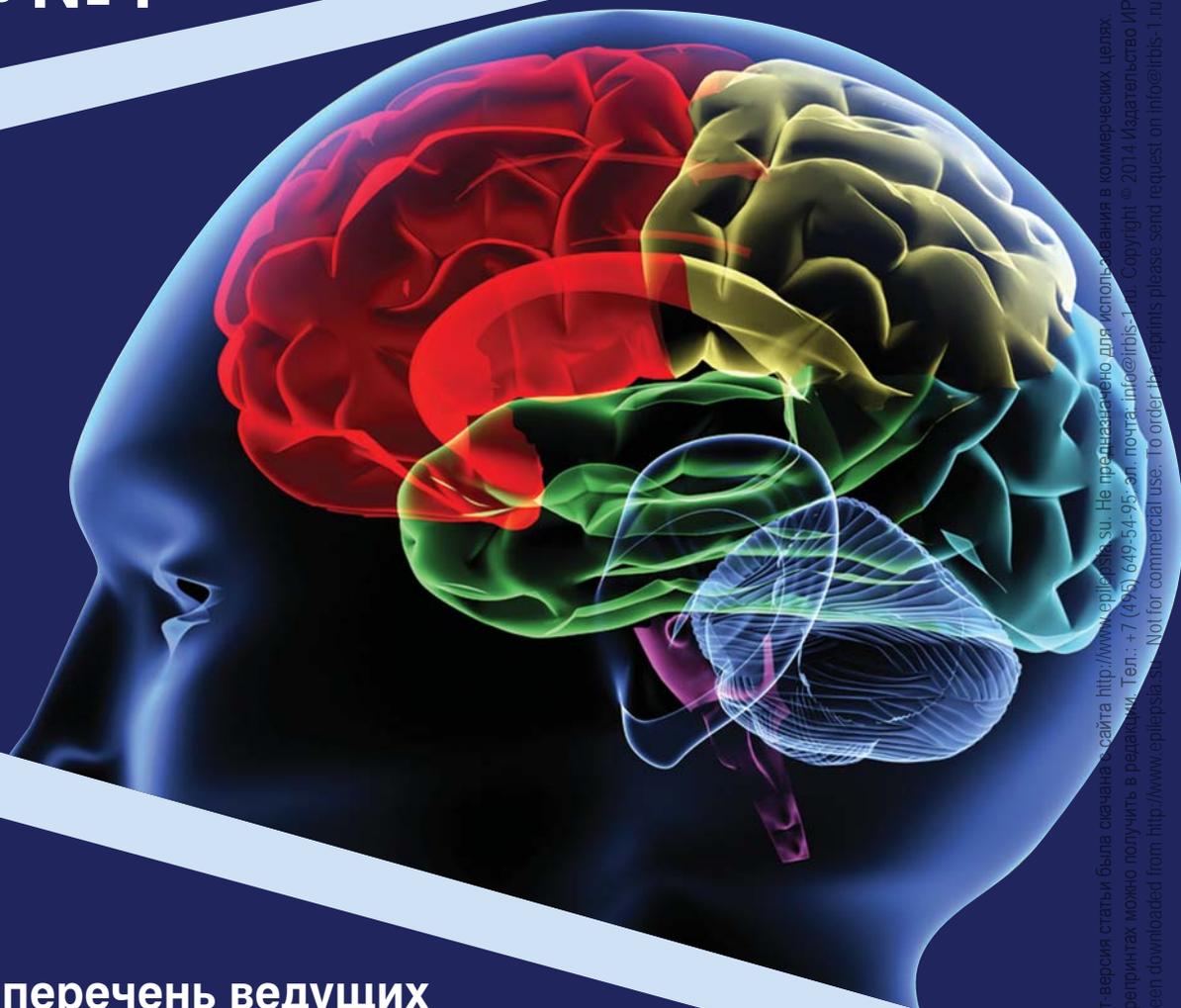


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2014 Том 6 №4



Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов  
и изданий ВАК

Импакт-фактор РИНЦ – 0,506

# РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Рудакова И.Г.

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

*Резюме: в статье представлено обсуждение проблемы рациональной политерапии (РПТ). РПТ стала одной из основных современных стратегий лечения эпилепсии. Раннее применение РПТ является тактикой выбора для пациентов с высоким риском фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ) и для пациентов с риском осложнений, которые могут возникнуть при переключении на альтернативную монотерапию. При ранней РПТ контроль над приступами может быть достигнут раньше, что снижает вероятность рисков, связанных с приступами, у пациентов с тяжелым течением эпилепсии. Выбор ПЭП для РПТ должен базироваться на предотвращении фармакодинамических и фармакокинетических побочных эффектов. Но данные об эффективности ПЭП в клинической практике должны быть учтены.*

*Ключевые слова: эпилепсия, фармакорезистентность, рациональная политерапия, ранняя политерапия.*

Рациональная политерапия (РПТ) стала одной из основных стратегий лечения эпилепсии, начиная с 90-х годов прошлого века, в связи с появлением генерации новых ПЭП с новыми механизмами действия и улучшенной фармакокинетикой [14]. С современных позиций рационального лечения эпилепсии, РПТ стала тактикой альтернативного выбора наряду с тактикой последовательной монотерапии для пациентов, не ответивших на первую адекватную монотерапию, и тактикой безальтернативного выбора для пациентов с установленным диагнозом фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ). В настоящее время РПТ является выбором для 30-50% пациентов [26].

Сегодня, с практической точки зрения, о ФРЭ можно говорить, если два адекватно подобранных, хорошо переносимых противосудорожных препарата (ПЭП) или один ПЭП в монотерапии и одна комбина-

