

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра детской неврологии

Л.В. Шалькевич

**ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ
СРЕДСТВА В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО НЕВРОЛОГА**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по профилю образования «Здравоохранение»

Минск, БелМАПО
2021

УДК 615.213-053.2(075.9)

ББК 56.12+52.81я73

Ш 18

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
от 28.12.2020 года (протокол № 8)

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере
дополнительного образования взрослых по профилю образования
«Здравоохранение» от 22.03.2021 года (протокол № 1)

Авторы:

Шалькевич Л.В., заведующий кафедрой детской неврологии ГУО
«Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор
медицинских наук, доцент

Рецензенты:

Девялтовская М.Г., заведующий лабораторией проблем здоровья детей
и подростков ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». доктор медицинских наук
*Кафедра нервных и нейрохирургических болезней УО «Белорусский
государственный медицинский университет»*

Ш 18

Шалькевич, Л.В.

Противоэпилептические лекарственные средства в практике
детского невролога : учеб.-метод. пособие / Л.В. Шалькевич. –
Минск.: БелМАПО, 2021 – 36 с.

ISBN 978-985-584-572-1

Учебно-методическое пособие посвящено вопросам классификации,
механизма действия, взаимодействия друг с другом и описания побочных
действий основных лекарственных средств, применяемых в лечении детей с
эпилептическими припадками. Приводятся стартовые и установочные
дозировки противоэпилептических препаратов, их эффективность в
отношении определенных эпилептических припадков.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей,
осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по
специальности «Неврология», повышения квалификации врачей-неврологов,
врачей-педиатров, врачей общей практики.

УДК 615.213-053.2(075.9)

ББК 56.12+52.81я73

ISBN 978-985-584-572-1

© Шалькевич Л.В., 2021

© Оформление БелМАПО, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Контрольные вопросы по теме занятия.....	4
Учебный материал.....	5
Механизмы действия противоэпилептических лекарственных средств.....	6
Характеристика основных противоэпилептических лекарственных средств.....	10
Карбамазепин.....	10
Фенитоин.....	11
Фосфенитоин.....	12
Окскарбазепин.....	13
Эсликарбазепин.....	13
Ламотриджин.....	14
Зонисамид.....	15
Лакосамид.....	16
Клобазам.....	16
Клоназепам.....	17
Фенобарбитал.....	18
Примидон.....	20
Этосуксимид.....	20
Тиагабин.....	21
Вигабатрин.....	22
Габапентин.....	22
Прегабалин.....	23
Препараты вальпроевой кислоты.....	24
Фелбамат.....	26
Топирамат.....	26
Перампанел.....	27
Леветирацетам.....	28
Принципы назначения противоэпилептических лекарственных средств детям с эпилептическими припадками.....	30
Заключение.....	31
Самоконтроль усвоения темы.....	32
Литература.....	33
Приложение.....	34
Таблица 1. Механизм действия противоэпилептических лекарственных средств.....	34
Таблица 2. Режим дозирования и взаимодействия основных противоэпилептических лекарственных средств.....	35
Таблица 3. Ответы на вопросы к самоконтролю усвоения темы.....	36

ВВЕДЕНИЕ

Тема занятия – Лечение эпилепсии.

Цель занятия – закрепить знания по механизму действия противоэпилептических лекарственных средств, уметь определить показания к их назначению, запомнить основные нежелательные явления.

Пособие предназначено для врачей-неврологов, врачей-педиатров, врачей общей практики, обучающихся на курсах переподготовки и повышения квалификации по специальности «Неврология», дисциплине – «Эпилепсия».

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Механизмы действия противоэпилептических лекарственных средств;
2. Характеристика основных противоэпилептических лекарственных средств, применяемых у детей;
3. Принципы назначения противоэпилептических лекарственных средств детям с эпилептическими припадками.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Неврология», повышения квалификации врачей-неврологов, врачей-педиатров, врачей общей практики.

УЧЕБНЫЙ МАТЕРИАЛ

Эпилепсия представляет собой патологию головного мозга, характеризующаяся устойчивой предрасположенностью генерировать эпилептические припадки, с нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния. С этих позиций эпилепсия рассматривается шире простой совокупности эпилептических приступов, с учетом негативного влияния на пациента связанных с припадками сопутствующих нарушений. У детей с эпилепсией значительно чаще, чем в среднем в популяции, встречаются отставание в умственном развитии (до 50% от числа детей с эпилептическими приступами), нарушения слуха и зрения (до 22%); психические отклонения (до 23%), нарушения поведения (до 16%) и др. Дети с эпилепсией имеют затруднения с учебой, сниженные возможности социальной интеграции и коммуникации в обществе. Рецидивирующие эпилептические припадки приводят как к усугублению имевшихся нарушений в развитии детей, так и формированию новых отклонений. Множество работ по изучению эффективности лечения эпилепсии у детей показывают значимость правильного выбора противоэпилептического лекарственного средства, своевременности его назначения и режима дозирования. Приблизительно от 60% до 70% людей с эпилепсией достигают в итоге относительно длительной клинической ремиссии по приступам. В настоящее время выбор медикаментозного лечения эпилепсии у детей основывается преимущественно на потенциальной эффективности препарата в отношении определенного вида эпилептических припадков. Данный подход определяет достижение клинической ремиссии в начале лечения в 8,8-47%, причем большинство исследователей все же ограничивает диапазон данных цифрами в 10-26%. Предполагается, что эффективность первого назначенного противоэпилептического препарата может определяться этиологией эпилепсии и характером припадков. Согласно данным Р. Kwan (2000), при отсутствии результата на первом антиконвульсанта клиническая ремиссия при назначении последующих может быть достигнута в значительно меньшем числе случаев: не более 13% на втором, и не более 3% на третьем и последующих препаратах, что делает вопрос о рациональном использовании противоэпилептических лекарственных средств в детской эпилептологии очень актуальным.

На протяжении многих лет в большинстве стран в качестве монотерапии активно используются фенобарбитал, фенитоин, вальпроат натрия, карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин, габапентин, топирамат, леветирацетам, зонисамид. За последние 20 лет было введено в клиническую практику еще более 15 новых противоэпилептических лекарственных

средств (ПЭЛС), многие из которых обладают уникальными механизмами действия.

Механизмы действия противоэпилептических лекарственных средств

Эффективность препарата определяется механизмом его действия в отношении припадков определенного типа. Большинство традиционных лекарственных средств обладают множественными механизмами действия, которые представлены блокированием ионных каналов, связыванием с рецепторами нейромедиаторов, ингибированием метаболизма или обратного захвата нейромедиаторов. Распределение противоэпилептических лекарственных средств по их основному механизму действия представлено в таблице 1. Необходимо иметь в виду, что некоторые ПЭЛС сочетают несколько механизмов действия, а особенности противосудорожного влияния действия некоторых ПЭЛС неизвестны.

Блокаторы натриевых каналов

Генерация потенциала действия и его возможность распространения осуществляется через натриевые каналы. Каждый натриевый канал может находиться в трех состояниях:

1. Состояние покоя, во время которого канал допускает проход натрия в клетку по градиенту концентрации; когда большинство потенциал-зависимых натриевых каналов находится в таком состоянии, аксональное волокно готово к проведению нервного импульса.

2. Активированное состояние (фаза поляризации), при котором канал допускает увеличенный приток натрия в клетку при участии К-Na-АТФ-азы; данное состояние отражает непосредственное проведение нервного импульса.

3. Инактивированное состояние (фаза гиперполяризации), при котором канал не допускает проход натрия в клетку; иначе это состояние называется «рефрактерным периодом» и отражает неспособность натриевого канала к восприятию и передаче нервного импульса. В случаях, когда большинство каналов находятся в таком состоянии, то аксональное волокно неспособно к распространению нервного импульса на другие нервные клетки.

Основной механизм действия таких ПЭЛС, как карбамазепин и фенитоин, направлен на блокаду потенциал-зависимых натриевых каналов, то есть на удержание их в инактивированном состоянии, что в итоге приводит к снижению генерации и передаче импульса, особенно в участках мозга с избыточной (патологической) частотой генерации.

На клеточном уровне электрическая активность нейронов находится под контролем переносчиков ионов, насосов и ионных каналов, которые

позволяют количеству положительно или отрицательно заряженных ионов входить и выходить из клеток. В свою очередь, эти насосы и ионные каналы регулируются такими факторами как напряжение или связывание лигандов либо напрямую, либо через рецепторы, связанные с G-белком. Основными каналами в этих процессах являются каналы Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Cl^- , которые также являются мишенью для многих существующих в настоящее время ПЭЛС.

Блокаторы кальциевых каналов

Кальциевые каналы в нейронах головного мозга представлены в трех формах: L-типа, N-типа, и T-типа (типы каналов различаются по пороговым значениям мембранного потенциала, при котором происходит их активация). Работа потенциал-зависимых кальциевых каналов приводит к частичной деполяризации мембраны нейронов вследствие тока ионов кальция внутрь клетки, что приводит к возможности развития потенциала действия в аксональном волокне (медленная деполяризация мембраны). Таким образом, в норме кальциевые каналы играют роль «регуляторов скорости» ритмичной деятельности определенных структур головного мозга (в частности, таламуса), что имеет значение в генерации абсансов. При блокаде кальциевых каналов происходит замедление биоэлектрической активности клеток головного мозга за счет снижения скорости проведения нервных импульсов по аксональным волокнам. На этом основано действие этосуксимида в отношении абсансов, которое осуществляется посредством блокады T-кальциевых каналов в таламических структурах.

