https://doi.org/10.17116/jnevro201811841140-145

Новые возможности фармакотерапии эпилепсии: место эсликарбазепина ацетата в лечении фокальных эпилепсий

И.А. ЖИДКОВА*, В.А. КАРЛОВ, П.Н. ВЛАСОВ

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

В статье дана характеристика новейшего противоэпилептического препарата эсликарбазепин для лечения фокальных эпилепсий у взрослых как в монотерапии, так и в дополнительной терапии. Описаны фармакокинетика, фармакодинамика, межлекарственные взаимодействия, показания и режим дозирования. Представлены последние данные по эффективности, переносимости и безопасности эсликарбазепина, в том числе расширенный анализ результатов клинических исследований, проводимых в условиях повседневной клинической практики в Европе, а также собственных наблюдений 34 пациентов, получающих эсликарбазепин в моно- или комбинированной терапии.

Ключевые слова: *фокальные эпилепсии, фармакотерапия, эсликарбазепин, эффективность, переносимость.*

New possibilities of pharmacotherapy of epilepsy: eslicarbazepine acetate in treatment of focal epilepsy

I.A. ZHYDKOVA, V.A. KARLOV, P.N. VLASOV

Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University, Moscow, Russia

The article provides an analysis of the latest antiepileptic drug eslicarbazepine acetate (ESL) for the treatment of focal epilepsy in adults as monotherapy and adjunctive therapy. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug-drug interactions, indications and dosage regimen are described. The authors present the latest data on the efficacy, tolerability and safety of ESL including an exploratory pooled analysis of data from 14 European clinical practice studies (Euro-Esli) as well as their own observations of 34 patients receiving ESL in monotherapy or combination therapy.

Keywords: *focal epilepsy, pharmacotherapy, eslicarbazepine acetate, efficacy, tolerability.*

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных серьезных хронических неврологических заболеваний, которым в мире страдают более 50 млн больных всех возрастов. В последние годы в области эпилептологии произошли значимые события. В 2015 г. по инициативе России и Китая Всемирная ассамблея здравоохранения приняла «Резолюцию о глобальном бремени эпилепсии и необходимости координированных мер на государственном уровне в целях воздействия на его последствия в области здравоохранения, в социальной сфере и области информирования общественности», что привлекло к этой проблеме внимание всех стран [1]. В 2017 г. Международной противоэпилептической лигой (МПЭЛ) были пересмотрены дефиниции эпилепсии [2], на 32-м Международном конгрессе по эпилепсии в Барселоне утверждена новая классификация эпилепсий и эпилептических приступов (МПЭЛ, 2017). Активно развиваются фармакологическое и хирургическое направления лечения эпилепсии.

Необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день эпилепсия является потенциально курабельным заболеванием и в большинстве случаев (до 70%) при правильном лечении можно помочь пациенту.

Основной целью лечения эпилепсии является достижение стойкой ремиссии заболевания при сохранении оптимального качества жизни, а конечной целью — «разрешение» эпилепсии. Это понятие включает отсутствие приступов на протяжении 10 лет (5 лет на фоне лечения и 5 лет без лечения) [2]. Только за последние 4 года в России зарегистрировано 5 новейших противоэпилептических препаратов (ПЭП): перампанел, зонисамид, эсликарбазепин, руфинамид, бриварацетам. Все они успешно используются в повседневной клинической практике.

С 60-х годов XX века и в известной степени до настоящего времени «золотым стандартом» лечения фокальных эпилепсий является карбамазепин (КБЗ), в связи с чем все вновь появляющиеся на фармацевтическом рынке новейшие ПЭП для терапии этих заболеваний сравниваются с ним по эффективности и переносимости. В начале XXI века в России стал применяться окскарбазепин (ОКС) — кетоаналог КБЗ с другим действующим метаболитом (моногидроксидериват) и более широким спектром патогенетического влияния, чем у КБЗ. После накопления многолетнего опыта его использования он единственный был отнесен к классу доказательности «А» препаратов, эффективных при лечении симптоматических фокальных эпилепсий у детей. Эсликарбазепина ацетат (ЭСЛ) явился результатом дальнейшей разработки КБЗ [3].

