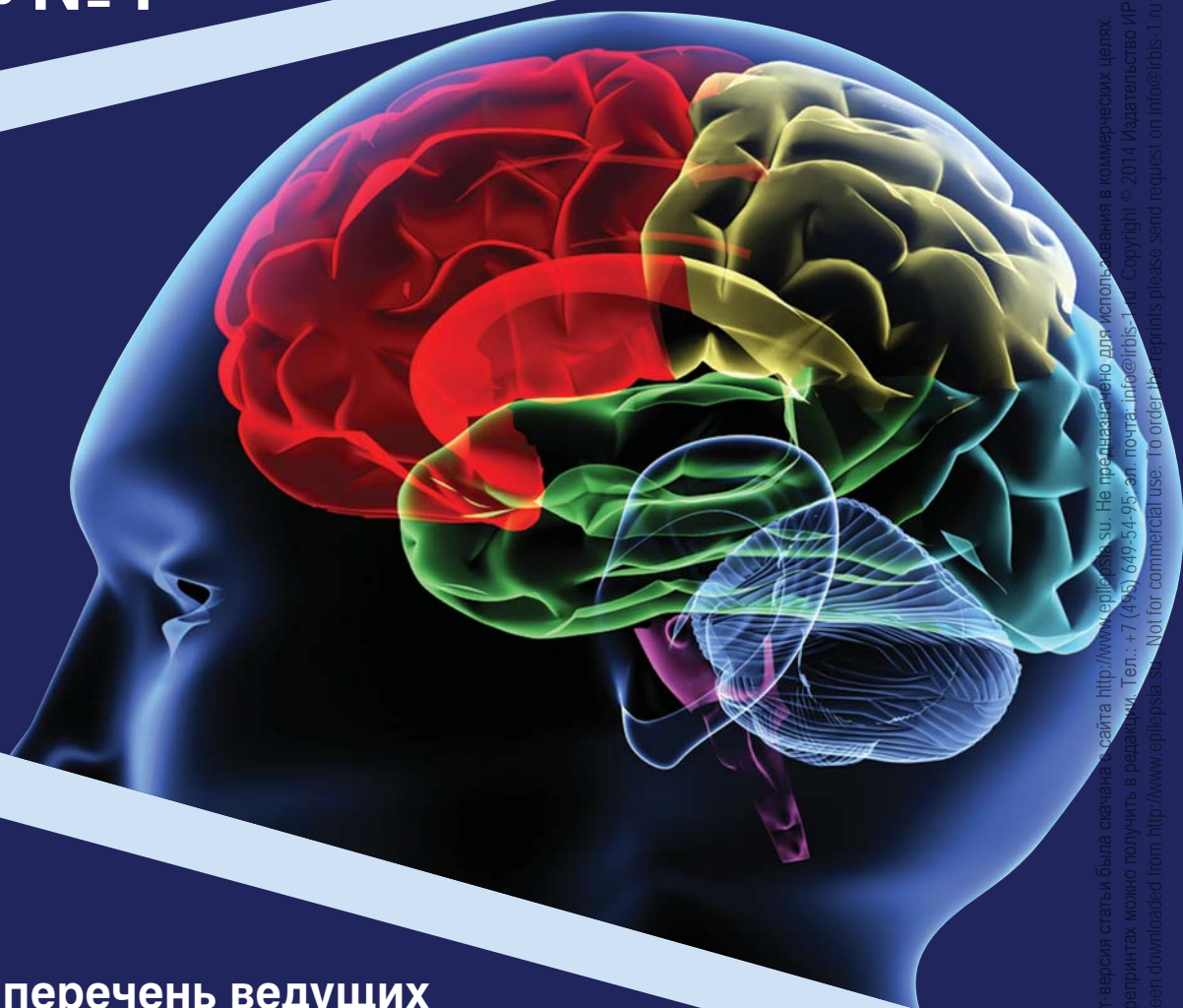


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ИНИЦИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАРЦИАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Липатова Л.В.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт
им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Резюме: в статье обсуждаются критерии выбора антиэпилептических препаратов (АЭП) для инициальной терапии парциальных приступов у больных с впервые выявленной или нелеченной эпилепсией, рассматриваются критерии доказательности эффективности АЭП, возможности персонализированного подбора противосудорожной терапии.

Ключевые слова: парциальные приступы, инициальная терапия, эффективность, безопасность, персонализированная терапия.

Выбор антиэпилептического препарата (АЭП) для инициальной терапии у больных с впервые выявленной или нелеченной эпилепсией определяет дальнейший прогноз лечения: у 50–70% пациентов удается получить контроль приступов с помощью первого АЭП в терапевтической дозе, а шансы достижения контроля над приступами прогрессивно снижаются с применением каждого последующего АЭП [44].

При назначении АЭП учитываются характеристики лекарственного препарата (эффективность, механизм его действия, фармакокинетические и фармакодинамические параметры), индивидуальные особенности пациента (генетические параметры, пол, возраст, наличие коморбидности и комедикации, способность принимать таблетки или капсулы, комплаентность) и возможности лекарственного обеспечения.

