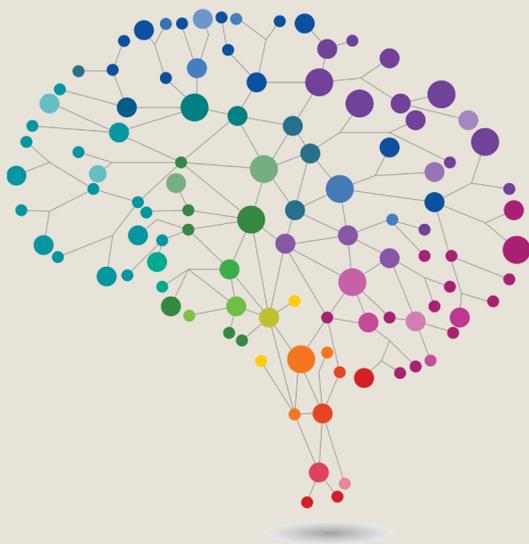


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ



УФА 2021

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Учебное пособие

Уфа

2021

УДК 615.213.015.06(075.8)

ББК 52.812+52.817.104я7

П 83

Рецензенты:

Зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ИГМА
Минздрава России, д.м.н., профессор *А.Л. Ураков*

Зав. кафедрой фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ
профессора А.А. Лебедева ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
д.м.н., доцент *Е.Н. Зайцева*

Противоэпилептические препараты: учебное пособие /
П 83 Н.А. Муфазалова, Л.А. Валеева, Л.Ф. Муфазалова, К.В. Батракова. —
Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2021. — 111 с.
ISBN 978-5-907209-16-9

В пособии подробно рассмотрена группа лекарственных препаратов — противоэпилептические средства, представлена современная классификация противоэпилептических препаратов, механизмы действия, фармакологические эффекты. Дана характеристика фармакологических групп и индивидуальных особенностей противоэпилептических препаратов.

Особое внимание уделено возможным нежелательным лекарственным реакциям со стороны различных органов и систем организма, которые могут наблюдаться при использовании противоэпилептических препаратов, механизмам их развития и предупреждения.

Представлена характеристика основных противоэпилептических препаратов, применяемых в клинической практике.

Рассмотрено влияние противоэпилептических препаратов на течение беременности, развитие плода.

Пособие предназначено для обучающихся медицинских вузов по направлению 31.05.01 Лечебное дело для формирования общекультурных (ОК-1) и общепрофессиональных (ОПК-6, ОПК-8) компетенций.

Рекомендовано в печать Координационным научно-методическим советом и утверждено решением Редакционно-издательского совета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

УДК 615.213.015.06(075.8)

ББК 52.812+52.817.104я7

ISBN 978-5-907209-16-9

© Муфазалова Н.А., Валеева Л.А.,

Муфазалова Л.Ф., Батракова К.В., 2021

© ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение	7
Эпилепсия. Классификация эпилептических приступов	8
Эпилептический статус	9
Причины эпилептических припадков	10
Противоэпилептические препараты (ПЭП)	10
Классификация ПЭП	11
Нежелательные лекарственные реакции ПЭП (НЛР)	
Классификация НЛР	12
Нарушения со стороны крови при применении ПЭП.....	13
Нарушения со стороны печени при применении ПЭП.....	14
Влияние ПЭП на состояние желудочно-кишечного тракта.....	15
Влияние ПЭП на состояние кожи, ее придатков и слизистых оболочек.....	16
Влияние ПЭП на иммунную систему и лимфоидную ткань.....	17
Влияние ПЭП на сердечно-сосудистую систему.....	18
Влияние ПЭП на органы дыхания.....	19
Влияние ПЭП на мочеполовую систему.....	20
Влияние ПЭП на костно-суставной аппарат и мышцы.....	21
Влияние ПЭП на эндокринную систему.....	22
Влияние ПЭП на центральную нервную систему и когнитивные функции.....	24
Феномен аггравации при применении ПЭП.....	29
Характеристика основных противоэпилептических препаратов	
ГАМК-ергические средства. Барбитураты.	
Фенобарбитал.....	32
Бензобарбитал.....	34

Примидон.....	35
Бензодиазепины. Клоназепам.....	37
Вальпроаты. Вальпроат натрия. Кислота вальпроевая.....	38
Габапентин.....	41
Блокаторы Ca – каналов Т – типа.	
Сукцинимиды. Этосуксимид.....	44
Блокаторы Na – каналов.	
Иминостильбены. Карбамазепин.....	45
Окскарбазепин.....	48
Гидантоины. Фенитоин.....	49
Ингибиторы возбуждающих аминокислот, блокаторы Na ⁺ и Ca ²⁺ каналов. Ламотриджин.....	52
Леветирацетам.....	54
Противоэпилептические препараты III поколения.....	58
Зонисамид.....	61
Лакосамид.....	62
Эсликарбазепина ацетат.....	64
Прегабалин.....	65
Перампанел.....	67
Руфинамид.....	68
Бриварацетам.....	70
Клобазам.....	71
Вигабатрин.....	72
Каннабидиол.....	74
Применение ПЭП во время беременности.....	77
Тестовые задания.....	79
Эталоны ответов.....	99
Список рекомендуемой литературы.....	103

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	- артериальное давление
АДГ	- антидиуретический гормон
АКТГ	- адренкортикотропный гормон
АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
БД-рц	- бензодиазепиновые рецепторы
ВГД	- внутриглазное давление
ВДП	- верхние дыхательные пути
ВНС	- вегетативная нервная система
ВОЗ	- Всемирная Организация Здравоохранения
ВПР	- врожденные пороки развития
ВПФ	- высшие психические функции
ВЧД	- внутричерепное давление
ГАМК	- γ -аминомасляная кислота
ГГТ	- γ -глутамилтрансфераза
ГКС	- глюкокортикостероиды
ГЭБ	- гематоэнцефалический барьер
ДН	- дыхательная недостаточность
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИГЭ	- идиопатическая генерализованная эпилепсия
ИМТ	- индекс массы тела
КФК	- креатининфосфокиназа
ЛВЗ	- лекарственные взаимодействия
ЛП	- лекарственный препарат
ЛПНП	- липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	- липопротеины очень низкой плотности
ЛС	- лекарственное средство

МАО	- моноаминооксидаза
МОС	- монооксигеназная система печени
МПКТ	- минеральная плотность костной ткани
НЛР	- нежелательные лекарственные реакции
НПВС	- нестероидные противовоспалительные препараты
ПД	- потенциал действия
ПНС	- периферическая нервная система
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
ПЭП	- противоэпилептические препараты
СДВГ	- синдром дефицита внимания с гиперактивностью
СН	- сердечная недостаточность
ССС	- сердечно-сосудистая система
ТТГ	- тиреотропный гормон гипофиза
ТЦА	- трициклические антидепрессанты
УДФ-ГТ	- уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза
ФБ	- фенобарбитал
ФРЭ	- фармакорезистентная эпилепсия
ХБП	- хроническая болезнь почек
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ЦНС	- центральная нервная система
ЩФ	- щелочная фосфатаза
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЭКГ	- электрокардиография
ЮАЭ	- ювенильная абсансная эпилепсия
СУР	- цитохром
P-gp	- Р-гликопротеин
SUDEP	- синдром внезапной неожиданной смерти при эпилепсии (Sudden unexpected death in epilepsy)

ВВЕДЕНИЕ

ЭПИЛЕПСИЯ – хроническое неинфекционное заболевание головного мозга, которому подвержены люди любого возраста.

Эпилепсия характеризуется повторными судорожными приступами, которые возникают в результате патологических нейронных разрядов в головном мозге. Эти приступы сопровождаются изменением двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных и психических функций.

По данным ВОЗ эпилепсией в мире страдает 0,7 – 1,1 % всего населения, что составляет 75 млн человек. И ежегодно эпилепсия выявляется у 40-70 человек на 100 000 населения. При этом лишь у 70 – 75% пациентов эпилепсия контролируется современными противосудорожными препаратами (ПЭП).

Эпилепсия нередко приводит к инвалидизации, а у 50% пациентов существенно снижается качество жизни.

Среди больных эпилепсией риск смерти в 2 – 4 раза выше, чем в общей популяции.

В США эпилепсией страдает 2,5 – 3 млн человек, при этом ежегодно эпилепсия диагностируется у 150 тыс человек.

В Европе, где население составляет примерно 400 млн человек, эпилепсия диагностирована более, чем у 2 миллионов детей.

В России распространенность эпилепсии составляет 3,4 на 1000 населения, т.е. более 2,5 миллионов человек, при этом более 800 тыс приходится на детей и подростков. Более 50% больных эпилепсией составляют женщины.

Больные эпилепсией нередко подвергаются социальной дискриминации и стигматизации в обществе, что существенно снижает их качество жизни. В тоже время, своевременная и правильно подобранная терапия позволяет достичь стойкой ремиссии в 60 – 75% случаев, а в ряде случаев – полной отмены ПЭП.

Материал, изложенный в учебном пособии, направлен на формирование следующих компетенций:

- ОК-1 - способность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу;
- ОПК-6 (А/06.7) - готовность к ведению медицинской документации;
- ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7) - готовность к медицинскому применению лекарственных препаратов и иных веществ, и их комбинаций при решении профессиональных задач.

ЭПИЛЕПСИЯ – состояние, проявляющееся повторяющимися спонтанными припадками с нарушением сознания, с судорожными проявлениями или без них

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ ПРИПАДОК – внезапно развивающийся стереотипный эпизод, характеризующийся изменением:

- двигательной активности
- сенсорных функций
- поведения или сознания

Эпилептический приступ связан с патологическим электрическим разрядом нейронов головного мозга.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ

Различают судороги парциальные (фокальные, очаговые) и генерализованные (табл. 1).

