

Липатова Л.В., Капустина Т.В.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Обоснование тактики моно- или политерапии противоэпилептическими препаратами у больных эпилепсией

В статье рассматриваются положения, позволяющие обосновать лечебную тактику у больных эпилепсией после неудачи монотерапии первым противоэпилептическим препаратом (ПЭП). При выборе альтернативной монотерапии или ранней политерапии ПЭП следует рассматривать целый ряд критериев: механизм действия, фармакокинетические и фармакодинамические свойства, эффективность и профиль безопасности ПЭП, особенности заболевания, индивидуальные характеристики больного и социальные факторы. Выбор правильной тактики лечения ПЭП на ранних стадиях заболевания важен для больного, так как недостаточный контроль припадков может приводить к необратимым психосоциальным последствиям и снижению шанса избавиться от инвалидирующих припадков в дальнейшем.

Ключевые слова: эпилепсия; противоэпилептические препараты; монотерапия; политерапия; критерии выбора; эффективность; безопасность; переносимость.

Контакты: Людмила Валентиновна Липатова; epilepsy-net@ya.ru

Для ссылки: Липатова ЛВ, Капустина ТВ. Обоснование тактики моно- или политерапии противоэпилептическими препаратами у больных эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(спецвыпуск 1):84–88.

Rationale for mono- versus polytherapy with antiepileptic drugs for patients with epilepsy

Lipatova L.V., Kapustina T.V.

*V.M. Bekhterev Saint Petersburg Psychoneurology Research Institute, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019*

The article considers the arguments that can provide a rationale for treatment policy in patients with epilepsy after failure of monotherapy with a first antiepileptic drug (AED). When choosing alternative monotherapy or early polytherapy with AEDs, one should consider a diversity of criteria: the mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, efficacy, and safety profile of AEDs, disease features, individual patient characteristics, and social factors. The choice of the right AED treatment policy in the early stages of the disease is important for patients because the inadequate control of seizures can result in irreversible psychosocial consequences and reduce the chance to eliminate future disabling seizures.

Keywords: epilepsy; antiepileptic drugs; monotherapy; polytherapy; choice criteria; efficiency; safety; tolerability.

Contact: Lyudmila Valentinovna Lipatova; epilepsy-net@ya.ru

For reference: Lipatova LV, Kapustina TV. Rationale for mono- versus polytherapy with antiepileptic drugs for patients with epilepsy. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2017; (Special Issue 1):84–88.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-84-88>

Целью лечения эпилепсии является полное прекращение припадков без нервно-психических и соматических побочных эффектов и обеспечение педагогической, профессиональной и социальной адаптации пациентов [1].

С 80-х годов XX в. «золотым стандартом» лечения больных эпилепсией (БЭ) остается монотерапия противоэпилептическими препаратами (ПЭП), позволявшая достичь контроля припадков у 60% пациентов [2]. Преимуществами такой тактики являются меньший риск развития нежелательных явлений (НЯ), токсичности и тератогенности у фертильных женщин [3, 4], отсутствие фармакокинетических и фармакодинамических лекарственных взаимодействий, связанных с лечением ПЭП. Монотерапия, по сравнению с политерапией, позволяет избежать использования сложных режимов дозирования, добиться

более высокой комплаентности пациентов, снизить стоимость лечения [5].

Правильно установленный диагноз эпилепсии, уточнение ее формы и подобранный в соответствии с этим ПЭП определяют успешность терапии. При этом изначально невозможно точно предугадать, на какой ПЭП больной эпилепсией даст лучший терапевтический ответ [6]. В настоящее время в России зарегистрировано 18 ПЭП: карбамазепин, эсикарбазепин, габапентин, лакозамид, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, перампанел, прегабалин, ретигабин, руфинамид, тиагабин, топирамат, вальпроат, экслиеф, фенитоин, фенобарбитал, зонисамид. При локально обусловленной эпилепсии с парциальными припадками — наиболее часто встречающейся форме у взрослых БЭ (до 80%) — 8 из этих ПЭП разрешены к приме-

нению в качестве инициальной монотерапии, согласно рекомендациям Международной противоэпилептической лиги (ILAE) [7]. Несмотря на такой большой выбор ПЭП в качестве монотерапии и бесспорное преимущество применения одного препарата перед комбинированным лечением, в современной эпилептологии появились понятия «альтернативная дуотерапия» и «ранняя политерапия». Они подразумевают возможность назначения рациональной комбинации двух ПЭП сразу после первой неудачной монотерапии с целью достижения лучшего контроля припадков [4].