ЭСЛ (препарат эксалиеф) представляет собой инновационный блокатор потенциалзависимых натриевых ка-

© Коллектив авторов, 2018

*e-mail: irina.zhidkova@gmail.com

налов, по химической структуре близкий к КБЗ и ОКС, но имеет отличный от них метаболизм, что может обусловливать меньший потенциал лекарственных взаимодействий и более благоприятный профиль безопасности. Согласно результатам электрофизиологических исследований *in vitro*, основной механизм действия ЭСЛ и его метаболитов заключается в стабилизации в инактивированном состоянии потенциалзависимых натриевых каналов, предотвращении их активации [4]. Дополнительный противоэпилептический эффект может быть связан с влиянием на Ca^{++}-каналы, также играющие важную роль в патогенезе эпилептических приступов [5].

Фармакокинетика

ЭСЛ при первом прохождении через печень интенсивно метаболизируется в свой главный активный метаболит — S-ликарбазепин (эсликарбазепин) путем гидролиза. Равновесная концентрация эсликарбазепина в плазме достигается через 4—5 сут применения препарата 1 раз в сутки, что соответствует эффективному периоду полувыведения (20—24 ч). Незначительное количество следующих метаболитов обнаруживается в плазме: R-ликарбазепин и ОКС, которые обладают фармакологической активностью, а также конъюгаты ЭСЛ, эсликарбазепина, R-ликарбазепина и ОКС с глюкуроновой кислотой. Эсликарбазепин является слабым индуктором изофермента CYP3A4 и оказывает ингибирующее действие на изофермент CYP2C19. Метаболиты ЭСЛ выводятся из системного кровотока главным образом почками в неизмененном виде и в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой. Эсликарбазепин и его глюкуронид составляют более 90% всех метаболитов, выводимых с мочой (около $^2/_3$ выводятся в виде эсликарбазепина и $^1/_3$ — в виде глюкуронида). В диапазоне доз препарата 400—1600 мг как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с эпилепсией ЭСЛ обладает линейной и дозозависимой фармакокинетикой [6].

Потенциальные лекарственные взаимодействия

Как было отмечено выше, ЭСЛ оказывает умеренное ингибирующее влияние на изофермент CYP2C19. Одновременное применение с ЭСЛ препаратов, которые метаболизируются этим изоферментом (например, фенитоин, клобазам, омепразол), может привести к повышению их плазменной концентрации. Не отмечено клинически значимого ингибирующего воздействия ЭСЛ на активность изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4 в исследованиях *in vitro* [7]. Одновременное применение ЭСЛ с некоторыми другими ПЭП — индукторами микросомальных ферментов печени (например, КБЗ, фенобарбитал, фенитоин, примидон) — ассоциировано с уменьшением системной экспозиции ЭСЛ, что потенциально может потребовать повышения дозы препарата. ЭСЛ не рекомендуется назначать одновременно с ОКС[1].

Совместное использование ЭСЛ и комбинированных оральных контрацептивов приводит к снижению плазменной концентрации последних (этинилэстрадиол и левоноргестрел), что связано с индукцией CYP3A4 эсликарбазепином. Во избежание незапланированной беременности женщины репродуктивного возраста должны использовать дополнительные или альтернативные негормональные методы контрацепции во время лечения эсликарбазепином [8]. Не отмечено клинически значимого влияния ЭСЛ на фармакокинетику дигоксина или метформина при их совместном применении [7].

В большинстве случаев совместное применение ЭСЛ в комбинированной терапии с другими ПЭП не сопровождается клинически значимыми изменениями фармакокинетики и плазменной концентрации, а также клинической эффективности как ЭСЛ, так и совместно применяемых ПЭП. Фармакодинамическое взаимодействие в большей степени связано с совместным применением ЭСЛ и ПЭП, являющихся блокаторами натриевых каналов, что может проявляться ухудшением эффективности и переносимости лечения. Исходя из теоретических представлений о механизме действия ПЭП, не ожидается фармакокинетического взаимодействия ЭСЛ со следующими препаратами: ацетазоламид, клоназепам, этосуксимид, габапентин, лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, пирацетам, прегабалин, вальпроаты, зонисамид, руфинамид, тиагабин, вигабатрин [9].