Парциальные судороги:

- связаны с возникновением отдельных очагов возбуждения в моторной или сенсомоторной коре головного мозга
- могут проявляться кратковременными (30—60 сек) мышечными сокращениями ограниченной локализации без потери сознания (простые парциальные судороги) или с нарушениями сознания (сложные парциальные судороги)

Генерализованные судороги:

- возбуждение охватывает оба полушария головного мозга
- на ЭЭГ регистрируются высокоамплитудные разряды
- могут проявляться в форме:
 - абсансов
 - тонико-клонических судорог
 - атонических судорог
 - миоклонических судорог

Таблица 1

Международная классификация эпилептических приступов

(Гусев Е. И. и соавт., 2018)

Парциальные приступы (генерируются в ограниченной зоне мозга)		
<p>ПРОСТЫЕ (без нарушения сознания или памяти)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • сенсорные • моторные • сенсомоторные • психические (идеи, восприятие) • вегетативные (тепло, тошнота, прилив) 	<ul style="list-style-type: none"> • судороги, парестезии • сознание сохранено • длительность — 20-60 сек

СЛОЖНЫЕ (с нарушением сознания или памяти)	<ul style="list-style-type: none"> • с аурой или без ауры • с автоматизмами или без автоматизмов 	<ul style="list-style-type: none"> • аура • сумеречное сознание • автоматизмы • неосознанные поступки
Генерализованные приступы (генерируются обширной зоной мозга)		
АБСАНСЫ, атипичные абсансы (<i>petit mal, 10%</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • кратковременная потеря сознания • кратковременные судороги • длительность – 30 сек 	
МИОКЛОНИЧЕСКИЕ	<ul style="list-style-type: none"> • кратковременные (1 сек) внезапные сокращения мышц 1 конечности или • генерализованные сокращения мышц без потери сознания 	
ТОНИЧЕСКИЕ	<ul style="list-style-type: none"> • потеря сознания, аура • тонические судороги • остановка дыхания • длительность – 1-2 мин 	
КЛОНИЧЕСКИЕ	<ul style="list-style-type: none"> • потеря сознания, аура • клонические судороги • длительность – 1-2 мин 	
ТОНИКО-КЛОНИЧЕСКИЕ (<i>grand mal, 20%</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • потеря сознания, аура • тонические судороги • остановка дыхания • клонические судороги • длительность – 1-2 мин 	
АТОНИЧЕСКИЕ (<i>дроп-припадки</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • возникают после повреждения мозга • внезапно ↓↓ мышечный тонус • больной может упасть на землю 	
Неклассифицированные эпилептические приступы		
Повторные эпилептические приступы (случайные, циклические, провоцируемые)		
Длительные приступы (эпилептический статус)		

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС – наиболее тяжелое проявление эпилепсии, при котором судорожные припадки следуют один за другим, больной не приходит в сознание

Это неотложное состояние, т.к. может привести к повреждению нейронов, соматическим осложнениям, смерти в результате нарушения дыхания.

Эпилептический статус

Признаки

- припадок или серия припадков
- отсутствие сознания
- продолжительность > 30 мин

Лечение

- Диазепам
- Клоназепам
- Лоразепам
- Фенитоин
- Фенобарбитал
- Средства для наркоза

ПРИЧИНЫ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИПАДКОВ

В основе развития эпилептических припадков лежит:

- нарушение процессов возбуждения и торможения в ЦНС
- дисбаланс нейромедиаторных систем головного мозга
- ультраструктурное повреждение тканей мозга

Выделяют эпилепсию:

- генетически детерминированную (идиопатическую)
- неясной этиологии (криптогенную)
- вызванную повреждающим фактором (симптоматическую)

Причины криптогенной эпилепсии различны в зависимости от возраста:

- в детском возрасте – родовые травмы, лихорадка, инфекции
- в среднем возрасте – ЧМТ, употребление алкоголя, наркотических средств, инфекции, прием ЛС
- в пожилом возрасте – инсульты, опухоли головного мозга, метастатическое поражение мозга

Также в развитии эпилепсии имеют значение:

- дисплазии головного мозга
- нарушения биохимического равновесия
- эндокринные нарушения

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (ПЭП)

Действие ПЭП направлено на:

- ✓ предупреждение возникновения и распространения патологической импульсации в головном мозге
- ✓ подавление процессов возбуждения или усиление процессов торможения в головном мозге

Для активации процессов торможения применяют ПЭП, которые:

- ✓ ↑↑ действие тормозного медиатора ЦНС - ГАМК (фенобарбитал, диазепам, клоназепам, габапентин и др.)

Для подавления процессов возбуждения применяют ПЭП, которые:

- ✓ блокируют Na⁺ каналы (фенитоин, карбамазепин и др.)
- ✓ блокируют Ca²⁺ каналы (этосуксимид и др.)
- ✓ ↓↓ выброс возбуждающих аминокислот (ламотриджин и др.)

Ввиду того, что большинство ПЭП имеют несколько путей воздействия на очаг патологической электрической активности в головном мозге, существует много вариантов классификаций ПЭП. В настоящем пособии представлена классификация ПЭП, базирующаяся на основных антиконвульсантных механизмах действия препаратов.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

(по основному механизму действия)

I. ГАМК-ергические средства

- **Барбитураты**
 - Фенобарбитал, Бензобарбитал, Примидон
- **Бензодиазепины**
 - Клоназепам, Диазепам, Лоразепам
- **Вальпроаты** (блокаторы ГАМК-трансаминазы и Ca²⁺ каналов)
 - Вальпроевая к-та, Натрия вальпроат
- **Габапентин, Тиагабин**

II. Блокаторы Ca²⁺ каналов Т-типа

- **Сукцинимиды**
 - Этосуксимид

III. Блокаторы Na-каналов

- **Иминостильбены**
 - Карбамазепин
- **Производные гидантоина**
 - Фенитоин

IV. Ингибиторы возбуждающих АМК, блокаторы Na⁺ и Ca²⁺ каналов

- Ламотриджин, Топирамат

V. ЛС, купирующие эпилептический статус

- Диазепам, Клоназепам, Лоразепам
- Средства для наркоза
- Фенобарбитал, Фенитоин

VI. Новые противоэпилептические препараты (разного механизма действия)

- Бриварацетам
- Эсликарбазепин
- Клобазам
- Эзогабин
- Вигабатрин
- Прегабалин
- Перампанел
- Руфинамид
- Лакосамид
- Зонисамид
- Каннабидиол

Учитывая особенности фармакокинетики, фармакодинамики отдельных ПЭП, их влияние на активность микросомальных ферментов печени, характер вызываемых НЛР и ЛВЗ, ПЭП можно подразделить на 3 поколения:

I поколение	II поколение	III поколение
▪ Фенобарбитал	▪ Ламотриджин	▪ Бриварацетам
▪ Фенитоин	▪ Леветирацетам	▪ Эсликарбазепин
▪ Карбамазепин	▪ Окскарбазепин	▪ Клобазам
▪ К-та вальпроевая	▪ Диазепам	▪ Вигабатрин
	▪ Лоразепам	▪ Зонисамид
	▪ Клоназепам	▪ Лакосамид
	▪ Габапентин	▪ Прегабалин
	▪ Тиагабин	▪ Перампанел
	▪ Этосуксимид	▪ Руфинамид
	▪ Топирамат	▪ Эзогабин
	▪ Фелбамат	

✓ ПЭП применяются систематически, длительно, зачастую – пожизненно

✓ Особое значение приобретают НЛР ПЭП, т.к. снижают качество жизни больных эпилепсией

✓ Знание НЛР ПЭП обеспечивает:

- индивидуальный выбор ПЭП для каждого пациента с учетом его особенностей
- своевременную коррекцию НЛР либо смену ПЭП

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ (НЛР) ПЭП КЛАССИФИКАЦИЯ НЛР

Острые

- реакции гиперчувствительности (реакции идиосинкразии, аллергические реакции)
- дозозависимые НЛР

Поздние

- хронические НЛР
- отсроченные НЛР

Реакции гиперчувствительности:

- агранулоцитоз
- апластическая анемия
- с. Стивенса-Джонсона
- с. Лайелла
- DRESS-синдром
- токсический гепатит
- токсический панкреатит
- сывороточная болезнь
- волчаночно-подобный с-м
- аллергическая сыпь

Дозозависимые НЛР:

- связаны с применением высоких доз и/или быстрым наращиванием дозы ПЭП
- их выраженность уменьшается со снижением дозы ПЭП
- наблюдаются со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диспепсия и др.) или ЦНС (сонливость, вялость, апатия, адинамия, диплопия, атаксия и др.).
- реже встречаются при использовании пролонгированных форм ПЭП (депакин хроно, тегретол ЦР и др.)

Хронические НЛР:

- развиваются при длительном применении ПЭП
- снижают качество жизни больных эпилепсией
- уменьшаются либо исчезают после отмены ПЭП

Отсроченные НЛР:

- тератогенное действие
- проканцерогенное действие
- как правило – необратимы
- проявляются спустя несколько лет от начала приема новых ПЭП
- в клинических исследованиях, как правило, не выявляются

Факторы, определяющие риск развития НЛР при применении ПЭП:

- скорость наращивания дозы препарата
- время привыкания к препарату
- максимальная сывороточная концентрация препарата
- частота приема препарата
- фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия
- фармакогенетика

Нарушения со стороны крови при применении ПЭП

Нарушения со стороны крови при применении ПЭП обычно наблюдаются с 1-й по 12-ю недели лечения (табл. 2).

Наблюдаются:

- | Часто | Редко |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• лейкопения• нейтропения• тромбоцитопения | <ul style="list-style-type: none">• апластическая анемия• агранулоцитоз• мегалобластическая анемия |

Риск развития гематологических НЛР возрастает при совместном использовании с ЛП, оказывающими гематотоксическое действие – НПВС, глюкокортикоиды, иммуносупрессоры, цитостатики, сульфаниламиды.