Если нет эффекта от первого ПЭП, целесообразно назначение другого рекомендованного в качестве монотерапии препарата с иным механизмом действия [8, 9]. Шанс достижения полного контроля припадков при альтернативной монотерапии составляет всего 16%, в сравнении с 47% БЭ, которые достигли контроля припадков при лечении первым ПЭП. Вероятность достичь свободы от приступов с помощью фармакотерапии после неудачи использования двух правильно подобранных ПЭП вследствие недостаточной эффективности (или плохой переносимости) низка [8].

Применяя один ПЭП, важно убедиться, что достигнута максимальная переносимая доза этого препарата. В клинических исследованиях, проводимых D. Schmidt и соавт. [10], не доказана значимость наличия концентрации ПЭП в терапевтическом диапазоне. Было установлено, что индивидуальная переносимость ПЭП может быть хорошей даже при значительном превышении содержания ПЭП относительно так называемого терапевтического диапазона. Полный контроль припадков может быть достигнут при высокой плазменной концентрации ПЭП, особенно у пациентов с парциальными припадками [11]. При этом важным критерием является переносимость ПЭП, заключающаяся в отсутствии нежелательных и непереносимых побочных эффектов. Если возникает идиосинкразия на первый ПЭП, целесообразна альтернативная монотерапия [12]. При возникновении кожной сыпи при использовании первого ПЭП риск повторного развития сыпи при использовании альтернативной монотерапии достаточно высок [13]. В исследованиях А.Н. Guberman и соавт. [14], J. Messenheimer и соавт. [15] на примере ламотриджина было показано, что риск отмены ПЭП вследствие развития кожной сыпи был выше при использовании его в монотерапии, чем в режиме добавочной терапии. Согласно данным В. Bourgeois и соавт. [8, 16], снижение темпов наращивания инициальных доз ламотриджина, с соблюдением последующего режима титрования, привело к сокращению в 10 раз числа токсических побочных реакций. Этот эффект достигается благодаря адаптации организма к ксенобиотикам за счет механизма «обученной толерантности» (learned tolerance).

Число и выраженность НЯ при приеме ПЭП увеличиваются с возрастом вследствие физиологических изменений фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. В исследовании R.E. Ramsay и соавт. [17] было показано, что средняя концентрация ПЭП в плазме у пожилых (старше 65 лет) была в 1,5–2 раза ниже, чем в группах сравнения, включающих пациентов более молодого возраста. Режим монотерапии ПЭП предпочтителен для БЭ пожилого возраста, имеющих коморбидную патологию (гепатит, цирроз, почечная недостаточность, деменция, депрессия и т. д.) и комедикацию кумаринами, антидепрессантами, нейролептиками, седативными препаратами, анксио-

литиками, ПЭП, используемыми для лечения болевых синдромов, и др. [18–22]. У этой возрастной категории БЭ повышена вероятность развития последствий эпилептических припадков: падений и травматизации, переломов, развития кровотечений у лиц, принимающих оральные антикоагулянты, и т. д.

Ряд авторов считают предпочтительным использование монотерапии ПЭП ввиду меньшего риска возникновения когнитивного ухудшения у БЭ вследствие негативных психотропных эффектов применяемых ПЭП [23]. У БЭ часто наблюдается когнитивная дисфункция при лечении ПЭП, поэтому очень важно при выборе препарата найти баланс между максимальным терапевтическим эффектом в отношении контроля припадков и риском развития НЯ со стороны ЦНС. В исследовании S.I. Helal и соавт. [24] проводилась оценка нейрокогнитивных и поведенческих реакций с помощью теста Revised Behavior Problem Checklist (RBPC) в двух группах БЭ, получавших моно- и политерапию ПЭП. В группе БЭ, получавших несколько ПЭП, отмечалась более высокая частота депрессии, замедления психомоторных реакций, рассеянности и неусидчивости, чем у тех, кто получал терапию одним ПЭП. Благоприятным нейрокогнитивным профилем обладают такие ПЭП, как леветирацетам, ламотриджин, габапентин, вальпроаты, вследствие чего эти препараты могут быть рекомендованы для лечения припадков, ассоциированных с деменцией [24].