Чрезвычайно важным для правильного выбора АЭП является наличие информации о доказанной эффективности выбранного препарата для лечения установленного вида эпилептических приступов или синдрома. В специальных сообщениях Международной лиги по борьбе с эпилепсией (International League Against Epilepsy, ILAE) содержатся данные об эффективности АЭП в качестве стартовой монотерапии при эпилептических приступах и синдромах [20,21]. Об-

новленный обзор содержит анализ накопленных за последние годы (с июля 2005 по март 2012 г.) данных об эффективности различных АЭП, которые были объединены с результатами предыдущего анализа, с указанием уровня доказательности данных долгосрочной эффективности АЭП при инициальной монотерапии у пациентов с впервые диагностированной или нелеченной эпилепсией [20]. Методология обзоров включает классификационные критерии для оценки статей, доказательности данных потенциально значимых исследований, применение критериев ранжирования доказательности данных к исследованиям эффективности АЭП.

За период с 1940 по 2012 г. во всем мире проведено 64 рандомизированных клинических исследования АЭП (и 11 мета-анализов): семь исследований класса доказательности I и два исследования класса II. Для исследований I класса доказательности допустимая нижняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) эффективности исследуемого препарата рассчитывалась как величина, не превышавшая 20%-й разницы эффективности адекватного препарата сравнения, для исследований II класса – нижняя граница ДИ для эффективности исследуемого препарата находилась в диапазоне 21–30% относительного порога [20].

В проведенных исследованиях I класса оценивалась сравнительная эффективность и безопасность при инициальной терапии приступов с парциальным началом эпилепсии у взрослых карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина и примидона [31], карбамазепина и вигабатрина [11], карбамазепина и леветиретама [8], карбамазепина и зонисамида [5]; у детей – окскарбазепина и фенитоина [22]; у пожилых пациентов – карбамазепина, габапентина и ламотриджина [42].

Новые данные ILAE (2013) об уровне доказательности и эффективности монотерапии АЭП парциальных приступов у взрослых при впервые выявленной или нелеченной эпилепсии включают следующее:

- Уровень А (достоверно эффективны): карбамазепин, фенитоин, леветирацетам, зонисамид;
- Уровень В (вероятно эффективны): вальпроаты;
- Уровень С (возможно эффективны): габапентин, ламотриджин, окскарбазепин, фенобарбитал, топирамат, вигабатрин;
- Уровень D (потенциально эффективны в инициальной монотерапии): клоназепам, примидон.

Уровень доказательности и эффективность монотерапии эпилептических припадков с парциальным началом у детей (ILAE, 2013):

- Уровень А (достоверно эффективны): окскарбазепин;
- Уровень В (вероятно эффективны): нет;
- Уровень С (возможно эффективны): карбамазепин, фенитоин, топирамат, вальпроаты;
- Уровень D (потенциально эффективны в инициальной монотерапии): клобазам, клоназепам, ламотриджин, зонисамид.

Уровень доказательности и эффективность монотерапии эпилептических припадков с парциальным началом у пожилых больных эпилепсией (ILAE, 2013):

- Уровень А (достоверно эффективны): габапентин, ламотриджин;
- Уровень В (вероятно эффективны): нет;
- Уровень С (возможно эффективны): карбамазепин;
- Уровень D (потенциально эффективны в инициальной монотерапии): вальпроаты, топирамат.

Особое внимание в обновленном обзоре ILAE [20] по эффективности АЭП при определенных типах эпилептических приступов было обращено на то, что полученные данные не следует воспринимать как рекомендации по лечению.

Немаловажными критериями при выборе АЭП являются фармакокинетические и фармакодинамические характеристики препаратов, влияющие на безопасность терапии при длительном лечении. Результаты клинических исследований АЭП, проводимых в мире в настоящее время, свидетельствуют о том, что эффективность новейших препаратов сравнима с АЭП первого поколения, однако, новые АЭП имеют преимущества по критериям безопасности терапии (вызывают меньше побочных эффектов) и переносимости [16,26,30,36,37]. В мультицентровом наблюдательном исследовании J.A. Cramer (2010) [15] было убедительно показано, что лечение новыми АЭП сопряжено с меньшим риском возникновения как системных неспецифических нежелательных явлений (НЯ) – кожных аллергических реакций, метаболических и гастроинтестинальных расстройств, так и специфических, со стороны центральной нервной системы, когнитивных нарушений – головной боли, головокружений, нарушения походки и др. [14,15].

Спектр побочных нежелательных явлений у традиционных и новых АЭП несколько различается. Наиболее частыми НЯ классических АЭП являются следующие: нарушение сознания, диплопия, нечеткость зре-

ния, головокружение, атаксия, сонливость, утомляемость, головная боль, раздражительность, тошнота, нейтропения, остеопения, сыпь, тромбоцитопения, тремор, увеличение веса, а у новейших: когнитивное ухудшение, диплопия, нечеткость зрения, головокружение, атаксия, сонливость, утомляемость, головная боль, гипонатриемия, метаболический ацидоз, колебания настроения, раздражительность, тошнота, нефролитиаз, олигогидроз, парестезия, изменение (увеличение или снижение) веса.

Большинство АЭП первой генерации являются индукторами печеночных ферментов, что значительно повышает риск межлекарственного взаимодействия [39,46]. Длительная терапия энзим-индуцирующими препаратами может вызвать гиперметаболизм витамина Д и нарушить содержание половых гормонов, что приводит к значительному снижению плотности костной ткани, повышая риск остеопороза и перелома костей, к дефициту тестостерона и эректильной дисфункции у мужчин [35,39]. Кроме того, цитохромы системы P450 (CYP51F1) регулируют синтез холестерина, а препараты-индукторы системы P450, снижая содержание статинов (ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА-редуктазы), увеличивают риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений вследствие гиперхолестеринемии [34].

