

Власов П.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>акушерское физиологическое отделение ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия  
<sup>1</sup>127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; <sup>2</sup>101000, Москва, ул. Покровка, 22а

## Клинические результаты и перспективы применения противозипилептических препаратов с контролируемым высвобождением активного вещества: новая форма леветирацетама с однократным приемом в сутки

Многие противозипилептические препараты (ПЭП) имеют короткий период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) с широкой флюктуацией от пика до минимума их концентрации в крови. В соответствии с этим фармакокинетическим профилем возможно появление как нежелательных явлений (НЯ), обусловленных подъемом концентрации препарата в крови, так и зипилептических припадков в результате ее падения, что в итоге снижает приверженность пациентов терапии.

Фармакологические технологии, обеспечивающие замедленное высвобождение активного вещества, позволяют сделать концентрацию препарата более стабильной, а следовательно, уменьшить частоту и выраженность НЯ, повысить эффективность терапии, комплаентность и удержание пациента на ПЭП. Появление в практике невролога новой формы леветирацетама с замедленным высвобождением активного вещества существенно расширяет возможности терапии эпилепсии.

**Ключевые слова:** эпилепсия; противозипилептические препараты; фармакокинетика; эффективность; переносимость; нежелательные явления; приверженность терапии; леветирацетам.

**Контакты:** Павел Николаевич Власов; [vpn\\_neuro@mail.ru](mailto:vpn_neuro@mail.ru)

**Для ссылки:** Власов П.Н. Клинические результаты и перспективы применения противозипилептических препаратов с контролируемым высвобождением активного вещества: новая форма леветирацетама с однократным приемом в сутки. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):98–104.

### *Clinical results of and prospects for the use of controlled-release antiepileptic drugs: a new once-daily levetiracetam formulation*

*Vlasov P.N.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Department of Nervous System Diseases, Faculty of General Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Department of Obstetric Physiology, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

<sup>1</sup>20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; <sup>2</sup>22a, Pokrovka St., Moscow 101000

Many antiepileptic drugs (AEDs) have a short half-life ( $T_{1/2}$ ) with a wide fluctuation from peak to trough blood concentrations. According to this pharmacokinetic profile, there may be both adverse events (AEs) due to the increase in a blood drug concentrations and seizures as a result of its fall, which ultimately lowers patient adherence to therapy.

Pharmaceutical technologies ensuring a delayed release of the active ingredient can make the concentration of a drug more stable and therefore reduce the frequency and severity of AEs, enhance the efficiency of therapy, compliance, and retention of the patient on AEDs. The emergence of a new sustained-release levetiracetam formulation in neurologists' practice greatly enhances the possibilities of epilepsy therapy.

**Keywords:** epilepsy; antiepileptic drugs; pharmacokinetics; efficacy; tolerability; adverse events; therapy adherence; levetiracetam.

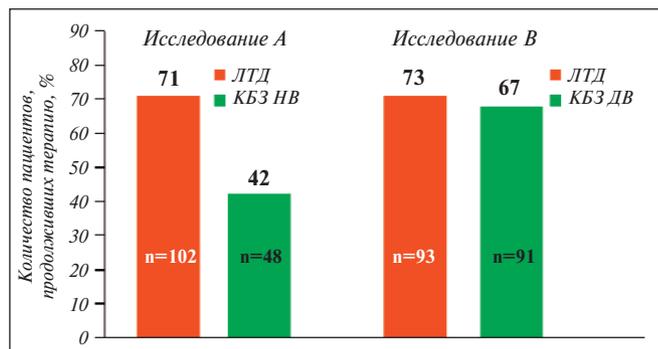
**Contact:** Pavel Nikolaevich Vlasov; [vpn\\_neuro@mail.ru](mailto:vpn_neuro@mail.ru)

**For reference:** Vlasov PV. Clinical results of and prospects for the use of controlled-release antiepileptic drugs: a new once-daily levetiracetam formulation. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(3):98–104.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-98-104>

Внедрение в клиническую практику современных противозипилептических препаратов (ПЭП) существенно расширяет возможности и повышает эффективность лекарственной терапии эпилепсии благодаря их особой, порой уникальной фармакокинетике и фармакодинамике. Большинство ПЭП последнего поколения синтезированы целенаправленно, часто обладают заранее прогнозируемыми свойствами. Вместе с тем дополнительные возможности