Если достигнуто улучшение, но не полный контроль припадков, то следует рассмотреть возможность назначения второго ПЭП, так как причиной фармакорезистентного течения эпилепсии могут быть необратимые структурно-морфологические изменения головного мозга, такие как фокальная корковая дисплазия, гиппокампальный склероз и т. д., и назначение второго ПЭП может дать дополнительный терапевтический эффект [25].

Основной аргумент против политерапии — невозможность оценить эффективность и/или переносимость отдельного агента, опасение развития НЯ вследствие фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий, отрицательное воздействие на сопутствующее заболевание/состояние (депрессию, мигрень, беременность и др.), однако эти взаимодействия могут возникать и в фазе замещения при альтернативной монотерапии. Только 12% БЭ, получавших политерапию, отменили ее вследствие НЯ, в то время как среди тех, кто получал альтернативную монотерапию вторым ПЭП, этот показатель составил 26%. В 90% комбинаций использовались новейшие ПЭП, которые, в целом, имеют лучший профиль безопасности и переносимости, чем ПЭП старого ряда [26, 27]. Согласно данным нескольких сравнительных исследований, оценивающих старые и новейшие ПЭП, значительное число пациентов могут быть с успехом переведены с поли- на монотерапию без ухудшения контроля припадков, а иногда и с улучшением их контролируемости [28]. Вероятно, это можно объяснить тем, что использование одного ПЭП предполагает механистическое воздействие на несколько мишеней, так как многие ПЭП имеют множественный (возможно, неизученный) механизм действия [28]. Большинство современных ПЭП являются субстратами для транспортных белков класса Р-гликопротеинов (multi-drug-transporters — MDT), кодируемых геном MDR-1, которые осуществляют контроль за проникновением различных веществ через гематоэнцефалический

барьер и участвуют в выведении ПЭП из «клеток-мишеней» [20, 29]. Первым ПЭП, который не представляет собой субстрат для MDT, стал леветирацетам [30].

Поскольку терапевтический ответ на первый адекватно подобранный ПЭП является одним из важнейших факторов прогноза эпилепсии и тактики дальнейшего лечения, следовательно, прежде чем менять схему терапии, важно убедиться, что стартовая монотерапия исчерпала свои возможности. Перед сменой неэффективной монотерапии следует исключить наличие псевдоприпадков и псевдорезистентности, уточнить тип припадков и эпилепсии, правильность выбранного ПЭП, дозы ПЭП, исключить психогенные факторы, низкую комплаентность или ведение неправильного образа жизни, таких как употребление алкоголя и наркотиков [25]. Врач должен быть уверен, что достигнута максимальная переносимая доза этого препарата. В исследованиях D. Schmidt и соавт. [10, 11] было показано, что в некоторых случаях, даже при значительном превышении «терапевтического диапазона» концентрации ПЭП, может сохраняться хорошая переносимость, при этом у БЭ достигается полный контроль припадков при высокой плазменной концентрации ПЭП.

Экспертами ILAE определены понятия «терапевтической дозы» и «рекомендуемой дозы». Рекомендуемая доза квалифицирована как «диапазон концентраций лекарственных веществ, ниже которого маловероятен лечебный эффект, а превышение которого приводит к токсическим проявлениям» [31]. Отмечено, что терапевтические концентрации ПЭП могут варьировать у одного и того же пациента в связи с изменениями чувствительности рецепторов, фармакодинамическими взаимодействиями с сопутствующими препаратами, изменениями связывания с белками плазмы вследствие заболевания или замены взаимодействующих препаратов. В отличие от рекомендуемой дозы, определяемой в пределах усредненных популяционных показателей, терапевтическая доза — это интервал концентрации лекарственных веществ, при котором наблюдается наиболее выраженный клинический эффект у данного конкретного больного. Терапевтическая доза позволяет максимально индивидуализировать лечение [32].