Показания к применению и режим дозирования

В России препарат эсликарбазепин показан взрослым пациентам с эпилепсией:

— в качестве монотерапии фокальных (парциальных) эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без нее при впервые диагностированной эпилепсии;

— в качестве дополнительной терапии фокальных (парциальных) эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без нее.

Противопоказания: гиперчувствительность к ЭСЛ, другим производным карбоксамида (например, КБЗ, ОКС) или любому из вспомогательных веществ препарата; атриовентрикулярная блокада 2-й или 3-й степени; детский возраст до 18 лет; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); тяжелая печеночная недостаточность.

Рекомендованная начальная доза - 400 мг один раз в сутки, через 1—2 недели дозу повышают до 800 мг один раз в сутки. С учетом индивидуального ответа на лечение дозу можно повысить до 1200 мг однократно в сутки. Некоторые пациенты, принимающие эсликарбазепин в режиме монотерапии, могут отвечать на терапию препаратом в режиме дозирования 1600 мг 1 раз в сутки. При лечении пациентов с почечной недостаточностью следует соблюдать осторожность и проводить коррекцию дозировки в зависимости от величины клиренса креатинина:

— более 60 мл/мин — коррекция не требуется;

— 30—60 мл/мин — 400 мг через сутки в течение 2 нед, затем 400 мг 1 раз в сутки. Однако с учетом индивидуального ответа дозу препарата можно увеличить;

— менее 30 мл/мин — применение у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендовано ввиду отсутствия данных.

Эффективность и безопасность ЭСЛ по данным клинических исследований

Ранее в отечественной литературе были опубликованы результаты серии рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по оценке эффективности и безопасности ЭСЛ в качестве дополни-

[1]US FDA. Aptiom (eslicarbazepine acetate) tablets: US prescribing information. 2015. Accessed 14 Mar 2016. http://www.accessdata.fda.gov/ drugsatfda_docs/ label/2015/022416s001lbl.pdf

тельной терапии резистентных фокальных приступов (фаза II: BIA-2093-201, фаза III: BIA-2093-301, -302, -303 с последующим переходом в открытую фазу) [10].

В январе 2018 г. были представлены финальные данные фазы III рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования ЭСЛ в качестве монотерапии у пациентов с недавно диагностированной эпилепсией в сравнении с КБЗ контролируемого высвобождения [11]. В исследование были включены 815 взрослых пациентов с впервые диагностированной фокальной эпилепсией, рандомизированных (1:1) для получения ЭСЛ или КБЗ контролируемого высвобождения. Доля пациентов, свободных от приступов, была сопоставима между группами лечения в течение всего 26-недельного периода оценки (на фоне терапии ЭСЛ — 71,1%, на фоне КБЗ контролируемого высвобождения — 75,6%) и в течение 1 года терапии (на фоне ЭСЛ — 64,7%, на фоне КБЗ контролируемого высвобождения — 70,3%). У большинства пациентов в обеих группах свобода от приступов в течение 26 нед достигалась при применении минимальных дозировок препаратов: ЭСЛ 800 мг и КБЗ контролируемого высвобождения 400 мг. Таким образом, у взрослых пациентов с впервые диагностированной эпилепсией с фокальными приступами монотерапия ЭСЛ (прием 1 раз в сутки) продемонстрировала не меньшую эффективность по сравнению с монотерапией КБЗ контролируемого высвобождения (прием 2 раза в сутки). Каких-либо новых или неожиданных нежелательных явлений в данном исследовании выявлено не было [11].