фармакотерпии эпилепсии появляются при применении новых форм препаратов, уже длительно существующих на фармацевтическом рынке. Рядом положительных свойств обладают формы ПЭП с контролируемым высвобождением активного вещества, которые получили широкое распространение в последние 20–25 лет, и врачи, и пациенты считают их более предпочтительными для длительной терапии [1, 2–6]. Наличие разнообразных лекарственных форм



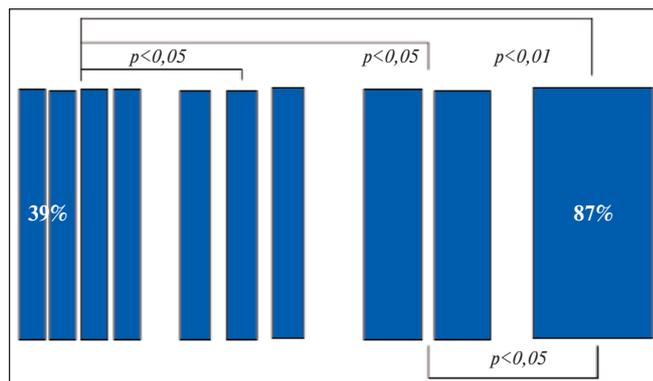
**Рис. 1.** Удержание на препарате в двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях со сходным дизайном у пациентов старше 65 лет с впервые выявленной эпилепсией. Длительность наблюдения в исследовании А [8] – 24 нед, в исследовании В [7] – 40 нед

ПЭП в арсенале врача: внутривенных; пероральных в виде сиропа; с немедленным высвобождением действующего вещества – НВ (immediate-release products) и длительным (замедленным) высвобождением – ДВ (extended-release technologies) существенно расширяет возможности их использования с учетом индивидуальных особенностей пациента, в том числе в обособленных (дети, пожилые лица, женщины детородного возраста) группах.

На что должны ориентироваться практические врачи при подборе терапии? Кратко эту задачу можно сформулировать так: максимальный эффект при минимальных побочных проявлениях. Первичный выбор ПЭП эпилептологом (неврологом) основывается на доказанной эффективности препарата при конкретных типах припадков/эпилептических синдромов, знании нежелательных явлений (НЯ), сопутствующих соматических и неврологических заболеваний и собственном опыте использования препарата. При длительном применении ПЭП, кроме показателей эффективности/переносимости, возрастает роль комплаентности (приверженности) терапии, что зачастую напрямую зависит от кратности приема препарата [1].

Какими свойствами должен обладать «идеальный» ПЭП? Он должен решать указанную выше основную задачу, т. е. обеспечивать максимальный контроль над припадками при минимуме (отсутствии) НЯ, а также обладать такими характеристиками, как широкий спектр активности в отношении различных типов приступов, антиэпилептогенное действие, однократный прием, отсутствие лекарственного взаимодействия и тератогенности, минимальная стоимость.

Реальный же ПЭП эффективен либо при фокальной, либо при генерализованной эпилепсии. Широкий спектр действия имеют вальпроаты (вальпроевая кислота – ВК), барбитураты (фенобарбитал – ФБ), топирамат (ТПМ) и левитирацетам (ЛЕВ). Ошибочное (не соответствующее форме эпилепсии и типу эпилептических припадков) назначение ПЭП может спровоцировать утяжеление течения заболевания, кроме того, существует так называемая фармакодинамическая аггравация – непредсказуемая ситуация, при которой правильно выбранный ПЭП вызывает усугубление учащение/удлинение изменения характера припадков. Обычно ПЭП имеет один либо множественный механизм действия, определенные фармакокинетические показатели и спектр НЯ, кратность приема, профиль тератогенности и



**Рис. 2.** Приверженность терапии у пациентов (n=26), страдающих эпилепсией при приеме ПЭП 1, 2, 3 и 4 раза в сутки. Столбики обозначают частоту применения ПЭП в сутки. Длительность исследования – 6 мес. Пояснения в тексте

стоимость. Причем стоимость, как правило, наиболее высокая у ПЭП последнего поколения. Наличие у ПЭП антиэпилептогенных свойств до настоящего времени не доказано [5].