Рациональная политерапия — соблюдение определенных правил назначения второго (максимум третьего) ПЭП [1]. При подборе рациональной политерапии необходимо учитывать баланс между возможной эффективностью комбинации и НЯ. Основные критерии выбора ПЭП, которые следует учитывать при тактике политерапии: 1) соответствие ПЭП типу приступа; 2) спектр и выраженность противосеизмической эффективности; 3) безопасность и переносимость ПЭП, низкий риск развития НЯ, особенно серьезных, угрожающих жизни; 4) фармакокинетические, фармакодинамические свойства ПЭП и оценка лекарственного взаимодействия; 5) механизм действия; 6) скорость титрования; 7) необходимость лабораторного контроля; 8) режим дозирования и частота назначений; 9) стоимость ПЭП [33].

Все лекарственные взаимодействия сводятся к видоизменению действия лекарственного препарата, меняя выраженность и характер основного эффекта, его продолжительность, а также усиливая или ослабляя побочные и токсические влияния. Появившиеся в последние десятилетия ПЭП отличаются тем, что они в предмаркетинговых исследованиях добавлялись к ПЭП вначале как средства вспомо-

гательной терапии и лицензировались в дальнейшем как препараты дополнительного применения. Поэтому такие препараты априори имеют меньше лекарственных взаимодействий. Взаимодействие ПЭП может быть аддитивным, антагонистическим и синергетическим. ПЭП с одинаковым механизмом действия могут оказывать суммирующее (аддитивное) действие, в то время как ПЭП с различным механизмом могут оказывать синергетическое действие [34].

При использовании препаратов с одинаковым механизмом действия вероятность достижения дополнительно терапевтического эффекта мала, в то время как вероятность получения аддитивных НЯ высока [2]. Кроме того, было экспериментально доказано, что низкие дозы двух ПЭП переносятся лучше, чем высокие дозы ПЭП, используемого в монотерапии, — при этом возможно достижение супрааддитивного терапевтического эффекта и инфрааддитивного эффекта в отношении вероятности НЯ [7]. Согласно современным представлениям, предпочтительна комбинация ПЭП с потенциально комплементарными механизмами действия, так как при этом возможно достижение синергетического (супрааддитивного) эффекта. Желательно использовать ПЭП с широким спектром механизмов действия — вальпроаты, ламотриджин, топирамат, леветирацетам и зонисамид, особенно у пациентов, имеющих более одного типа припадков [4, 2, 9, 34].

Большинство комбинаций, основанных на правильном сочетании механизмов действия ПЭП, хорошо работают. Становятся свободными от приступов при сочетании блокаторов Na^+ -каналов с ПЭП с множественным механизмом действия 36% БЭ, против 7% ($p < 0,05$) БЭ с сочетанием других комбинаций [2, 12, 35, 36].

В случае когда пациент получает энзим-индуцирующие ПЭП (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал), желательно использовать препараты с низким риском фармакокинетического взаимодействия (топирамат, леветирацетам, зонисамид, прегабалин) [31]. Блокаторы натриевых (Na^+) каналов в сочетании с ГАМК-ергическими препаратами или ПЭП с множественным механизмом действия, в целом, более эффективны, чем сочетание только блокаторов Na^+ -каналов. Одной из наиболее эффективных комбинаций является сочетание вальпроатов и ламотриджина — вальпроат вызывает увеличение тормозного медиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), а ламотриджин тормозит выделение возбуждающего нейротрансмиттера глутамата и блокирует Na^+ -каналы. Эта комбинация часто позволяет избежать побочных эффектов, выявляемых у каждого из этих препаратов при использовании их в виде монотерапии в больших дозах. Также часто рекомендуемыми комбинациями являются вальпроат с карбамазепином (окскарбазепином) и леветирацетамом. Из всех комбинаций самый высокий коэффициент встречаемости в комбинированной терапии у леветирацетама [37]. Согласно опросу 733 врачей в 96 странах мира, леветирацетам является наиболее назначаемым ПЭП при фокальной эпилепсии препаратом как первой, так и второй линии, особенно в комбинации с вальпроевой кислотой [38].