ция ПЭП оказались недостаточно эффективными [19]. Разработка довольно жестких критериев ФРЭ — необходимость, продиктованная появлением нефармакологических возможностей эффективного лечения эпилепсии, прежде всего хирургических [35]. Однако вызов брошен и клиницистам. И этот вызов состоит в том, чтобы как можно раньше разработать индивидуализированные протоколы, которые обеспечат максимальный шанс успешной лекарственной терапии, включая раннее использование РПТ [8]. «Раннее» не подразумевает альтернативу тактике стартовой монотерапии. Как известно, шанс ремиссии наиболее высок при адекватном выборе стартовой терапии, которой следует уделить особое внимание [23]. Но у пациентов с «тяжелой эпилепсией» как можно раньше должны быть предложены более радикальные методы лечения, включая хирургический [35].

Современная тактика РПТ базируется на двух основных положениях. Во первых, ликвидация эпилептического очага на ранних стадиях ведет к распаду эпилептической системы, наличие которой является необходимым условием возникновения эпилептического приступа (ЭП) [1]. Во вторых, эффективный контроль над приступами с самого начала составляет основу для позитивного прогноза у абсолютного большинства больных эпилепсией [17], поскольку приступы сами по себе могут вызывать нейропластические изменения, включая потерю нейронов [33]. А это, в свою очередь, может приводить к когнитивным нарушениям, психосоциальной дисфункции и формированию ФРЭ [33]. РПТ обладает несомненным преимуществом, прежде всего, для пациентов с высоким риском формирования ФРЭ. На основании репрезентативных данных можно с высокой долей вероятности утверждать, что прогноз эпилепсии может быть определен у большинства пациентов на «ранних» этапах заболевания. В качестве предикторов формирования ФРЭ в настоящее время обозначены: этиология эпилепсии, эпилептический синдром, высокая частота приступов [6,20], наклон-

Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2014 Издательство ИРБИС. Все права охраняются. Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. To order the reprints please send request on [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru). Copyright © 2014 IRBIS Publishing House. All right reserved. This article has been downloaded from <http://www.epilepsia.su>. Not for commercial use.