Таблица 2

Гематологические нарушения, наиболее часто вызываемые отдельными ПЭП

ПЭП	Характер нарушений
<ul style="list-style-type: none"> • карбамазепин • ламотриджин 	<ul style="list-style-type: none"> • лейкопения • агранулоцитоз
<ul style="list-style-type: none"> • вальпроаты • карбамазепин • фенитоин • ламотриджин • прегабалин 	<ul style="list-style-type: none"> • тромбоцитопения
<ul style="list-style-type: none"> • фелбамат 	<ul style="list-style-type: none"> • апластическая анемия
<ul style="list-style-type: none"> • ламотриджин 	<ul style="list-style-type: none"> • ДВС - синдром

Нарушения со стороны печени при применении ПЭП

ПЭП оказывают негативное воздействие на гепатобилиарную систему, которое проявляется в течение первых 2 – 6 месяцев лечения. Гепатотоксичность относится к реакциям идиосинкразии, характеризуется тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом.

Наиболее часто встречается при применении вальпроатов и карбамазепина (табл. 3).

Вальпроаты:

- способны вызвать развитие лекарственного гепатита в течение первых 3-х – 4-х месяцев (у 30 – 50% больных)
- занимают 3 – е место среди ксенобиотиков по гепатотоксичности с летальным исходом
- течение гепатита осложняется развитием *печеночной недостаточности с летальным исходом*
- у детей в возрасте до 3-х лет токсический гепатит часто является причиной летального исхода

В основе развития лежат следующие механизмы:

- генетически детерминированный дефект митохондрий гепатоцитов
- иммунные механизмы поражения печени

Клинические проявления:

- абдоминальные боли, ЖКТ-нарушения

- учащение приступов эпилепсии
- появление неврологических расстройств (атаксия, астериксис (флеппинг-тремор), сонливость, вялость, апатия и др.)

Риск развития токсического гепатита при применении вальпроатов выше:

- ✓ у больных, имеющих в анамнезе заболевания печени
- ✓ у детей в возрасте до 2 – 3-х лет в связи с несостоятельностью ферментной системы печени и снижением скорости метаболизма вальпроатов
- ✓ при сочетании вальпроатов с фенобарбиталом или фенитоином

Таблица 3

Нарушения со стороны печени, наиболее часто вызываемые отдельными ПЭП

ПЭП	Гепатотоксическое действие
карбамазепин	<ul style="list-style-type: none"> • гранулематозный гепатит • острый гепатит с гепатоцеллюлярным некрозом (в результате прямого токсического действия препарата или его метаболитов)
фенитоин	<ul style="list-style-type: none"> • гранулематозное поражение печени (летальный исход – в 15% случаев)
фелбамат	<ul style="list-style-type: none"> • токсический гепатит с летальным исходом
фенобарбитал	<ul style="list-style-type: none"> • токсический гепатит с развитием печеночной недостаточности

Влияние ПЭП на состояние желудочно-кишечного тракта

При использовании всех ПЭП могут наблюдаться:

- тошнота
- рвота
- диарея
- запор
- боли в животе

Нарушения ЖКТ при применении ПЭП характеризуются тем, что:

- появляются в начале терапии
- носят транзиторный характер
- не требуют отмены ПЭП
- лечение – симптоматическое

Панкреатит наиболее часто может развиваться при использовании:

- ✓ вальпроатов
- ✓ карбамазепина

При применении вальпроатов у детей риск развития острого панкреатита в 2 раза выше, чем у взрослых.

Особенно важно влияние ПЭП на аппетит и массу тела. Так, ряд ПЭП вызывают повышение аппетита и, соответственно, массы тела. Другие ПЭП, напротив, могут вызвать снижение аппетита и, следовательно, массы тела пациента (табл. 4).

Таблица 4

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, наиболее часто вызываемые отдельными ПЭП

Изменение аппетита, массы тела	Препарат
повышение аппетита, массы тела	<ul style="list-style-type: none"> • вальпроаты • вигабатрин • карбамазепин • окскарбазепин • прегабалин • габапентин
анорексия, потеря массы тела	<ul style="list-style-type: none"> • топирамат • фелбамат • зонисамид • лакосамид • руфинамид • вальпроаты
не влияют на массу тела	<ul style="list-style-type: none"> • ламотриджин • леветирацетам • фенитоин • тиагабин

Влияние ПЭП на состояние кожи, ее придатков и слизистых оболочек

При применении ПЭП могут наблюдаться нарушения со стороны кожи, ее придатков, слизистых оболочек (табл. 5).

Таблица 5

Нарушения со стороны кожи, ее придатков и слизистых оболочек, наиболее часто вызываемые отдельными ПЭП

Изменения	Препарат
<ul style="list-style-type: none"> • кожная сыпь 	<ul style="list-style-type: none"> • все ПЭП
<ul style="list-style-type: none"> • гиперплазия десен 	<ul style="list-style-type: none"> • фенитоин
<ul style="list-style-type: none"> • алопеция 	<ul style="list-style-type: none"> • карбамазепин • окскарбазепин • к-та вальпроевая • фенитоин • ламотриджин

<ul style="list-style-type: none"> • гипогидроз 	<ul style="list-style-type: none"> • топирамат • зонисамид (обусловлено вегетативной дисфункцией и угнетением карбоангидразы в потовых железах)
<ul style="list-style-type: none"> • изнуряющий кожный зуд 	<ul style="list-style-type: none"> • топирамат (требует отмены препарата)
<ul style="list-style-type: none"> • огрубение черт лица 	<ul style="list-style-type: none"> • фенobarбитал • фенитоин (обусловлено разрастанием соединительной ткани)

Гиперплазия десен наиболее часто наблюдается на фоне терапии фенитоином и имеет дозозависимый характер. При выраженной гиперплазии десен требуется проведение гингивэктомии.

Алопеция может быть следствием гипотиреоза, на фоне применения ПЭП. После отмены ПЭП рост волос, как правило, восстанавливается.

При использовании вальпроатов возможно развитие гипертрихоза, связанное с формированием гиперандрогенемии.

Особого внимания заслуживают косметологические дефекты, наиболее часто возникающие на фоне терапии фенobarбиталом или фенитоином. Эти дефекты обусловлены разрастанием соединительной ткани, проявляются огрубением черт лица и выражено снижают качество жизни пациентов.

Также при использовании фенobarбитала или фенитоина возможно развитие контрактуры Дюпюитрена (ладонный фиброматоз, гиперплазия соединительной ткани с формированием контрактуры сгибателей пальцев), с. Леддерхоуза (диффузный болевой синдром в суставах с формированием или без ладонного фиброматоза), с. «замороженного» плеча, болезни Пейрони (деформация полового члена).

Влияние ПЭП на иммунную систему и лимфоидную ткань

При применении ПЭП возможно учащение и утяжеление течения вирусных, бактериальных инфекций, воспалительных заболеваний, что обусловлено снижением иммунологической реактивности.

Могут наблюдаться:

- ✓ гипогаммаглобулинемия
- ✓ снижение уровня В-лимфоцитов

Возможно развитие:

- генерализованной лимфаденопатии (карбамазепин, ламотриджин, этосуксимид)
- гипертрофической псевдолимфомы (фенитоин)

Влияние ПЭП на сердечно-сосудистую систему

Нарушения ритма и проводимости сердца у больных эпилепсией могут наблюдаться в иктальный, постиктальный и интериктальный периоды и стать причиной внезапной неожиданной смерти больных эпилепсией (Sudden unexpected death in epilepsy – SUDEP).

При эпилептиках нарушаются процессы реполяризации миокарда, что ведет к нарушениям ритма и проводимости:

- фибрилляция предсердий
- изменение интервала Q – T
- желудочковая и наджелудочковая тахикардия
- фибрилляции желудочков
- брадикардия
- асистолия
- желудочковая аритмия по типу «пируэт»

В значительной мере это обусловлено нарушением функционирования надсегментарных вегетативных центров. При левостороннем расположении очага патологической импульсации в коре островка (cortex insularis) преобладает дисфункция парасимпатических надсегментарных центров, что проявляется брадикардией и асистолией. При правосторонней локализации – наблюдается дисфункция симпатических центров, что ассоциируется с появлением тахикардии, тахиаритмий.

Также нарушения ритма и проводимости могут быть обусловлены применением ПЭП, блокирующих натриевые, калиевые и кальциевые каналы (карбамазепин, фенитоин, ламотриджин и др.), вызывающих дисфункцию ВНС.

При применении ПЭП может наблюдаться прогрессирование сердечной недостаточности.

Группу риска составляют пациенты:

- мужского пола
- пожилого возраста
- имеющие в анамнезе заболевания ССС

Нарушения со стороны ССС обычно наблюдаются при развитии волчаночноподобного синдрома (миокардит, перикардит) и др. (табл. 6).

Таблица 6

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, наиболее часто вызываемые отдельными ПЭП

ПЭП	Характер нарушений
<ul style="list-style-type: none">• габапентин• ламотриджин• тиагабин• вальпроаты	<ul style="list-style-type: none">• периферические отеки

<ul style="list-style-type: none"> • карбамазепин • прегабалин 	<ul style="list-style-type: none"> • нарушения проводимости
<ul style="list-style-type: none"> • карбамазепин • вальпроаты 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ уровня гомоцистеина и липопротеинов плазмы крови
<ul style="list-style-type: none"> • карбамазепин 	<p>в терапевтических дозах:</p> <ul style="list-style-type: none"> • брадикардия • приступы Морганьи – Адамса – Стокса • с. слабости синусового узла <p>в высоких дозах:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тахикардии • прогрессирование СН • SUDEP
<ul style="list-style-type: none"> • фенитоин 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ АД • аритмии
<ul style="list-style-type: none"> • лакосамид 	<ul style="list-style-type: none"> • фибрилляция предсердий
<ul style="list-style-type: none"> • карбамазепин • примидон • перампанел • руфинамид 	<ul style="list-style-type: none"> • укорочение интервала Q–T (развитие фатальных аритмий)
<ul style="list-style-type: none"> • ламотриджин • топирамат • габапентин 	<ul style="list-style-type: none"> • удлинение интервала Q–T (развитие фатальных желудочковых тахикардий)
<ul style="list-style-type: none"> • фенитоин • карбамазепин • топирамат • эсликарбазепин • прегабалин • лакосамид 	<ul style="list-style-type: none"> • удлинение интервала P-R
<ul style="list-style-type: none"> • фенитоин • карбамазепин • ламотриджин 	<ul style="list-style-type: none"> • увеличение продолжительности комплекса QRS

Применение вышеуказанных ПЭП требует особого контроля за состоянием ССС больных эпилепсией, регулярного мониторинга ЭКГ, своевременных консультаций кардиолога и, при необходимости, замены препарата на ПЭП, не оказывающий кардиотоксического действия.