При выборе АЭП для конкретного больного следует учитывать не только данные об эффективности препаратов при определенном виде приступов, его биотрансформацию, но и другие, не менее важные факторы, которые позволяют персонализировать терапию. Персонализированная медицина основана на новой философии в здравоохранении, направленной на применение инновационных биотехнологий для предикции (предсказания) патологических состояний у человека, разработки превентивных профилактических мер и, в случае развития заболевания, планирования индивидуализированной терапии [3]. К индивидуальным характеристикам пациента, которые также следует учитывать при выборе АЭП, относятся генетические особенности, ответственные за толерантность (переносимость) и безопасность АЭП, возможность развития дозозависимых побочных явлений (особенно выраженной степени или представляющих угрозу для жизни), идиосинкратических реакций, эффекта хронической лекарственной токсичности, тератогенные и канцерогенные свойства АЭП.

Большое значение в последние годы придается генетическому тестированию, которое позволяет решить ряд диагностических, терапевтических и социальных проблем: получить знание физиологии патологического процесса, снизить уровень беспокойства пациента и его семьи, способствовать раннему началу превентивной терапии, что позволит улучшить контроль приступов, избежать неврологического и психологического регресса, снизить финансовые расходы, освобождая от проведения дальней-

ших дорогостоящих диагностических тестов. Генетическое консультирование позволяет принять правильные репродуктивные решения.

Существует гипотеза о специфичности «целевых» механизмов, типичных для определенных клеток и специфичных для ряда АЭП. Одним из таких механизмов при синдроме Драве является нарушение чувствительности натриевых каналов вследствие повреждения композиции субъединиц Na^+ -каналов, за которые отвечает ген *SCN1A*. Проведение *SCN1A*-теста облегчает диагностику этого синдрома у 48% пациентов, предупреждает дополнительные исследования у 67%, меняет лекарственную терапию у 67%, улучшает контроль припадков у 42% БЭ [45]. Генетическое тестирование позволяет диагностировать возрастзависимые формы эпилепсии, имеющие оптимистический прогноз: 80% эпилептических энцефалопатий поддаются лечению АЭП.

Фармакогенетический анализ способен выявить больных с очень высоким риском развития нежелательных явлений (НЯ), которые могут быть обусловлены генетическими факторами, влияющими на биотрансформацию АЭП (при полиморфизме генов биотрансформации и транспортеров). Отсутствие позитивного лекарственного ответа или возникновение НЯ может быть связано с наличием полиморфизма генов детоксикации (например, *CYP2C9* и *CYP2C19*). В зависимости от экспрессии этих генов выделяют «экстенсивных» (нормальных) метаболизаторов, к которым принадлежит большая часть популяции, «медленных» и «быстрых» (или «сверхактивных») метаболизаторов. У пациентов с «медленным» метаболизмом АЭП высок риск развития НЯ, а у больных с «быстрым» метаболизмом вероятно неэффективность терапии стандартными дозами АЭП.

Носительство аллельного варианта (полиморфного маркера) гена *HLA-B*1502*, одного из генов главного комплекса гистосовместимости (HLA), ассоциируется с развитием синдрома Стивенса-Джонсона или эпидермального некролиза (синдрома Лайела) при применении карбамазепина у представителей монголоидной расы [12,25]. Эта аллель эксклюзивна для азиатов: она встречается у 10-15% популяции Китая, Таиланда, Малайзии, Индонезии, Филиппин и Тайваня, 2-4% – Индии, менее 1% – Японии и Кореи. 59/60 азиатских пациентов имеют эту аллель против 4% толерантных к карбамазепину пациентов. Эти больные могут иметь риск непереносимости других АЭП, например, фенитоина. Подобного рода исследования с применением различных методов генотипирования особенно актуальны для больных эпилепсией определенных этнических групп в регионах их проживания и в связи со значительной миграцией азиатского населения в другие страны. Органами лекарственного регулирования FDA (Food and Drug Administration) Соединенных Штатов Америки карбамазепин включен в перечень лекарственных средств, для которых сведения о фармакогенетике могут

быть представлены в различных разделах инструкции. Рекомендация по обязательному применению фармакогенетического тестирования при выборе карбамазепина у представителей монголоидной расы регламентирована в инструкции [4].

Оценка тератогенного потенциала АЭП также возможна с помощью проведения молекулярно-генетического тестирования женщин, планирующих беременность, или беременных, получающих АЭП. К генам, ответственным за развитие врожденных пороков, относятся гены фолатного цикла (полиморфизма *C677T* гена метилен-тетра-гидро-фолатредуктазы (*MTHFR*)), биотрансформации АЭП – полиморфизм генов изоферментов *CYP450* печени, участвующих в биотрансформации ряда АЭП, в частности, образующих эпоксид-метаболиты (карбамазепин, вальпроаты), а также генов-транспортеров АЭП через гематоэнцефалический барьер [2].