ность приступов к кластеризации и эпилептическим статусам [22]. Среди значимых внешних факторов перечисляются тяжелая ЧМТ, хронические прогрессирующие поражения ЦНС, неэффективность предшествующей терапии, генетические факторы, влияющие на фармакокинетику/фармакодинамику ПЭП [15]. По мнению М. Brodie (2003), наличие факторов высокого риска предопределяет тактику агрессивной терапии, в т.ч. РПТ, с самого начала. Среди эпилептических синдромов достаточно четко могут быть обозначены те, которые с момента их дебюта относят к категории высокого риска ФРЭ. Среди них можно перечислить тяжелые энцефалопатии детства [3], симптоматические эпилепсии дизонтогенетической и резидуально-органической природы, эпилепсии при текущих неврологических поражениях (энцефалит Расмуссена), идиопатическую генерализованную эпилепсию с миоклоническими абсансами [2], симптоматические и криптогенные эпилепсии, проявляющиеся спазмами и приступами внезапных падений [13] и др.

Исследования последних лет в области ФРЭ демонстрируют, что отсутствие ремиссии при применении двух базовых ПЭП и констатация ФРЭ не означает, что ремиссия не может быть достигнута в дальнейшем, однако последующая терапия должна быть более агрессивной [24]. Здесь речь идет о так называемой ранней линии политерапии (РЛПТ), которая включает первую политерапию, после двух последовательных монотерапий и применение двух ПЭП сразу после первой монотерапии.

Основные аргументы в пользу выбора тактики ранней РПТ сразу после первой неудачи лечения эпилепсии следующие: пациент относится к группам риска по формированию ФРЭ или по развитию тяжелых осложнений (сердечно-сосудистый риск) при переключении на альтернативную монотерапию. В качестве существенного аргумента в настоящее время может рассматриваться главный современный постулат в лечении эпилепсии: каждая последующая неудачная схема терапии снижает вероятность успеха [10]. По данным Schiller и соавт. (2008), показатель уменьшения частоты приступов в два раза и более у пациентов с эпилепсией снижается пропорционально количеству назначенных ПЭП от 66% – у пациентов, ранее не получавших лечения, до 27% у пациентов, имеющих историю применения 6-7 ПЭП [32].

Следует помнить, что РПТ – биполярная проблема. С одной стороны, возникают сложности, связанные с взаимодействием ПЭП, риском увеличения лекарственной нагрузки и побочных эффектов терапии [12]. С другой стороны, добавить ПЭП может быть менее опасным, чем переключиться от одной монотерапии к другой у пациентов с частыми или серьезными приступами [16]. При ранней РПТ контроль над приступами может быть достигнут раньше, что снижает вероятность рисков, связанных с приступами [8]. По данным Beydoun A и Kutluay E. (2003), 67% пациентов

имели ухудшение при переключении на альтернативную монотерапию [7].

Решение о назначении политерапии должно приниматься после обсуждения возможных ятрогенных причин неэффективности монотерапии. Необходимо исключить псевдорезистентность (неточность диагностики и ошибки выбора ПЭП, аггравация), факторы, снижающие эффективность адекватно выбранного ПЭП (недостаточное дозирование, нестабильность плазменной концентрации, в т.ч. в связи с применением дженериков, самоиндукцией и взаимодействием ПЭП), влияние провоцирующих факторов [29].

В настоящее время в литературе представлен ряд репрезентативных исследований, демонстрирующих существенные клинические преимущества применения нового, весьма перспективного для лечения ФРЭ ПЭП Лакосаида (ЛСМ, Вимпат) в схемах ранней линии политерапии (РЛПТ). В частности представлено не прямое сравнение данных применения ЛСМ в контролируемых исследованиях II-III фазы [5] у резистентных пациентов, имеющих историю применения 2-5 и более ПЭП, с результатами исследования VITOVA [31,25], где ЛСМ назначался в РЛПТ. По результатам анализа, эффективность ЛСМ 200 мг/сут. в VITOVA была значительно выше, чем в основных исследованиях. Более чем 75%-ная эффективность была отмечена у 12,9 и 57,7% пациентов соответственно (при комбинации ЛСМ с ПЭП блокаторами Na-каналов) и 16,3 и 72,3% (при комбинации ЛСМ с ПЭП не блокаторами Na-каналов).

