, что наблюдалось нами на примере пациентов, включенных в исследование. Чаще всего пациенты применяли препараты в низких, недостаточных для контроля приступов дозировках, что ассоциировалось с низкой эффективностью терапии. На эффективность АЭП может повлиять индукция ферментами печени, нарушение всасывания в ЖКТ, нарушение распределения в биологических средах (связывание с белками), межлекарственные взаимодействия, а также внешние и внутренние провоцирующие факторы. «Аггравация эпилепсии» – это парадоксальный эффект, суть которого заключается в возможности утяжеления течения эпилепсии, потере контроля над приступами, вплоть до развития эпилептического

статуса и появления новых типов приступов, в результате применения АЭП. Клинические симптомы аггравации схожи с естественными проявлениями эпилепсии (учащение, видеоизменение приступов). Это может привести к ошибочной оценке ситуации и предположению о резистентном течении заболевания. Достоверная и своевременная идентификация данного феномена, с одной стороны, позволяет остановить наращивание дозы препарата с потенциально эффективным препарат [45,46]. Важную роль в этом играет тщательный сбор анамнеза с целью исключения провоцирующих факторов и определение признаков взаимосвязи между приемом АЭП и аггравацией, в т.ч. и с помощью объективных методов (шкала Naranjo). Электрофизиологической основой аггравации является феномен вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) на ЭЭГ. В группе риска по возникновению аггравации находятся пациенты с идиопатическими формами эпилепсии (с миоклоническими приступами, абсансами), пациенты с фокальными лобными эпилепсиями (с псевдоабсансами), которым в качестве терапии назначаются КБЗ, ОКЗ. В данном случае речь идет о селективной аггравации, суть которой заключается в том, что АЭП при одних приступах может быть высокоэффективным, а в отношении других приступов вызывать парадоксальные реакции. Например, миоклонические приступы в рамках ИГЭ часто аггравированы ЛТЖ, а абсансы – КБЗ. Однако и тот, и другой препарат проявляет эффективность при фокальных височных приступах. К другим препаратам, обладающим потенциалом аггравации, относятся ФН, ГБП, ФБ, ТПМ. Данный феномен не является широко распространенным явлением в практике и встречается, по разным данным, в 2-10% случаев. Дополнительными предикторами аггравации являются: женский пол, политерапия, наличие нескольких типов приступов в анамнезе, быстрая титрация препарата. В нашем исследовании не удалось выявить статистически значимых различий встречаемости аггравации среди М и Ж, вероятно, в связи с небольшой выборкой пациентов, однако у всех шести пациентов АЭП применялись в режиме политерапии и отмечалось несколько типов приступов на момент развития феномена. Аггравация (кроме селективной) может развиваться по типу парадоксальной интоксикации. В этом случае учащение приступов возникает на высоких дозах препарата, при том, что на средних и низких дозах возможен полный контроль над приступами [29]. Оптимальным решением для стабилизации течения заболевания в этих условиях является обратная титрация дозы до эффективной. Аггравация несет в себе риск развития эпилептического статуса, который, как и приступы, но в еще большей степени, является «повреждающим» фактором, способным видеоизменить состояние и морфофизиологию эпилептической системы, что клинически может проявиться,

к примеру, присоединением дневных приступов к ночным – еще одним вариантом патоморфоза, резко дезадаптирующим пациентов. Профилактика и устранение ошибок терапии, а также своевременное выявление и нивелирование парадоксальных эффектов позволяет не только установить контроль над приступами у большинства пациентов, но и выделить больных с истинной (абсолютной или относительной) фармакорезистентностью, для которых могут быть актуальны нефармакологические методы лечения эпилепсии [12].

Побочные эффекты АЭП. Терапия эпилепсии нередко сопровождается возникновением ПЭ. По разным данным, в зависимости от применяемого АЭП, до 25% и более пациентов отмечают те или иные нежелательные эффекты. [25] Прогнозирование и учет возможных ПЭ в контексте патоморфоза заболевания относится к стратегическим вопросам лечения, поскольку возникновение стойких тяжелых ПЭ вынуждает прибегать к замене препарата. Оценка сопутствующего соматического, психического статуса и физикальных данных перед назначением АЭП позволяет предвидеть возможные ПЭ у каждого пациента в индивидуальном порядке. К примеру, пациентам со склонностью к полноте, женщинам с гормональными нарушениями и беременным, пациентам с заболеваниями печени и ЖКТ изначально не рекомендуются ВПА. При нарушениях сердечной проводимости, сердечной недостаточности, брадикардии, низком уровне натрия в плазме крови не рекомендуется назначение КБЗ, ОКЗ, при когнитивном дефиците – ТПМ [25,47]. В исследовании статистически значимых различий встречаемости ПЭ у М и Ж выявлено не было. В ответ на применение ВПА чаще всего отмечался тремор, увеличение веса, тошнота, диффузная алопеция, повышенная кровоточивость, кожная сыпь, изменения в анализах крови, аменорея, на ТПМ – снижение веса, когнитивные нарушения, аггравация, на ЛТЖ – кожная сыпь, аггравация, на КБЗ – сонливость, слабость, когнитивные нарушения, тошнота, изменения в анализах крови, кожная сыпь, аггравация, на ЛЕВ – раздражительность, бессонница, сонливость. Данные побочные эффекты характерны при применении вышеизложенных АЭП и широко освещены в литературе. Нежелательные проявления терапии могут протекать в виде реакций идиосинкразии (наиболее угрожающие), дозозависимых реакций и хронических осложнений. Реакции идиосинкразии (РИС) возникают на старте лечения или в первые 3 мес. и являются результатом индивидуальной непереносимости АЭП. РИС требуют немедленной отмены препарата и замены его на другой. Примером РИС является развитие жизнеугрожающего состояния – синдрома Стивенса-Джонсона, например, в ответ на применение ЛТЖ, реже – ВПА и КБЗ. Быстрая отмена препарата при РИС требует и быстрого введения нового АЭП. В зависимости от того, на каком этапе (титрование или прием