Практика подтверждает, что при длительном лечении у пациентов с хроническими заболеваниями (бронхиальная астма, артериальная гипертензия, системная красная волчанка, эпилепсия и др.) комплаентность может оказаться решающим фактором эффективности терапии. Часто клиническая эффективность зависит именно от формы

Таблица 1. Рекомендуемая фирмами-производителями кратность приема ПЭП и время полувыведения (по данным официальных инструкций Минздрава России и фармакологического справочника Видаль, 2017 [10])

ПЭП	T <sub>1/2</sub> , ч
<b>Прием 3 раза в сутки</b>	
ФТ	~ 22–28
ВК	~ 8
КБЗ	~ 16–24
КЗП	~ 18–50
ГБП	~ 5–7
<b>Прием 2 раза в сутки</b>	
ЭСМ	56–60
ЛТД	~ 30
ТПМ	~ 21
ЛЕВ	6–8
ПГБ	~ 6
ОКС	1–2,5 (МГД 9,3±1,8)
ЛКМ	~ 13
РУФ	6–12
БРВ	~ 9
<b>Прием 3 раза в сутки</b>	
ФБ	75–120
ПЕР	~ 105
ЗНС	~ 60
ЭСЛ	~ 20–24

**Примечание.** ФТ – фенитоин; КЗП – клоназепам; ЭСМ – этосуксимид; ОКС – окскарбазепин; ЛКМ – лакосамид; РУФ – руфинамид; БРВ – бриварацетам; ПЕР – перампанел; ЗНС – зонисамид; ЭСЛ – эсликарбазепин; МГД – моногидроксидериват.

Таблица 2. Результаты исследований применения ПЭП ДВ и НВ по показателям комплаентности, качества жизни и предпочтения пациентов

Автор, год	Дизайн исследования	ПЭП	Число пациентов	Результаты
<b>Приверженность терапии</b>				
Boggs J. и DeToledo J., 2007 [11]	Рандомизированное (НВ против ДВ) исследование	Дивальпроат ДВ, ВК НВ	20	Наилучшая приверженность отмечена при приеме дивальпроата ДВ
Doughty J. и соавт., 2003 [12]	Проспективное открытое исследование по переключению препаратов (ДВ – НВ) длительностью по 3 мес	ВК ДВ, ВК НВ	2031	Никогда не пропускали прием ВК ДВ – 71% пациентов; ВК НВ – 40% (p < 0,001)
Moore J.L. и соавт., 2005 [13]	Проспективное открытое исследование по переключению препаратов (ДВ – НВ) длительностью по 3 мес	КБЗ ДВ, КБЗ НВ	358	Пациенты соглашались с утверждением, что редко или никогда не пропускали прием КБЗ ДВ – 59%, КБЗ НВ – 39%
Stocks J. и соавт., 2012 [14]	Открытый дизайн, 4-недельное, переключение препаратов (НВ – ДВ)	ТПМ ДВ, ТПМ НВ	61	Приверженность терапии повышалась до 92% при переходе на ТПМ ДВ
<b>Качество жизни</b>				
Ficker D.M. и соавт., 2005 [15]	Проспективное открытое исследование по переключению препаратов (ДВ – НВ) длительностью по 3 мес	КБЗ ДВ, КБЗ НВ	453	Опросник QOLIE-31: КБЗ НВ – 62,8% пациентов, КБЗ ДВ – 68,3% (p < 0,001)
Steinhoff B.J. и Wendling A.S., 2009 [16]	Анкетирование пациентов после переключения препаратов (НВ – ДВ)	ОКС ДВ, ОКС НВ	27	Опросник QOLIE-10: достоверное улучшение качества жизни отметили 23 из 27 пациентов (p < 0,001)
Yu P.M. и соавт., 2011 [17]	Проспективное открытое мультицентровое исследование длительностью 6 мес	ВК ДВ	958	Опросник QOLIE-31: уменьшение страха перед приступами, улучшение социального функционирования, общего качества жизни (для всех показателей p < 0,001)
<b>Предпочтения пациентов</b>				
Doughty J. и соавт., 2003 [12]	Проспективное открытое исследование по переключению препаратов (ДВ – НВ) длительностью по 3 мес	ВК ДВ, ВК НВ	2031	Удовлетворены лечением: ВК ДВ – 91% пациентов, ВК НВ – 40%
Pierre-Louis S.J. и соавт., 2009 [18]	Проспективное открытое 6-месячное переключение препаратов (ДВ – НВ)	Дивальпроат ДВ, дивальпроат НВ	41	Дивальпроат ДВ предпочитали 71% пациентов, дивальпроат НВ – 14%, нет предпочтений – 14%
Stocks J. и соавт., 2012 [14]	4-недельное переключение препаратов (НВ – ДВ), открытый дизайн	ТПМ ДВ, ТПМ НВ	61	ТПМ ДВ предпочитали 93% пациентов
Tompson D.J. и соавт., 2008 [19]	Проспективное открытое исследование с двумя периодами перекрестного переключения (ДВ – НВ)	ЛТД ДВ, ЛТД НВ	44	ЛТД ДВ предпочитали 69% пациентов, нет предпочтений – 17%