В исследованиях Stephen и соавт. (2011) применения ЛСМ в реальной клинической практике в УК оценивалась эффективность и переносимость ЛСМ в комбинированной терапии в различных режимах. ЛСМ назначался в дозах от 200 до 400 мг/сут. Ремиссия более 6 мес. на терапевтической дозе ЛСМ (50-300, средняя – 100 мг/сут.) была отмечена у 26,2% пациентов общей группы (n=113), при этом у 41,7% в ранней линии политерапии и только у 3,7% при поздней политерапии [34].

Мультицентровое ретроспективное исследование эффективности ЛСМ у 500 взрослых пациентов с фокальной эпилепсией в Испании LACO-EXP показало, что применение ЛСМ в РЛПТ приводит к более высокой эффективности лечения. Количество пациентов, ответивших на терапию, составило 74,7 и 52,6%, достигших ремиссии – 41,4 и 8,1% в группах РЛПТ и поздней линии соответственно [37].

Несомненно, преимущества применения ПЭП в РЛПТ не является исключительной прерогативой ЛСМ или новых ПЭП. Скорее приведенные выше данные демонстрируют преимущества раннего применения высокоэффективных комбинаций ПЭП.

Современные требования к выбору ПЭП для политерапии довольно высоки и включают оптимальное соотношение эффективности и переносимости, оптимальную сочетаемость с препаратами, имеющи-

ми различные механизмы действия, минимальную необходимость мониторинга лабораторных показателей в процессе лечения и сложного титрования дозы, отсутствие или минимальную выраженность фармакокинетических взаимодействий. Последнее определяет в конечном итоге эффективность и безопасность комбинированной терапии, но представляется наиболее сложной для практического врача.

Рациональный выбор сочетания ПЭП для РПТ в настоящее время базируется больше на предотвращении фармакодинамических или фармакокинетических побочных эффектов, чем на доказательствах совокупной эффективности [16].

Panayotopoulos С.Р. (2010) представил рейтинг фармакокинетического профиля (ФКП) современных ПЭП. Оценка производилась посредством полуквантитативного анализа, основанного на 16 параметрах ФКП: абсорбция (скорость, вариабельность, влияние пищи), кинетика, связывание с белками, элиминация, метаболизм (печеночный, индукция, аутоиндукция, наличие активных метаболитов), лекарственные взаимодействия (с ПЭП, влияние на другие ПЭП, влияние других ПЭП, взаимные влияния с препаратами других групп), дозирование. Максимально возможная суммарная оценка была определена как число 100 [27]. В результате выделено три группы ПЭП:

1. ПЭП с наилучшим ФКП (оценка 89-96): левитирацетам (ЛЕВ), лакосамид (ЛСМ), вигабатрин (ВГБ), габапентин (ГБП), пребагалин (ПГБ);
2. ПЭП со средним ФКП (оценка 73-79): топирамат (ТПМ), этосуксимид (ЭСМ), окскарбазепин (ОКС), ламотриджин (ЛТЖ);
3. ПЭП с низким ФКП (оценка 50-67): тиагабин (ТГБ), зонисамид (ЗНС), фенобарбитал (ФБЛ), вальпроат (ВПА), карбамазепин (КБМ), фенитоин (ФТ).

В реальной практике наихудшие показатели, с точки зрения фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий, как с новыми, так и с традиционными ПЭП демонстрируют классические индукторы микросомальных ферментов печени (ИМПФ): КБМ, ФБЛ, ФТ, которые стимулируют скорость метаболизма большинства совместно применяемых ПЭП (ВПА, ЭСМ, ЛТЖ, ТПМ, ОКС, ЗНС, БДЗ, в некоторой степени ЛЕВ) [28]. После добавления КБЗ плазменная концентрация ВПА и ЛТЖ может снизиться на 50-75% [30]. ПЭП нового поколения ТПМ, ЗНС, ОКС, отнесенные в группы с низким и средним рейтингом ФКП и вовлеченные в печеночный метаболизм незначительно, не оказывают клинически значимого влияния на метаболизм других ПЭП и других препаратов, проявляя высокую эффективность в самых различных комбинациях, за исключением комбинаций с ИМПФ. Однако, ВПА отнесенные в группу ПЭП с наиболее низким рейтингом ФКП, в исследованиях и на практике демонстрируют высокие показатели эффективности и переносимости в большин-