в полной дозе) возникла РИС, для быстрого насыщения организма можно использовать препараты с максимально коротким периодом титрования (ЛЕВ) или внутривенные формы (ВПА, ЛЕВ, ЛСМ) с последующим переводом на таблетированный прием. В группе риска находятся пациенты с отягощенным аллергологическим анамнезом и аутоиммунными заболеваниями. Дозозависимые реакции (ДР) – стойкие или транзиторные – могут отмечаться при приеме любого АЭП, на любом этапе терапии и связаны с превышением концентрации препарата в плазме крови. При приеме АЭП с немедленным высвобождением активного вещества могут наблюдаться транзиторные ДР на высоте «пика дозы», каждый раз после приема очередной таблетки. ДР нивелируются снижением дозы АЭП до переносимой и применением препаратов с линейной фармакокинетикой. Длительное применение АЭП сопровождается высоким риском развития хронических осложнений (ХО), которые являются результатом влияния АЭП на внутренние органы. При этом могут развиваться субклинические и клинические нарушения органов и систем, выявляемые при лабораторном объективном исследовании. Возникновение ХО в подавляющем большинстве случаев предполагает плановую замену вызвавшего их препарата [48,49]. Другим интересным побочным феноменом является синдром Ландольта, который характеризуется развитием психоза в ответ на резкое снижение частоты или прекращение приступов после назначения АЭП. Решающим в развитии феномена является не выбор АЭП, а выраженность и высокая скорость развития положительного эффекта у пациентов, имеющих предрасположенность к развитию психических нарушений. В рамках исследования оба случая возникновения синдрома Ландольта были связаны с применением ЛЕВ. На низких дозах препарата (500 мг/сут.) у двух пациенток резко прекратились приступы, частота которых до введения ЛЕВ в схему терапии была высокой (не реже 1 раза в неделю). В обоих случаях у пациенток развился острый психоз, в связи с чем они самостоятельно отменили терапию. Роль ЛЕВ в развитии данного феномена возрастает в связи с частым применением в клинической практике, высокой эффективностью при многих типах эпилептических приступов и, самое главное, с психотропным потенциалом препарата. Подводя итог, следует отметить, что анализ текущего состояния пациента и на основе этого прогнозирование возможных ПЭ позволяет подобрать индивидуальную, оптимально переносимую схему терапии и исключить развитие предпосылок для декомпенсации эпилепсии, а также соматического и психического статуса пациента.

Половозрастные особенности терапии эпилепсии. Фармакотерапия эпилепсии может быть сопряжена с риском отрицательного влияния на репродуктивную функцию пациентов. Некоторые АЭП (ВПА, КБЗ) нарушают выработку гонадотропных гормонов, от-

вечающих, в свою очередь, за выработку половых гормонов. Это приводит к нарушению менструального цикла, структурным аномалиям яичников, бесплодию, снижению фертильности, избыточному весу у женщин и расстройству половой сферы у мужчин [50]. Эндокринные нарушения чаще встречаются у женщин, принимающих ВПА, в связи с этим не рекомендуется их применение при характерном преморбидном статусе и у пациенток, планирующих беременность. У последних это обосновано к тому же и тератогенным потенциалом ВПА и КБЗ. При отягощенном семейном анамнезе по врожденным порокам необходимо избегать назначения этих препаратов. Во время беременности часто пациентки самостоятельно прекращают прием препаратов, обосновывая это нежеланием навредить плоду, что приводит к утяжелению течения заболевания [51,52]. Необходимо информировать женщин о рациональных вариантах коррекции терапии при планировании и установлении факта беременности. Наиболее предпочтительна монотерапия в минимально эффективных дозах препаратами 3-го поколения с одновременным назначением фолиевой кислоты в дозе 4 мг/сут. [53]. Актуальным в период беременности становится лекарственный мониторинг ПК АЭП. Колебания ПК обусловлены повышением метаболизма в печени, экскреторной функции почек, повышением веса и объема жидкости в организме в этот период. В первом триместре отмечается значительное снижение ПК ЛТЖ, ФБ, ФТН, ГБП, ЛЕВ, а в третьем – ЛЕВ. В редких случаях наблюдается обратная картина с развитием симптомов интоксикации, которая также требует мониторинга ПК. Прием АЭП не является абсолютным противопоказанием к грудному вскармливанию, однако окончательное решение принимается с учетом индивидуальных факторов, определяющих соотношение польза/вред для матери и ребенка [54]. ПК некоторых АЭП может снижаться при совместном применении с гормональными контрацептивами (в случае ЛТЖ до 50%). В свою очередь АЭП, в особенности индукторы печеночных ферментов (КБЗ, ОКЗ, ФТН, ФБ, а также ТПМ в высоких дозах), могут влиять на ПК гормональных препаратов, снижая эффективность контрацепции. Предпочтение в этих случаях необходимо отдавать препаратам 3-го поколения, не влияющим на активность печеночных ферментов [55]. Препараты старого (ФБ) и нового поколения (ТПМ при быстрой титрации) обладают депрессогенными свойствами, а ЛТЖ, наоборот, нивелирует тревожно-депрессивные расстройства. Это необходимо учитывать при применении АЭП у женщин, склонных к депрессиям. Применение АЭП, индукторов печеночных ферментов, усиливает метаболизм и понижает уровень тестостерона, что в сочетании с коморбидными тревожно-депрессивными нарушениями усиливает расстройства половой сферы у мужчин. АЭП, влияющие на гормональную регуляцию, могут приводить к снижению