Совсем недавно опубликован расширенный анализ результатов клинических исследований, проводимых в условиях повседневной клинической практики в Европе (Euro-Esli) [12] с целью выяснения эффективности и переносимости ЭСЛ в терапии фокальных приступов. Были проанализированы данные 14 европейских клинических центров. Всего в анализ были включены 2058 пациентов (52,1% мужчин; средний возраст 44,0 года). По дизайну Euro-Esli было ретроспективным, ЭСЛ назначался в качестве дополнительного препарата. Оценка эффективности лечения ЭСЛ проводилась через 3, 6, 12 мес и при последнем визите, который определялся как последнее наблюдение пациента врачом в рамках исследования вне зависимости от временной точки. После 12 мес лечения удержание на терапии отмечено у 73,4%; доля пациентов с сокращением приступов более чем на 50% составила 75,6%, с полным прекращением приступов — 41,3% **(рис. 1)**. Свобода от приступов определялась как отсутствие приступов по меньшей мере с момента предшествующего визита. Частота ответа на лечение и частота свободы от приступов была значимо выше у пациентов, которые не получали в составе комбинированной терапии другие блокаторы натриевых каналов.

Нежелательные явления были отмечены у 34% пациентов и привели к отмене препарата у 13,6%. Наиболее часто встречались головокружение (6,7%), утомляемость (5,4%), сонливость (5,1%), гипонатриемия (3,5%), нарушение равновесия/атаксия (3,4%) и диплопия (3,0%). Значительно реже регистрировались другие нежелательные явления: сыпь (2,2%), тошнота (1,9%); головные боли, снижение концентрации внимания (1,8%). Более высокая частота нежелательных явлений, в том числе ведущих к отмене терапии у пациентов, которые получали большее количество одновременно назначаемых ПЭП, могла быть обусловлена лекарственными взаимодействиями, что подтверждает рекомендации по снижению полипрагмазии там, где это возможно [13, 14].

Дальнейший углубленный подгрупповой анализ показал, что ЭСЛ был более эффективен у больных старше 65 лет; у пациентов, ранее не получавших другие блокаторы натриевых каналов, и у больных, которые ранее получали один ПЭП, чем у тех, кто получал два и более разных ПЭП на исходном уровне **(рис. 2)**.

Эффективность ЭСЛ в условиях повседневной клинической практики была значимо выше при монотерапии

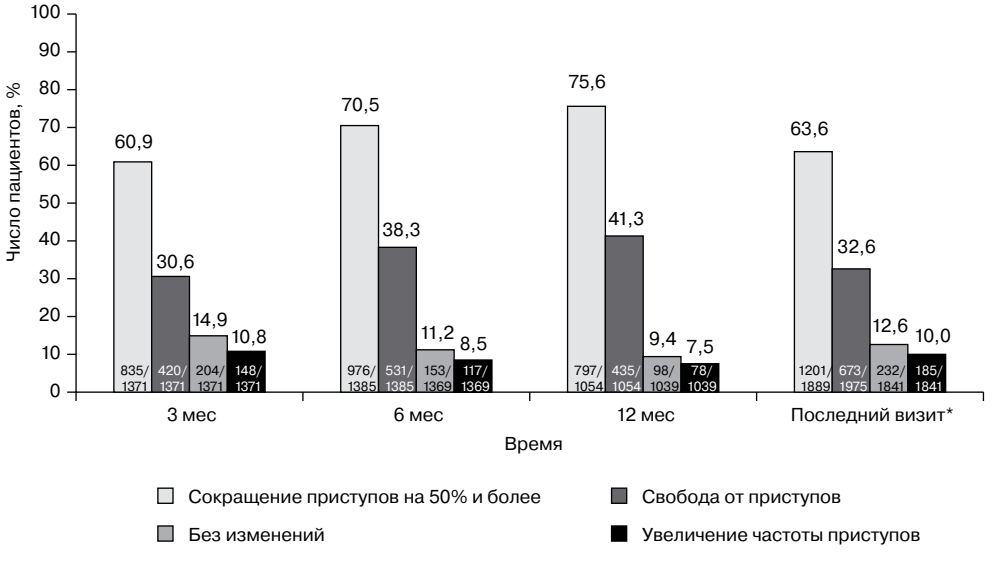

***Рис. 1*. Эффективность ЭСЛ по данным исследования Euro-Esli [13].**

По оси абсцисс — время оценки лечения; * — здесь и на рис. 2 последний визит определялся как последнее наблюдение пациента врачом в рамках данного исследования вне зависимости от временной точки. По оси ординат — число пациентов (%).