**Примечание.** QOLIE (Quality of Life in Epilepsy) – опросник качества жизни при эпилепсии.

ПЭП: как показано на рис. 1, в двух исследованиях со сходным дизайном удержание на карбамазепине (КБЗ) ДВ практически не отличается от удержания на ламотриджине (ЛТД). При этом длительность наблюдения в исследовании В [7] почти в 2 раза превышала таковую в исследовании А [8].

Весьма наглядными оказались результаты небольшого проспективного 6-месячного исследования, включавшего

26 пациентов с эпилепсией, в котором применяли специальную мониторинговую систему [1]. Приверженность терапии была максимальной (87%) при однократном приеме ПЭП и минимальной (всего 39%) при приеме 4 раза в сутки (различия высоко достоверны, p < 0,01). Достоверными также оказались различия между приемами 4, 3 и 2 раза в день. В то же время не выявлено достоверных различий при сравнении приема ПЭП 1 и 2 раза в сутки (рис 2). Однако соглас-

Таблица 3. Обзор исследований переносимости и эффективности ПЭП ДВ и НВ

Автор, год	Дизайн исследования	ПЭП	Число пациентов	Побочные эффекты/НЯ/переносимость	Эффективность
Ficker D.M. и соавт., 2005 [15]	Проспективное открытое исследование по переклещению препаратов (ДВ – НВ) длительностью по 3 мес	КБЗ ДВ, КБЗ НВ	453	Снижение НЯ со стороны нервной системы ( $p < 0,0001$ ); общее количество НЯ снизилось с 37,2 до 31,7 ( $p < 0,0001$ ); по Гагской шкале количество побочных эффектов у подростков снизилось с 26,7 до 22,6 ( $p < 0,01$ )	Нет данных
Piette-Louis S.J. и соавт., 2009 [18]	Проспективное открытое 6-месячное переклещение препаратов (ДВ – НВ)	Дивальпроат ДВ, дивальпроат НВ	41	Частота НЯ в ходе лечения была идентичной (масса тела, нистагм, желудочно-кишечные расстройства, утомляемость, алопеция). У пациентов с тремором при переклещении на ПЭП ДВ дрожание уменьшилось, однако тест на рисование спирали Архимеда это не подтвердил	Медиана частоты приступов за 1 мес: дивальпроат ДВ – 0,7, дивальпроат НВ – 0,85 ( $p = 0,14$ ). Отсутствие припадков: дивальпроат ДВ – 42% пациентов, дивальпроат НВ – 32% ( $p = 0,06$ )
Viton V. и соавт., 2013 [20]	Объединенный анализ трех клинических рандомизированных двойных слепых исследований	ЛТД ДВ, ЛТД НВ	662	НЯ при применении ЛТД ДВ и ЛТД НВ были схожими. В процессе лечения наиболее часто регистрировались головные боли (10%) и головокружение (6%)	Нет данных
Tompson D.J. и соавт., 2008 [19]	Проспективное открытое с двумя периодами перекрестного переклещенного препаратов (ДВ – НВ)	ЛТД ДВ, ЛТД НВ	44	В процессе лечения наиболее часто регистрировалась головная боль: ЛТД ДВ – 16% пациентов, ЛТД НВ – 7%	Количество парциальных приступов в неделю: ЛТД ДВ – 1,4, ЛТД НВ – 1,5
Chung S. и соавт., 2012 [21]	Рандомизированное двойное слепое исследование с историческим контролем, 10 нед	ЛЕВ ДВ, исторический контроль	228	Наиболее частые НЯ: сонливость (22%), головная боль (20%), сулороги (15%)	ЛЕВ ДВ показал более длительное удержание на терапии, чем исторический контроль