стве комбинаций с новыми ПЭП. Их ингибирующее влияние на печеночный метаболизм ПЭП и негативные фармакодинамические эффекты реализуются в основном относительно ИМПФ, ЛТЖ, ЭСМ и РУФ [18], что далеко не всегда сопряжено с негативными клиническими последствиями. В частности комбинация ВПА и ЛТЖ является единственной комбинацией ПЭП с доказанным синергизмом клинической эффективности [9]. Увеличение при этом риска побочных реакций и тератогенности существенно не ограничивают их совместного применения в практике. Заслуживает внимания и тот факт, что ЛСМ (группа наилучшего ФКП) проявляет наибольшую эффективность и переносимость при применении в комбинации с ВПА [25,31]. Большинство новых ПЭП, на которых в настоящее время сконцентрировано внимание в лечении ФРЭ – ЛСМ, ЛЕВ, ЗНС, перампанел (ПЕР), проявляют высокую, а иногда и свою наилучшую эффективность и переносимость в комбинации с ВПА [25].

Одна из стратегий РПТ, которая активно изучается – это подход, основанный на механизмах действия ПЭП. Широко позиционируется принцип комбинирования ПЭП с различными механизмами действия. На сегодняшний день нельзя утверждать, что все механизмы действия ПЭП изучены и понятны, скорее, наоборот, для большинства ПЭП известны лишь основные из них [11]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что особенно эффективными оказываются комбинации блокаторов Na-каналов и препаратов с ГАМК-ергическими свойствами [11], а также комбинации блокаторов Na-каналов и ПЭП с множественными механизмами действия [21].

Имеется множество эмпирических данных, свидетельствующих о негативных эффектах комбинации блокаторов Na-каналов между собой, проявляющихся как в недостатках клинической эффективности, так и переносимости. Эта проблема чрезвычайной практической значимости в силу широкого и, к сожалению, не всегда оправданного распространения в клинической практике классических блокаторов Na-каналов, прежде всего КБМ и ФБЛ. Как известно, изначальное становление тактики монотерапии как основной базировалось на доказательствах худшей эффективности и переносимости политерапии по сравнению с монотерапией. Это был период, когда основными ПЭП, используемыми для комбинаций были КБМ, ФБЛ, ФТ и БДЗ [16]. Исследования, базирующиеся на применении новых ПЭП блокаторов Na-каналов, демонстрируют аналогичные результаты. Так, показано, что комбинация ОКС и КБЗ иногда дает аддитивный эффект, однако доказательств суммации побочных эффектов больше [16]. Эффективность и переносимость ЛСМ выше при применении с неблокаторами Na-каналов, максимальна в комбинации с ВПА [5,25,31]. Комбинация эсликарбазепина с блокаторами Na-каналов достоверно менее эффективна, чем с неблокаторами [36]. Заслуживает се-

рзезного внимания тот факт, что с применением классических блокаторов Na-каналов сегодня связывают повышенный риск внезапной сердечной смерти. Этот риск в 4 раза превышает аналогичный показатель в популяции и в 2 раза выше, чем у пациентов, принимающих ПЭП других групп. С поправкой на демографические факторы и наличие сердечной недостаточности он составляет при применении КБМ, ГБП и ФТ – 2,8 (1,1-7,2; ДИ 95%), при применении ВПА – 1,7 (0,5-5,3; ДИ 95%). По мнению исследователей, риск внезапной сердечной смерти при эпилепсии опосредован плохим контролем приступов и блокадой сердечных натриевых каналов [4].