плотности костной ткани у представителей обоих полов [57]. Терапия эпилепсии в старшей возрастной группе должна учитывать коморбидные и сопутствующие заболевания, обуславливающие особенности метаболизма АЭП, риск взаимной декомпенсации имеющейся патологии и эпилепсии, а также особенности межлекарственного взаимодействия, связанные с комедикацией. В рамках исследования проводился анализ встречаемости сопутствующей патологии и комедикации у М и Ж старше 50 лет, который не выявил статистически значимых различий. В обеих группах одинаково часто встречались различные нарушения функции внутренних органов и систем, которые потенциально могут влиять на фармакокинетику АЭП. Метаболизм АЭП у таких пациентов как правило снижен, а в случае с пожилыми, выведение АЭП из организма может быть значительно замедлено, в связи с чем рекомендовано применение препаратов в более низких дозах. Важной составляющей лечения также является принцип медленной титрации для исключения риска интоксикации. Предпочтительна монотерапия препаратами 3-го поколения, которые обладают благоприятным профилем межлекарственных взаимодействий и не влияют на концентрацию препаратов, применяемых для лечения сопутствующих нарушений [58]. АЭП могут быть эффективны при некоторых из них, что позволяет использовать этот положительный потенциал. Например, КБЗ эффективен при тригеминальной невралгии и биполярных расстройствах, ВПА – при биполярных расстройствах и мигрени, ЛТЖ – при депрессии, ТПМ – при ожирении и мигрени. Уровнем доказательности А (эффективность доказана) для стартовой терапии фокальной эпилепсии у пожилых пациентов обладает ЛТЖ и ГБП, уровнем С (эффективность возможна) – КБЗ, уровнем D (эффективность не исключена) – ТПМ и ВПА. Необходимо учитывать, что данные по эффективности АЭП, с позиции доказательной медицины, не являются абсолютными ориентирами. Ориентиром в каждом конкретном случае является индивидуальная эффективность. Идеальным препаратом для пожилых является АЭП, эффективно контролирующей приступы, с минимальным потенциалом межлекарственных взаимодействий, низким коэффициентом связывания с белками, не оказывающий влияния на ферментативную функцию печени [59]. Терапия эпилепсии с учетом половозрастных особенностей пациентов ассоциируется с низким риском ПЭ, эффективным контролем эпилепсии и высокими показателями социальной адаптации и качества жизни.

Заключение

Антиэпилептическая фармакотерапия играет ведущую роль в возникновении эволюционных изменений картины (клинической, нейрофизиологической) эпилепсии. Своевременность и рациональность

терапевтических мероприятий, с учетом фармакокинетических особенностей АЭП, а также приверженность основным положениям рациональной фармакотерапии эпилепсии, являются залогом индукции благоприятных сценариев патоморфоза заболевания. Вместе с тем, сама АЭТ может нести в себе потенциал декомпенсации течения эпилепсии и сопут-

ствующих нарушений, что особенно актуально при лечении пациентов старшего и пожилого возраста. Важной составляющей успеха применения АЭТ является полноценная информированность пациентов о методах фармакотерапии и рисках, связанных с ней, которая существенно повышает показатели комплаентности и в связи с этим улучшает прогноз.

Литература:

1. Brodie M. J. Pharmacological Treatment of Drug-Resistant Epilepsy in Adults: a Practical Guide. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016 Sep; 16 (9): 82. DOI: 10.1007/s11910-016-0678-x.
2. Рудакова И. Г. Стартовая терапия эпилепсии у взрослых. Стратегия и тактика. *PMЖ.* 2014; 22 (16): 1147-1150.
3. Марьенко Л. Б. Терапевтический патоморфоз эпилепсии в свете результатов лечения препаратами разных поколений. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуск.* 2014; 114 (4): 18-22.
4. Калинин В. А. Моделирование патогенеза эпилепсии в различных возрастных группах по результатам зрительных вызванных потенциалов головного мозга на обращенный шахматный паттерн. *Проблемы техники и технологий телекоммуникаций. Материалы XIV Международной научно-технической конференции.* Самара. 2013; 562-565.
5. Товарилиева Г. Ф. Заболевание эпилепсией и подходы к ее лечению. В сборнике: *Интеллектуальный потенциал XXI века. Материалы Международной (заочной) научно-практической конференции. Научное (непериодическое) электронное издание. Под общей редакцией А. И. Вострцова.* 2016; 175-182.
6. Авакян Г. Н., Блинов Д. В., Лебедева А. В., Бурд С. Г., Авакян Г. Г. Классификация эпилепсии международной противозлептической 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.
7. Björk M. H., Veiby G., Reiter S. C., Berle J. O., Daltveit A. K., Spigset O., Engelsen B. A., Gilhus N. E. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia.* 2015 Jan; 56 (1): 28-39. DOI: 10.1111/epi.12884. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25524160.
8. Tilz C. Epilepsy in the elderly. Special clinical features and treatment strategies. *Internist (Berl).* 2014 Jul; 55 (7): 782-8. DOI: 10.1007/s00108-014-3467-0. PMID: 24969607.
9. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М. 2010; 720 с.
10. Oishi M. Differential diagnosis of epilepsy. *Nihon Rinsho.* 2014 May; 72 (5): 839-44. Review. *Japanese.* PMID: 24912284.
11. Boutros N. N., Gjini K., Moran J., Chugani H., Bowyer S. Panic versus epilepsy: a challenging differential diagnosis. *Clin EEG Neurosci.* 2013 Oct; 44 (4): 313-8. DOI: 10.1177/1550059413478163. Epub 2013 Apr 12. PMID: 23585641.
12. Авакян Г. Н., Авакян Г. Г. Трансформации эпилептической системы. Состояние вопроса и возможности решения проблемы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2017; 9 (2): 6-19. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.006-019
13. Зенков Л. П. Эпилепсия: диагноз и лечение. *Руководство для врачей.* М. 2012.
14. Авакян Г. Н. Современная эпилептология. Проблемы и решения. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2014; 6 (4): 46-49.
15. Мухин К. Ю., Пылаева О. А., Глухова Л. Ю., Миронов М. Б., Бобылова М. Ю. Основные принципы лечения эпилепсии. Алгоритм выбора антиэпилептических препаратов. *Русский журнал детской неврологии.* 2014; 4: 30-49.
16. Di Bonaventura C., Labate A., Maschio M., Meletti S., Russo E. AMPA receptors and Perampanel behind selected epilepsies: current evidence and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother.* 2017 Oct 12. DOI: 10.1080/14656566.2017.1392509. [Epub ahead of print] PMID: 29023170.
17. Власов П. Н. Перспективы применения новых противозлептических препаратов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2015; 7 (4): 40-49.
18. Abou-Khalil BW. Antiepileptic Drugs. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016 Feb; 22 (1 Epilepsy): 132-56. DOI: 10.1212/CON.0000000000000289. Review. PMID: 26844734.
19. Бурд С. Г. Влияние лекарственной формы препарата на лечение эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2013; 5 (2): 50-51.
20. Freitas-Lima P., Alexandre V. Jr., Pereira L. R., Feletti F., Perucca E, Sakamoto A. C. Influence of enzyme inducing antiepileptic drugs on the pharmacokinetics of levetiracetam in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011 Mar; 94 (1-2): 117-20. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2011.01.007. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21282041.
21. Anderson G. D., Saneto R. P. Modified-Release Formulations of Second-Generation Antiepileptic Drugs: Pharmacokinetic and Clinical Aspects. *CNS Drugs.* 2015 Aug; 29 (8): 669-81. DOI: 10.1007/s40263-015-0268-5. Review. PMID: 26369919.
22. Авакян Г. Н., Бурд С. Г. Современный взгляд на применение пролонгированной формы карбамазепина при эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2012; 4 (2): 67-71.
23. Lalic M., Cvejic J., Popovic J., Bozic K., Golocorbin-Kon S., Al-Salami H., Mikov M. Lamotrigine and valproate pharmacokinetics interactions in epileptic patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2009 Apr-Jun; 34 (2): 93-9. PMID: 19645218.
24. Eadie M. J. Treating epilepsy in pregnant women. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 Apr; 15 (6): 841-50. DOI: 10.1517/14656566.2014.896902. Epub 2014 Mar 10. Review. PMID: 24611535.
25. Рудакова И. Г. Современная стратегия и тактика лечения эпилепсии у взрослых. *Учебное пособие.* М. 2013.
26. Davidson L., Derry C. Seizure classification key to epilepsy management. *Practitioner.* 2015 Sep; 259 (1785): 13-9. Review. PMID: 26591652.
27. Броун Т., Холмс Г. Эпилепсия. *Клиническое руководство.* М. 2014.
28. Lawn N., Chan J., Lee J., Dunne J. Is the first seizure epilepsy--and when? *Epilepsia.* 2015 Sep; 56 (9): 1425-31. DOI: 10.1111/epi.13093. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26222507.
29. Проваторова М. А. Парадоксальные эффекты антиэпилептических препаратов при лечении различных форм эпилепсии. *Дисс. ... канд. мед. наук.* М. 2011.
30. Карпова В. И., Пылаева О. А., Мухин К. Ю., Петрухин А. С. Вальпроевая кислота и ее соли – от истории открытия до клинической практики (исторический очерк). *Русский журнал детской неврологии.* 2011; 6 (3): 36-46.
31. Abou-Khalil B. Selecting Rational Drug Combinations in Epilepsy. *CNS Drugs.* 2017 Oct 3. DOI: 10.1007/s40263-017-0471-7. [Epub ahead of print] PMID: 28975553.
32. Котов А. С., Толстова Н. В. Провокаторы приступов у взрослых больных с симптоматическими и криптогенными фокальными эпилепсиями. *Клиническая неврология.* 2010; 1: 17-21.
33. Pasternak E., Alyautdin R., Asetskaia I., Lepakhin V., Romanov B., Merculov V. Safety and efficacy of valproic acid preparations. *Int J Risk Saf Med.* 2015; 27 Suppl 1: 31-2. DOI: 10.3233/JRS-150679. PMID: 26639699.
34. Berg M., Welty T. E., Gidal B. E., Diaz F. J., Prebill R., Szaflarski J. P., Dworetzky B. A., Pollard J. R., Elder E. J. Jr., Jiang W., Jiang X., Switzer R. D., Privitera M. D.