Влияние ПЭП на органы дыхания

ПЭП редко оказывают негативное влияние на дыхательную систему. Вместе с тем, могут встречаться следующие нарушения.

Барбитураты:

- ✓ угнетение дыхательного центра

Бензодиазепины:

- ✓ угнетение дыхательного центра
- ✓ гиперпродукция слизи в дыхательных путях
- ✓ нарушение мукоцилиарного клиренса

Карбамазепин:

- ✓ интерстициальная пневмония
- ✓ дыхательная недостаточность

Группу риска составляют пациенты, страдающие ХОБЛ, хроническим бронхитом, а также больные, имеющие ДН.

Влияние ПЭП на мочеполовую систему

ПЭП могут оказывать негативное влияние на мочеполовую систему, снижая качество жизни больных эпилепсией (табл. 7).

Таблица 7

Нарушения со стороны мочеполовой системы, наиболее часто вызываемые отдельными ПЭП

Препарат	Поражение почек
<ul style="list-style-type: none"> • карбамазепин • окскарбазепин 	<ul style="list-style-type: none"> • острый интерстициальный нефрит • почечная недостаточность • гранулематозный некротизирующий ангиит с развитием ОПН • задержка мочи (↑↑ продукции АДГ) • гипонатриемия
<ul style="list-style-type: none"> • карбамазепин • вальпроаты • фенобарбитал • фенитоин 	<ul style="list-style-type: none"> • острый нефрит
<ul style="list-style-type: none"> • этосуксимид 	<ul style="list-style-type: none"> • поражение почек на фоне волчаночно-подобного синдрома
<ul style="list-style-type: none"> • ламотриджин 	<ul style="list-style-type: none"> • почечная недостаточность
<ul style="list-style-type: none"> • вальпроаты 	<ul style="list-style-type: none"> • приобретенный синдром Фанкони • энурез
<ul style="list-style-type: none"> • топирамат 	<ul style="list-style-type: none"> • нефролтиаз

Группу риска составляют пациенты, имеющие в анамнезе:

- заболевания МВП
- хроническую болезнь почек
- сахарный диабет
- нарушения метаболизма

Пациентам из группы риска необходимо использовать:

- минимально эффективные дозы ПЭП

- медленный режим наращивания дозы ПЭП
- не следует применять топирамат и с осторожностью – карбамазепин

Влияние ПЭП на костно-суставной аппарат и мышцы

ПЭП могут влиять на МПКТ, изменять состояние костной ткани. Это часто обусловлено изменением скорости метаболизма ряда биологически активных веществ в организме пациента в результате влияния ПЭП на активность микросомальных ферментов печени.

ПЭП, ↑↑ активность цхР-450 (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин и др.):

- ↓↓ уровень активных метаболитов витамина Д
- это влечет за собой развитие остеопении, остеопороза, патологические переломы
- чаще наблюдается у женщин в пери- и постменопаузе

В связи с этим, при использовании ПЭП - индукторов МОС печени, в крови могут появляться признаки нарушения метаболизма костной ткани:

- ↓↓ уровня кальция, фосфатов
- ↓↓ 1,25(ОН)₂-витамина Д₃
- ↑↑ активности костной щелочной фосфатазы

К ПЭП, снижающим минеральную плотность костной ткани, вызывающим остеопению, относятся:

- | | |
|-----------------|---|
| • карбамазепин | • топирамат |
| • окскарбазепин | • леветирацетам (при длительном применении) |
| • фенитоин | |

В связи с этим, при использовании ПЭП – индукторов МОС печени следует контролировать:

- | | |
|----------------------------------|---------------------------|
| • состояние печени, почек | • уровень кальция в крови |
| • МПКТ (проводить денситометрию) | • уровень витамина Д |

Нарушения со стороны мышц при применении ПЭП встречаются крайне редко. Описано, что *карбамазепин* при длительном использовании:

- ✓ может привести к нарушению нервно-мышечной передачи
- ✓ вызвать поражение мышечной ткани (в составе волчаночно-подобного с-ма), что сопровождается:
 - ↓↓ силы мышц и их тонуса
 - ↑↑ активности КФК, уровня антинуклеарных антител, IgG

Влияние ПЭП на эндокринную систему

Патологическая импульсная активность нейронов головного мозга как в приступном, так и межприступном периодах нередко ведет к нарушению функции гипоталамуса, гипофиза, в результате чего изменяется продукция релизинг-гормонов гипоталамуса и, соответственно, тропных гормонов гипофиза. Нарушение секреции гонадотропных гормонов гипофиза ведет к снижению синтеза половых гормонов с развитием гипогонадизма.

Так, при длительном использовании ПЭП могут вызвать:

- увеличение/уменьшение массы тела
- нарушения функции щитовидной железы
- нарушения менструального цикла
- изменение уровня половых гормонов
- нарушения репродуктивной функции
- поликистоз яичников
- вирилизацию
- нарушение сексуальной функции
- олигоспермию
- импотенцию

Развитию гипогонадизма при применении ПЭП способствует:

- ↑↑ активности МОС печени, что ведет к увеличению скорости метаболизма половых гормонов
- ↑↑ продукции белка-глобулина (SHBG), связывающего половые гормоны

Карбамазепин:

- ↑↑ связывание мужских половых гормонов с белками крови
- вызывает сексуальную дисфункцию у мужчин

Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, топирамат:

- ↑↑ активность микросомальных ферментов печени
- ↑↑ метаболизм мужских и женских половых гормонов
- вызывают гипоандрогенемию и гипоестрогенемию

В результате развивается:

- импотенция
- ↓↓ либидо
- нарушение менструального цикла
- нарушения репродуктивной функции
- ↓↓ эффективности контрацептивов

Ряд ПЭП I и II поколений могут вызвать нарушение функций щитовидной железы с развитием гипотиреоза в результате:

- ↑↑ скорости метаболизма T3, T4
- ↑↑ связывания с белками крови T3, T4

Это нередко наблюдается при использовании фенобарбитала, карбамазепина, фенитоина.

Кроме того, *фенитоин и вальпроаты*:

- ↓↓ в сыворотке крови уровень Т3, Т4
- ↑↑ продукцию ТТГ

Вальпроаты, снижая активность МОС печени, могут вызвать *гиперандрогенемию*, что ведет к:

- появлению сексуальных дисфункций
- нарушению менструаций
- развитию поликистоза яичников
- нарушению репродуктивной функции
- появлению акне, гирсутизма и гипертрихоза

Леветирацетам и ламотриджин не вызывают эндокринных нарушений у больных эпилепсией даже при длительном использовании.

Ряд ПЭП влияют на аппетит, изменяя массу тела больных эпилепсией (см. табл. 4).

Повышение аппетита и, соответственно, массы тела пациентов, ведет к:

- ↑↑ ИМТ
- ↑↑ риск развития метаболического с-ма
- ↑↑ риск развития СД II типа
- ↑↑ риск развития заболеваний ССС

Карбамазепин оказывает проатерогенное действие, которое носит дозозависимый характер и проявляется:

- ↑↑ ЛПНП
- ↑↑ ЛПОНП
- ↑↑ холестерина

При применении ПЭП возможно развитие ряда электролитных нарушений (табл. 8).

Таблица 8

Электролитные нарушения, наиболее часто вызываемые отдельными ПЭП

Препарат	Вызываемые изменения
<ul style="list-style-type: none">• карбамазепин• окскарбазепин• эсликарбазепин	<ul style="list-style-type: none">• гипонатриемия• ↑↑ продукции АДГ
<ul style="list-style-type: none">• вальпроаты	<ul style="list-style-type: none">• ↑↑ аммония в сыворотке крови• ↓↓ карнитина в сыворотке крови
<ul style="list-style-type: none">• фенитоин	<ul style="list-style-type: none">• ↓↓ продукции АДГ
<ul style="list-style-type: none">• вальпроаты• карбамазепин• фенитоин• ламотриджин	<ul style="list-style-type: none">• ↑↑ гомоцистеина в сыворотке крови• ↓↓ фолатов в сыворотке крови• ↓↓ вит. В6
<ul style="list-style-type: none">• топирамат	<ul style="list-style-type: none">• ↓↓ уровня HCO_3^-

Появление гипонатриемии опасно развитием нарушений со стороны ЦНС (вялость, апатия, адинамия, головокружение). При этом следует:

- определить уровень натрия в крови
- ↓↓ объем потребляемой жидкости
- ↓↓ дозу ПЭП

Более глубокие нарушения со стороны ЦНС наблюдаются при развитии гипераммониемии - летаргия, ступор, ригидность, астериксис («порхающий» тремор), обратимая энцефалопатия и др. Это состояние требует отмены ПЭП, вызвавшего гипераммониемию.