Таким образом, паллиативная стратегия лечения эпилепсии должна формироваться с учетом возможного риска будущей ФРЭ, главными предикторами которой являются количество приступов до начала терапии и ответ на первую терапию [10]. Выбирая оптимальную тактику лечения, следует учитывать риски, связанные с каждым новым приступом. Более радикальные методы лечения, в т.ч. консервативно-

го, должны быть предложены без задержки. РПТ у пациентов с высоким риском ФРЭ является оправданной стратегией. Лечение должно быть максимально индивидуализированным, эффективным и безопасным. ПЭП выбора должны иметь максимально благоприятный профиль безопасности (с учетом применения в режиме политерапии). До сих пор существует ряд проблем, не позволяющих однозначно решать важные вопросы выбора ПЭП для лечения ФРЭ. Сведения о механизмах действия большинства ПЭП ограничены. Отсутствуют данные доказательной медицины об эффективности большинства возможных комбинаций современных ПЭП. Неизвестны нейробиологические особенности патогенеза различных форм эпилепсии, которые позволяли бы выбрать единственно верную комбинацию ПЭП [16]. Несомненно, сегодня выбор ПЭП для РПТ должен основываться на репрезентативных данных, полученных практическим путем, однако вопрос об успехе или неудаче комбинированной терапии эпилепсии лежит за рамками эмпиризма [8].

## Литература:

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М. 2010; 720 с.
2. Мухин К.Ю. Идиопатические генерализованные эпилепсии. 2000.
3. Мухин К.Ю. Эпилептические энцефалопатии. 2011.
4. Bardai A., Blum M. van Noord C. et al. Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic medications. *Heart*. 2014; 1-6.
5. Ben-Menachem E., Biton V., Jatuzis D., Abou-Khalil B., Doty P., Rudd G.D. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007; 48: 1308-1317.
6. Berg A.T., Shinnar S., Levy S.R. et al. Early development of intractable epilepsy in children. A prospective study. *Neurology*. 2001; 56: 1445-1452.
7. Beydoun A., Kutluay E. Conversion to monotherapy: clinical trials in patients with refractory partial seizures. *Neurology*. 2003. 60: 13-25
8. Brodie M.J., Leach J.P. Success or failure with antiepileptic drug therapy: beyond empiricism? *Neurology*. 2003; 60: 162-163.
9. Brodie M.J., Yuen A.W.C. and the 105 Study Group. Lamotrigine substitution study: synergism with sodium valproate? *Epilepsy Res*. 1997; 26: 423-432.
10. Brodie M.J. Medical therapy of epilepsy: When to initiate treatment and when to combine? *J. Neurol*. 2005; 252: 125-130.
11. Deckers C.L.P., Czuczwar S.J., Hekster Y.A. et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia*. 2000; 41: 1364-1374.
12. Deckers C.L., Hekster Y.A., Keyser A. et al. Reappraisal of polytherapy in epilepsy: a critical review of drug load and adverse effects. *Epilepsia*. 1997; 38: 570-5.
13. Engel J., Coulter D.A. How to overcome drug resistance in epilepsy? *Epilepsy Res*. 2006. 69: 245-248
14. Ferrrendelli J.A. Relating pharmacology to clinical practice: the pharmacologic basis of rational polypharmacy. *Neurology*. 1995; 45: 12-16.
15. French J.A. Definition of refractory seizures. *Epilepsia*. 2007; 48: 3-7.
16. French J.A., Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia*. 2009; 50 (8): 63-68.
17. Hitiris N., Mohanraj R., Norrie J., Sills G.J., Brodie M.J. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007; 75: 192-196.
18. Johannessen S.I., Landmark C.J. Antiepileptic Drug Interactions – Principles and Clinical Implications. *Current Neuropharmacology*. 2010; 8: 254-267.
19. Kwan P., Arzimonoglou A., Berg A.T. et al. Definition of drug resistant epilepsy. Consensus proposal by the ad hoc Task force of the ILAE Comissijn on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51 (6): 1069-1077.
20. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; 341: 314-319.
21. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*. 2000; 9: 464-468.
22. MacDonald B.K., Johnson A.L., Goodridge D.M. et al. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol*. 2000; 48: 8.
23. Mohanraj R., Brodie M.J. Measuring the efficacy of antiepileptic drugs. *Seizure* 2003; 12: 413-443.
24. Neligan A et al. Treatment changes in a cohort of people with apparently drug-resistant epilepsy: an extended follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Aug; 83 (8): 810-3.
25. Noack-Rink M et al. Lacosamide as Add-On to Monotherapy in Patients with Partial-Onset Seizures: Interim Results of the Post-Marketing VITObA Study (VImPaT Added to One Baseline AED). American Academy of Neurology (AAN). Annual Meeting. 2012; P06.126.
26. Panayiotopoulos C.P. Rational polytherapy focal epilepsy. *International neurological journal*. 2007; 5 (15).
27. Panayotopoulos C.P. Principles of Therapy in Epilepsies. 2010.
28. Patsalos, P.N.; Perucca, E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2003; 2: 347-356.
29. Perucca E. Pharmacoresistance in epilepsy: how should it be defined? *CNS Drugs*. 1998; 10: 171-179.
30. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2006; 61: 246-255.
31. Sake J.K., Hebert D., Isojärvi J. et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs*. 2010; 24: 1055-68.
32. Schiller Y., Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*. 2008; 70 (1): 54-65.
33. Stephen L.J., Kwan P., Brodie M.J. Does the cause of localization-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*. 2001; 42: 357-362.
34. Stephen L.J., Kelly K., Parker P., Brodie M.J. Adjunctive lacosamide in clinical practice: sodium blockadewith a difference? *Epilepsy Behav*. 2011; 22 (3): 499-504.