Основными возбуждающими и тормозными нейротрансмиттерами являются глутамат и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Данные системы нейротрансмиттеров также являются мишенью для многих ПЭЛС. Моноамины, включая серотонин (5-НТ), дофамин (ДА) и норадреналин (НА), представляют собой еще одну группу нейроактивных соединений, которые регулируют нервную активность и могут влиять на инициирование и распространение судорожной.

Гамма-аминомасляная кислота

Эпилептические приступы могут возникать при повышении уровня глутамата и (или) снижении нейротрансмиссии ГАМК в головном мозге, при этом изменения уровней глутамата и ГАМК различны для разных типов эпилепсии, животных моделей и областей мозга.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) – один из основных тормозных нейромедиаторов центральной нервной системы (ЦНС), и взаимодействует с двумя типами рецепторов, расположенных на пре- и постсинаптических мембранах: ГАМК-А и ГАМК-В.

Рецепторы ГАМК-А представляют собой управляемые лигандами хлорид-ионные каналы и являются основными ингибирующими рецепторами в центральной нервной системе. Состав и функция рецепторов ГАМК-А изменяются не только вследствие активного эпилептического процесса, но и при длительном воздействии модуляторов ГАМК-А, таких как диазепам и фенобарбитал. В результате взаимодействия ГАМК с ГАМК-А-рецептором на постсинаптической мембране нейронов активируются хлорные каналы, ионы хлора поступают в клетку, что приводит к увеличению отрицательного заряда мембраны на внутренней стороне клетки, приводя, в итоге, к снижению генерации и распространению потенциала действия и, соответственно, возбуждающего нервного импульса.

ГАМК-В рецепторы расположены на пресинаптической мембране нейрона и осуществляют свою деятельность посредством связи с калиевыми каналами. При активации данного вида рецепторов возникает продолжительный ток ионов калия внутрь клетки, что приводит к блокаде высвобождения возбуждающих нейромедиаторов.

Усиление эффектов ГАМК посредством ПЭЛС (особенно таких как бензодиазепины, барбитураты, вигабатрин) может осуществляться несколькими способами:

1. Прямая активация ГАМК-А рецепторов;
2. Блокада межсинаптического захвата (re-uptake) ГАМК;
3. Ингибирование метаболизма ГАМК ГАМК-трансаминазой;
4. Стимуляция синтеза ГАМК из глутамата путем его декарбоксилирования (снижение концентрации глутамата – возбуждающего нейромедиатора ЦНС).

Следует отметить парадоксальные эффекты усиления нейротрансмиссии ГАМК, которые чаще могут отмечаться в детском возрасте. Система ГАМК может оказывать как тормозящее, так и возбуждающее действие на ЦНС. В головном мозге новорожденного ГАМК обладает возбуждающим, а не тормозящим действием из-за высокой внутриклеточной концентрации хлора и незрелости кофакторной системы, потому следует помнить о возможности усиления судорог под действием оксибутирата натрия и риске возбуждающего действия бензодиазепинов.

Блокаторы эффектов глутамата

Глутамат является основным возбуждающим нейротрансмиттером в головном мозге. Он действует через ионотропные (NMDA, AMPA и каинит) и метаботропные рецепторы, играет важную роль в инициации, распространении и поддержании эпилептической активности.

Исследования показали, что эпилепсия связана с дисфункцией глутаматной системы на разных уровнях: генетическом, высвобождении

нейромедиаторов и экспрессии рецепторов. Локальное охлаждение мозга, которое может подавлять эпилептические припадки при рефрактерной эпилепсии, значительно снижает уровень глутамата у пациентов с повышенным уровнем глутамата в коре и гиппокампе во время припадков.

Глутамат выводится из синапсов мембранными транспортерами глутамата и загружается в синаптические везикулы с помощью везикулярных транспортеров глутамата VGLUT1, VGLUT2 и VGLUT3.

При активации глутаматом соответствующих рецепторов происходит активация потенциал-зависимых натриевых, кальциевых каналов и неспецифических калиевых каналов, что приводит к усилению проведения нервных импульсов по аксональным волокнам.

Следует отметить, что антагонисты NMDA фенциклидин и кетамин обладают проконвульсантным действием при очень высоких дозах и противосудорожными свойствами при низких дозах.

В 2012 году был одобрен первый селективный антагонист рецепторов AMPA перампанел, эффективный в отношении фокальных припадков.

Каинатные рецепторы расположены либо пресинаптически в ГАМКергических и глутаматергических синапсах, где они контролируют высвобождение нейротрансмиттеров и участвуют в пресинаптической пластичности, либо постсинаптически в нескольких областях, включая кору головного мозга, гиппокамп и миндалины.

Ингибиторы карбоангидразы

При ингибировании фермента карбоангидразы в клетках головного мозга происходит увеличение внутриклеточной концентрации ионов водорода, что приводит к снижению pH и элиминации ионов калия во внеклеточное пространство. Результатом данного процесса становится удлинение фазы гиперполяризации, и, как следствие, снижение возбудимости нервных клеток. Наиболее известным ингибитором карбоангидразы является ацетазоламид (диакарб), однако данный препарат используется в лечении эпилептических приступов весьма ограничено. В определенной степени этот механизм действия, хотя и в меньшей степени, чем у диакарба, присутствует у топирамата и зонисамида.

SV2A-связывающие агенты

SV2A - интегральный мембранный гликопротеин, присутствующий на всех синаптических пузырьках. SV2A поддерживает нормальную нейротрансмиссию, регулируя размер легко высвобождаемого пула медиатора, а также играет вспомогательную роль в восстановлении после синаптической депрессии и нарушает пресинаптический потенциал-зависимую Ca^{2+} плотность тока в канале. Считается, что SV2A стимулирует высвобождение кальций-зависимых возбуждающих нейротрансмиттеров. Определено, что одним из механизмов противоэпилептической активности леветирацетама является связывание SV2A.

Характеристика основных противосудорожных лекарственных средств

КАРБАМАЗЕПИН

Карбамазепин (КБЗ) - один из основных ПЭЛС в эпилептологической практике. Он считается препаратом первой линии в терапии фокальных (прежде всего симптоматических) и генерализованных тонико-клонических приступов (следует помнить, что в ряде случаев он может их аггривировать). Основным механизмом действия КБЗ является блокада потенциал-зависимых натриевых каналов и предотвращение распространения патологической биоэлектрической импульсации. Карбамазепин представляет собой кристаллическую субстанцию, нерастворимую в воде. Данная субстанция является нестабильной, что снижает ее биодоступность до 50% от изначальной. Около 75-85% препарата находится в связанном состоянии с протеинами плазмы; свободная фракция препарата составляет 20-24% от общей его концентрации в плазме. В спинномозговой жидкости концентрация карбамазепина составляет 17-31% от исходной. Метаболизм карбамазепина происходит в печени с образованием метаболитов: активного - карбамазепин-10,11-эпоксид и малоактивного - 9-гидрокси-метил-10 карбамоилакридан.

Поскольку карбамазепин обладает способностью оказывать стимулирующее действие на собственный метаболизм (в основном, за счет фракции карбамазепин-10,11-эпоксид), в первый месяц приема данного препарата период его полувыведения в 1,5 раза короче, чем при последующем длительном употреблении (в среднем период полувыведения КБЗ у взрослых составляет 5-26 часов, у детей – 3-32 часа; максимальная концентрация препарата в крови определяется в течение 4-8 часов от момента приема). Необходимо помнить, что карбамазепин индуцирует активность системы печеночного цитохрома Р-450 и посредством такой индукции ускоряет метаболизм других ПЭЛС.

Препараты карбамазепина выпускаются в виде суспензии, сиропа, таблеток (100 мг, 200 мг, 400 мг) и ректальных суппозиторий. Существуют также таблетированные формы пролонгированного действия.

Побочные эффекты, связанные с передозировкой карбамазепина, проявляются в виде головокружения, диплопии, нарушения зрения, тошноты и атаксии, в редких случаях могут наблюдаться такие нарушения со стороны кроветворной системы, как апластическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения и синдром Стивенса-Джонсона. Увеличение концентрации печеночных ферментов как проявление транзиторной асимптомной

токсичности КБЗ отмечается у 5-10% пациентов; серьезные гепатотоксические эффекты встречаются в исключительных случаях.

Некоторые препараты (в частности, макролидные антибиотики, изониазид, хлорамфеникол, блокаторы кальциевых каналов) ингибируют цитохром Р-450, который участвует в метаболизме карбамазепина, тем самым вызывая повышение его концентрации.

В свою очередь карбамазепин стимулирует метаболизм трициклических антидепрессантов, оральные контрацептивов, циклоспорина А и варфарина. Стоит учитывать, что концентрация любого препарата, который метаболизируется посредством цитохрома Р-450, при одновременном приеме с карбамазепином будет снижаться ввиду стимулирующего влияния КБЗ на данную систему.