- Bioequivalence Between Generic and Branded Lamotrigine in People With Epilepsy: The EQUIGEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017 Aug 1; 74 (8): 919-926. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.0497. PMID: 28654954.
35. Gagne J. J., Kesselheim A. S., Choudhry N. K., Polinski J. M., Hutchins D., Matlin O. S., Brennan T. A., Avorn J., Shrank W. H. Comparative effectiveness of generic versus brand-name antiepileptic medications. *Epilepsy Behav.* 2015 Nov; 52 (Pt A): 14-8. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.08.014. Epub 2015 Sep 19. PMID: 26386779.
36. Groth A., Wilke T., Borghs S., Gille P., Joeres L. Real life pharmaceutical treatment patterns for adult patients with focal epilepsy in Germany: a longitudinal and cross-sectional analysis of recently approved anti-epileptic drugs. *Ger Med Sci.* 2017 Jun 12; 15: Doc09. DOI: 10.3205/000250. eCollection 2017. PMID: 28638313.
37. Котов А. С. Тревога и депрессия у пациентов с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (3): 58.
38. Котов А. С. Комплаентность у больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010; 110 (11): 46-48.
39. Smithson W. H., Hukins D., Buelow J. M., Allgar V., Dickson J. Adherence to medicines and self-management of epilepsy: a community-based study. *Epilepsy Behav.* 2013 Jan; 26 (1): 109-13. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.10.021. Epub 2012 Dec 14. PMID: 23246201.
40. López González F. J., Rodríguez Osorio X., Gil-Nagel Rein A., Carreño Martínez M., Serratos Fernández J., Villanueva Haba V., Donaire Pedraza A. J., Mercadé Cerdá J. M. Drug-resistant epilepsy: definition and treatment alternatives. *Neurologia.* 2015 Sep; 30 (7): 439-46. DOI: 10.1016/j.nrl.2014.04.012. Epub 2014 Jun 26. English, Spanish. PMID: 24975343.
41. Medel-Matus J. S., Reynolds A., Shin D., Sankar R., Mazarati A. Regulation of kindling epileptogenesis by hippocampal Toll-like receptors 2. *Epilepsia.* 2017 Jun 20. DOI: 10.1111/epi.13826.
42. Рудакова И. Г., Белова Ю. А., Котов А. С. Фармакорезистентная эпилепсия поддается лечению. Вестник эпилептологии. 2013; 1: 3-7.
43. Рудакова И. Г. Рациональный подход к комбинированной терапии фокальной эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (4): 62-66.
44. Бадалян О. Л. Неэффективность противозлепептической терапии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 3 (4): 50-51.
45. Котов А. С. Противозлепептические препараты и аггравация приступов. Неврология и психиатрия. 2014; 32-36.
46. Sørensen A. T., Kokaia M. Novel approaches to epilepsy treatment. *Epilepsia.* 2013 Jan; 54 (1): 1-10. DOI: 10.1111/epi.12000. Epub 2012 Oct 25. Review. PMID: 23106744.
47. Ковалева И. Ю. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (1): 51-61.
48. Gaitatzis A., Sander J. W. The long-term safety of antiepileptic drugs. *CNS Drugs.* 2013 Jun; 27 (6): 435-55. DOI: 10.1007/s40263-013-0063-0. Review. PMID: 23673774.
49. Thomson C. Monitoring side effects of antiepileptic drugs. *Vet Rec.* 2014 Sep 13; 175 (10): 245-6. DOI: 10.1136/vr.g5438. No abstract available. Erratum in: *Vet Rec.* 2014 Sep 27; 175 (12): 301. PMID: 25217601.
50. Bjørk M. H., Veiby G., Reiter S. C., Berle J. Ø., Daltveit AK, Sigset O., Engelsen B. A., Gilhus N. E. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia.* 2015 Jan; 56 (1): 28-39. DOI: 10.1111/epi.12884. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25524160.
51. Котов А. С. Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2010; 4 (3): 10-13.
52. Дмитренко Д. В., Шнайдер Н. А., Говорина Ю. Б., Муравьева А. В. Социальная адаптация и качество жизни женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015; 7 (3): 15-20.
53. Moura L. M., Mendez D. Y., De Jesus J., Andrade R. A., Hoch D. B. Quality care in epilepsy: Women's counseling and its association with folic acid prescription or recommendation. *Epilepsy Behav.* 2015 Mar; 44: 151-4. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.12.039. Epub 2015 Feb 20. PMID: 25705826.
54. Hao N., Jiang H., Wu M., Pan T., Yan B., Liu J., Mu J., Liu W., Li J., O'Brien T. J., Chen Z., Vajda F., Zhou D. Breastfeeding initiation, duration and exclusivity in mothers with epilepsy from South West China. *Epilepsy Res.* 2017 Sep; 135: 168-175. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.06.015. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28709079.
55. Sveinsson O., Tomson T. Epilepsy and menopause: potential implications for pharmacotherapy. *Drugs Aging.* 2014 Sep; 31 (9): 671-5. DOI: 10.1007/s40266-014-0201-5. Review. PMID: 25079452.
56. Dussault P. M., Lazzari A. A. Epilepsy and osteoporosis risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017 Dec; 24 (6): 395-401. DOI: 10.1097/MED.0000000000000366. PMID: 28857845.
57. Petty S. J., Wilding H., Wark J. D. Osteoporosis Associated with Epilepsy and the Use of Anti-Epileptics-a Review. *Curr Osteoporos Rep.* 2016 Apr; 14 (2): 54-65. DOI: 10.1007/s11914-016-0302-7. Review. PMID: 26879819.
58. Kotov A. S., Rudakova I. G. Epilepsy in elderly. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S. S. Korsakova.* 2011; 111 (7): 4-7. Russian. PMID: 21947064.
59. Bruun E., Virta L. J., Kälviäinen R., Keränen T. Choice of the first anti-epileptic drug in elderly patients with newly diagnosed epilepsy: A Finnish retrospective study. *Seizure.* 2015 Sep; 31: 27-32. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.06.016. Epub 2015 Jul 4. PMID: 26362374.