35. Trevathan E., Gilliam F. Lost years. Delayed referral for surgically treatable epilepsy. *Neurology*. 2003; 61: 432-433.
36. Villanueva V., López F.J., Serratos J.M. et al. Control of seizures in different stages of partial epilepsy: LACO-EXP, a Spanish retrospective study of lacosamide. *Epilepsy & Behavior*. 2013; 29: 349-356.
37. Villanueva V., Serratos J.M., Guillamon E. et al. Long-term safety and efficacy of eslicarbazepine acetate in patients with focal seizures: Results of the 1-years ESLIBASE retrospective study. *Epilepsy research*. 2014; 108 (7). <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.05.005/>.

## References:

- Karlov V.A. Epilepsy in children and adults, men and women [*Эpilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin*]. Moscow. 2010; 720 s.
- Mukhin K.Yu. Idiopathic generalized epilepsy [*Idiopatische generalizovannye epilepsii*]. Moscow 2000.
- Mukhin K.Yu. Epileptic encephalopathy [*Epilepticheskie entsefalopatii*]. Moscow. 2011.
- Bardai A., Blum M. van Noord C. et al. Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic medications. *Heart*. 2014; 1-6.
- Ben-Menachem E., Biton V., Jatuzis D., Abou-Khalil B., Doty P., Rudd G.D. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007; 48: 1308-1317.
- Berg A.T., Shinnar S., Levy S.R. et al. Early development of intractable epilepsy in children. A prospective study. *Neurology*. 2001; 56: 1445-1452.
- Beydoun A., Kutluay E. Conversion to monotherapy: clinical trials in patients with refractory partial seizures. *Neurology*. 2003. 60: 13-25
- Brodie M.J., Leach J.P. Success or failure with antiepileptic drug therapy: beyond empiricism? *Neurology*. 2003; 60: 162-163.
- Brodie M.J., Yuen A.W.C. and the 105 Study Group. Lamotrigine substitution study: synergism with sodium valproate? *Epilepsy Res*. 1997; 26: 423-432.
- Brodie M.J. Medical therapy of epilepsy: When to initiate treatment and when to combine? *J. Neurol*. 2005; 252: 125-130.
- Deckers C.L.P., Czuczwar S.J., Hekster Y.A. et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia*. 2000; 41: 1364-1374.
- Deckers C.L., Hekster Y.A., Keyser A. et al. Reappraisal of polytherapy in epilepsy: a critical review of drug load and adverse effects. *Epilepsia*. 1997; 38: 570-5.
- Engel J., Coulter D.A. How to overcome drug resistance in epilepsy? *Epilepsy Res*. 2006. 69: 245-248
- Ferrendelli J.A. Relating pharmacology to clinical practice: the pharmacologic basis of rational polypharmacy. *Neurology*. 1995; 45: 12-16.
- French J.A. Definition of refractory seizures. *Epilepsia*. 2007; 48: 3-7.
- French J.A., Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia*. 2009; 50 (8): 63-68.
- Hitiris N., Mohanraj R., Norrie J., Sills G.J., Brodie M.J. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007; 75: 192-196.
- Johannessen S.I., Landmark C.J. Antiepileptic Drug Interactions – Principles and Clinical Implications. *Current Neuropharmacology*. 2010; 8: 254-267.
- Kwan P., Arzimonoglou A., Berg A.T. et al. Definition of drug resistant epilepsy. Consensus proposal by the ad hoc Task force of the ILAE Comissijn on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51 (6): 1069-1077.
- Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; 341: 314-319.
- Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*. 2000; 9: 464-468.