Richy F.F. и соавт., 2009 [22]	Метаанализ индивидуальных данных группы пациентов из трех рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, включая плацебо	ЛЕВ ДВ, ЛЕВ НВ	555	Частота НЯ при применении ЛЕВ ДВ была ниже: количество нарушений со стороны ЦНС уменьшилось на 18% ( $p = 0,03$ ), психиатрических расстройств – на 11% ( $p = 0,08$ ); нарушений метаболизма и питания – на 5% ( $p = 0,08$ )	Нет данных
Fletcher J.A. и соавт., 2014 [23]	Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое в параллельных группах, 16 нед	ОКС ДВ, плацебо	366	Наиболее частые НЯ: головная боль, сонливость, головокружение, тошнота, рвота, диплопия	Средний процент снижения частоты приступов составил: ОКС ДВ 1200 мг – 38 ( $p = 0,08$ по сравнению с плацебо), ОКС ДВ 2400 мг – 43 ( $p = 0,03$ по сравнению с плацебо), плацебо – 29
Doughly J. и соавт., 2003 [12]	Проспективное открытое исследование по переклещению препаратов (ДВ – НВ) длительностью по 3 мес	ВК ДВ, ВК НВ	2031	Количество НЯ: ВК ДВ – 28,5, ВК НВ – 32,8 ( $p < 0,001$ ). Наиболее часто регистрировались утомляемость, нервозность, возбуждение, головная боль, нарушение концентрации внимания и памяти	Без приступов: ВК ДВ – 69% пациентов, ВК НВ – 46% ( $p < 0,001$ )
Yu P.M. и соавт., 2011 [17]	Проспективное открытое мультицентровое 6-месячное исследование	ВК ДВ	958	Через 6 мес терапии 6,7% пациентов имели НЯ: повышение массы тела, тремор рук и сонливость	Частота приступов в месяц: исходная – 8,56, через 6 мес – 1,0

Таблица 4. Технологии контроля активного вещества [24]

ПЭП	Технология
КБЗ	Трехкомпонентный состав: 25% немедленное высвобождение + 35% энтеральное + 40% пролонгированное (микротрол); кристаллическая матрица; OROS
ОКС	Неизвестна
ВК	Технология гидрофильной матрицы; кишечнорастворимое покрытие
ЛТД	Модифицированно-разрушаемая (растворяемая, эрозирующая) матрица
ЛЕВ	Пленочное покрытие
ФТ	Различные

**Примечание.** OROS (oral osmotic) – пероральные осмотические системы.

но выводам метаанализа 11 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных при других соматических заболеваниях, однократный прием препарата с высокой степенью достоверности ( $p < 0,003$ ) отличается от двукратного по показателю приверженности терапии [9].

Условно все ПЭП можно разделить на три группы в зависимости от времени полувыведения ( $T_{1/2}$ ) и кратности применения (табл. 1). Сведения о кратности приема в сутки обычной формы ПЭП противоречивы: многое зависит от рекомендации фирмы-производителя, опыта врача, стереотипов назначения, скорости метаболизма (индивидуальной фармакокинетики – активности ферментных систем печени) [6]. К примеру, фирма-производитель рекомендует применять прегабалин (ПГБ) 2 раза в сутки, в то время как его  $T_{1/2}$  составляет всего 6 ч. Учитывая фармакокинетику ЛТД и ТПМ, они могут применяться 1 раз в сутки, однако стереотипы и опыт врача диктуют необходимость их двукратного приема. На ферментные системы печени влияет применение не только самого ПЭП, но и сопутствующих препаратов. Так,  $T_{1/2}$  КБЗ после однократного приема составляет 25–65 ч (в среднем 16–24 ч), а с индукторами микросомальных ферментов печени – всего 9–10 ч.