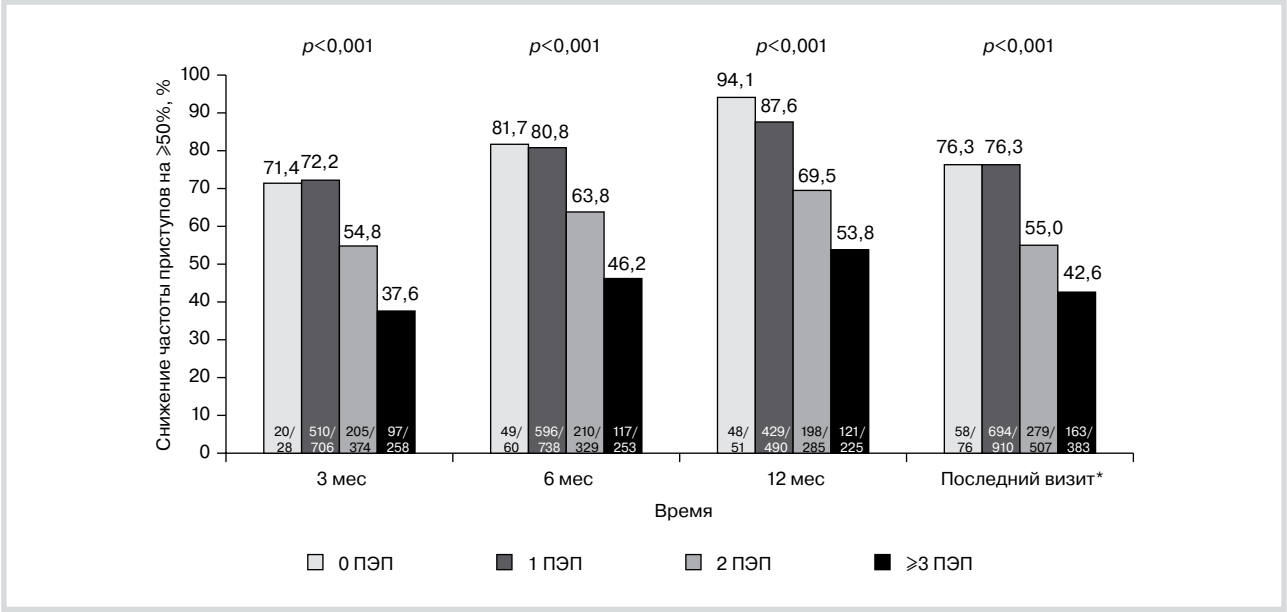

***Рис. 2.* Эффективность лечения ЭСЛ в зависимости от количества применяемых ПЭП при политерапии.**
По оси абсцисс — время оценки лечения; по оси ординат — число пациентов со снижением частоты приступов на 50% и более (%).

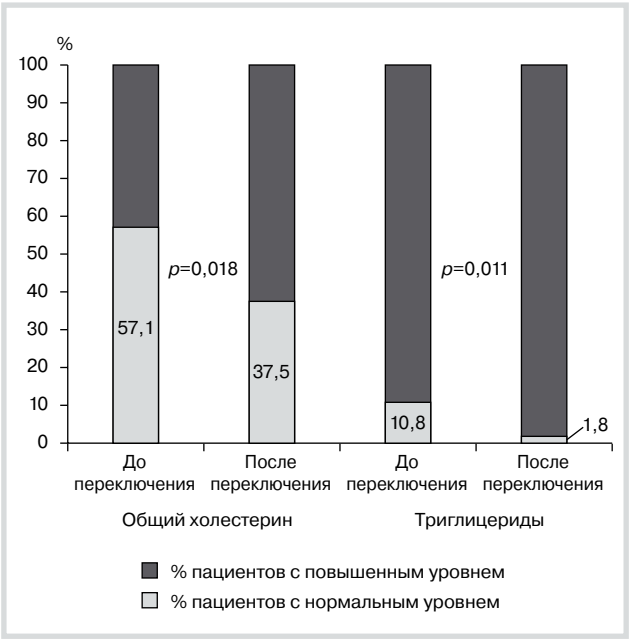

***Рис. 3.* Достоверное снижение уровня холестерина и триглицеридов при переводе пациентов с КБЗ и ОКС на ЭСЛ [17].**

[3], чем при применении в качестве дополнительной терапии. Безопасность и переносимость ЭСЛ в целом сопоставимы при применении как в качестве монотерапии, так и в качестве дополнительной терапии [12, 15].