ФЕНИТОИН

Фенитоин (ФТН) эффективен в моно- и сочетанной терапии фокальных и вторично-генерализованных (фокальных, переходящих в билатеральные тонико-клонические с нарушением, в т.ч. потерей сознания) приступов, эпилептического статуса, эпилептических энцефалопатий. В основе действия фенитоина лежат два механизма: блокада потенциал-зависимых натриевых каналов и – в несколько меньшей степени – блокада кальциевых каналов и секвестрация ионов кальция в межсинаптическом пространстве.

Фенитоин – это кристаллическая жирорастворимая и щелочь-растворимая порошкообразная субстанция. Абсорбция осуществляется в тонком кишечнике (в желудке препарат не абсорбируется ввиду низкой кислотности).

Биодоступность пероральных форм фенитоина составляет примерно 95%, максимальная концентрация препарата в крови определяется через 4-12 часов после приема per os. Белки плазмы связывают фенитоин на 70-95%. Через гематоэнцефалический барьер проходит около 50% препарата. Метаболизм фенитоина сходен с карбамазепином и происходит в печени при помощи системы цитохрома Р-450 (при этом фенитоин, как и карбамазепин, оказывает мощное стимулирующее действие на продукцию цитохрома). Метаболиты фенитоина неактивны и выводятся из организма почками (период полувыведения составляет 7-42 часа).

Препараты фенитоина выпускаются в форме капсул (25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг), суспензии (30 мг/5 мл, 125 мг/5 мл) и раствора для инъекций (250 мг/5 мл). Кратность приема составляет 1-2 раза в день.

Одним из основных недостатков фенитоина являются вызываемые им серьезные побочные эффекты. Долговременный прием фенитоина

ассоциируется с остеопорозом; кроме того, фенитоин оказывает повреждающее действие на мозжечковую и вестибулярную системы, вызывая появление нистагма и атаксии, а также некоторое общее угнетающее действие на ЦНС. Среди менее серьезных, но более распространенных побочных эффектов фенитоина отмечаются тошнота и рвота, сыпь, реакции гиперчувствительности немедленного типа, головные боли, дефицит витамина К, гормональная дисфункция и гипоплазия костного мозга.

Другой недостаток фенитоина лежит в спектре его взаимодействия с другими лекарственными средствами (в особенности, другими ПЭЛС) при их одновременном приеме. Причинами данного недостатка являются его высокое сродство к белкам плазмы крови и использования для метаболизма печеночного фермента цитохрома Р 450. Так, непредсказуемой в каждом индивидуальном случае является взаимное влияние на концентрацию при одновременном приеме фенитоина и карбамазепина ввиду их конкуренции за ферменты печени, участвующие в их метаболизме. Вальпроат (ВП) при одновременном приеме с фенитоином повышает концентрацию последнего в плазме крови за счет конкурентного связывания с белками плазмы и ингибирования метаболизма фенитоина. Также концентрацию фенитоина повышают изониазид, циметидин, хлорамфеникол, дикумарол и сульфаниламиды; противоположным влиянием (снижение концентрации фенитоина в крови) обладают такие препараты, как вигабатрин и амиодарон.

Сам фенитоин оказывает ингибирующее влияние на такие лекарственные препараты, как этосуксимид, фелбамат, примидон, тиагабин и фенобарбитал, дикумарол, варфарин, глюкокортикостероиды и многие другие; при одновременном применении фенитоина с хлорамфениколом и квинидином концентрация в плазме крови последних повышается.

ФОСФЕНИТОИН

Натрия фосфенитоин - препарат для парентерального (внутривенного и внутримышечного) приема, активным метаболитом которого является фенитоин, и обладающий лучшей переносимостью и более широким профилем безопасности (меньшим количеством и выраженностью побочных эффектов). Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 30 минут после введения; период полувыведения фосфенитоина составляет 15 минут. Относительным недостатком данного ПЭЛС является его высокая стоимость.

Фосфенитоин назначается при терапии эпилептического статуса и в качестве кратковременного курсового применения при недоступности перорального пути приема фенитоина.

ОКСКАРБАЗЕПИН

Оскарбазепин (ОКС) – представляет собой усовершенствованный аналог карбамазепина, обладающий лучшей переносимостью и меньшим количеством лекарственных взаимодействий. В настоящее время данный ПЭЛС в ряде стран считается одним из препаратов первого выбора в терапии эпилептических расстройств, особенно у детей. Оскарбазепин сходен с карбамазепином по механизму своего действия: в основе его противоэпилептических свойств лежит способность блокировать потенциал-зависимые натриевые каналы. Данный препарат одобрен для моно- и сочетанной терапии фокальных и вторично-генерализованных (фокальных, переходящих в билатеральные тонико-клонические с нарушением, в т.ч. потерей сознания) приступов, однако имеется указание на негативное влияние (усугубление приступов) при миоклонических приступах и абсансах.

Связываемость окскарбазепина с белками плазмы составляет 38%; при этом препарат легко преодолевает гематоэнцефалический барьер. Метаболизм ОКС осуществляется при помощи ферментов печени, а выведение – при помощи почек. Максимальная концентрация окскарбазепина в крови достигается через 4 часа от момента приема, а период полураспада составляет 8-10 часов.

Доступные для применения формы ОКС - таблетки (150 мг, 300 мг, 600 мг), рекомендованная частота приема – дважды в сутки.

Наиболее известные побочные эффекты, отмечаемые при применении окскарбазепина - сонливость, головная боль, головокружение, сыпь, гипонатремия, набор веса, желудочно-кишечные расстройства и алопеция; при передозировке ОКС наблюдаются повышенная утомляемость, головные боли, головокружение и атаксия, в редких случаях – идиосинкразические реакции.

ЭСЛИКАРБАЗЕПИН

Эсликарбазепина ацетат (ЭСЛ) – препарат, являющийся прекурсором окскарбазепина. Применение данного препарата показано в качестве дополнительной терапии при вторично-генерализованных (фокальных, переходящих в билатеральные тонико-клонические с нарушением, в т.ч. потерей сознания) приступах у взрослых.

В случае одномоментного приема эсликарбазепина с карбамазепином либо фенитоином, индуцирующими повышенную секрецию печеночного цитохрома Р 450, может потребоваться повышение дозы данного ПЭЛС.

Среди известных побочных эффектов при применении эсликарбазепина наиболее часто встречаются головокружение, сонливость, тошнота, головные боли и диплопия.

ЛАМОТРИДЖИН

Ламотриджин (ЛТД) – это химическое соединение триазина. Ламотриджин в виде комбинированной терапии (с возможным последующим переходом на монотерапию) эффективен при фокальных и вторично-генерализованных тонико-клонических (фокальных, переходящих в билатеральные тонико-клонические с нарушением, в т.ч. потерей сознания) приступах, а также при первичных генерализованных приступах (в т.ч. типичных и атипичных абсансах), тонических/атонических приступах и синдроме Леннокса-Гасто. В некоторых исследованиях данный препарат показал свою эффективность при миоклонических судорогах, за исключением тяжелой инфантильной миоклонической эпилепсии (синдром Драве).

Основной механизм действия ламотриджина – блокада потенциал-зависимых натриевых каналов; менее выраженным противоэпилептическим механизмом действия ЛТД является его способность к ингибированию эффектов глутамата.

При пероральном приеме ламотриджин имеет биодоступность, близкую к 100%, достигая при этом максимальных значений концентрации в плазме крови через 1-3 часа от момента приема препарата. ЛТД слабо растворим в этаноле и воде и поэтому недоступен в формах для парентерального применения. Связываемость ламотриджина с белками плазмы крови составляет 55%, период полувыведения - 24-41 час. Препарат метаболизируется печенью и выводится почками. Для ламотриджина характерна аутоиндукция при применении в высоких дозах.

Концентрация ламотриджина увеличивается при одновременном применении с препаратами вальпроевой кислоты (ВП). Комбинированная терапия ламотриджина с вальпроатами имеет более выраженный противоэпилептический эффект; однако при этом также увеличиваются риски развития кожных реакций. Ламотриджин не индуцирует и не ингибирует печеночные ферменты; тем не менее, препараты, индуцирующие печеночные ферменты могут сокращать период полувыведения ламотриджина от 23 до 14-16 часов.

Ламотриджин доступен в таблетках (25 мг, 50 мг, 100 мг, 150 мг и 200 мг) и принимается дважды в день.

В отличие от большинства ПЭЛС, для применения ламотриджина отмечены немногочисленные побочные эффекты со стороны ЦНС. Основным нежелательным явлением, ассоциированным с приемом данного препарата, является кожная реакция; она развивается у 5% пациентов и связана в большинстве случаев с быстрым наращиванием дозы ЛТД, при этом тяжелые

реакции в виде синдрома Стивенса-Джонсона развиваются только в 0,1% случаев. Среди других встречающихся при применении ламотриджина побочных эффектов отмечены головная боль, атаксия, диплопия, психоз, тремор, реакции гиперчувствительности, сонливость/бессонница.