Для сравнения двух форм ПЭП, например НВ и ДВ, применяются такие фармакокинетические показатели, как максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ), минимальная концентрация в плазме крови ( $C_{min}$ ), суммарная концентрация в плазме крови в течение всего периода наблюдения, или площадь под кривой «концентрация – время» (AUC), время достижения максимальной концентрации в плазме крови ( $T_{max}$ ), индекс флюктуации ( $F_i$ ) =  $(C_{max} - C_{min})/C_{avg}$ , где  $C_{avg}$  – средняя концентрация в плазме крови. Дизайн исследования обычно характеризуется последовательным приемом НВ/ДВ-форм; оно может быть двойным слепым/открытым; рандомизированным с множественными дозами и титрацией дозы.

Основные клинические показатели при сравнении двух форм ПЭП включают эффективность (ремиссия, изменение частоты припадков, >50%, <50% и др.), переносимость (побочные эффекты, переносимые/непереносимые) и интегральные показатели, зависящие от эффективности/переносимости: длительность удержания на терапии, качество жизни, предпочтение пациента.

В табл. 2, 3 приведены результаты клинических исследований применения ПЭП ДВ и НВ по основным клиническим критериям. Как видно из представленных дан-

ных, практически все исследования подтверждают, что формы с ДВ лучше по таким показателям, как соотношение эффективности/переносимости, качество жизни и предпочтение пациента. При этом системы, при помощи которых достигается замедленное высвобождение ПЭП, различны. Некоторые современные технологии ПЭП ДВ представлены в табл. 4.

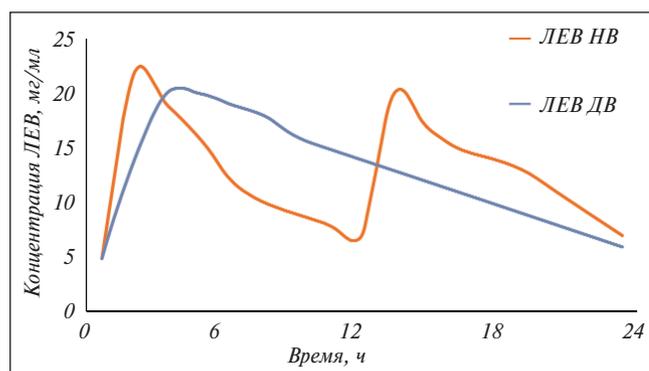


Рис. 3. Сравнение фармакокинетики ЛЕВ НВ и ЛЕВ с контролируемым ДВ [25]

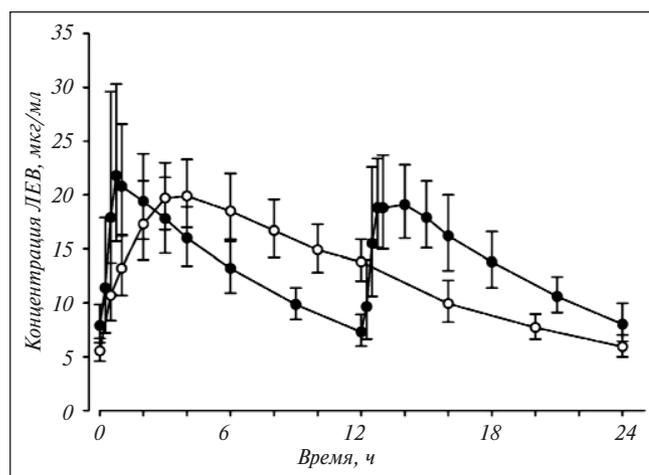


Рис. 4. Концентрация ЛЕВ ДВ при длительном приеме (steady state) однократной дозы 1000 мг/сут (светлые кружки) и ЛЕВ НВ по 500 мг каждые 12 ч (черные кружки) [25]. Рекомендованный минимальный уровень концентрации ЛЕВ в крови – 10 мкг/мл