Представляют интерес результаты ретроспективного исследования [16] 108 взрослых пациентов с фокальной эпилепсией (средний возраст 43,9 года), наблюдаемых с 2011 по 2014 г. в амбулаторных медицинских центрах Испании, целью которого была оценка долгосрочного влияния ЭСЛ (в качестве дополнительной терапии) на профиль метаболизма липидов, уровень натрия и печеночные пробы. Лабораторные показатели определяли до начала терапии ЭСЛ, через 3 и 6 мес после старта лечения, а затем ежегодно. Было выявлено значимое снижение уровня общего холестерина и триглицеридов при переводе пациентов с КБЗ и ОКС на ЭСЛ **(рис. 3)**, что требует дальнейших контролируемых исследований и интерпретации для окончательных выводов.

В рамках открытого многоцентрового проспективного исследования ЭСЛ в качестве дополнительной терапии к монотерапии ПЭП в повседневной клинической практике (EPOS) [17], проведенного в 43 исследовательских центрах 8 европейских стран, из 219 больных, участвовавших в исследовании, была выделена и дополнительно обследована группа пациентов из 45 человек, у которых предшествующая терапия КБЗ оказалась неэффективной. Через 6 мес наблюдения на фоне терапии ЭСЛ респондеры составили 95% обследованных, а у $^1/_3$ пациентов приступы прекратились. Большинство пациентов отмечали улучшение состояния по шкале общего клинического впечатления CGI-GI: через 3 мес — 71,1%, через 6 мес — 76,7% больных.

В отдельных исследованиях описано влияние ЭСЛ на улучшение качества жизни пациентов [18], снижение симптомов депрессии в процессе лечения [19], что, безусловно, имеет важное значение для пациентов, длительно принимающих ПЭП.

Собственный опыт применения ЭСЛ в лечении фокальных эпилепсий

Наблюдали 34 пациентов (15 мужчин и 19 женщин, средний возраст 30,9 года) с фокальной эпилепсией, которым был назначен ЭСЛ в качестве моно- или дополнительной терапии в дозировке от 400 до 1600 мг/сут. Фармакорезистентная форма заболевания была у 13 (38,2%) больных. Длительность наблюдения составила от 4 мес до 2,5 года. Монотерапию получали 13 больных, политера-

пию — 21. Не удалось проследить катамнез у 4 пациентов (иногородние).

Оценка эффективности и переносимости лечения была проведена у 30 пациентов. Препарат оказался эффективным у 21 (70%) пациента. Прекращение приступов зарегистрировано у 12 (40%) пациентов: у 10 — на фоне монотерапии (4 пациента получали первичную монотерапию ЭСЛ в дебюте заболевания, 6 пациентов были переведены на ЭСЛ с других ПЭП), у 2 — на фоне политерапии. Снижение частоты приступов более чем на 50% было зарегистрировано у 9 (30%) пациентов. Были переведены с КБЗ на ЭСЛ в связи с побочными эффектами 5 пациентов, после изменения терапии отмечен регресс побочных эффектов. Перевод с леветирацетама (ЛЕВ) на ЭСЛ был осуществлен в 1 случае, с препарата вальпроевой кислоты (ВПК) на ЭСЛ также в 1 случае. В обоих случаях была достигнута ремиссия. Был переведен с ОКС на ЭСЛ 1 пациент, наблюдалось улучшение переносимости лечения.