ЗОНИСАМИД

Зонисамид (ЗНС) по своей химической структуре ближе не к другим ПЭЛС, а к антибиотикам группы сульфаниламидов с рН-зависимой водорастворимостью. Зонисамид одобрен как средство дополнительной терапии у пациентов с фокальными приступами в возрасте старше 12 лет ввиду хорошей переносимости, значимого процента снижения приступов по данным международных исследований (в особенности в отношении абсансов и миоклонических приступов – в частности, при ювенильной миоклонической эпилепсии), долгого периода полувыведения (и соответственно возможности применения один раз в сутки) и отсутствия сложностей по части взаимодействия с другими ПЭЛС.

Основной механизм действия зонисамида – блокада потенциал-зависимых натриевых каналов и ингибирование возбуждающих нейротрансмиттеров; дополнительным механизмом служит способность ЗНС блокада кальциевых каналов Т-типа. Кроме того, зонисамид обладает нейропротекторным и мембраностабилизирующим действием за счет способности элиминировать с поверхности нейронов свободные радикалы.

При пероральном применении зонисамид быстро и полностью абсорбируется, достигая максимальной концентрации в плазме крови за 2-4 часа. У данного препарата отмечается относительно большой период полувыведения – около 60 часов, высокое сродство к связыванию с красными кровяными клетками и 40%-ю связываемость с белками плазмы крови.

Частично метаболизируясь печенью (до 70%), зонисамид использует систему цитохрома Р-450 (при этом индукции данной ферментной системы не отмечается). Метаболиты зонисамида биологически неактивны, а 35% препарата выводится с мочой в неизменном состоянии.

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты, отмечаемые при применении зонисамида – головокружение, анорексия, головная боль, атаксия, потеря ориентации, речевые нарушения, замедление умственных реакций, раздражительность, тремор и набор веса. Данные побочные эффекты в значительной степени нивелируются при медленном наращивании дозы препарата. При применении ЗСМ отмечаются также сонливость и утомляемость, а в редких случаях – провокация мочекаменной болезни. Важным является уточнение наличия в анамнезе у пациентов

медикаментозной аллергии на антибиотики сульфаниламидового ряда перед назначением зонисамида (в случае наличия такого анамнеза назначение препарата не рекомендуется).

Фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и препараты вальпроевой кислоты сокращают период полувыведения зонисамида с 63 часов до 27-46 часов, снижая таким образом концентрацию препарата в крови; при этом сам зонисамид не влияет на уровень концентрации вышеупомянутых препаратов.

ЛАКОСАМИД

Лакосамид (ЛКС) - относительно новый ПЭЛС (одобрен к применению с 2008 года), применяемым в моно- (в реанимации и интенсивной терапии при купировании бессудорожного эпилептического статуса) и комбинированной терапии вторично-генерализованных (фокальных, переходящих в билатеральные тонико-клонические с нарушением, в т.ч. потерей сознания) приступов наравне с фенитоином, карбамазепином и препаратами вальпроевой кислоты.

У Лакосамида отмечается селективная блокада потенциал-зависимых натриевых каналов в участках их повышенной активности без влияния на данный вид ионных каналов в других участках. Считается, что таким образом данный препарат взаимодействует исключительно с нейрональными структурами, вовлеченными в процесс эпилептогенеза, не влияя при этом на остальные.

При пероральном приеме, как и при внутривенном, биодоступность лакосамида близка к 100%. Максимальная концентрация препарата в плазме достигается примерно через 1-4 часа после приема, а период полувыведения составляет примерно 13 часов. Лакосамид имеет минимальное сродство к белкам плазмы крови (менее 15%), не влияет на синтез печеночного фермента цитохрома Р-450 и не взаимодействует с другими ПЭЛС. Таким образом, данный препарат обладает хорошим фармакокинетическим профилем.

Среди побочных эффектов лакосамида наиболее часто встречаются головокружение, головная боль, тошнота и диплопия.

КЛОБАЗАМ

Клобазам (КЛБ) используется в качестве ПЭЛС для терапии широко спектра эпилептических синдромов. Основным механизмом действия клобазамы является активация ГАМК-А-рецепторов на постсинаптической мембране нейронов, а дополнительными – снижение проводимости ионов кальция и – в некоторой степени – блокада натриевых каналов. Для

клобазама также свойственен мягкий анксиолитический эффект.

Клобазам нерастворим в воде; по этой причине он доступен только в пероральных формах выпуска, при этом его биодоступность составляет около 90%, а связываемость с белками плазмы крови – около 83%. Время достижения максимальной концентрации клобазама в плазме - 1-4 часа. Период полувыведения препарата находится в пределах 10-50 часов, при этом клобазам метаболизируется оксидацией в печени до норклобазама – метаболита с длительным периодом полувыведения (т.е. 50 ч), однако его противозападнический эффект неясен. Уровень норклобазама в плазме крови в среднем в 10 раз выше, чем уровень клобазама, при средней терапевтической дозе препарата. Для клобазама не зафиксировано примеров значимого лекарственного взаимодействия.

Основным недостатком клобазама является развитие толерантности при его длительном применении. Ввиду данной его особенности клобазам рекомендуется для кратковременной терапии и – в особых случаях – для профилактики. Среди побочных эффектов, общих для всех препаратов бензодиазепинового ряда, наиболее часто встречается седация, несколько реже головокружение, атаксия, нечеткость зрения, диплопия, раздражительность, депрессия, мышечная утомляемость, слабость. Очень редко могут отмечаться реакции идиосинкразии, но фатальных случаев при этом не зафиксировано.

КЛОНАЗЕПАМ

Клоназепам (КЗП) – один из первых синтезированных препаратов бензодиазепинового ряда, используемых в лечении эпилептических приступов, в особенности сопровождающихся перемежающимся тревожным расстройством. Данный ПЭЛС является препаратом выбора при миоклонических судорогах и субкортикальном миоклонусе, однако используется и при фокальных и генерализованных приступах. Клоназепам эффективен в терапии эпилептического статуса, однако в комбинированной терапии рефрактерных форм эпилепсии используется редко ввиду наличия характерных для всех препаратов бензодиазепинового ряда выраженного седативного эффекта и быстрого развития толерантности.

Основным механизмом действия клоназепама является активация ГАМК-А-рецепторов на постсинаптической мембране нейронов. Важным является тот факт, что данный препарат имеет наибольшее в сравнении с другими препаратами бензодиазепинового ряда количественное и качественное сродство к ГАМК-А-рецептору.

Клоназепам в виде форм перорального применения имеет биодоступность 80%. Максимальная концентрация препарата в плазме крови отмечается через 1-4 (8) часа от момента его поступления в организм, но может быть задержано до 8 часов. Связываемость клоназепама с белками плазмы - 86%, ввиду выраженных жирорастворимых свойств данный ПЭЛС легко преодолевает гематоэнцефалический барьер.

Клоназепам метаболизируется при помощи ферментов печени. Метаболиты клоназепама не обладают антиэпилептической активностью. Препарат имеет период полувыведения от 20 до 80 часов и низкую скорость клиренса (примерно 100 мл/мин у взрослых). Почками выводится менее 0,5% препарата.

Важным недостатком применения клоназепама является наличие у данного препарата выраженного синдрома отмены, проявляющегося индукцией эпилептического статуса либо увеличением частоты и выраженности приступов, а также психиатрической симптоматикой: бессонница, тревога, психоз и тремор.

Клоназепам доступен в форме таблеток по 0,5 мг, 1 мг и 2 мг и растворе для внутривенного введения. Рекомендовано постепенное наращивание дозы данного препарата при его назначении.

Основной побочный эффект клоназепама, как и в случае с клобазамом – седация, даже на низких дозах препарата. При этом переносимость клоназепама в детском возрасте гораздо лучше, чем во взрослом, поэтому он чаще используется именно в педиатрической практике. Клоназепам также может вызывать другие типичные для препаратов бензодиазепинового ряда побочные эффекты (например, атаксию, гиперактивность, беспокойство, раздражительность, депрессию, сердечно-сосудистую или респираторную недостаточность); в младшем детском возрасте может также отмечаться гиперсаливация. Отмечены единичные идиосинкразические реакции.

ФЕНОБАРБИТАЛ

Фенобарбитал (ФБ) – ПЭЛС с высокой эффективностью и широким спектром действия в отношении фокальных и генерализованных приступов. В настоящее время фенобарбитал по-прежнему является препаратом первого выбора в лечении эпилептического статуса, в случае развития неонатальных судорог, однако ввиду его побочных эффектов (таких как выраженный седативный эффект и снижение интеллектуальной деятельности) он вторичен в лечении фокальных и вторично-генерализованных тонико-клонических (фокальных, переходящих в билатеральные тонико-клонические с нарушением, в т.ч. потерей сознания) приступов. Все реже используют его в

лечении фебрильных приступов. Тем не менее, данный ПЭЛС широко используется во многих странах из-за своей низкой стоимости.

Основным механизмом действия фенobarбитала является его стимулирующее влияние на ГАМК-А-рецепторы, что увеличивает длительность открытия хлорных каналов. Также ФБ оказывает влияние на проводимость натрия и калия и приток кальция и подавляет эффекты глутамата.