В 2016 г. в нашей стране зарегистрирована новая пролонгированная форма такого широко применяемого ПЭП, как ЛЕВ (Эпитерра лонг®). ЛЕВ ДВ применяется по показаниям: дополнительная терапия парциальных припадков у взрослых и детей старше 12 лет при эпилепсии. Среди основных свойств препарата следует отметить высокую эффективность (в том числе при фармакорезистентной эпилепсии), хорошую переносимость, широкий спектр действия, благоприятный фармакокинетический профиль, а также позитивное влияние на когнитивные функции. Эпитерра лонг отличается от исходной формы ЛЕВ более поздним  $T_{max}$ , соответственно, эта форма должна обладать потенциально меньшей частотой и выраженностью НЯ (рис. 3, 4) [25]. Это свойство ЛЕВ ДВ будет способствовать более широкому его применению, особенно у детей, страдающих эпилепсией, женщин детородного возраста и пожилых пациентов.

Фармакокинетические свойства ЛЕВ ДВ близки к оптимальным: при пероральном приеме препарат практи-

чески полностью всасывается; связывается с белками менее чем на 10%, проходит через гематоэнцефалический барьер, не метаболизируется в печени, выделяется с мочой в неизменном виде (70%) или в виде неактивных метаболитов.  $T_{max}$  составляет в среднем 4 ч, что на 3 ч больше, чем при применении ЛЕВ НВ. При приеме ЛЕВ ДВ после завтрака с высоким содержанием жиров  $C_{max}$  достигается на 2 ч позже ( $T_{max}$ ).

Таким образом, в настоящее время в терапии эпилепсии невозможно избежать колебания концентрации ПЭП в крови, за исключением внутривенного введения препарата при помощи программируемых дозаторов, используемых в экстренных ситуациях. Применение форм ДВ позволяет избежать резких изменений концентрации ПЭП в крови, что улучшает переносимость лечения, повышает показатель ремиссии, качество жизни пациентов и длительность удержания на терапии. Эпитерра лонг — новая форма ЛЕВ ДВ — существенно расширяет возможности терапии эпилепсии на современном этапе.