Влияние ПЭП на центральную нервную систему и когнитивные функции

ПЭП являются высоколипофильными соединениями, ввиду чего хорошо проникают через ГЭБ и оказывают не только терапевтическое, но и в той или иной степени выраженности негативное влияние на ЦНС. По степени выраженности нейротоксического действия различают ПЭП с:

высокой нейротоксичностью:

- барбитураты
- бензодиазепины
- гидантоины
- окскарбазепин
- ламотриджин

низкой нейротоксичностью:

- леветирацетам
- тиагабин
- габапентин
- эсликарбазепин
- зонисамид

Практически все ПЭП могут вызвать головную боль и головокружение. Выраженное ***седативное действие*** на ЦНС оказывают:

- фенobarбитал
- примидон
- карбамазепин
- к-та вальпроевая + вигабатрин
- фенитоин

Ряд ПЭП существенно ***снижают ежедневную активность*** пациентов:

- фенobarбитал
- фенитоин
- к-та вальпроевая
- карбамазепин
- эсликарбазепин

По влиянию на структуру сна выделяют ПЭП, которые:

нарушают структуру сна:

- фелбамат (бессонница)
- бензодиазепины
- барбитураты
- фенитоин

нормализуют структуру сна:

- леветирацетам
- ламотриджин
- габапентин

Выраженно снижают качество жизни больных эпилепсией двигательные нарушения, вызываемые некоторыми ПЭП (табл. 9).

Двигательные нарушения, наиболее часто вызываемые отдельными ПЭП

ПЭП	Двигательные нарушения
<ul style="list-style-type: none"> • к-та вальпроевая 	<ul style="list-style-type: none"> • постуральный тремор • обратимый псевдопаркинсонизм • астериксис («порхающий» тремор)
<ul style="list-style-type: none"> • фенитоин (нарушения функции мозжечка) 	<ul style="list-style-type: none"> • атаксия, тремор • лицевые гиперкинезы • хореоатетоз
<ul style="list-style-type: none"> • карбамазепин 	<ul style="list-style-type: none"> • гиперкинезы • дистония • хорья, тики, хореоатетоз • миоклонии • астериксис («порхающий» тремор)
<ul style="list-style-type: none"> • эликарбазепин 	<ul style="list-style-type: none"> • судороги
<ul style="list-style-type: none"> • ламотриджин 	<ul style="list-style-type: none"> • тремор • тики, хореоатетоз • миоклонии
<ul style="list-style-type: none"> • к-та вальпроевая + ламотриджин 	<ul style="list-style-type: none"> • гиперкинезы (стойкий миоклонус)
<ul style="list-style-type: none"> • топирамат 	<ul style="list-style-type: none"> • периферические неврологические нарушения, парестезии

При применении ПЭП нередко возникают нарушения зрения. Наиболее распространенной жалобой при применении ПЭП является *диплопия*, которую наиболее часто могут вызвать следующие ПЭП:

I поколение	II поколение	III поколение
<ul style="list-style-type: none"> • фенобарбитал • примидон • фенитоин • карбамазепин • карбамазепин + ламотриджин • к-та вальпроевая 	<ul style="list-style-type: none"> • габапентин • топирамат • леветирацетам • окскарбазепин • окскарбазепин + ламотриджин 	<ul style="list-style-type: none"> • зонисамид • лакосамид • эликарбазепин • перампанел • руфинамид • бриварацетам • эзогабин

Также могут наблюдаться другие нарушения со стороны органов зрения:

- необратимое сужение полей зрения (вигабатрин)
- острая прогрессирующая билатеральная миопия с вторичной закрытоугольной глаукомой (топирамат)

Кроме того, при использовании карбамазепина и вальпроатов возможны нарушения слуха, такие как гипоакузия /гиперакузия, потеря /

снижение слуха.

У больных эпилепсией нередко наблюдаются **нарушения когнитивных, интегративных и высших психических функций (ВПФ)**, обусловленные самим заболеванием и зависят от локализации очага поражения головного мозга, частоты и тяжести эпилептических приступов, эффективности терапии, приверженности пациента к лечению. Вместе с тем, ряд ПЭП также нередко вызывают нарушения когнитивных функций, ВПФ и поведения, но, в тоже время, способны оказывать антидепрессивное, нормотимическое, анксиолитическое действие и др. (табл. 10).

Таблица 10

Нарушения высших психических функций, наиболее часто вызываемые отдельными ПЭП

Когнитивные нарушения	Психотические нарушения	Нарушения поведения
<ul style="list-style-type: none"> • внимание • память • мышление • речь • гнозис • праксис • координация психомоторной деятельности • составление плана действий и др. 	<ul style="list-style-type: none"> • депрессия • биполярное аффективное расстройство • обсессивно-компульсивное расстройство • тревожные состояния • панические состояния и др. 	<ul style="list-style-type: none"> • грубость • агрессия • угодливость • подобострастие • обидчивость • мстительность • злопамятность • педантизм • формализм • гиперсоциальность • придирчивость • мелочность

Указанные нарушения вызывают преимущественно ПЭП, усиливающие ГАМК–ергическое торможение, оказывающие седативное действие на ЦНС:

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • барбитураты • бензодиазепины • фенитоин | <ul style="list-style-type: none"> • топирамат • зонисамид • фелбамат |
|---|--|

Среди ПЭП, применяемых для лечения эпилепсии у детей, можно выделить:

вызывающие когнитивные нарушения

- фенобарбитал
- фенитоин
- топирамат
- зонисамид
- бензодиазепины

не влияющие на когнитивные функции

- вальпроаты
- карбамазепин
- окскарбазепин
- габапентин

Наиболее подвержены риску развития когнитивного дефицита пациенты из *групп риска*:

- дети
- больные пожилого и старческого возраста
- пациенты, уже имеющие нарушения когнитивных функций

Некоторые ПЭП при длительном использовании, быстром наращивании дозы, политерапии, способны вызвать:

энцефалопатию:

- гидантоины
- вальпроаты
- вальпроаты+фенобарбитал

повышение риска суицидальных мыслей:

- габапентин
- ламотриджин
- окскарбазепин
- тиагабин
- зонисамид

В тоже время, ряд ПЭП оказывают нейропротекторное действие, способны улучшать когнитивные функции, что связано с высокой противосудорожной активностью, подавлением патологической импульсации в ЦНС, изменением активности натриевых, калиевых, кальциевых, каналов, глутамат- и ГАМК-ергических синапсов:

- карбамазепин
- вальпроаты
- сукцинимиды
- ламотриджин
- леветирацетам
- габапентин

ПЭП II и III поколений часто не только не угнетают когнитивные функции у больных эпилепсией, но и часто способствуют их улучшению.

Ряд ПЭП, особенно оказывающие седативное действие, потенцирующие ГАМК-ергическое торможение, способны ***негативно влиять на аффективно-личностную сферу*** больных эпилепсией:

- фенобарбитал
- фенитоин
- тиагабин
- вигабатрин
- топирамат
- фелбамат

При их использовании могут наблюдаться:

- нервозность, дисфория
- агрессивное поведение
- тревожность
- эмоциональная лабильность
- депрессия
- психозы

Аналогичные нарушения нередко вызывают сукцинимиды. Преимущественно негативное влияние на ВПФ оказывают: тиагабин, вигабатрин, фелбамат.

Положительное влияние на психоэмоциональный статус пациентов оказывают ПЭП, нормализующие/повышающие уровень серотонина в

ЦНС:

- вальпроаты
- карабамазепин
- окскарбазепин
- ламотриджин
- прегабалин

Также способны оказывать антидепрессивное действие и нормализовать поведение пациентов ПЭП, блокирующие вольтажзависимые Ca⁺⁺ и Na⁺ каналы (табл. 11).

Таблица 11

Влияние ряда ПЭП на аффективно-личностную сферу

ПЭП	Эффекты
<ul style="list-style-type: none">▪ габапентин▪ леветирацетам▪ ламотриджин	<ul style="list-style-type: none">• не вызывают аффективно-личностных нарушений
<ul style="list-style-type: none">▪ топирамат	<ul style="list-style-type: none">• оказывает тимолептическое действие
<ul style="list-style-type: none">▪ эликарбазепин	<ul style="list-style-type: none">• уменьшает депрессивные проявления• повышает энергичность• повышает социальное функционирование• повышает качество жизни
<ul style="list-style-type: none">▪ перампанел	<ul style="list-style-type: none">• улучшает настроение• корректирует поведенческие реакции

Также ПЭП, потенцирующие действие ГАМК, нередко вызывают **нарушения поведения** у больных эпилепсией:

- барбитураты
- бензодиазепины
- топирамат
- габапентин
- вигабатрин
- сукцинимиды
- фелбамат
- перампанел
- зонисамид

Особенно важно влияние ПЭП **на поведение у детей**:

- **нарушают поведение:**
 - фенобарбитал
 - вальпроаты
 - габапентин
 - топирамат
 - леветирацетам
 - зонисамид
- **не влияют на поведение:**
 - ✓ карбамазепин
- **нормализуют поведение:**
 - ламотриджин

Наиболее часто нарушения ВПФ наблюдаются при использовании высоких доз ПЭП, слишком быстром наращивании дозы ПЭП, могут быть обусловлены лекарственным взаимодействием ПЭП и др.

Феномен аггравации при применении ПЭП

Использование ПЭП может приводить к аггравации эпилепсии – утяжелению течения заболевания, что проявляется учащением приступов, изменением типа припадков и/или появлением новых, добавлением эпилептических приступов в дневное время (табл.12).

Выделяют две категории аггравации:

1. парадоксальная интоксикация – возникает при назначении высоких доз ПЭП либо при политерапии ПЭП

2. селективная аггравация – зависит от фармакодинамики ПЭП

На ЭЭГ при аггравации появляются патологические феномены - эпилептиформные фармакоиндуцированные паттерны.