Фенobarбитал – мощный индуктор печеночных микросомальных ферментов (в частности, цитохрома Р 450). Биодоступность пероральных и парентеральных форм препарата составляет 80-100%; максимальная концентрация препарата в плазме отмечается через 1-3 часа. Связываемость ФБ с протеином плазмы - 40-60%. После в/в введения фенobarбитал проникает в головной мозг через 6-12 минут, а при развитии эпилептического статуса ввиду ускорения кровообращения и развития ацидоза данный процесс ускоряется в разы.

Фенobarбитал имеет очень длительный период полувыведения (около 75-120 часов); у детей младшей возрастной группы этот период гораздо дольше и составляет до 400 часов. Метаболизм ФБ осуществляется при помощи ферментов печени, выводится препарат почками. При этом стоит учитывать, что метаболизм фенobarбитала ингибируется фенитоином, препаратами вальпроевой кислоты, фелбаматом и декстропроксифеном, а препараты-индукторы печеночных ферментов (например, рифампин) снижают уровень концентрации фенobarбитала. Из-за сильной индукции печеночных ферментов фенobarбитал ускоряет метаболизм эстрогена, стероидов, варфарина, карбамазепина, диазепамы, клоназепамы и препаратов вальпроевой кислоты.

Фенobarбитал доступен в следующих формах выпуска: таблетки по 15 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг и 100 мг; эликсиры (15 мг/мл) и инъекции (200 мг/мл). При длительном применении ФБ может развиваться синдром отмены в виде возобновления приступов либо увеличения их частоты и выраженности, в связи с чем рекомендуется как постепенное наращивание дозы, так и медленная отмена в течение нескольких недель или даже месяцев.

Наиболее часто (особенно в детском возрасте) встречается такой серьезный побочный эффект фенobarбитала, как когнитивные и поведенческие нарушения (замедление психомоторных реакций, слабая концентрация, депрессия, раздражительность и атаксия), а также седация, которая выражена наиболее ярко в начале терапии. При длительном приеме фенobarбитала могут в редких случаях наблюдаться огрубение черт лица, дефицит фолатов, мегалобластическая анемия, остеопороз.

ПРИМИДОН

Примидон (ПРН) – ПЭЛС, активным метаболитом которого является фенобарбитал. Данный препарат применяется при фокальных и вторично-генерализованных (фокальных, переходящих в билатеральные тонико-клонические с нарушением, в т.ч. потерей сознания) приступах в качестве второй линии; доказана эффективность невысоких доз примидона в терапии эссенциального тремора. В настоящее время в эпилептологии используется редко.

Примидон доступен в формах для перорального применения (таблетки 50 мг и 250 мг и суспензия 250 мг/5 мл; 250 мг примидона эквивалентно 60 мг фенобарбитала). Биодоступность препарата приближается к 100% с достижением максимальной концентрации в плазме крови через 3 часа. Примидон связывается с белками плазмы на 25%, период полувыведения - 5-18 часов (в отличие от самого фенобарбитала, период полувыведения которого, как было указано выше, составляет 75-120 часов). Примидон метаболизируется в печени системой ферментов цитохрома Р 450, в связи с чем он подвержен воздействию индукторов печеночных ферментов, включая и сам фенобарбитал.

Основными побочными эффектами примидона являются сильная седация, головокружение и тошнота в течение первых недель применения препарата, в связи с чем рекомендуется постепенное длительное наращивание дозы, а также другие побочные эффекты, присущие фенобарбиталу.

ЭТОСУКСИМИД

Этосуксимид (ЭТС) – ПЭЛС группы сукцинимидов. Механизм действия изучен недостаточно. Полагают, что этосуксимид повышает порог возникновения эпилептических припадков, угнетая синаптическую передачу посредством блокады потенциал-зависимых кальциевых каналов Т-типа. Данный препарат также оказывает анальгезирующее действие при невралгии тройничного нерва, уступая по эффективности карбамазепину.

При пероральном применении абсорбция быстрая и практически полная. Максимальная концентрация этосуксимида в плазме крови у взрослых составляет 2-4 ч, у детей - 3-7 ч, связывание препарата с белками незначительное. Метаболизируется в печени. T_{1/2} у взрослых - 56-60 ч, у детей - 30-36 ч. Выводится почками, до 20% этосуксимида - в неизменном виде.

Основными побочными эффектами этосуксимида являются атаксия, головокружение, сонливость, головная боль, икота, эозинофилия, анорексия,

тошнота, рвота, спазмы в желудке, агранулоцитоз, апластическая анемия, лейкопения, панцитопения.

При одновременном применении этосуксимида с препаратами вальпроевой кислоты возможно увеличение концентрации этосуксимида и уменьшение концентрации ВП в плазме крови, с галоперидолом - изменения вида и/или частоты эпилептических припадков и значительное уменьшение концентрации галоперидола в плазме крови, с карбамазепином, примидоном, фенитоином, фенобарбиталом - уменьшение концентрации этосуксимида в плазме крови.

ТИАГАБИН

Тиагабин (ТГБ) считается средством второй линии в комбинированной терапии фокальных и вторично-генерализованных (фокальных, переходящих в билатеральные тонико-клонические с нарушением, в т.ч. потерей сознания) приступов.

Основным механизмом действия тиагабина является ингибирование обратного захвата ГАМК в межсинаптической щели.

Тиагабин – жирорастворимый препарат, вследствие чего он обладает способностью легко преодолевать гематоэнцефалический барьер. Пероральная биодоступность ТГБ составляет примерно 96%, а время достижения максимальной концентрации в плазме крови - примерно 1 час от момента перорального приема. Повторный максимум концентрации тиагабина в плазме крови наблюдается через 12 часов после приема препарата; считается, что это может быть связано с энтерогепатической циркуляцией. Препарат активно связывается с протеинами плазмы (связуемость достигает 96%). Метаболизируется ТГБ в основном печенью посредством системы цитохрома Р-450. Период полувыведения тиагабина в плазме находится в пределах 3,8-4,9 часов.

Тиагабин вызывает некоторое снижение концентрации производных вальпроевой кислоты при их одновременном применении; при этом сами препараты вальпроевой кислоты, а также цитимедин и эритромицин не оказывают влияние на концентрацию тиагабина в плазме крови.

Наиболее серьезные побочные эффекты тиагабина – головокружение, астения, нервность, тремор, диарея, подавленное настроение и эмоциональная лабильность. Среди других побочных эффектов отмечены сонливость, головные боли, ненормальные мысли, абдоминальные боли, фарингит, атаксия, потеря ориентации, психоз и кожная сыпь.

ВИГАБАТРИН

Вигабатрин (ВГБ) – ПЭЛС, являющийся близким структурным аналогом ГАМК. Данный препарат эффективен в лечении эпилептических (инфантильных) спазмов в рамках синдрома Уэста, особенно у пациентов с туберозным склерозом; поэтому при этих приступах он является препаратом первого выбора во многих странах. Вигабатрин менее эффективен в терапии первичных генерализованных тонико-клонических приступов, а также может усугублять миоклонические приступы и абсансы. Как и в случае с тиагабином, при применении ВГБ зафиксированы случаи провокации абсансного эпилептического статуса.

В основе механизма действия данного препарата лежит его способность необратимо связываться с ГАМК-трансаминазой и посредством количественного превосходства ГАМК над ферментом, его расщепляющим, создавать повышение внеклеточной концентрации ГАМК.

Вигабатрин обладает хорошей растворимостью в воде, быстро абсорбируется после перорального приема и имеет биодоступность около 100%. Время достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови составляет примерно 2 часа, и около 10% от концентрации в плазме крови ВГБ обнаруживается в цереброспинальной жидкости.

Вигабатрин выводится почками (до 95%) с периодом полувыведения 4-7 часов. Вигабатрин не индуцирует активность печеночных ферментов, однако способен снижать концентрацию фенитоина в плазме на 25%.

Наиболее часто встречающийся побочный эффект вигабатрина - вялость. Среди других побочных эффектов отмечены нейропсихические симптомы, (депрессия, ажитация, потеря ориентации, психоз). Возможно развитие нарушения поля зрения, которое носит необратимый характер. Некоторые умеренно выраженные побочные эффекты могут отмечаться только в начале терапии (усталость, головная боль, головокружение, набор веса, тремор, диплопия). Крайне редко при назначении ВГБ встречаются реакции гиперчувствительности немедленного типа и идиосинкразические иммунологические побочные эффекты.

ГАБАПЕНТИН

Габапентин (ГБП) используется в высоких дозах в лечении фокальных и вторично-генерализованных тонико-клонических (фокальных, переходящих в билатеральные тонико-клонические с нарушением, в т.ч. потерей сознания) приступов. Препарат неэффективен при миоклонусе и при большинстве других генерализованных судорожных приступов. Данный препарат также применяется при мигренозных головных болях и некоторых других болевых

неврологических синдромах.