Неэффективным лечение оказалось у 9 (30%) пациентов. Все они имели фармакорезистентную форму заболевания, длительность наблюдения составила не менее полугода. Из них 2 пациента впоследствии были оперированы по поводу эпилепсии, в настоящее время продолжают принимать ЭСЛ (приступы отсутствуют); 2 больных имели глиальную опухоль (один оперирован, у другого проведена лучевая терапия), оба пациента также продолжают лечение ЭСЛ 1200 мг/сут (приступы протекают легче, но частота прежняя), еще 1 пациент остался на терапии ЭСЛ 1200 мг/с, поскольку это единственный препарат, который он хорошо переносит. Остальные 4 пациента были переведены на другие препараты: 3 — в связи с отсутствием эффекта, 1 — в связи с аггравацией фокальных приступов. Таким образом, 26 пациентов из 30 продолжают принимать ЭСЛ: удержание на препарате (ретенция) составило 86,7%. В целом отмечалась хорошая переносимость ЭСЛ: в 3 (10,0%) случаях наблюдался преходящий дозозависимый седативный эффект, в 1 случае — аггравация фокальных моторных приступов с типичными автоматизмами. Серьезных нежелательных явлений не было зарегистрировано. Средняя эффективная доза препарата составила 800 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. Отметили улучшение качества жизни, повышение работоспособности 46,7% пациентов. Наиболее часто ЭСЛ назначался в комбинированной терапии с ЛЕВ, ВПК, топираматом, ламотриджином. Согласно рекомендациям экспертов, при смене терапии переход с ОКС на ЭСЛ может быть осуществлен одномоментно в соотношении 1:1. Перевод пациента с КБЗ на ЭСЛ должен проводиться постепенно, как минимум в течение 1—2 нед, а терапевтическая дозировка ЭСЛ пересчитывается в соотношении 1:1,3 [19, 20].

Заключение

Подводя итог анализу многолетних рандомизированных клинических исследований, объединенных результатов исследований, проводимых в условиях повседневной клинической практики в Европе (Euro-Esli), и собственных данных, можно констатировать, что ЭСЛ является эффективным препаратом для лечения фокальных эпилепсий у взрослых пациентов как в моно-, так и в дополнительной терапии. Кроме того, препарат имеет целый ряд преимуществ перед своими предшественниками: однократный прием в сутки в связи с длительным периодом полувыведения (20—24 ч), повышающий комплаентность пациентов к лечению; низкий риск аллергических побочных эффектов (сыпь — не более 2,2% случаев); минимальное взаимодействие с ПЭП и другими препаратами; позитивное влияние на симптомы депрессии и качество жизни. В перспективе целесообразно продолжить изучение влияния ЭСЛ на липидный спектр, коморбидные психические расстройства, проследить тератогенный эффект препарата, расширить возрастной диапазон пациентов для его применения (в том числе у детей).

Данная публикация выпущена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Карлов В.А., Гехт А.Б., Гузева В.И., Липатова Л.В., Базилевич С.Н., Мкртчан В.Р., Власов П.Н., Жидкова И.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Лебедева А.В. Алгоритмы моно- и политерапии в клинической эпилептологии. Часть 1. Общие принципы выбора фармакотерапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(6):109-114. [Karlov VA, Gekht AB, Guzeva VI, Lipatova LV, Bazilevich SN, Mkrtchan VR, Vlasov PN, Zhidkova IA, Mukhin KYu, Petrukhin AS, Lebedeva AV. Algorithms of mono- and polytherapy in clinical epileptology. Part 1. General principles of drug choice. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(6):109-114. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/jnevro201611661109-114
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glunn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482. https://doi.org/10.1111/epi.12550
3. Карлов В.А. От фенобарбитала к эсликарбазепину. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния (спец. выпуск)*. 2015;1. [Karlov VA. From phenobarbital to eslicarbazepine. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya (spets. vypusk)*. 2015;1. (In Russ.)].
4. Ferreira J, Mestre T. Eslicarbazepine acetate: a new option for the treatment of focal epilepsy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;18(2):221-229. https://doi.org/10.1517/13543780802635107
5. Власов П.Н. Эсликарбазепин. Механизм действия. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния (спец. выпуск)*. 2015;:2-4. [Vlasov PN. Eslicarbazepine. Mechanism of action. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya (spets. vypusk)*. 2015;2-4. (In Russ.)].
6. Shirley M, Dhillon S. Eslicarbazepine Acetate Monotherapy: A Review in Partial-Onset Seizures. *Drugs*. 2016;76(6). Published online: 07 April 2016. https://doi.org/10.1007/s40265-016-0570-7
7. Bialer M, Soares-da-Silva P. Pharmacokinetics and drug interactions of eslicarbazepine acetate. *Epilepsia*. 2012;53(6):935-946. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03519.x
8. Falcão A, Vaz-da-Silva M, Gama H, Nunes T, Almeida L, Soares-da-Silva P. Effect of eslicarbazepine acetate on the pharmacokinetics of a combined ethinylestradiol/levonorgestrel oral contraceptive in healthy women. *Epilepsy Res*. 2013;105(3):368-376. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.02.020
9. Рудакова И.Г. Лекарственные взаимодействия Эсликарбазепина. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния (спец. выпуск)*. 2015;5-7. [Rudakova IG. Drug interactions Eslicarbazepine. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya* (spets. vypusk). 2015;5-7. (In Russ.)].
10. Ермоленко Н.А., Бучнева И.А. Эксалиеф: новый противоэпилептический препарат для дополнительной терапии рефрактерных парциальных приступов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(11):129-134. [Ermolenko NA, Buchneva IA. Exalief as a newer antiepileptic drug for adjunctive therapy of refractory partial-onset seizures. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(11):129-134. (In Russ.)].