References:

- Brodie M. J. Pharmacological Treatment of Drug-Resistant Epilepsy in Adults: a Practical Guide. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016 Sep; 16 (9): 82. DOI: 10.1007/s11910-016-0678-x.
- Rudakova I. G. *RMZh* (in Russian). 2014; 22 (16): 1147-1150.
- Mar'enko L. B. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova.* (in Russian). 2014; 114 (4): 18-22.
- Kalinin V. A. Modeling the pathogenesis of epilepsy in different age groups based on the results of visual evoked potentials of the brain on the reversed chess pattern. Problems of equipment and technologies of telecommunications. Proceedings of the XIV International scientific and technical conference [Modelirovanie patogeneza epilepsii v razlichnykh vozrastnykh gruppah po rezul'tatam zritel'nykh vyzvannykh potencialov golovnogo mozga na obrashhenniy shahmatniy pattern/Problemy tekhniki i tekhnologiy telekommunikaciy. Materialy XIV Mezhdunarodnoy nauchno-tekhnicheskoy konferencii (in Russian)]. Samara. 2013; 562-565.
- Tovarialieva G. F. Epilepsy disease and approaches to its treatment. In the collection: the Intellectual potential of the XXI century. Materials of the International (correspondence) scientific-practical conference. Scientific (non-periodic) electronic publication. Under the General editorship of A. I. Vostretsov [Zabolevanie epilepsiy i podhody k ee lecheniyu. V sbornike: Intellektual'nyy potencial XXI veka. Materialy Mezhdunarodnoy (zaochnoy) nauchno-prakticheskoy konferencii. Nauchnoe (nepriodicheskoe) elektronnoe izdanie. Pod obshhey redakciey A. I. Vostrecova (in Russian)]. 2016; 175-182.
- Avakyan G. N., Blinov D. V., Lebedeva A. V., Burd S. G., Avakyan G. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian)]. 2017; 9 (1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.