- MacDonald B.K., Johnson A.L., Goodridge D.M. et al. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol*. 2000; 48: 8.
- Mohanraj R., Brodie M.J. Measuring the efficacy of antiepileptic drugs. *Seizure*. 2003; 12: 413-443.
- Neligan A et al. Treatment changes in a cohort of people with apparently drug-resistant epilepsy: an extended follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Aug; 83 (8): 810-3.
- Noack-Rink M et al. Lacosamide as Add-On to Monotherapy in Patients with Partial-Onset Seizures: Interim Results of the Post-Marketing VITObA Study (VImPaT Added to One Baseline AED). *American Academy of Neurology (AAN). Annual Meeting*. 2012; P06.126.
- Panayiotopoulos C.P. Rational polytherapy focal epilepsy. *International neurological journal*. 2007; 5 (15).
- Panayotopoulos C.P. Principles of Therapy in Epilepsies. 2010.
- Patsalos P.N.; Perucca, E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2003; 2: 347-356.
- Perucca E. Pharmacoresistance in epilepsy: how should it be defined? *CNS Drugs*. 1998; 10: 171-179.
- Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2006; 61: 246-255.
- Sake J.K., Hebert D., Isojärvi J. et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs*. 2010; 24: 1055-68.
- Schiller Y., Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*. 2008; 70 (1): 54-65.
- Stephen L.J., Kwan P., Brodie M.J. Does the cause of localization-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*. 2001; 42: 357-362.
- Stephen L.J., Kelly K., Parker P., Brodie M.J. Adjunctive lacosamide in clinical practice: sodium blockadewith a difference? *Epilepsy Behav*. 2011; 22 (3): 499-504.
- Trevathan E., Gilliam F. Lost years. Delayed referral for surgically treatable epilepsy. *Neurology*. 2003; 61: 432-433.
- Villanueva V., López F.J., Serratos J.M. et al. Control of seizures in different stages of partial epilepsy: LACO-EXP, a Spanish retrospective study of lacosamide. *Epilepsy & Behavior*. 2013; 29: 349-356.
- Villanueva V., Serratos J.M., Guillamon E. et al. Long-term safety and efficacy of eslicarbazepine acetate in patients with focal seizures: Results of the 1-years ESLIBASE retrospective study. *Epilepsy research*. 2014; 108 (7). <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.05.005/>.

## RATIONAL APPROACH TO A COMBINATION THERAPY OF FOCAL EPILEPSY

Rudakova I.G.

*The State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Area "Moscow's regional research clinical institute n.a. M.F. Vladimirskiy"*

**Abstract:** the article presents a discussion of the problem of rational polytherapy (RPT). RPT has become one of the main strategies of modern epilepsy treatment. Early using of the RPT is a tactic of choice for patients with high risk for pharmacoresistant epilepsy (EDF) and for patients with risk of problems that can occur while switching to alternative monotherapy. For early RPT a seizure control can be achieved more quick. That reduces the risks associated with seizures for patients with severe epilepsy. AEDs choice for the RPT should be based on the prevention of the pharmacodynamic and pharmacokinetic side effects. But efficacy data of AEDs in clinical practice should be taking into account.

**Key words:** epilepsy, drug resistant, rational polytherapy, early polytherapy.