Габапентин разрабатывался как ПЭЛС, имеющий сходную с ГАМК структуру; однако впоследствии было установлено, что данный препарат не имеет сродства к ГАМК-рецепторам. Тем не менее, посредством неизученного на данный момент механизма ГБП увеличивает концентрацию ГАМК во внеклеточном пространстве, а также ингибирует ферментативную последовательность синтеза глутамата, снижая его концентрацию в тканях головного мозга. Кроме того, габапентин имеет неярко выраженное сродство к кальциевым каналам в неокортексе и области гиппокампа, и таким образом способен оказывать на данный вид каналов некоторый ингибиторный эффект, оказывая противозепилептическое и анальгетическое действие.

Габапентин хорошо растворим в воде и обладает биодоступностью около 60%; стоит учитывать, что большие дозы ГБП могут сокращать собственную биодоступность до 35%. Максимальная концентрация габапентина в плазме крови достигается через 2-4 часа от момента приема, при этом препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Габапентин не связывается с белками плазмы, не метаболизируется и не индуцирует печеночные ферменты. Он выводится в неизменном состоянии при помощи почек (период полувыведения препарата составляет 5-9 часов) и не имеет фармакокинетических лекарственных взаимодействий.

Габапентин доступен в следующих формах выпуска: капсулы 100 мг, 300 мг, 400 мг и 600 мг и таблетки 800 мг. Данный препарат обладает хорошей переносимостью, а его побочные эффекты (сонливость, головокружение, атаксия, тремор, аллергическая сыпь, нейтропения, патологические изменения на ЭЭГ) отмечаются только при применении высоких доз.

ПРЕГАБАЛИН

Прегабалин (ПГН) одобрен к применению с 2004 года в качестве комбинированной терапии парциальных приступов. Как и габапентин, данный препарат может применяться при мигренозных головных болях и некоторых других болевых неврологических синдромах.

Прегабалин является аналогом нейротрансмиттера ГАМК, обладающий анальгезирующим, антиконвульсантным и анксиолитическим эффектом. Тем не менее, несмотря на аналогичную с ГАМК структуру, прегабалин не активен на ГАМК-рецепторах. Ни прегабалин, ни габапентин не изменяют концентрацию ГАМК в тканях головного мозга.

Габапентин и прегабалин, связывающиеся с альфа- и дельта-протеином, предположительно посредничают функциональным эффектам, которые эти протеины оказывают на кальциевые потоки в активированных нейронах и на

стимулированный выброс возбуждающего нейротрансмиттера. Такой эффект – сокращенный выброс возбуждающих нейротрансмиттеров и пептидных нейромодуляторов при гипервозбуждении мембраны - является условием сочетания анальгезирующего, анксиолитического и антиконвульсантного эффектов.

Биодоступность прегабалина при пероральном приеме достигает 90%, препарат хорошо абсорбируется и достигает максимальной концентрации в плазме крови через 1,5 часа. Данный препарат не связывается с белками плазмы крови и свободно преодолевает гематоэнцефалический барьер, выводится из организма преимущественно (до 90%) при помощи почек и не имеет фармакокинетических лекарственных взаимодействий.

Прегабалин относительно хорошо переносится, хотя его применение и ассоциировано с некоторыми побочными эффектами – головокружением, сонливостью, сухостью во рту, отеками, набором веса и снижением концентрации внимания, особенно при назначении высоких доз препарата.

ПРЕПАРАТЫ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ

Препараты вальпроевой кислоты (ВП) - одни из самых широко используемых ПЭЛС в мире, применяемые в качестве лекарственных средств первой линии при первичных генерализованных эпилепсиях, типичных абсансах, юношеской миоклонической эпилепсии, фотосенситивной эпилепсии и одобренные также для лечения парциальных приступов и инфантильных спазмов. Препарат используется в разных формах (например, натрия дивальпроат, магниевая или кальциевая соль и вальпромид), сходных по своей эффективности и безопасности.

Механизм действия ВП изучен не до конца. Так, препараты вальпроевой кислоты усиливают функцию ГАМК посредством стимуляции ее синтеза, но такой эффект наблюдается только при высоких концентрациях вещества в плазме крови. Также была установлена способность ВП модулировать (снижать активность) натриевых каналов в момент возникновения патологической импульсации в нейронах головного мозга.

Препараты вальпроевой кислоты слабо растворимы в воде, но хорошо растворимы в органических растворителях. Натриевая соль вальпроевой кислоты высокорастворима в воде, в то время как кальциевая и магниевая соли в воде не растворяются. ВП быстро и почти полностью абсорбируются с биодоступностью близкой к 100%. Максимальная концентрация препаратов в плазме крови достигается в течение 13 минут – 8 часов в зависимости от формы соединения после перорального приема, при этом связываемость с белками плазмы крови достигает 85-95%. Тканей мозга препараты

вальпроевой кислоты достигают посредством активного насыщаемого транспортного процесса. ВП метаболизируются в печени (96%) при помощи бета-оксидации и глюкуронизации. Менее 4% препаратов выводится с мочой в неизменном состоянии. Стоит отметить, что некоторые метаболиты ВП обладают гепатотоксическими свойствами. Период полувыведения препаратов из плазмы крови составляет 16 часов (при совместном применении с индуцирующими ферменты печени ПЭЛС – около 9 часов).

Препараты вальпроевой кислоты – сильные ингибиторы процессов оксидации и глюкуронизации в печени. Так, они увеличивают концентрацию в плазме крови свободных фракций фенитоина (при снижении общей концентрации фенитоина), фенобарбитала, эпоксида карбамазепина и ламотриджина. Он сокращает общий уровень фенитоина. Уровень ВП снижается энзим-индуцирующими ПЭЛС и повышается фелбаматом и клобазамом.

Препараты вальпроевой кислоты доступны в форме таблеток 125 мг, 250 мг и 500 мг; капсулы 125 мг и 250 мг; таблеток и порошков пролонгированного действия 300 мг и 500 мг; сиропа 250 мг/5 мл и парентеральной форма для внутривенного введения.

Среди побочных дозозависимых эффектов ВП отмечены тошнота, рвота, выпадение волос, тремор, седация, потеря ориентации, раздражительность и набор веса. Ввиду особенностей химической структуры препаратов вальпроевой кислоты они способны оказывать влияние на митохондриальный метаболизм, вызывая гипокарнитинемию, гипергликемию и гипераммонемию. В результате гипераммонемии может наступить сильная седация или даже кома, обычно при нормальных показателях функции печени. У пациентов со скрытым дефектом энзима цикла мочевины может развиваться энцефалопатия в результате острой гипераммонемии, что иногда может приводить к фатальному исходу. Данные препараты обладают также побочными эндокринными эффектами, включая острый панкреатит, резистентность к инсулину и изменение уровня половых гормонов, вызывающее ановуляторные циклы, аменорею и синдром поликистоза яичников. Наиболее тяжелым идиосинкразическим побочным эффектом ВП является гепатотоксичность у пациентов младше 2 лет при политерапии. Стоит отметить, что формы пролонгированного действия обладают гораздо меньшим количеством проявления дозозависимых побочных эффектов ВП. В настоящее время ВП значительно ограничена для назначения у лиц женского пола из-за негативного влияния на репродуктивную систему и плод.

ФЕЛБАМАТ

Фелбамат (ФБМ) – ПЭЛС с выраженным противосудорожным эффектом, направленным на различные виды приступов, однако его применение ограничено из-за индукции апластической анемии и печеночной недостаточности. Назначение ФБМ обосновано только в тех случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск. Дополнительным свойством фелбамата является его нейропротекторное действие при гипоксически-ишемических повреждениях тканей головного мозга.

В основе механизма действия фелбамата лежит блокада NMDA-рецепторов глутамата и активных кальциевых каналов, а также снижение) проводимости натриевого канала.

Фелбамат хорошо абсорбируется при пероральном приеме, достигает максимальной концентрации в плазме через 1-4 часа от момента поступления в организм, связывается с протеинами плазмы на 20-25% и быстро преодолевает гематоэнцефалический барьер. Печень активно метаболизирует фелбамат посредством гидроксилирования и конъюгации. Около 40-49% дозы фелбамата обнаруживается в моче в неизменном виде. Период полувыведения фелбамата колеблется от 13 до 30 часов.

Комбинированное применение фелбамата с ПЭЛС, индуцирующими энзимы печени, сокращает период полувыведения данного препарата, однако увеличивает его концентрацию в плазме крови. Фелбамат также повышает уровень фенитоина и снижает уровень карбамазепина.

Фелбамат доступен в форме таблеток по 400 мг и 600 мг и суспензии 600 мг/5 мл.

Помимо вышеназванных побочных эффектов, при применении фелбамата могут отмечаться бессонница, потеря веса, тошнота, сниженный аппетит, сонливость, слабость, атаксия и летаргия.

ТОПИРАМАТ

Топирамат (ТПМ) – ПЭЛС, структурно значительно отличающийся от других противоэпилептических препаратов. Предшественником данного препарата является D-фруктоза и изначально он разрабатывался в качестве противодиабетического препарата, однако впоследствии на животных моделях был обнаружен выраженный противоэпилептический эффект. В настоящее время топирамат одобрен для приступов с фокальным началом и вторично-генерализованных тонико-клонических (фокальных, переходящих

в билатеральные тонико-клонические с нарушением, в т.ч. потерей сознания) приступов, первичных генерализованных тонико-клонических приступов и синдрома Леннокса-Гасто. Данный ПЭЛС также эффективен как дополнительная терапия при фармакорезистентных генерализованных формах эпилепсии, включая юношескую миоклоническую и абсансную эпилепсию, и показан в качестве профилактики при мигренозных головных болях.