25% новых случаев эпилепсии приходится на долю пожилых пациентов [46]. Для больных эпилепсией старшего возраста характерно наличие фокальных припадков с вторичными тонико-клоническими судорогами или без них, поэтому начинать терапию следует с АЭП, лицензированных для лечения фокальной эпилепсии у взрослых. При лечении пожилых следует учитывать наличие коморбидности и комедикации, возрастзависимое изменение лекарственного метаболизма, риск развития межлекарственных взаимодействий и повышение рецепторной и нейрональной чувствительности. Возрастные изменения функции желудка, кишечника, печени и почек могут вызвать уменьшение абсорбции лекарств в кишечнике, снизить почечный и/или печеночный клиренс любого абсорбированного лекарства. Для пожилых пациентов характерно узкое терапевтическое окно, вследствие чего максимальная переносимая доза приближается к нижнему значению терапевтической концентрации [35].

К настоящему времени проведено только три рандомизированных двойных слепых сравнительных клинических исследования у пожилых пациентов, в которых участвовали только больные с впервые выявленной эпилепсией [7,42,43]. Кроме того, проводились открытые исследования переносимости и эффективности окскарбазепина, леветирacetамы, ламотриджина у пожилых пациентов, страдающих эпилепсией [19,27,48]. В исследовании зонисамида, применяемого для стартовой терапии пациентам старше 65 лет, было показано, что препарат имеет хорошую переносимость, частота возникновения НЯ была в целом, такая же, как у взрослых пациентов более молодого возраста, а большинство описанных НЯ были легкой или средней степени тяжести [47].

Новые АЭП, как было указано выше, демонстрируют не меньшую эффективность, в сравнении со старыми АЭП, но отличаются лучшей переносимостью, что объясняет более высокий процент удержания на

терапии АЭП последнего поколения пожилых пациентов [9,42]. При выборе АЭП для пожилых пациентов обязательно следует выбрать препарат с благоприятным профилем безопасности и низким риском межлекарственного взаимодействия [32,38].

У пожилых людей, страдающих эпилепсией, имеющих сопутствующие церебральные и другие заболевания, могут развиваться как интеллектуально-мнестические нарушения, вплоть до степени деменции, так и выраженные психические расстройства, которые являются более ригидными к терапии и психологической коррекции [9,13,17]. В последние десятилетия все больше внимания уделяется улучшению диагностики и лечения эпилепсии и деменции в связи с их широкой распространенностью в популяции и коморбидностью: у 5-64% больных с деменцией встречаются эпилепсии. При болезни Альцгеймера и некоторых формах деменции риск развития неспровоцированного припадка возрастает в 6 раз [24]. Эти заболевания требуют особого внимания в связи с ростом стареющей популяции во всем мире: средняя продолжительность жизни в США, странах ЕС и Японии и Австралии достигает 78-82 лет, одна десятая часть глобальной популяции людей – старше 60 лет [23,33].

Лечение пациентов с деменцией и эпилепсией является непростой задачей, так как практически все АЭП вызывают когнитивную дисфункцию, поэтому эта группа пациентов может быть особенно чувствительна к такого рода побочным эффектам [32]. При выборе АЭП для припадков у больных с когнитивными нарушениями, болезнью Альцгеймера и другими видами деменций следует сначала проанализировать исходную терапию, которую получает пациент, так как ряд широко используемых препаратов обладают проконвульсивными свойствами, способными снижать судорожный порог и провоцировать развитие единичных припадков. К этим лекарствам относятся теофиллин, трамадол, антигельминтные препараты, некоторые антибиотики, антидепрессанты и антипсихотики [38], а также препараты для лечения деменции, такие как ингибиторы холинэстеразы [10]. Пожилые люди особенно чувствительны к проконвульсивному действию этих препаратов вследствие возрастзависимого снижения элиминации лекарственных средств и риска снижения судорожного порога [46]. Терапия АЭП должна быть назначена после верифицированного второго неспровоцированного припадка, при этом потенциальная польза от лечения АЭП должна быть сбалансирована с риском возникновения нежелательных явлений при долгосрочной терапии.

Не существует АЭП с особым механизмом действия, способным снижать судорожный порог и обладающим патогенетическим терапевтическим действием в отношении деменции. В настоящее время исследуется роль ингибиторных молекул в восстановлении работы нейронных сетей и регуляции

спраутинга – формирования патологических нейронных сетей. Рассматривается вероятность решающей роли ингибиторного белка CRMP2 (collapsing-response mediator protein 2) на процессы ускорения регенерации нейритов [28]. По некоторым данным, новый АЭП лакосамид связывается с белком CRMP2 [6]. Гипотеза о том, что лакосамид, способный ингибировать молекулу CRMP2, может позитивно влиять как на течение деменции, так и контроль припадков, широко обсуждается в научной литературе [28,29]. Имеются сообщения о хорошей переносимости лакосамида пожилыми больными эпилепсией с высоким уровнем удержания на терапии при длительном приеме этого АЭП, однако соблюдение осторожности требуется при выявлении у пациента нарушений сердечной проводимости: удлинении интервала PR на ЭКГ с развитием атриовентрикулярной блокады 2-3-й степени, развитии фибрилляции и трепетания предсердий [41].