К группе риска относятся пациенты:

- с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ)
- с фокальными лобными эпилепсиями (псевдоабсансы)
- женского пола
- имеющие разные типы приступов
- получающие:
 - политерапию ПЭП
 - карбамазепин или окскарбазепин
- при резком увеличении дозы ПЭП

К ПЭП, наиболее часто вызывающим феномен аггравации, относят:

- фенитоин
- фенобарбитал
- карбамазепин
- габапентин

Таблица 12

Риск развития аггравации эпилептических приступов при применении ряда ПЭП

Препарат	Аггравация
<ul style="list-style-type: none"> • фенитоин • вигабатрин • тиагабин • габапентин 	<ul style="list-style-type: none"> • учащение/утяжеление абсансов либо миоклонуса у больных ИГЭ
<ul style="list-style-type: none"> • карбамазепин • окскарбазепин 	<ul style="list-style-type: none"> • все типы приступов, кроме генерализованных тонико – клонических

<ul style="list-style-type: none"> • фенobarбитал 	<ul style="list-style-type: none"> • в высоких дозах: <ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ медленноволновая активность • ↑↑ тета-активность • дезинтеграция альфа-ритма • доминирование тета- и бета-активности • при развитии комы- преимущественно дельта – активность • в терминальной стадии – электроцеребральное молчание • при резкой отмене: <ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ межприступной эпиактивности
<ul style="list-style-type: none"> • фенитоин 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ фоновой спайк– и пик–волновой активности • аггравация абсансов и миоклонуса
<ul style="list-style-type: none"> • бензодиазепины 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ низкоамплитудная бета-активность • ↑↑ тета-активность • редукция альфа-ритма • ↑↑ миоклонических, тонико-клонических и тонических приступов вплоть до развития эпилептического статуса
<ul style="list-style-type: none"> • вальпроаты 	<ul style="list-style-type: none"> • в терапевтических дозах – редко вызывают аггравацию • в высоких дозах – аггравация с нарушением функции печени, метаболическими нарушениями, развитием энцефалопатии
<ul style="list-style-type: none"> • вальпроаты + фенobarбитал 	<ul style="list-style-type: none"> • в терапевтических дозах – могут вызвать аггравацию
<ul style="list-style-type: none"> • карбамазепин 	<ul style="list-style-type: none"> • высокий риск аггравации (вплоть до развития эписатуса) при ИГЭ, ЮАЭ
<ul style="list-style-type: none"> • ламотриджин 	<ul style="list-style-type: none"> • в терапевтических дозах – редко вызывает аггравацию • может вызвать аггравацию при с. Драве • в высоких дозах – аггравация при ИГЭ (вплоть до развития бессудорожного эписатуса)
<ul style="list-style-type: none"> • топирамат 	<ul style="list-style-type: none"> • в терапевтических дозах – крайне редко вызывает аггравацию • возможно развитие аггравации при лечении эпилепсии у детей раннего возраста

<ul style="list-style-type: none"> • леветирацетам 	<ul style="list-style-type: none"> • в терапевтических дозах – крайне редко вызывает аггравацию • в высоких дозах – возможна аггравация больных с умственной отсталостью
<ul style="list-style-type: none"> • вигабатрин 	<ul style="list-style-type: none"> • возможно развитие аггравации у детей, при лечении ИГЭ
<ul style="list-style-type: none"> • габапентин 	<ul style="list-style-type: none"> • возможно развитие аггравации при лечении ИГЭ
<ul style="list-style-type: none"> • тиагабин 	<ul style="list-style-type: none"> • возможно развитие аггравации (вплоть до развития бессудорожного эпилептического статуса)
<ul style="list-style-type: none"> • ПЭП III поколения 	<ul style="list-style-type: none"> • крайне редко возможна аггравация эпилептических приступов

При выборе ПЭП необходимо учитывать типы приступов в рамках определенной формы эпилепсии.

Следует отметить, что карбамазепин, окскарбазепин, вигабатрин, тиагабин, габапентин способны аггравировать все типы приступов, кроме генерализованных тонико – клонических.

ПЭП III поколения, напротив, крайне редко вызывают аггравацию эпилептических приступов.

Понимание и своевременная диагностика аггравации позволяют приостановить увеличение дозы ПЭП, вызвавшего ее, а также не отменять ПЭП, имеющий потенциальную эффективность, но в той дозе, которая обеспечивает необходимый контроль заболевания.

При появлении аггравации необходимо снизить дозу ПЭП, вызвавшего ее, или же вовсе отменить. Наиболее часто производят замену ПЭП на вальпроаты или добавляют вальпроаты к применяемым ПЭП, учитывая их широкий спектр противоэпилептической активности. Показано, что в ряде случаев, после отмены ПЭП или снижения его дозы, отмечается нормализация биоэлектрической активности на ЭЭГ.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

ГАМК-ергические средства Барбитураты

Фенобарбитал

Механизм действия:

- связывается с барбитуратными рецепторами в макромолекулярном ГАМКА-рецепторном комплексе, потенцируя ГАМК-ергическое торможение в ЦНС
- подавляет выброс аспарагиновой и глутаминовой аминокислот
- блокирует AMPA-рецепторы глутаминовой кислоты
- подавляет развитие ПД в результате блокады натриевых каналов
- подавляет поступление Ca^{2+} в клетки

Фармакокинетика:

- применяется per os, в/м
- всасывается хорошо
- связь с белками крови – 45 – 60%
- хорошо проникает ч/з ГЭБ, плацентарный барьер, в грудное молоко)
- T/2 у взрослых 53 – 118 ч
- T/2 у новорожденных – 60 - 180 ч
- суточная доза - 2 – 3 мг/кг/сут
- % в сыворотке крови - 10 – 40 мг/мл
- метаболизируется в печени с участием МOC (CYP 2C19, CYP 2E1)
- выводится почками (при патологии почек – кумулирует)

Показания

- тонико-клонические судороги
- парциальные судороги
- эпилептические припадки у новорожденных
- фебрильные припадки у детей

Особенности:

В зависимости от дозы фенобарбитал оказывает действие:

- седативное
- снотворное
- противосудорожное

В процессе лечения снотворный эффект нивелируется при сохранении противосудорожной активности препарата.

Также фенобарбитал оказывает действие:

- антигипоксическое ($\uparrow\uparrow$ устойчивость мозга к гипоксии)
- антиоксидантное ($\downarrow\downarrow$ ПОЛ)
- мембраностабилизирующее

Помимо этого, ФБ:

- улучшает гемодинамику в головном мозге
- снижает ВЧД
- индуцирует МOC печени
- $\downarrow\downarrow$ высшие интегративные функции мозга

ФБ может вызвать следующие НЛР:

Со стороны ЦНС:	
<ul style="list-style-type: none"> сонливость, вялость, апатия головокружение ↓↓ скорости психомоторных реакций нарушение когнитивных функций 	<ul style="list-style-type: none"> атаксия, дизартрия, нистагм депрессии галлюцинации кошмарные сновидения парадоксальная гиперактивность (в пожилом и детском возрасте)
Со стороны ЖКТ:	
<ul style="list-style-type: none"> токсический гепатит 	<ul style="list-style-type: none"> тошнота, рвота диарея, запор
Реакции гиперчувствительности (идиосинкразические):	
<ul style="list-style-type: none"> кожная сыпь, крапивница токсический гепатит 	<ul style="list-style-type: none"> нарушения со стороны крови с. Стивенса-Джонсона с. Лайелла
Метаболические нарушения (индукция цх P-450):	
<ul style="list-style-type: none"> остеопения, остеопороз (нарушение метаболизма витамина Д) 	<ul style="list-style-type: none"> мегалобластическая анемия (нарушение метаболизма фолиевой к-ты)
Тератогенное действие:	
<ul style="list-style-type: none"> ■ ЦНС: <ul style="list-style-type: none"> менингомиелоцеле микроцефалия задержка психического развития ■ ЖКТ: <ul style="list-style-type: none"> гипоплазия тонкого к-ка трахеоэзофагальные фистулы ■ ССС: <ul style="list-style-type: none"> дефекты межжелудочковой перегородки 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Органы дыхания: <ul style="list-style-type: none"> гипоплазия легких ■ Другие нарушения: <ul style="list-style-type: none"> аномалии пальцев гипоспадии риск развития кровотечений у новорожденного (ускорение метаболизма протромбина)
Косметологические дефекты (пролиферация соединительной ткани):	
<ul style="list-style-type: none"> контрактура Дюпюитрена болезнь Пейрони с. «замороженного» плеча 	<ul style="list-style-type: none"> с. Леддерхоузе (диффузные боли в суставах при наличии / отсутствии ладонного фиброматоза)
Эндокринные нарушения:	
<ul style="list-style-type: none"> гипоэстрогения гипоандрогения 	<ul style="list-style-type: none"> ↓↓ либидо нарушения эякуляции и др.

Фенобарбитал:

- является препаратом выбора при лечении фебрильных судорог у новорожденных

- при использовании у детей с перинатальной асфиксией предупреждает развитие энцефалопатии в будущем
- при использовании в дозах выше 5 мг/кг/день на протяжении полугода оказывает эффективное противосудорожное действие при ФРЭ у пациентов в возрасте до 15 лет
- эффективен в купировании эписпастуса (в дозах до 80 мг/кг)
- при лечении эпилепсии у пациентов с ОРВИ, печеночной/почечной недостаточностью рекомендовано использовать ФБ в дозах до 1000 мг/сут в 2 приёма
- является индуктором МОС, влияет на метаболизм витаминов Д, К и группы В, в результате чего развивается дефицит указанных витаминов и требует их дополнительного назначения
- при сочетанном применении с другими индукторами МОС печени (в т.ч. карбамазепином) возможно снижение ФБ в крови и развитие с. «отдачи»
- при применении во время беременности может вызвать развитие ВПР у плода

Бензобарбитал – бензоильное производное ФБ, близок к ФБ по механизму действия, фармакологическим эффектам, НЛР, но имеет ряд особенностей.