Топирамат обладает множественным механизмом противоэпилептического действия. Это блокада потенциал-зависимых натриевых каналов, индукция повышения активности ГАМК, ингибирование рецепторов глутамата AMPA, и дополнительно - слабая ингибиция карбоангидразы.

Топирамат быстро абсорбируется после перорального приема; биодоступность препарата близка к 100%. Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 2 часа. Связываемость топирамата с протеинами плазмы составляет примерно 15%.

Только 15% топирамата метаболизируется печенью посредством системы микросомального фермента цитохрома P-450, а большая часть препарата (85%) выводится с мочой в неизменном состоянии. Период полувыведения топирамата составляет 18-23 и не является доза-зависимым.

Энзим-индуцирующие препараты (такие как фенитоин и карбамазепин) снижают концентрацию топирамата в плазме крови примерно на 50%.; сам топирамат не оказывает влияния на концентрацию других ПЭЛС.

Топирамат доступен в таблетках 25 мг, 50 мг, 100 мг и 200 мг и капсулах 15 мг и 25 мг. Данный ПЭЛС нужно вводить на малых дозах и медленно титровать с целью предотвращения развития побочных эффектов.

Наиболее частые побочные эффекты, отмечающиеся при применении топирамата – атаксия, нарушение концентрации, анорексия, нервозность, потеря ориентации, головокружение, утомляемость, парестезия конечностей, сонливость, расстройство памяти, депрессия, образование камней в почках, жажда и нарушение речи. Вследствие анорексии, особенно характерной для детского возраста, может отмечаться потеря веса более чем на 10 кг, что приводит к необходимости отмены препарата. Стоит отметить, что большинство указанных побочных эффектов характерны только для начального периода применения топирамата и впоследствии ослабевают при

продолжении терапии. Когнитивные нарушения чаще случаются на высоких дозах препарата при быстрой его титрации.

ПЕРАМПАНЕЛ

Перампанел (ПЕР), фэйкомпа, первоначально был одобрен как ПЭЛС, использующийся в качестве дополнительной терапии приступов с фокальным началом (с вторичной генерализацией или без нее), а с недавнего времени – также для первично-генерализованных тонико-клонических приступов у взрослых и детей старше 12 лет.

По механизму своего противоэпилептического действия перампанел – это бесконкурентный антагонист альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолэпропионовой кислоты (АМРА).

Информация по назначению перампанела включает предупреждение, которое описывает серьезные и/или угрожающие жизни психиатрические и поведенческие побочные эффекты, включающие агрессию, враждебность, раздражительность, злобу и мысли криминального характера (угрозы убийства). Стандартные (неугрожающие) побочные эффекты включают головокружение, сонливость, головную боль, утомляемость и раздражительность.

ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ

Леветирацетам (ЛЕВ) – производное пирацетама (S-энантиомер пирролидон). Он был разработан для усиления когнитивных функций и как анксиолитик. Уникальность леветирацетама состоит в том, что он неэффективен в классических моделях приступов, на которых исследуют возможную противосудорожную активность различных химических соединений. Данный препарат одобрен для терапии генерализованных приступов, его можно использовать у пациентов в возрасте от 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией для лечения фокальных приступов с вторичной генерализацией или без нее. Его также можно использовать в качестве дополнения к другим ПЭЛС для лечения следующих паоксизмов: фокальные приступы с генерализацией или без нее у пациентов в возрасте от 1 месяца; миоклонические приступы у пациентов с 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией; первичные генерализованные тонико-клонические приступы у пациентов от 12 лет.

Механизм действия левитирацетама на сегодняшний день в точности не установлен. Вероятно, данный препарат связывает специфический для тканей

головного мозга синаптический везикулярный протеин SV2A, отвечающий за высвобождение кальций-зависимых возбуждающих нейротрансмиттеров, и таким образом препятствует возникновению и распространению эпилептической активности. Кроме того, ЛЕВ ингибирует высвобождение кальция и таким образом нивелирует его влияние на потенциал-зависимые кальциевые каналы.

Леветирацетам абсорбируется после перорального приема с биодоступностью примерно 100%. Максимальная концентрация препарата достигается приблизительно через 0.6-1.3 часа от момента приема препарата; при этом ЛЕВ не связывается с белками плазмы крови. Период полувыведения данного препарата составляет 6-8 часов. Леветирацетам частично метаболизируется в печени гидролизом ацетамидной группы (27%), не вовлекая при этом ферменты системы цитохрома P 450, а большая часть (66%) препарата выводится с мочой в неизменном состоянии.

Леветирацетам доступен в таблетках по 250 мг, 500 мг, 750 мг и 1000 мг. Также доступны растворы для внутривенного приема (применяются при ургентных состояниях).

Для леветирацетама не зарегистрировано значимых лекарственных взаимодействий. Данный препарат хорошо переносится; среди побочных эффектов наиболее часто отмечаются сонливость, астения и головокружение.

Принципы назначения противоэпилептических лекарственных средств детям с эпилептическими припадками

Существует градация эффективности противоэпилептических лекарственных средств (ПЭЛС) по следующим уровням доказательности:

Уровень А – ПЭЛС высокоэффективен в качестве стартовой терапии;

Уровень В – ПЭЛС вероятно эффективен в качестве стартовой терапии;

Уровень С – ПЭЛС возможно эффективен в качестве стартовой терапии;

Уровень D – ПЭЛС потенциально эффективен в качестве стартовой терапии.

Международная противоэпилептическая Лига в 2013 году опубликовала рекомендации по стартовому назначению противоэпилептических лекарственных средств у детей в зависимости от уровня доказательности их эффективности.

Оптимальная начальная монотерапия у детей при впервые диагностированной эпилепсии: приступы с фокальным началом:

Уровень А: Окскарбазепин;

Уровень В: Нет;

Уровень С: Карбамазепин, Фенобарбитал, Фенитоин, Топирамат, Вальпроаты, Вигабатрин;

Уровень D: Ламотриджин, Клобазам, Клоназепам, Зонисамид

Монотерапия у детей при впервые диагностированной эпилепсии: генерализованные тонико-клонические приступы:

Уровень А: Нет;

Уровень В: Нет;

Уровень С: Карбамазепин, Фенобарбитал, Фенитоин, Топирамат, Вальпроаты;

Уровень D: Окскарбазепин.

Оптимальная начальная монотерапия у детей с абсансами:

Уровень А: Этосуксимид, Вальпроаты;

Уровень В: Нет;

Уровень С: Ламотриджин;

Уровень D: Нет.

Основной целью противоэпилептического лечения является достижение клинической ремиссии. Она определяется как отсутствие эпилептических приступов на фоне приема противоэпилептических лекарственных средств на протяжении не менее чем трех наиболее длительных межприступных интервалов между ними, зарегистрированных до начала лечения в анамнезе; либо, при отсутствии этих данных – как отсутствие эпилептических приступов на протяжении не менее 12 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая эффективность противоэпилептических препаратов оценивается с учетом их побочного действия. Чем дольше на фармацевтическом рынке находится лекарственное средство, тем у него больше накопленный в ходе исследований и клинических наблюдений материал о нежелательных явлениях. При этом раздел эффективности значительно не увеличивается, а лист побочных действий растет. Это приводит к тому, что чем «новее» препарат, тем меньше у него описанных рисков в результате применения. В публикациях чаще сообщается только о превосходстве новых лекарств с точки зрения эффективности по сравнению с плацебо, и в целом считается, что новые молекулы вызывают меньше нежелательных явлений, более управляемы с точки зрения использования в практической медицине. Однако текущая информация о ПЭЛС не всегда позволяют оценивать безопасность в долгосрочной перспективе, что следует учитывать при использовании противоэпилептических препаратов новой генерации в детской эпилептологии.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Натриевые каналы могут находиться в трех состояниях:
 1. Состояние покоя, фаза поляризации, фаза гиперполяризации;
 2. Состояние покоя, фаза гиперсинхронизации, фаза десинхронизации;
 3. Состояние покоя, фаза гипервозбудимости, рефрактерная фаза.
2. К тормозными нейротрансмиттерам относятся:
 1. Глутамат;
 2. Аспартат;
 3. Лизин;
 4. Гамма-аминомасляная кислота.
3. Механизм противоэпилептического воздействия ПЭЛС с участием ГАМК не включает:
 1. Прямую активацию ГАМК-А рецепторов;
 2. Блокаду межсинаптического захвата (re-uptake) ГАМК;
 3. Ингибирование метаболизма ГАМК ГАМК-трансаминазой;
 4. Блокирование синтеза ГАМК из глутамата.
4. Уровень А и В начальной монотерапии приступов с фокальным началом у детей включает:
 1. Вальпроат;
 2. Окскарбазепин;
 3. Вальпроат и карбамазепин;
 4. Леветирацетам и фенобарбитал.
5. Уровень А и В начальной монотерапии абсансов у детей включает:
 1. Ламотриджин;
 2. Карбамазепин;
 3. Этосуксимид, вальпроаты;
 4. Вальпроаты, клоназепам.
6. Клиническая ремиссия определяется как:
 5. Отсутствие приступов на фоне приема противоэпилептических лекарственных средств на протяжении не менее чем трех наиболее длительных межприступных интервалов между ними, зарегистрированных до начала лечения в анамнезе;
 6. Отсутствие приступов на протяжении не менее 6 месяцев от начала лечения;
 7. Отсутствие приступов на протяжении не менее 12 месяцев после отмены противоэпилептического лечения;
 8. Отсутствие приступов на фоне приема противоэпилептических лекарственных средств на протяжении не менее чем пять наиболее длительных межприступных интервалов между ними, зарегистрированных до начала лечения в анамнезе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин : руководство для врачей / под ред. В.А. Карлова. – М. : Бином, 2019. – 896 с. : ил.
2. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия : руководство для врачей / К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов, А.С. Петрухин. – М. : Систем. решения, 2019. – 376 с.
3. Эпилепсия у детей. Редкие и атипичные формы : клиническое руководство / Л.В. Шалькевич, А.И. Кудлач, Д.А. Кот [и др.] ; под ред. Л.В. Шалькевича. – М. : Специальное Издательство Медицинских Книг (СИМК), 2018. – 216 с. : ил.
4. Федеральное руководство по детской неврологии / под ред. проф. Гузевой В.И. – М. : ООО «МК», 2016. – 656 с.
5. Пылаева, О.А. Побочные эффекты антиэпилептической терапии: Диагностика, профилактика и терапевтическая коррекция / О.А. Пылаева, К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин. – М. : Практика, 2016. – 232 с. : ил.