Основной аргумент против политерапии — невозможность оценить эффективность и/или переносимость отдельного агента, опасение развития НЯ вследствие фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий, отрицательное воздействие на сопутствующее заболевание/состояние (депрессию, мигрень, беременность и др.).

При этом есть достаточно много работ, в которых показывается, что политерапия — это не всегда плохо. Только 12% БЭ, получавших политерапию, отмечали НЯ, в то время как из получавших альтернативную монотерапию вторым ПЭП — 26% [9, 33]. В исследовании М.Р. Canevini и соавт. [39] были изучены взаимоотношения между выраженностью НЯ ПЭП, количеством назначаемых ПЭП и лекарственной нагрузкой ПЭП у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Установлено отсутствие значимых различий по выраженности побочных эффектов при использовании режимов моно- и политерапии, количества используемых ПЭП (лекарственной нагрузки). Авторами, с помощью линейного мультивариантного регрессионного анализа, было показано, что число НЯ значимо связано с женским полом ($p=0,02$) и высоким уровнем депрессии (BDI scores; $p<0,0001$). Не было выявлено значительного влияния возраста, типа эпилептического синдрома, частоты припадков, применения режимов моно- или политерапии, доз применяемых ПЭП на выраженность НЯ [38]. Аналогичные результаты были получены в исследовании В. Gomez-Arias и соавт. [40]: статистически значимой разницы значений НЯ, тревоги и депрессии при использовании моно- и политерапии не получено. Авторы отмечают, что в качестве добавочной терапии использовались ПЭП последнего поколения, которые, как известно, отличает лучший профиль безопасности.

Для профилактики НЯ при политерапии ПЭП следует: 1) избегать неблагоприятных фармакокинетических взаимодействий лекарственных средств, регулируя их дозы по мере необходимости; 2) не использовать нерациональные комбинации механизмов действия ПЭП, например при сочетании ПЭП — натриевых блокаторов; 3) избегать комбинации ПЭП с одинаковым профилем побочных эффектов; 4) воздерживаться от назначения высоких доз и снижать до-

зы ПЭП, если это возможно; 5) медленно наращивать дозы ряда ПЭП (в частности, топирамата, ламотриджина), что позволяет значительно снизить риск возникновения НЯ [41, 42]. Рекомендуется избегать назначения препаратов с перекрывающимися профилями токсичности [32].

В отличие от локально обусловленных форм эпилепсии, при идиопатических генерализованных эпилепсиях, в случае неудачи первой монотерапии, принято назначение альтернативной монотерапии [43]. Использование, в зависимости от формы эпилепсии, вальпроата, левитирацитама, топирамата, ламотриджина в режиме монотерапии позволяет достичь ремиссии у 90% больных. В случае фармакорезистентного течения заболевания возможна их комбинация друг с другом.