Габапентин – препарат, характеризующийся хорошей переносимостью, низким риском развития лекарственных взаимодействий и аллергических реакций, но его противосудорожное действие, вероятно, может уступать другим АЭП. С учетом этих ограничений препарат может быть рекомендован к применению в случаях эпилепсии с поздним началом или при особых обстоятельствах, когда важным критерием является выбор препарата с низким риском развития идиосинкразии, например при приступах, ассоциированных с системной красной волчанкой. Ламотриджин является хорошо изученным препаратом с позитивным нейропсихологическим профилем, может быть рекомендован пожилым пациентам с деменцией. Ламотриджин требует осторожности при титровании и имеет ряд важных межлекарственных взаимодействий. Леветирацетам хорошо сочетается в себе ряд свойств: эффективность, безопасность, отсутствие взаимодействия с другими препаратами. Из АЭП старого поколения только вальпроаты следует рассматривать в качестве препаратов выбора у пожилых с когнитивным дефицитом. Вальпроаты не требуют длительного титрования, в т.ч. и при парентеральном введении, у них отсутствуют кардиотоксические и седативные свойства, в отличие от карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина. При назначении вальпроатов следует учитывать вероятность развития тромбоцитопении и лекарственного взаимодействия, которые являются их главными негативными свойствами. Топирамат следует применять с осторожностью у пациентов с деменцией и припадками, так как он способен вызывать значительную когнитивную и речевую дисфункцию, особенно в дозе 200 мг и выше [18]. Хотя данных об эффективности АЭП при деменции и эпилепсии недостаточно, у ряда авторов имеется опыт применения указанных препаратов и свидетельство хороших исходов лечения этими АЭП (IV класс доказательности) [32,40].

Немаловажным фактором успешного лечения является доступность АЭП для больного, которая определяется стоимостью препарата или возможностью льготного обеспечения. Результаты фармакоэкономического исследования, проведенного П.Н. Власовым и соавт. (2010) свидетельствуют о том, что даже при значительном росте прямых затрат, при адекватно назначенной противозепилептической терапии, а новейшие АЭП, как правило, являются дорогостоящими, показатель стоимости ведения пациентов снижается в среднем в 2-3 раза, независимо от типа эпилептических приступов, в основном, за счет снижения непрямых расходов на лечение [1].

Таким образом, окончательное решение о выборе АЭП для стартовой монотерапии больных эпилепсией должно приниматься врачом с учетом всех вышеуказанных критериев для того, чтобы достичь приемлемого для больного и его окружения контроля эпилептических приступов, свести к минимуму риск развития нежелательных явлений лекарственной терапии и добиться улучшения качества жизни пациента.

Литература:

1. Власов П.Н., Орехова Н.В., Леонова М.В. Фармакоэкономический анализ «стоимость-эффективность» в оценке результативности лечения эпилепсии у взрослых. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010; 2: 66-70. <http://medi.ru/doc/0700516.htm>.
2. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А. Терапевтические противозепилептические препараты: обзор литературы и собственные наблюдения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 2: 61-70.
3. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Смирнова Л.П., Семке А.В., 2013. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013; 1: 12-16.
4. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей). М. 2011; 41-43.
5. Baulac M., Brodie M.J., Patten A., Segieth J., Giorgi L. (2012) Comparison of the efficacy and tolerability of zonisamide and controlled release carbamazepine in newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 11: 579-588.
6. Beyreuther B.K., Freitag J., Heers C., Krebsfanger N., Scharfenecker U., Stohr T. *CNS Drug Rev.* 2007 Spring; 13 (1): 21-42. Review.
7. Brodie M.J., Overstall P.W., Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomized comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with new diagnosed epilepsy. *The UK lamotrigine Elderly Study Group. Epilepsy Res.* 1999; 37: 81-7.
8. Brodie M.J., Perucca E., Rivlin P., Ben-Menachem E., Meencke H.J. Comparison of the levetiracetam and controlled release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2007; 68: 402-408.
9. Brodie M.J., Stephen L.J. Outcomes in elderly patients with newly diagnosed and treated epilepsy. *Int rev neurobiol.* 2007; 81: 253-63.
10. Caramelli P., Castro L.H.M. Dementia associated epilepsy. *Intern Psychogeriatr* 2005; 17: 195-206.
11. Chadwick D. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicenter randomized double-blind study. *Vigabatrin European Monotherapy Study group. Lancet.* 1999; 354:13-19.
12. Chen P., Lin J.J., Lu C.S., Ong C.T., Hsieh P.F., Yang C.C., Tai C.T., Wu S.L., Lu C.H., Hsu Y.C., Ro L.S., Lu C.T., Chu C.C., Tsai J.J., Su Y.H., Lan S.H., Sung S.F., Lin S.Y., Chuang H.P., Huang L.C., Chen Y.J., Tsai P.J., Liao H.T., Lin S.Y., Chen C.H., Chung W.H., Yung S.I., Wu J.Y., Chang C.F., Chen L., Chen Y.T., Shen C.Y., Taiwan S.J.S. Consortium. Carbamazepin-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med.* 2011 Mar 24; 364 (12): 1126-33.
13. Cloyd J., Yfuser W., Towne A., Ramsay R., Mattson R., Gilliam F. et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res.* 2006; 68 (1): 39-48.
14. Cramer J.A., Fisher R., Ben-Menachem E., French J., Mattson R.H. New antiepileptic drugs: comparison of key clinical trials. *Epilepsia.* 1999; 40: 590-600.
15. Cramer J.A., Steinborn B., Striano P., Hlinkova L., Bergmann A., Bacos I., Baukens C., Buyle S. Non-interventional surveillance study of adverse events in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.0440.x
16. French J., Kanner A.M., Bautista J. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. I: Treatment of new onset epilepsy. Report of the TTA and QSS subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology.* 2004; 62: 1252-1264.
17. Friedman D., Honig L.S., Scarmeas N. Seizures and Epilepsy in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther.* 2012; 18: 285-294.
18. Fritz N., Glogau S., Hoffmann J. et al. Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 6 (3): 373-81.
19. Gioggi L., Gomez G., O'Neill F., Hammer AE, Risner M. The tolerability of lamotrigine in elderly patients with epilepsy. *Drugs aging.* 2001; 18: 621-30.
20. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Chadwick D., Guerreiro C., Kalviainen R., Mattson R., Perucca E., Tomson T. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *2013 Jul; 47 (7): 1094-1120.*
21. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Chadwick D., Guerreiro C., Kalviainen R., Mattson R., Perucca E., Tomson T. ILAE treatment guidelines: evidence based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2006; 47 (7): 1094-1120.
22. Guerreiro M.M., Vigonius U., Pohlmann H., de Manreza M.L., Fejerman N., Antoniuk S.A., Moore A. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res.* 1997; 27: 205-213.
23. Hauser W.A. Epidemiology of seizures and epilepsy in the elderly. *Seizures and epilepsy in the elderly.* Boston: Butterworth-Heinemann. 1997; 7-18.
24. Hesse D.C., Hauser W.A., Annegers J.F., et al. Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology* 1996; 46: 727-30.
25. Kaniwa N., Saito Y., Aihara M., Matsunaga K., Toskin M., Kurose K., Furuya H., takahashi Y., Muramatsu M., Kinoshita S., Abe M., Ikeda H., Kashiwagi M., Song Y., Ueta M., Sotozono C., Ikezawa Z., Hasegawa R., JSAR research group. HLA-B*1511 risk is a risk factor for carbamazepine-induced Steven-Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis in Japanese patients. *Epilepsia.* 2010 Dec; 51 (12): 2461-5.
26. Kanner A.M., Balabanov A.J. The use of monotherapy in patients with epilepsy: an appraisal of new antiepileptic drugs. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2005; 5: 322-8.
27. Kutluay E., McCague K., Souza J., Beydoun A. Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003; 4: 175-80.
28. Larner A.J. Epileptic seizures in AD patients. *Neuromol Med.* 2010; 12: 71-77.
29. Larner A.J. Presenilin-1 mutation Alzheimer's disease: a genetic epilepsy syndrome? *Epilepsy Behav.* 2011; 21: 20-22.
30. Malphrus A.D., Wilfong A.A. Use of newer antiepileptic drugs in pediatric epilepsies. *Curr Treat Options Neurol.* 2007; 9: 256-67.
31. Mattson R.H., Cramer J.A., Collins J.F., Smith D.B., Delgado-Escueta A.V., Browne T.R., Williamson R.D., Treiman D.M., McNamara J.O., McCuchen C.B., Homan R.W., Crill W.E., Lubozynski M.F., Rosenthal N.P.,

- Mayersdorf A. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl Med.* 1985; 313: 145-151.
32. Mendez M.F., Lim G.T.H. Seizures in elderly patients with dementia. *Drug Aging.* 2003; 20: (11): 791-803.
 33. Mendiratta A., Pedley T.A. Seizures and epilepsy in the elderly. In: Shorvon S., Pedley T.A., eds *The epilepsies 3.* Philadelphia. 2009; 177-93.
 34. Mintzer S., Mattson R.T. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia.* 2009; 50 (8): 42-50.
 35. Pack A.M., Olarte L.S., Morrell M.J. et al. Bone mineral density in an outpatient population receiving enzyme-inducing Antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2003; 4: 169-74.
 36. Patsalos P.N., Duncan J. Antiepileptic drugs: a review of clinically significant drug interactions. *Drug Saf.* 1993; 9: 156-86.
 37. Perucca E., Meador K.J. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand.* 2005; 112: 30-5.
 38. Pohlmann-Eden B. Issues when treating epilepsy in the elderly. *Acta Neurol Scand.* 2005; 181: 40.
 39. Ramsay R.E., Rowan J., Pryor F.M. Special considerations in treating the elderly patients with epilepsy. *Neurology.* 2004; 62 (2): 24-29.
 40. Rao S.C., Dove G., Cascino G.D., Petersen R.C. Recurrent seizures in patients with dementia: frequency, seizure types, and treatment outcome. *Epilepsy Behav.* 2009; 14: 118-20.
 41. Rosenfeld W., McShea C., Doty P. Evaluation a long-term treatment with lacosamide for partial-onset seizures in the elderly. 66th Annual Meeting of the American Epilepsy Society. San Diego, CA November 30-December 4, 2012.
 42. Rowan A.J., Ramsay R.E., Collins J.F. et al. A cooperative Study 428 Group. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology.* 2005; 64 (11): 1868-73.
 43. Saetre E., Perucca E., Collins J.F. et al; VA Cooperative Study 428 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; 48: 1291-302.
 44. Schiller Y., Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology.* 2008; 70: 54-65.
 45. Stenhouse S.A., Ellis R., Zuberi S. SCN1A Genetic Test for Dravet Syndrome (Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy and its Clinical Subtypes) for use in the Diagnosis, Prognosis, Treatment and Management of Dravet Syndrome. *PLOS Currents Evidence on Genomic Tests.* Edition 1. 2013 Apr 25; DOI: 10.1371/ currents.eogt. c553b83d745dd79bfb61eaf35e522b0b.
 46. Stephen L.J., Brodie M.J. Epilepsy in elderly people. *Lancet.* 2000; 355: 1441-6.
 47. Trinka E., Giorgi L., Patten A., Segieth J. Safety and tolerability of zonisamide in elderly patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2013; 128: 422-428.
 48. Werhahn K.J., Klimpe S., Balkaya S., Trinka E., Kramer G. The safety and efficacy of add-on levetiracetam in elderly patients with focal epilepsy: a one-year observational study. *Seizure.* 2011; 20: 305-11.