7. Bjørk M. H., Veiby G., Reiter S. C., Berle J. O., Daltveit A. K., Spigset O., Engelsen B. A., Gilhus N. E. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia*. 2015 Jan; 56 (1): 28-39. DOI: 10.1111/epi.12884. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25524160.
8. Tilz C. Epilepsy in the elderly. Special clinical features and treatment strategies. *Internist (Berl)*. 2014 Jul; 55 (7): 782-8. DOI: 10.1007/s00108-014-3467-0. PMID: 24969607.
9. Karlov V. A. Epilepsy in children and adult women and men: A guide for doctors [*Epilepsiya u detey i vzroslykh zhenshhin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachey* (in Russian)]. Moscow. 2010; 720 s.
10. Oishi M. Differential diagnosis of epilepsy. *Nihon Rinsho*. 2014 May; 72 (5): 839-44. Review. Japanese. PMID: 24912284.
11. Boutros N. N., Gjini K., Moran J., Chugani H., Bowyer S. Panic versus epilepsy: a challenging differential diagnosis. *Clin EEG Neurosci*. 2013 Oct; 44 (4): 313-8. DOI: 10.1177/1550059413478163. Epub 2013 Apr 12. PMID: 23585641.
12. Avakyan G. N., Avakyan G. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2017; 9 (2): 6-19. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.006-019
13. Zenkov L. R. Epilepsy: diagnosis and treatment. Guide for doctors [*Epilepsiya: diagnoz i lechenie. Rukovodstvo dlya vrachey* (in Russian)]. Moscow. 2012.
14. Avakyan G. N. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2014; 6 (4): 46-49.
15. Muhin K. Yu., Pylaeva O. A., Gluhova L. Yu., Mironov M. B., Bobylova M. Yu. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* (in Russian). 2014; 4: 30-49.
16. Di Bonaventura C., Labate A., Maschio M., Meletti S., Russo E. AMPA receptors and Perampanel behind selected epilepsies: current evidence and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Oct 12. DOI: 10.1080/14656566.2017.1392509. [Epub ahead of print] PMID: 29023170.
17. Vlasov P. N. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2015; 7 (4): 40-49.
18. Abou-Khalil BW. Antiepileptic Drugs. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Feb; 22 (1 Epilepsy): 132-56. DOI: 10.1212/CON.000000000000289. Review. PMID: 26844734.
19. Burd S. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2013; 5 (2): 50-51.
20. Freitas-Lima P., Alexandre V. Jr., Pereira L. R., Feletti F., Perucca E., Sakamoto A. C. Influence of enzyme inducing antiepileptic drugs on the pharmacokinetics of levetiracetam in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2011 Mar; 94 (1-2): 117-20. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2011.01.007. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21282041.
21. Anderson G. D., Saneto R. P. Modified-Release Formulations of Second-Generation Antiepileptic Drugs: Pharmacokinetic and Clinical Aspects. *CNS Drugs*. 2015 Aug; 29 (8): 669-81. DOI: 10.1007/s40263-015-0268-5. Review. PMID: 26369919.
22. Avakyan G. N., Burd S. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2012; 4 (2): 67-71.
23. Lalic M., Cvejic J., Popovic J., Bozic K., Golocorbin-Kon S., Al-Salami H., Mikov M. Lamotrigine and valproate pharmacokinetics interactions in epileptic patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2009 Apr-Jun; 34 (2): 93-9. PMID: 19645218.
24. Eadie M. J. Treating epilepsy in pregnant women. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Apr; 15 (6): 841-50. DOI: 10.1517/14656566.2014.896902. Epub 2014 Mar 10. Review. PMID: 24611535.
25. Rudakova I. G. Modern strategy and tactics of treatment of epilepsy in adults. Textbook [*Sovremennaya strategiya i taktika lecheniya epilepsii u vzroslykh. Uchebnoe posobie* (in Russian)]. Moscow. 2013.
26. Davidson L., Derry C. Seizure classification key to epilepsy management. *Practitioner*. 2015 Sep; 259 (1785): 13-9, 2. Review. PMID: 26591652.
27. Broun T., Holms G. Epilepsy. Clinical guideline [*Epilepsiya. Klinicheskoe rukovodstvo* (in Russian)]. Moscow. 2014.
28. Lawn N., Chan J., Lee J., Dunne J. Is the first seizure epilepsy--and when? *Epilepsia*. 2015 Sep; 56 (9): 1425-31. DOI: 10.1111/epi.13093. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26222507.
29. Provatorova M. A. Paradoxical effects of antiepileptic drugs in the treatment of various forms of epilepsy. PhD diss. [*Paradoksal'nye efekty antiepilepticheskikh preparatov pri lechenii razlichnykh form epilepsii. Diss. ...kand. med. nauk* (in Russian)]. Moscow. 2011.
30. Karpova V. I., Pylaeva O. A., Muhin K. Yu., Petruhin A. C. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* (in Russian). 2011; 6 (3): 36-46.
31. Abou-Khalil B. Selecting Rational Drug Combinations in Epilepsy. *CNS Drugs*. 2017 Oct 3. DOI: 10.1007/s40263-017-0471-7. [Epub ahead of print] PMID: 28975553.
32. Kotov A. S., Tolstova N. V. *Klinicheskaya neurologiya* (in Russian). 2010; 1: 17-21.
33. Pasternak E., Alyautdin R., Asetskeya I., Lepakhin V., Romanov B., Merculov V. Safety and efficacy of valproic acid preparations. *Int J Risk Saf Med*. 2015; 27 Suppl 1: 31-2. DOI: 10.3233/JRS-150679. PMID: 26639699.
34. Berg M., Welty T. E., Gidal B. E., Diaz F. J., Prebill R., Szaflarski J. P., Dworetzky B. A., Pollard J. R., Elder E. J. Jr., Jiang W., Jiang X., Switzer R. D., Privitera M. D. Bioequivalence Between Generic and Branded Lamotrigine in People With Epilepsy: The EQUIGEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017 Aug 1; 74 (8): 919-926. DOI: 10.1001/jamaneuro.2017.0497. PMID: 28654954.
35. Gagne J. J., Kesselheim A. S., Choudhry N. K., Polinski J. M., Hutchins D., Matlin O. S., Brennan T. A., Avorn J., Shrank W. H. Comparative effectiveness of generic versus brand-name antiepileptic medications. *Epilepsy Behav*. 2015 Nov; 52 (Pt A): 14-8. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.08.014. Epub 2015 Sep 19. PMID: 26386779.
36. Groth A., Wilke T., Borghs S., Gille P., Joeres L. Real life pharmaceutical treatment patterns for adult patients with focal epilepsy in Germany: a longitudinal and cross-sectional analysis of recently approved anti-epileptic drugs. *Ger Med Sci*. 2017 Jun 12; 15: Doc09. DOI: 10.3205/000250. eCollection 2017. PMID: 28638313.
37. Kotov A. S. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2014; 6 (3): 58.
38. Kotov A. S. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. C. C. Korsakova* (in Russian). 2010; 110 (11): 46-48.
39. Smithson W. H., Hukins D., Buelow J. M., Allgar V., Dickson J. Adherence to medicines and self-management of epilepsy: a community-based study. *Epilepsy Behav*. 2013 Jan; 26 (1): 109-13. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.10.021. Epub 2012 Dec 14. PMID: 23246201.
40. López González F. J., Rodríguez Osorio X., Gil-Nagel Rein A., Carreño Martínez M., Serratos Fernández J., Villanueva Haba V., Donaire Pedraza A. J., Mercadé Cerdá J. M. Drug-resistant epilepsy: definition and treatment alternatives. *Neurologia*. 2015 Sep; 30 (7): 439-46. DOI: 10.1016/j.nrl.2014.04.012. Epub 2014 Jun 26. English, Spanish. PMID: 24975343.
41. Medel-Matus J. S., Reynolds A., Shin D., Sankar R., Mazarati A. Regulation of kindling epileptogenesis by hippocampal Toll-like receptors 2. *Epilepsia*. 2017 Jun 20. DOI: 10.1111/epi.13826.
42. Rudakova I. G., Belova Yu. A., Kotov A. S. Farmakorezistentnaya epilepsiya poddaetsya lecheniyu. *Vestnik epileptologii* (in Russian). 2013; 1: 3-7.
43. Rudakova I. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2014; 6 (4): 62-66.
44. Badalyan O. L. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2011; 3 (4): 50-51.
45. Kotov A. S. *Neurologiya i psichiatriya* (in Russian). 2014; 32-36.
46. Sørensen A. T., Kokaia M. Novel approaches to epilepsy treatment. *Epilepsia*. 2013 Jan; 54 (1): 1-10. DOI: 10.1111/epi.12000. Epub 2012 Oct 25. Review. PMID: 23106744.
47. Kovaleva I. Yu. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2017; 9 (1): 51-61. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.051-061.
48. Gaitatzis A., Sander J. W. The long-term safety of antiepileptic drugs. *CNS Drugs*. 2013 Jun; 27 (6): 435-55. DOI: 10.1007/s40263-013-0063-0. Review. PMID: 23673774.
49. Thomson C. Monitoring side effects of antiepileptic drugs. *Vet Rec*. 2014 Sep 13; 175 (10): 245-6. DOI: 10.1136/vr.g5438. No