Таким образом, ранняя политерапия после первой неудачной монотерапии может обоснованно применяться у взрослых больных с локально обусловленными формами эпилепсии при определенных клинико-диагностических критериях и положительном ответе на первый правильно назначенный ПЭП. Основным критерием для решения вопроса, заменить или добавить ПЭП после неудачи первой монотерапии, является эффективность и переносимость первого ПЭП. При выборе оптимальной для конкретного пациента тактики лечения ПЭП следует рассматривать целый ряд критериев: механизм действия, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, эффективность и переносимость самого ПЭП, форму эпилепсии, тип и частоту припадков, наличие сопутствующих заболеваний и терапии, пол, возраст, социальные факторы, включающие стоимость и доступность ПЭП. Врач должен четко осознавать, что отсрочивание использования ранней рациональной политерапии может приводить к необратимым психосоциальным последствиям и снижению шанса избавиться от инвалидизирующих припадков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зенков ЛР. Эпилепсия: диагноз и лечение: Руководство для врачей. Москва: Медицинское информационное агентство; 2012. 176 с. [Zenkov LR. *Epilepsiya: diagnostika i lechenie: Rukovodstvo dlya vrachei* [Epilepsy: Diagnosis and Treatment: A Guide for Physicians]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2012. 176 p.]
2. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, et al. Mono therapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia*. 2001 Nov;42(11):1387-94. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.30800.x
3. Власов ПН, Шахабасова ЗС, Филатова НВ. Эпилепсия, впервые выявленная у пожилых пациентов: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия. *Фарматека*. 2010;(7):40-7 [Vlasov PN, Shakhbasova ZS, Filatova NV. Epilepsy, first detected in elderly patients: diagnosis, differential diagnosis, therapy. *Farmateka*. 2010;(7):40-7 (In Russ.)].
4. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh zhen-shchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachei* [Epilepsy in children and adults, men and women: A guide for physicians]. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p.]
5. Baulac M. Rational conversion from antiepileptic polytherapy to monotherapy. *Epileptic Disorders*. 2003;5(3):125-32.
6. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurology*. 2011;10:446-56. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70047-3
7. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al; for the ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63. doi: 10.1111/epi.12074
8. Bourgeois B. Reducing overtreatment. *Epilepsy Res*. 2002 Nov;52(1):53-60.
9. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails substitution or add-on. *Seizure*. 2000;9:464-8. doi: 10.1053/seiz.2000.0442
10. Schmidt D, Haenel F. Therapeutic plasma levels of phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine: individual variation in relation to seizure frequency and type. *Neurology*. 1984;34(9):1252. doi: 10.1212/WNL.34.9.1252
11. Schmidt D, Richter K. Alternative single anticonvulsant drug therapy for refractory epilepsy. *Ann Neurol*. 1986 Jan;19(1):85-7. doi: 10.1002/ana.410190118
12. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy. When and what to use. *Drugs*. 2006;66(14):1817-29. doi: 10.2165/00003495-200666140-00004
13. Hirsch LJ, Arif H, Nahm EA, et al. Cross-sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use. *Neurology*. 2008;71:1527-34. doi: 10.1212/01.wnl.0000334295.50403.4c
14. Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia*. 1999;40:985-91. doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00807.x
15. Messenheimer J, Mullens EL, Giorgi L, Young F. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Safety*. 1998;18:281-96. doi: 10.2165/00002018-199818040-00004
16. Bourgeois BFD, Dodson WE. Antiepileptic and neurotoxic interaction between antiepileptic drugs. In: Pitlick WH, editor. Antiepileptic