Дополнительная

1. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes / T. Glauser, E. Ben-Menachem, B. Bourgeois, A. Cnaan, C. Guerreiro, R. Kälviäinen, R. Mattson, J.A. French, E. Perucca, T. Tomson // *Epilepsia*, 2013. – Vol. 54 (3). – P. 551–563.
2. Kwan, P. Early identification of refractory epilepsy / P. Kwan, M. Brodie // *N. Engl. J. Med.*, 2000 Feb 3. – Vol. 342 (5). – P. 314–319.
3. Шалькевич, Л.В. Клинические предикторы неэффективности стартовой монотерапии эпилепсии у детей / Л.В. Шалькевич, И.В. Жевнеронок // *Журн. Гродн. гос. мед. ун-та*, 2019. – Т. 17, № 4. – С. 406–412.
4. Волкова, Ю.В. Особенности фармакокинетики противоэпилептических средств у детей / Ю.В. Волкова, З.А. Титова / *Медицина в Кузбассе*, 2016. – № 3. – С. 16–20.
5. Ковалева, И.Ю. Побочные эффекты антиэпилептической терапии / И.Ю. Ковалева // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*, 2017. – № 9 (1). – С. 51–61.
6. Ковалева, И.Ю. Выбор альтернативной монотерапии при эпилепсии / И.Ю. Ковалева // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*, 2015. – № 7 (4). – С.50–57.

Таблица 1. Механизм действия противоэпилептических лекарственных средств

Противоэпилептическое лекарственное средство	Основная система воздействия	Дополнительная система воздействия
Карбамазепин	Na ⁺ каналы	-
Эсликарбазепина ацетат	Na ⁺ каналы	-
Лакозамид	Na ⁺ каналы	-
Ламотриджин	Na ⁺ каналы	Глутамат (рецепторы AMPA)
Оскарбазепин	Na ⁺ каналы	-
Фенитоин	Na ⁺ каналы	-
Руфинамид	Na ⁺ каналы	-
Зонисамид	Каналы Na ⁺ и Ca ²⁺	ГАМК
Этосуксимид	Каналы Ca ²⁺ Т-типа	-
Габапентин	Ca ²⁺ каналов	ГАМК, глутамат (рецепторы NMDA)
Прегабалин	Ca ²⁺ каналов	ГАМК
Ретигабин	K ⁺ каналы	ГАМК
Фелбамате	Смешанное действие	Каналы Ca ²⁺ , рецепторы NMDA, рецепторы ГАМК
Топирамат	Смешанное действие	ГАМК _A рецепторы, AMPA / каинатные рецепторы, Na ⁺ / Ca ²⁺ каналы
Фенобарбитал	ГАМК	-
Клобазам / клоназепам	ГАМК (ГАМК рецептор)	-
Вигабатрин	ГАМК	-
Тиагабин	ГАМК	-
Стирипентол	ГАМК	-
Леветирацетам	Выпуск нейротрансмиттера (через SV2A)	-

Противоэпилептическое лекарственное средство	Основная система воздействия	Дополнительная система воздействия
Бриварацетам	Выпуск нейротрансмиттера (через SV2A)	-
Перампанел	Глутамат (рецепторы AMPA)	-
Вальпроевая кислота	Смешанное действие	ГАМК, глутамат (NMDA, AMPA и каинатные рецепторы), Na ⁺ каналы

Таблица 2. Режим дозирования и взаимодействия основных противоэпилептических лекарственных средств

Противоэпилептическое лекарственное средство	Дозировка (мг/кг/сутки)	Взаимодействие с другими ПЭЛС
Карбамазепин (КБЗ)	10–20 мг/кг/сутки	ФБ, ВП, ЛТД, ЭСЛ, ЛКС, ПЕР, СТП, КЗП
Клобазам (КЛБ)	0,5–1 мг/кг/сутки (максимум 30 мг/сутки)	ФБМ, ВГБ, ПГБ, СТП
Клоназепам (КЗП)	3–6 мг/кг/сутки	КБЗ, ФБ, ФТН, ВП
Этосуксимид (ЭТС)	20–30 мг/кг/сутки	ВП
Фенобарбитал (ФБ)	3–5 мг/кг/сутки у детей младше 5 лет; 2–3 мг/кг/сутки у детей старше 5 лет	КБЗ, ФТН, ВП, ЭСЛ, ЛКС, ПЕР, РУФ, СТП, КЗП
Фенитоин (ФТН)	8–10 мг/кг/сутки у детей младше 3 лет; 4–7 мг/кг/сутки у детей старше 3 лет	ФБ, ВП, ВГБ, ОХС, ТПМ, ЭСЛ, ЛКС, ПЕР, РУФ, СТП, КЗП
Вальпроевая кислота (ВП)	15–40 мг/кг/сутки	КБЗ, ЭТС, ФБ, ФТН, ЛТД, ТПМ, КЗП
Фелбамат (ФБМ)	15–45 мг/кг/сутки	КЛБ
Габапентин (ГБП)	25–35 мг/кг/сутки	-
Вигабатрин (ВГБ)	20–80 мг/кг/сутки; 100–150 мг/кг/сутки при эпилептических (инфантильных) спазмах	КЛБ, ФТН, РУФ
Леветирацетам (ЛЕВ)	20–40 мг/кг/сутки	-

Противоэпилептическое лекарственное средство	Дозировка (мг/кг/сутки)	Взаимодействие с другими ПЭЛС
Ламотриджин (ЛТД)	5–15 мг/кг/сутки; 1–3 мг/кг/сутки (при дополнительном приеме препаратов вальпроевой кислоты); 1–5 мг/кг/сутки (при одновременном приеме препаратов вальпроевой кислоты и других ПЭЛС, индуцирующих ферменты печени)	КБЗ, ВП, ОХС, РУФ
Окскарбазепин (ОКС)	30–45 мг/кг/сутки	ФТН, ЛТД, ПЕР
Прегабалин (ПГБ)	600 мг/сутки (взрослые)	КЛБ, ТГБ
Тиагабин (ТГБ)	0,5–2 мг/кг/сутки	ПГБ
Топиромат (ТПМ)	4–6 мг/кг/сутки	ФТН, ВП, ЗНС, ЭСЛ
Зонисамид (ЗНС)	4–12 мг/кг/сутки	ТПМ
Эсликарбазепина ацетат (ЭСЛ)	800–1200 мг / день (взрослые)	КБЗ, ФБ, ФТН, ТПМ
Лакосамид (ЛКС)	200–400 мг / день (взрослые)	КБЗ, ФБ, ФТН
Перампанел (ПЕР)	8–12 мг / день (дети старше 12 лет)	КБЗ, ФТН, ФБ, ОХС
Руфинамид (РУФ)	30–40 мг/кг/сутки	ФБ, ФТН, ВГБ, ЛТД
Сультиам (СТМ)	5 мг/кг/сутки	КЛБ
Стирипентол (СТП)	50 мг/кг/сутки	КБЗ, КЛБ, ФБ, ФТН

Таблица 3. Ответы на вопросы к самоконтролю усвоения темы

Вопрос	1	2	3	4	5	6
Ответ	1	4	4	2	3	1

Учебное издание

Шалькевич Леонид Валентинович

**ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО НЕВРОЛОГА**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 22.03.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,25. Уч.- изд. л. 1,71. Тираж 70 экз. Заказ 72.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
Кафедра детской неврологии

Л.В. Шалькевич

**ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ
СРЕДСТВА В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО НЕВРОЛОГА**

Минск, БелМАПО
2021