11. Trinka E, Ben-Menachem E, Kowacs PA, Elger C, Keller B, Löffler K, Rocha JF, Soares-da-Silva P. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate versus controlled-release carbamazepine monotherapy in newly diagnosed epilepsy: A phase III double-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *Epilepsia*. 2018;59(2):479-491. https://doi.org/10.1111/epi.13993

12. Villanueva V, Holtkamp M, Delanty N, Rodriguez-Uranga J, McMurray R, Santagueda P. Euro-Esli: a European audit of real-world use of eslicarbazepine acetate as a treatment for partial-onset seizures. *J Neurol*. 2017;264(11):2232-2248. https://doi.org/10.1007/s00415-017-8618-5

13. Baulac M. Rational conversion from antiepileptic polytherapy to monotherapy. *Epileptic Disord*. 2003;5:125-132.

14. Brodie M, Sills G. Combining antiepileptic drugs — Rational polytherapy? *Seizure*. 2011;20(5):369-375. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.01.004

15. Shorvon S, Trinka E, Steinhoff B, Holtkamp M, Villanueva V, Peltola J, Ben-Menachem E. Eslicarbazepine acetate: its effectiveness as adjunctive therapy in clinical trials and open studies. *J Neurol*. 2017;264:421-431. https://doi.org/10.1007/s00415-016-8338-2

16. Ley M, Principe A, Jiménez-Conde J, Rocamora R. Assessing long-term effects of eslicarbazepine acetate on lipid metabolism profile, sodium values and liver function tests. *Epilepsy Res*. 2015;115:147-152. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.06.013

17. Holtkamp M, McMurray R, Bagul M, Sousa R, Kockelmann E. Real-world data on eslicarbazepine acetate as add-on to antiepileptic monotherapy. *Acta Neurol Scand*. 2016;134(1):76-82. https://doi.org/10.1111/ane.12574

18. Halasz P, Cramer JA, Hodoba D, Czlonkowska A, Guekht A, Maia J, Elger C, Almeida L, Soares-da-Silva P, on behalf of the BIA-2093-301 Study Group. Long-term efficacy and safety of eslicarbazepine acetate: results of a 1-year open-label extension study in partial-onset seizures in adults with epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(10):1963-1969. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02660.x

19. Авакян Г.Н. Эксалиеф: новые перспективы лечения эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния (спец. выпуск)*. 2015;18-19. [Avakyan GN. Exalief as new perspectives for the treatment of epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya (spets. vypusk)*. 2015;18-19. (In Russ.)].

20. Peltola J, Holtkamp M, Rocamora R, Ryvlin P, Sieradzan K, Villanueva V. Practical guidance and considerations for transitioning patients from oxcarbazepine or carbamazepine to eslicarbazepine acetate — Expert opinion. *Epilepsy & Behavior*. 2015;50:46-49. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.036

21. Holtkamp M, et al. Poster P0912 presented at the 32nd International Epilepsy Congress, Barcelona, Spain; 2—6 September 2017. (В тексте нет ссылки на этот пункт литературы)