References:

1. Vlasov P.N., Orekhova N.V., Leonova M.V. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2010; 2: 66-70. <http://medi.ru/doc/0700516.htm>.
2. Dmitrenko D.V., Shnaider N.A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya.* 2014; 2: 61-70.
3. Ivanova S.A., Fedorenko O.Yu., Smirnova L.P., Semke A.V., 2013. *Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii.* 2013; 1: 12-16.
4. Sychev D.A. Pharmacogenetic testing: clinical interpretation of the results (recommendations for practitioners) [*Farmakogeneticheskoe testirovanie: klinicheskaya interpretatsiya rezul'tatov (rekomentatsii dlya praktikuyushchikh vrachei)*]. Moscow. 2011; 41-43.
5. Baulac M., Brodie M.J., Patten A., Segieth J., Giorgi L. (2012) Comparison of the efficacy and tolerability of zonisamide and controlled release carbamazepine in newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 11: 579-588.
6. Beyreuther B.K., Freitag J., Heeres C., Krebsfanger N., Scharfenecker U., Stohr T. *CNS Drug Rev.* 2007 Spring; 13 (1): 21-42. Review.
7. Brodie M.J., Overstall P.W., Giorgi 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; 37: 81-7.
8. Brodie M.J., Perucca E., Rivlin P., Ben-Menachem E., Meencke H.J. Comparison of the levetiracetam and controlled release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2007; 68: 402-408.
9. Brodie M.J., Stephen L.J. Outcomes in elderly patients with newly diagnosed and treated epilepsy. *Int Rev Neurobiol.* 2007; 81: 253-63.
10. Caramelli P., Castro L.H.M. Dementia associated epilepsy. *Intern Psychogeriatr* 2005; 17: 195-206.
11. Chadwick D. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicenter randomized double-blind study. Vigabatrin European Monotherapy Study group. *Lancet.* 1999; 354:13-19.
12. Chen P., Lin J.J., Lu C.S., Ong C.T., Hsieh P.F., Yang C.C., Tai C.T., Wu S.L., Lu C.H., Hsu Y.C., Ro L.S., Lu C.T., Chu C.C., Tsai J.J., Su Y.H., Lan S.H., Sung S.F., Lin S.Y., Chuang H.P., Huang L.C., Chen Y.J., Tsai P.J., Liao H.T., Lin S.Y., Chen C.H., Chung W.H., Yung S.I., Wu J.Y., Chang C.F., Chen L., Chen Y.T., Shen C.Y., Taiwan S.J.S. Consortium. Carbamazepin-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med.* 2011 Mar 24; 364 (12): 1126-33.
13. Cloyd J., Yfuser W., Towne A., Ramsay R., Mattson R., Gilliam F. et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res.* 2006; 68 (1): 39-48.
14. Cramer J.A., Fisher R., Ben-Menachem E., French J., Mattson R.H. New antiepileptic drugs: comparison of key clinical trials. *Epilepsia.* 1999; 40: 590-600.
15. Cramer J.A., Steinborn B., Striano P., Hlinkova L., Bergmann A., Bacos I., Baukens C., Buyle S. Non-interventional surveillance study of adverse events in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.0440.x
16. French J., Kanner A.M., Bautista J. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. I: Treatment of new onset epilepsy. Report of the TTA and QSS subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology.* 2004; 62: 1252-1264.
17. Friedman D., Honig L.S., Scarmeas N. Seizures and Epilepsy in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther.* 2012; 18: 285-294.
18. Fritz N., Glogau S., Hoffmann J. et al. Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005; 6 (3): 373-81.
19. Gioggi L., Gomez G., O'Neill F., Hammer AE, Risner M. The tolerability of lamotrigine in elderly patients with epilepsy. *Drugs aging.* 2001; 18: 621-30.
20. Glauser T., Ben Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Chadwick D., Guerreiro C., Kalviainen R., Mattson R., Perucca E., Tomson T. Updated ILAE evidence rewire of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. 2013 Jul; 47 (7): 1094-1120.
21. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Chadwick D., Guerreiro C., Kalviainen R., Mattson R., Perucca E., Tomson T. ILAE treatment guidelines: evidence based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2006; 47 (7): 1094-1120.
22. Guerreiro M.M., Vigonius U., Pohlmann H., de Manreza M.L., Fejerman N., Antoniuk S.A., Moore A. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res.* 1997; 27: 205-213.
23. Hauser W.A. Epidemiology of seizures and epilepsy in the elderly. *Seizures and epilepsy*