- drug interactions. New York: Demos Publications; 1989. P. 209-19.
17. Ramsay RE, Rowan AJ, Slater JD, et al. Effect of age on epilepsy and its treatment: results from the VA Cooperative Study. *Epilepsia*. 1994;35(Suppl 8): 1-173.
 18. Ben-Menachem E. Medical management of refractory epilepsy: practical treatment with novel antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2014;55 (Suppl 1):3-8. doi: 10.1111/epi.12494
 19. Липатова ЛВ. Нерешенные вопросы инициальной терапии парциальной эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;6(4):55-61 [Lipatova LV. Unresolved issues of initial therapy of partial epilepsy. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2014;6(4):55-61 (In Russ.)].
 20. Липатова ЛВ. Принципы лечения эпилепсии у пожилых пациентов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(4-2):52-8 [Lipatova LV. Principles of treatment of epilepsy in elderly patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* = *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(4-2):52-8 (In Russ.)].
 21. Одинак ММ, Прокудин МЮ, Скиба ЯБ. Фармакорезистентность при фокальных эпилепсиях у взрослых. В кн.: Гусев ЕИ, Гехт АБ, редакторы. Эпилепсия: фундаментальные, клинические и социальные аспекты. Москва: АПКППРО; 2013. С. 691-701 [Odinak MM, Prokudin MYu, Skiba YaB. Farmakorezistentnost' pri fokal'nykh epilepsiyakh u vzroslykh. In: Gusev EI, Gekht AB, editors. *Epilepsiya: fundamental'nye, klinicheskie i sotsial'nye aspekty* [Epilepsy: the fundamental, clinical and social aspects]. Moscow: APKIP-PRO; 2013. P. 691-701].
 22. Одинак ММ. Эпилепсия: этиопатогенез, клиника, дифференциальная диагностика, медикаментозное лечение. Санкт-Петербург: Политехника; 1997. 233 с. [Odinak MM. *Epilepsiya: etiopatogenez, klinika, differentsial'naya diagnostika, medikamentoznoe lechenie* [Epilepsy: etiopathogenesis, clinic, differential diagnosis, drug treatment]. St. Petersburg: Politekhnik; 1997. 233 p.].
 23. Gillham R, Baker G, Thompson P. Standardization of a self-report questionnaire for use in evaluating cognitive, effective and behavioral side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 1996;24:47-55. doi: 10.1016/0920-1211(95)00102-6
 24. Helal SI, Megahed HS, Salem SM, Youness ER. Monotherapy versus polytherapy in epileptic adolescents. *Maced J Med Sci*. 2013 June 15;6(2):174-7. doi: 10.3889/MJMS.1857-5773.2013.0298
 25. Perucca E. Pharmacoresistance in epilepsy. How should it be defined? *CNS Drugs*. 1998;10:171-9. doi: 10.2165/00023210-199810030-00002
 26. Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther*. 2001;90:21-34. doi: 10.1016/S0163-7258(01)00122-X
 27. Panayiotopoulos CP, editor. Atlas of Epilepsies. London: Springer-Verlag; 2010.
 28. Kanner AM, Balabanov AJ. Pharmacotherapy of mood disorders in epilepsy: The role of newer psychotropic drugs. *Curr Treat Options Neurol*. 2005;7:281-90. doi: 10.1007/s11940-005-0038-7
 29. Lazarowski A, Czornyj L, Lubienicki F, et al. ABC transporters during epilepsy and mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2007 Sept;48(5):140-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01302.x
 30. Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, et al. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain*. 2002 Jan ;125 (Pt1):22-31. doi: 10.1093/brain/awf002
 31. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs-best practice guideline for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008 Jul;49(7):1239-76. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x
 32. Perucca E. Pharmacological principles as a basis for polytherapy. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1995;162:31-4. doi: 10.1111/j.1600-0404.1995.tb00497.x
 33. Panayiotopoulos CP. Clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. London: Springer; 2010. 578 p.
 34. Schmidt D, Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia*. 2005;46:858-77. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.54904.x
 35. Tatum IV WO. Antiepileptic drugs adverse effects and drug-drug interactions, continuum lifelong learning. *Continuum (Minneapolis)*. 2010 Jun;16(3 Epilepsy):136-58. doi: 10.1212/01.CON.0000368236.41986.24.
 36. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(3):246-55. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02529.x
 37. Ibrahim GM, Rutka JT, Snead III OC. Network analysis reveals patterns of antiepileptic drug use in children with medically intractable epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28:22-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.03.030
 38. Wilmshurst JM, Burman R, Gaillard WD, Cross JH. Treatment of infants with epilepsy: Common practices around the world. *Epilepsia*. 2015;56(7):1033-46. doi: 10.1111/epi.13003
 39. Canevini MP, de Sarro G, Galimberti CA, et al; and on behalf of the SOPHIE Study Group (2010). Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of co-prescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010; 51(5):797-804. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02520.x
 40. Gomez-Arias B, Crail-Melendez D, Lopez-Zapata R, Martinez-Juarez IE. Severity of anxiety and depression are related to a higher perception of adverse effects of antiepileptic drugs. *Seizure*. 2012 Oct;21(8):588-94. doi: 10.1016/j.seizure.2012.06.003
 41. French J, Arrigo C. Rapid onset of action of levetiracetam in refractory epilepsy patients. *Epilepsia*. 2005 Feb;46(2):324-6. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.31504.x
 42. Mula M, Trimble MR. Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects: potential mechanisms and contributing factors. *CNS Drugs*. 2009;23(2):121-37. doi: 10.2165/00023210-200923020-00003

Поступила 28.04.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.