- abstract available. Erratum in: *Vet Rec.* 2014 Sep 27; 175 (12): 301. PMID: 25217601.
50. Bjørk M. H., Veiby G., Reiter S. C., Berle J. Ø., Daltveit A. K., Spigset O., Engelsen B. A., Gilhus N. E. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia.* 2015 Jan; 56 (1): 28-39. DOI: 10.1111/epi.12884. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25524160.
51. Kotov A. S. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* (in Russian). 2010; 4 (3): 10-13.
52. Dmitrenko D. V., Shnayder N. A., Govorina Yu. B., Murav'eva A. V. *Nevrologiya, neyropsihiatriya, psihosomatika* (in Russian). 2015; 7 (3): 15-20.
53. Moura L. M., Mendez D. Y., De Jesus J., Andrade R. A., Hoch D. B. Quality care in epilepsy: Women's counseling and its association with folic acid prescription or recommendation. *Epilepsy Behav.* 2015 Mar; 44: 151-4. DOI: 10.1016/j.yebeh. 2014. 12.039. Epub 2015 Feb 20. PMID: 25705826.
54. Hao N., Jiang H., Wu M., Pan T., Yan B., Liu J., Mu J., Liu W., Li J., O'Brien T. J., Chen Z., Vajda F., Zhou D. Breastfeeding initiation, duration and exclusivity in mothers with epilepsy from South West China. *Epilepsy Res.* 2017 Sep; 135: 168-175. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.06.015. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28709079.
55. Sveinsson O., Tomson T. Epilepsy and menopause: potential implications for pharmacotherapy. *Drugs Aging.* 2014 Sep; 31 (9): 671-5. DOI: 10.1007/s40266-014-0201-5. Review. PMID: 25079452.
56. Dussault P. M., Lazzari A. A. Epilepsy and osteoporosis risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017 Dec; 24 (6): 395-401. DOI: 10.1097/MED.0000000000000366. PMID: 28857845.
57. Petty S. J., Wilding H., Wark J. D. Osteoporosis Associated with Epilepsy and the Use of Anti-Epileptics-a Review. *Curr Osteoporos Rep.* 2016 Apr; 14 (2): 54-65. DOI: 10.1007/s11914-016-0302-7. Review. PMID: 26879819.
58. Kotov A. S., Rudakova I. G. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S. S. Korsakova* (in Russian). 2011; 111 (7): 4-7. PMID: 21947064.
59. Bruun E., Virta L. J., Kälviäinen R., Keränen T. Choice of the first anti-epileptic drug in elderly patients with newly diagnosed epilepsy: A Finnish retrospective study. *Seizure.* 2015 Sep; 31: 27-32. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.06.016. Epub 2015 Jul 4. PMID: 26362374.

Сведения об авторе:

Амирханян Мхитар Грантович – врач-невролог, аспирант кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. E-mail: sciencelife@mail.ru; orcid.org/0000-0002-7117-7423.

About the author:

Amirkhanian Mkhitar Grantovich – MD, Neurologist, Postgraduate Student at the Neurology Department of the Advanced Medical Training, Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI). E-mail: sciencelife@mail.ru; orcid.org/0000-0002-7117-7423.