## ЛИТЕРАТУРА

- Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, et al. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA*. 1989 Jun 9;261(22):3273-7.
- Авакян ГН. Отечественная эпилептология: проблемы и возможные пути развития. Эпилептология в системе нейронаук. Сборник материалов. Санкт-Петербург; 2015. С. 4-5. [Avakyan GN. *Otechestvennaya epileptologiya: problemy i vozmozhnye puti razvitiya. Epileptologiya v sisteme neyronauk. Sbornik materialov* [Domestic epileptology: problems and possible ways of development. Epileptology in the system of neurosciences. The collection of materials]. Saint-Petersburg; 2015. P. 4-5.]
- Карлов ВА, Гехт АБ, Гузева ВИ и др. Алгоритмы моно- и политерапии в клинической эпилептологии. Часть 2. Особенности лечения отдельных групп пациентов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;(7):120-9. [Karlov VA, Gekht AB, Guzeva VI, et al. Algorithms for mono – and polytherapy in clinical epileptology. Part 2. Features of treatment of individual groups of patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;(7):120-9. (In Russ.)].
- Карлов ВА, Гехт АБ, Гузева ВИ и др. Алгоритмы моно- и политерапии в клинической эпилептологии. Часть 1. Общие принципы выбора фармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;(6):109-14. [Karlov VA, Gekht AB, Guzeva VI, et al. Algorithms for mono – and polytherapy in clinical epileptology. Part 1. General principles for selection of pharmacotherapy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;(6):109-14. (In Russ.)].
- Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adults, women and men]. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p.]
- Власов ПН, Орехова НВ, Антониук МВ и др. Эффективность и безопасность препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017; 9(1S): 11-20. [Vlasov PN, Orekhova NV, Antonyuk MV, et al. The efficacy and safety of valproic acid medications with controlled active ingredient release in adults in real clinical practice from the position of pharmacokinetic and pharmacogenetic approaches. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; 9(1S): 11-20. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-11-20
- Saetre E, Perucca E, Isojarvi J, Gjerstad L; LAM 40089 Study Group. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia*. 2007 Jul; 48(7):1292-302. Epub 2007 Jun 11.
- Brodie MJ, Overstall PW, Giogri L. Multicentre, double-blind, randomized comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res*. 1999 Oct;37(1):81-7.
- Parietti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Epilepsy Res*. 1999 Oct;37(1):81-7.
- Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». 2017. 23-е издание. [Spravochnik Vidal' «Leкарstvennyye preparaty v Rossii» [Vidal Reference «Drugs in Russia»]. 2017. 23<sup>rd</sup> ed.]
- Boggs J, DeToledo J. Compliance with once-daily divalproex extended-release tablets (Depakote-ER) versus multiple-daily dose valproic acid capsules (Depakene) in epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(Suppl 6):340-1.
- Doughty J, Baker GA, Jacoby A, Lavaud V. Compliance and satisfaction with switching from an immediate-release to sustained-release formulation of valproate in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2003 Dec;4(6):710-6.
- Moore JL. Transitioning from immediate-release to extended-release carbamazepine capsules: medication preference and increased compliance. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 8):214.
- Stocks J, Johnson J, Baroldi P. Patient preference for once-daily treatment with extended-release topiramate (SPN-538). *Epilepsy Curr*. 2012;12(Suppl 1):225.
- Ficker DM, Privitera M, Krauss G, et al. Improved tolerability and efficacy in epilepsy patients with extended-release carbamazepine. *Neurology*. 2005 Aug 23;65(4):593-5.
- Steinhoff BJ, Wendling AS. Short-term impact of the switch from immediate-release to extended-release oxcarbazepine in epilepsy patients on high dosages. *Epilepsy Res*. 2009 Dec;87(2-3):256-9. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2009.09.013. Epub 2009 Oct 22.
- Yu PM, Zhu GX, Wu XY, et al. A 6-month prospective study on efficacy safety and QOL profiles of extended-release formulation of valproate in patients with epilepsy. *Seizure*. 2011 Jan;20(1):23-6. doi: 10.1016/j.seizure.2010.09.014. Epub 2010 Oct 14.
- Pierre-Louis SJ, Brannegan RT, Evans AT. Seizure control and side-effect profile after switching adult epileptic patients from standard to extended-release divalproex sodium. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Jun;111(5):437-41. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.12.009. Epub 2009 Feb 1.
- Tompson DJ, Ali I, Oliver-Willwong R, et al. Steady-state pharmacokinetics of lamotrigine when converting from a twice-daily immediate-release to a once-daily extended-release formulation in subjects with epilepsy (The COMPASS Study). *Epilepsia*. 2008

- Mar;49(3):410-7. Epub 2007 Sep 6.
20. Biton V, Shneker BF, Naritoku D, et al. Long-term tolerability and safety of lamotrigine extended-release: pooled analysis of three clinical trials. *Clin Drug Investig.* 2013 May;33(5):359-64. doi: 10.1007/s40261-013-0070-4.
21. Chung S, Ceja H, Gawlowicz J, et al. Levetiracetam extended release conversion to monotherapy for the treatment of patients with partial-onset seizures: a double-blind, randomized, multicentre, historical control study. *Epilepsy Res.* 2012 Aug;101(1-2):92-102. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.03.007. Epub 2012 Apr 18.
22. Richey FF, Banerjee S, Brabant Y, Helmers S. Levetiracetam extended release and levetiracetam immediate release as adjunctive treatment for partial-onset seizures: an indirect comparison of treatment-emergent adverse events using metaanalytic techniques. *Epilepsy Behav.* 2009 Oct;16(2):240-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.07.013. Epub 2009 Aug 20.
23. French JA, Baroldi P, Brittain ST, Johnson JK. Efficacy and safety of extended-release oxcarbazepine (Oxtellar XR) as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Acta Neurol Scand.* 2014 Mar;129(3):143-53. doi: 10.1111/ane.12207. Epub 2013 Dec 21.
24. Leppik IE, Hovinga CA. Extended-release antiepileptic drugs: A comparison of pharmacokinetic parameters relative to original immediate-release formulations. *Epilepsia.* 2013 Jan;54(1):28-35. doi: 10.1111/epi.12043. Epub 2012 Nov 28.
25. Rouits E, Burton I, Guenole E, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam XR 500mg tablets. *Epilepsy Res.* 2009 Apr;84(2-3):224-31. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.02.001. Epub 2009 Mar 4.

Поступила 15.09.2017

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.