Механизм действия:

- влияет на барбитуратные рецепторы в макромолекулярном ГАМК_A-рецепторном комплексе, усиливая ГАМК-ергическое торможение
- усиливает ГАВА-ергическое торможение в ЦНС
- подавляет поступление Na⁺ в нейроны

Показания:

- парциальные припадки и др. формы эпилепсии
- психомоторные припадки (в комбинации с гексамидином и карбамазепином)
- функциональные гипербилирубинемии

Особенности:

<i>В ЦНС:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • угнетает таламо-кортикальную синхронизирующую систему • подавляет пейсмекерную активность корковых нейронов 	<ul style="list-style-type: none"> • не влияет на ретикулярную формацию среднего мозга • не оказывает снотворного действия • улучшает: <ul style="list-style-type: none"> • мышление • настроение • психосоциальное взаимодействие • нормализует поведение

<i>Лекарственное взаимодействие:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • потенцирует действие средств, угнетающих ЦНС: 	<ul style="list-style-type: none"> • средств для наркоза • снотворных средств • наркотических анальгетиков • трициклических антидепрессантов • нейролептиков • анксиолитиков
<ul style="list-style-type: none"> ▪ снижает лечебный эффект ряда ЛС: 	<ul style="list-style-type: none"> • антикоагулянтов • АБ (тетрациклины) • жаропонижающих (парацетамол) • гормонов (ГКС, минералокортикоиды) • средств, влияющих на ССС (сердечные гликозиды, хинидин) • витаминов (вит D) • аденозинергических средств (метилксантины)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ повышает гематотоксичность ряда ЛС 	<ul style="list-style-type: none"> • ЛС, обладающих миелосупрессивным действием

Значительно меньше, чем ФБ, вызывает НЛР:

<i>Со стороны ЦНС:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • вялость, апатия, адинамия • ↓↓ скорости психомоторных реакций • шаткость походки • нарушения речи 	<ul style="list-style-type: none"> • нистагм • парадоксальная гиперактивность (в пожилом и детском возрасте – возбуждение, двигательное беспокойство)
<i>Гематологические:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ уровня тромбоцитов 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ уровня эритроцитов • ↓↓ уровня гемоглобина
<i>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • снижение АД 	<ul style="list-style-type: none"> • тромбофлебит
<i>Реакции гиперчувствительности:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • кожные высыпания, зуд и др. 	
<i>Другие:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ массы тела 	<ul style="list-style-type: none"> • бронхиальная обструкция

Примидон – дезоксибарбитурат, является производным барбитуровой кислоты

Механизм действия:

- влияет на барбитуратные рецепторы в макромолекулярном ГАМК_A-

рецепторном комплексе, усиливая ГАМК-ергическое торможение

Фармакокинетика:

- хорошо всасывается в ЖКТ
- Стах достигается ч/з 3 ч
- биодоступность – 90 – 100%
- связь с белками крови – 20%
- T/2 – 7 – 14 ч
- метаболизируется в печени с образованием 2-х активных метаболитов: фенобарбитал (25%) и фенилэтилмалонамид
- выводится почками в виде примидона, ФБ и фенилэтилмалонамида

Показания:

- большие судорожные припадки
- эпилепсия различного генеза
- приступы: фокальные, миоклонические, акINETические (эффективность ниже)

Особенности:

- по сравнению с ФБ:
 - активность ниже в 3 раза
 - снотворное действие слабо выраженное
- при совместном применении с другими ПЭП:
 - ↑↑ противосудорожного действия

Примидон может вызвать следующие НЛР:

Со стороны ЦНС:	
<ul style="list-style-type: none"> • головная боль • головокружение • сонливость, вялость, • апатия • адинамия 	<ul style="list-style-type: none"> • беспокойство • нистагм • атаксия • психотические реакции (редко)
Со стороны ЖКТ:	
<ul style="list-style-type: none"> • тошнота, рвота 	<ul style="list-style-type: none"> • диспепсия
Гематологические:	
<ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ уровня эритроцитов • ↓↓ уровня гемоглобина • ↓↓ уровня лейкоцитов 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ числа лимфоцитов • мегалобластическая анемия
Реакции гиперчувствительности (идиосинкразические):	
<ul style="list-style-type: none"> • кожная сыпь 	<ul style="list-style-type: none"> • зуд
Метаболические нарушения (индукция цх P-450):	
<ul style="list-style-type: none"> • ускоряет биотрансформацию витаминов 	<ul style="list-style-type: none"> •
Реакции гиперчувствительности:	
<ul style="list-style-type: none"> • кожные высыпания, зуд и др. 	<ul style="list-style-type: none"> •

Другие:	
<ul style="list-style-type: none"> • аутоиммунные нарушения («волчаночноподобный с-м») • боли в суставах 	<ul style="list-style-type: none"> • лимфаденопатия • острый психоз (при лечении парциальной эпилепсии)

Бензодиазепины

Клоназепам

Механизм действия

- воздействует на БД-рц ГАМКА-комплекса, усиливая ГАМК-ергическое торможение в ЦНС
- пролонгирует инактивацию Na⁺-каналов при применении в высоких дозах

Фармакокинетика:

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • всасывается хорошо • Стах – ч/з 1 – 2 часа • связь с белками – 85% • T/2 – 18 – 50 ч | <ul style="list-style-type: none"> • хорошо проникает ч/з ГЭБ • метаболизируется в печени • выводится почками |
|---|--|

Показания:

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • все формы эпилепсии (кроме тонико-клонических припадков) • купирование эпилептического статуса | <ul style="list-style-type: none"> • психомоторное возбуждение • купирование и предупреждение эпилептических приступов у больных с опухолями головного мозга |
|---|--|

Особенности:

<ul style="list-style-type: none"> ▪ в зависимости от дозы клоназепам оказывает действие: 	<ul style="list-style-type: none"> • противосудорожное • седативное • снотворное • анксиолитическое • миорелаксирующее
<ul style="list-style-type: none"> ▪ при совместном применении с другими ПЭП: 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ противосудорожного действия
<ul style="list-style-type: none"> ▪ длительность применения: 	<ul style="list-style-type: none"> • 10 – 30 дней (в период учащения эпилептических приступов)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ при быстром введении в вену: 	<ul style="list-style-type: none"> • угнетение дыхания • падение АД • снижение ЧСС

Клоназепам может вызвать следующие НЛР:

Со стороны ЦНС:	
<ul style="list-style-type: none"> • с. последствий • с. отмены • зависимость: <ul style="list-style-type: none"> • психическая • физическая • толерантность • головокружение • седация, летаргия • апатия, адинамия 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ тонуса мышц • нарушение походки • ↓↓ скорости психомоторных реакций • ↓↓ внимания • нарушение речи • антероградная амнезия • раздражительность • депрессия • нарушения сна
Со стороны органов чувств:	
<ul style="list-style-type: none"> • повышение ВГД 	<ul style="list-style-type: none"> • нарушение зрения
Со стороны ЖКТ:	
<ul style="list-style-type: none"> • диспепсия • тошнота, рвота 	<ul style="list-style-type: none"> • снижение/повышение аппетита • диарея
Со стороны органов дыхания:	
<ul style="list-style-type: none"> • остановка дыхания во сне 	
Со стороны репродуктивной системы:	
<ul style="list-style-type: none"> • сексуальная дисфункция 	<ul style="list-style-type: none"> • тератогенное действие

Вальпроаты

Вальпроат натрия

Кислота вальпроевая

Механизм действия:

- ↑↑ уровень ГАМК в ЦНС в результате:
 - подавления ГАМК-трансферазы (фермента инактивации ГАМК)
 - активации глутаматдекарбоксилазы (фермента, участвующего в образовании ГАМК из глутаминовой кислоты)
- блокируют натриевые и кальциевые каналы
- активируют калиевые каналы

Фармакокинетика:

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • всасывается хорошо • Стах - ч/з 1 – 4 ч • связь с белками крови зависит от дозы: • при низкой % в крови - 90-95% • при ↑↑ % в крови - 80-85% • T/2 – 15 - 17 час | <ul style="list-style-type: none"> • суточная доза 15 – 20 мг/кг • хорошо проникает ч/з ГЭБ • метаболизируется в печени • выводится почками • эффект сохраняется в течение 1 – 2 недель |
|---|--|

Показания:

- идиопатическая генерализованная эпилепсия (ИГЭ)
- тонико-клонические судороги
- абсансы
- миоклонус-эпилепсия
- парциальная эпилепсия

Противопоказания:

- заболевания печени
- заболевания поджелудочной железы
- девочки и женщины детородного возраста
- беременность, лактация
- гиперчувствительность

Особенности:

<ul style="list-style-type: none">• вызывают тяжелое поражение печени:	<ul style="list-style-type: none">• занимают III место среди ксенобиотиков по гепатотоксичности со смертельным исходом• могут привести к печеночной недостаточности• гепатотоксичность может стать причиной смерти у детей в возрасте до 3-х лет
<ul style="list-style-type: none">• одно из проявлений токсического поражения печени:	<ul style="list-style-type: none">• учащение эпилептических припадков
<ul style="list-style-type: none">• при длительном использовании вызывают ↑↑ массы тела в результате:	<ul style="list-style-type: none">• ↑↑ уровня инсулина• ↑↑ аппетита• нарушения гормонального профиля
<ul style="list-style-type: none">• оказывают повреждающее воздействие на кроветворение и систему свертывания крови:	<ul style="list-style-type: none">• <i>снижают:</i><ul style="list-style-type: none">• количество форменных элементов крови (тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов)• агрегацию тромбоцитов• уровень фибриногена в крови, VIII ф-ра свертывания крови• <i>повышают:</i><ul style="list-style-type: none">• время кровотечения• АЧТВ• протромбиновое время• <i>вызывают:</i><ul style="list-style-type: none">• развитие геморрагического диатеза