- in the elderly. Boston: Butterworth-Heinemann. 1997; 7-18.
24. Hessedorfer D.C., Hauser W.A., Annegers J.F., et al. Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology* 1996; 46: 727-30.
25. Kaniwa N., Saito Y., Aihara M., Matsunaga K., Toskin M., Kurose K., Furuya H., takahashi Y., Muramatsu M., Kinoshita S., Abe M., Ikeda H., Kashiwagi M., Song Y., Ueta M., Sotozono C., Ikezawa Z., Hasegawa R., JSAR research group. HLA-B*1511 risk is a risk factor for carbamazepine-induced Steven-Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis in Japanese patients. *Epilepsia*. 2010 Dec; 51 (12): 2461-5.
26. Kanner A.M., Balabanov A.J. The use of monotherapy in patients with epilepsy: an appraisal of new antiepileptic drugs. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2005; 5: 322-8.
27. Kutluay E., McCague K., Souza J., Beydoun A. Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2003; 4: 175-80.
28. Larner A.J. Epileptic seizures in AD patients. *Neuromol Med*. 2010; 12: 71-77.
29. Larner A.J. Presenilin-1 mutation Alzheimer's disease: a genetic epilepsy syndrome? *Epilepsy Behav*. 2011; 21: 20-22.
30. Malphrus A.D., Wilfong A.A. Use of newer antiepileptic drugs in pediatric epilepsies. *Curr Treat Options Neurol*. 2007; 9: 256-67.
31. Mattson R.H., Cramer J.A., Collins J.F., Smith D.B., Delgado-Escueta A.V., Browne T.R., Williamson R.D., Treiman D.M., McNamara J.O., McCuchen C.B., Homan R.W., Crill W.E., Lubozynski M.F., Rosenthal N.P., Mayersdorf A. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med*. 1985; 313: 145-151.
32. Mendez M.F., Lim G.T.H. Seizures in elderly patients with dementia. *Drug Aging*. 2003; 20: (11): 791-803.
33. Mendiratta A., Pedley T.A. Seizures and epilepsy in the elderly. In: Shorvon S., Pedley T.A., eds *The epilepsies* 3. Philadelphia. 2009; 177-93.
34. Mintzer S., Mattson R.T. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia*. 2009; 50 (8): 42-50.
35. Pack A.M., Olarte L.S., Morrell M.J. et al. Bone mineral density in an outpatient population receiving enzyme-inducing Antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2003; 4: 169-74.
36. Patsalos P.N., Duncan J. Antiepileptic drugs: a review of clinically significant drug interactions. *Drug Saf*. 1993; 9: 156-86.
37. Perucca E., Meador KJ. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand*. 2005; 112: 30-5.
38. Pohlmann-Eden B. Issues when treating epilepsy in the elderly. *Acta Neurol Scand*. 2005; 181: 40.
39. Ramsay R.E., Rowan J., Pryor F.M. Special considerations in treating the elderly patients with epilepsy. *Neurology*. 2004; 62 (2): 24-29.
40. Rao S.C., Dove G., Cascino G.D., Petersen R.C. Recurrent seizures in patients with dementia: frequency, seizure types, and treatment outcome. *Epilepsy Behav*. 2009; 14: 118-20.
41. Rosenfeld W., McShea C., Doty P. Evaluation a long-term treatment with lacosamide for partial-onset seizures in the elderly. 66th Annual Meeting of the American Epilepsy Society. San Diego, CA November 30-December 4, 2012.
42. Rowan A.J., Ramsay R.E., Collins J.F. et al. A cooperative Study 428 Group. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology*. 2005; 64 (11): 1868-73.
43. Saetre E., Perucca E., Collins J.F. et al; VA Cooperative Study 428 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; 48: 1291-302.
44. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*. 2008; 70: 54-65.
45. Stenhouse S.A., Ellis R., Zuberi S. SCN1A Genetic Test for Dravet Syndrome (Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy and its Clinical Subtypes) for use in the Diagnosis, Prognosis, Treatment and Management of Dravet Syndrome. PLOS Currents Evidence on Genomic Tests. Edition 1. 2013 Apr 25; DOI: 10.1371/ currents.eogt. c553b83d745dd79bf61eaf35e522b0b.
46. Stephen L.J., Brodie M.J. Epilepsy in elderly people. *Lancet*. 2000; 355: 1441-6.
47. Trinko E., Giorgi L., Patten A., Segieth J. Safety and tolerability of zonisamide in elderly patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2013; 128: 422-428.
48. Werhahn K.J., Klimpe S., Balkaya S., Trinko E., Kramer G. The safety and efficacy of add-on levetiracetam in elderly patients with focal epilepsy: a one-year observational study. *Seizure*. 2011; 20: 305-11.

UNRESOLVED ISSUES OF INITIAL TREATMENT OF PARTIAL EPILEPSY

Lipatova L.V.

St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute

Abstract: the selection principles for antiepileptic drugs choice for the initial treatment of partial seizures in epileptic patients with newly diagnosed or untreated epilepsy are discussed; evidence-based criteria and opportunities of the personalized therapy of AED therapy are argued in the review.

Key words: partial seizures, initial treatment, effectiveness, safeness, personalized therapy.