<ul style="list-style-type: none"> • для предупреждения геморрагических нарушений рекомендуется: 	<ul style="list-style-type: none"> • регулярно исследовать уровень тромбоцитов в крови • применять к-ту фолиевую • уменьшить дозу вальпроатов (при неэффективности других мер)
<ul style="list-style-type: none"> • риск развития кровотечений ↑↑ при сочетанном применении вальпроатов с: 	<ul style="list-style-type: none"> • НПВП, особенно салицилатами • антиагрегантами
<ul style="list-style-type: none"> • вызывают серьезные эндокринные нарушения: 	<ul style="list-style-type: none"> • нарушения менструального цикла • с. поликистозных яичников • сексуальную дисфункцию и др.
<ul style="list-style-type: none"> • обладают высоким риском развития ВПР: 	<ul style="list-style-type: none"> • не используются у девочек и женщин репродуктивного возраста • в период беременности и лактации
<ul style="list-style-type: none"> • с осторожностью применяют: 	<ul style="list-style-type: none"> • в детском возрасте • при наличии аплазии костного мозга
<ul style="list-style-type: none"> • являются препаратами выбора при лечении эпилепсии у больных: 	<ul style="list-style-type: none"> • с сопутствующей патологией со стороны: <ul style="list-style-type: none"> • ССС • органов дыхания • мочевыделительной системы • с опухолями головного мозга • с психическими нарушениями

Вальпроевая кислота может вызвать следующие НЛР:

<i>Идиосинкразические:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • токсическое поражение печени • кожная сыпь, крапивница • ↑↑ температуры тела • ↓↓ уровня тромбоцитов в крови 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ свертываемости крови • ↓↓ уровня нейтрофилов • подавление костномозгового кроветворения • лимфаденопатия
<i>Со стороны ЦНС:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • вялость, апатия, адинамия • нарушение походки • нарушение координации • тремор • двоение в глазах 	<ul style="list-style-type: none"> • снижение слуха • снижение когнитивных функций • энцефалопатия • галлюцинации

Со стороны ЖКТ:	
<ul style="list-style-type: none"> • диспепсия • тошнота, рвота 	<ul style="list-style-type: none"> • снижение/повышение аппетита • диарея
При длительном применении:	
<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ массы тела • сексуальная дисфункция 	<ul style="list-style-type: none"> • нарушения менструального цикла • облысение
Тератогенное действие:	
<ul style="list-style-type: none"> • нарушение развития невралжной трубки • дизрафический синдром 	<ul style="list-style-type: none"> • малые аномалии развития лица и пальцев

Габапентин – молекула ГАМК, связанная с липофильным циклогексановым кольцом, облегчающим проникновение в ЦНС

Механизм действия:

- увеличивает высвобождение ГАМК из пресинаптических терминалей
- влияет на постсинаптические ГАМК-рецепторы, усиливая процессы торможения
- возможно, влияет на кальциевые каналы

Фармакокинетика:

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • полностью всасывается из кишечника биодоступность снижается с увеличением дозы • хорошо проникает ч/з ГЭБ • Стах - ч/з 2 – 4 ч • связь с белками крови – менее 3% | <ul style="list-style-type: none"> • T/2 – 5 - 7 ч, при снижении выделительной функции почек увеличивается – до 50 ч • суточная доза 10 – 25 мг/кг • не метаболизируется в печени • выводится почками в неизменном виде |
|--|---|

Показания:

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • парциальная эпилепсия • нейропатическая боль | <ul style="list-style-type: none"> • постгерпетическая невралгия • диабетическая нейропатия |
|---|---|

Противопоказания:

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • тонико-клонические припадки • возраст до 3-х лет | <ul style="list-style-type: none"> • беременность, лактация • гиперчувствительность |
|---|---|

Особенности:

<ul style="list-style-type: none"> • полностью выводится почками: 	<ul style="list-style-type: none"> • является препаратом выбора при эпилепсии у больных гепатитом • следует с осторожностью использовать у пожилых пациентов (возрастное ↓↓ функции почек)
--	--

<ul style="list-style-type: none"> • обладает выраженным обезболивающим эффектом (сопоставим с карбамазепином): 	<ul style="list-style-type: none"> • высокоэффективен при: <ul style="list-style-type: none"> • постгерпетической невралгии • диабетической нейропатии
<ul style="list-style-type: none"> • положительно влияет на ВПФ у пожилых пациентов: 	<ul style="list-style-type: none"> • эффективен в лечении: <ul style="list-style-type: none"> • дистимического расстройства • тревожных расстройств • психоза

Габапентин может вызвать следующие НЛР:

<i>Со стороны ЦНС и ПНС:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • вялость, сонливость • адинамия • нарушение памяти • нарушение мышления • нарушение поведения (агрессия, невроз, истерия и др.) • депрессия • тревожность • суицидальные мысли • нарушение дыхания 	<ul style="list-style-type: none"> • нарушение речи • нарушение походки, тремор • нарушение координации движений • орофациальная дискинезия • хореоатетоз • миоклонус • судороги, гиперкинезы • гипо/арефлексия • парестезии • снижение концентрации внимания
<i>Со стороны органов чувств:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • снижение остроты зрения • двоение в глазах 	<ul style="list-style-type: none"> • нистагм
<i>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • колебания АД • тахикардия • аритмии • инфаркт миокарда • перикардит 	<ul style="list-style-type: none"> • нарушение мозгового кровообращения • тромбозы, тромбоэмболии • ↑↑ уровня липидов, холестерина • периферические отеки
<i>Со стороны ЖКТ:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • тошнота, рвота • диарея, запоры • боли в животе • повышенное газообразование в кишечнике • повышение/снижение аппетита 	<ul style="list-style-type: none"> • воспаление слизистой полости рта, глотки • спазм пищевода • грыжа пищеводного отверстия диафрагмы • панкреатит • изъязвление слизистой желудка и 12ПК

<ul style="list-style-type: none"> • сухость слизистой полости рта • дисколорация зубов 	<ul style="list-style-type: none"> • воспаление слизистой толстой кишки • с. раздраженной толстой кишки • геморрой
<i>Со стороны эндокринной системы:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • нарушение функции щитовидной железы • повышение/снижение массы тела • повышение/снижение уровня глюкозы в крови • снижение уровня половых гормонов 	<ul style="list-style-type: none"> • нарушения менструального цикла • нарушения сперматогенеза • сексуальная дисфункция • перераспределение жировой ткани
<i>Гематологические:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ эритроцитов, гемоглобина • ↓↓ тромбоцитов • ↓↓ лейкоцитов • нарушения свертывающей системы крови 	<ul style="list-style-type: none"> • лимфаденопатия • тромбоцитопеническая пурпура • неходжкинская лимфома
<i>Со стороны костно-суставного аппарата, мышц:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • воспаление мышц, суставов, связок, сухожилий • боли в суставах 	<ul style="list-style-type: none"> • снижение объема движений в суставах • снижение минеральной плотности костной ткани • переломы костей
<i>Со стороны органов дыхания:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • ринит, ларингит, фарингит • икота, храп • нарушение дыхания 	<ul style="list-style-type: none"> • кашель • спазм бронхов • пневмония
<i>Со стороны мочевыделительной системы:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • нарушения мочеиспускания • гематурия • никтурия 	<ul style="list-style-type: none"> • пиурия • глюкозурия • инфекции МВП • нефроз
<i>Со стороны иммунной системы:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • снижение неспецифической резистентности 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ риска бактериальных и вирусных инфекций

Со стороны кожных покровов:	
<ul style="list-style-type: none"> • облысение • экзематозные, псориазические изменения кожи • сухость/ мацерация, пигментация кожи 	<ul style="list-style-type: none"> • акне • простой герпес • себорея кожи головы • гирсутизм • некроз кожи • фотосенсибилизация
Реакции гиперчувствительности:	
<ul style="list-style-type: none"> • синдром Стивенса-Джонсона 	<ul style="list-style-type: none"> • синдром Лайелла

Блокаторы Са-каналов Т-типа Сукцинимиды

Этосуксимид

Механизм действия:

- блокирует Са-каналы Т-типа в эпилептогенных очагах таламуса
- снижает ритмическую пик-волновую активность таламокортикальной системы
- снижает эффекты аспарагиновой кислоты
- подавляет передачу импульсов в моторных зонах коры головного мозга

Фармакокинетика:

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • хорошо всасывается • легко проникает ч/з ГЭБ • Стах - ч/з 1 – 4 ч • связь с белками крови – менее 10% • T/2: у взрослых 40 - 60 ч
у детей – 30 – 40 ч | <ul style="list-style-type: none"> • суточная доза 15 – 20 мг/кг • метаболизируется в печени (CYP 3A4) • выводится почками |
|---|---|

Показания:

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • абсансы (препарат выбора у детей) | <ul style="list-style-type: none"> • менее эффективен при: <ul style="list-style-type: none"> • миоклонических судорогах • атонических припадках |
|---|--|

Противопоказания:

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • заболевания печени • заболевания почек • заболевания крови | <ul style="list-style-type: none"> • беременность • лактация • гиперчувствительность |
|--|---|

Особенности:

<ul style="list-style-type: none"> • у детей может вызвать развитие: 	<ul style="list-style-type: none"> • нарушений поведения • агрессию • бред, галлюцинации • депрессивные расстройства
---	--

<ul style="list-style-type: none"> возможно появление тонико-клонических припадков 	<ul style="list-style-type: none"> для профилактики этосуксимид необходимо применять совместно с фенитоином или карбамазепином
---	---

Этосуксимид может вызвать следующие НЛР:

<i>Со стороны ЦНС и ПНС:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> сонливость, вялость, адинамия головокружение нарушение походки экстрапирамидные нарушения галлюцинации, бред ↓↓ концентрации внимания 	<ul style="list-style-type: none"> нарушения поведения аггравация агрессия раздражительность параноидные расстройства тяжелая депрессия
<i>Со стороны ЖКТ:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> тошнота, рвота боли в животе 	<ul style="list-style-type: none"> икота ↓↓ аппетита, ↓↓ массы тела
<i>Гематологические:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ↓↓ уровня лейкоцитов ↓↓ уровня нейтрофилов ↓↓ уровня тромбоцитов 	<ul style="list-style-type: none"> ↑↑ уровня эозинофилов панцитопения апластическая анемия
<i>Идиосинкразические:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> кожная сыпь с. Лайелла 	<ul style="list-style-type: none"> с. Стивенса-Джонсона волчаночноподобный с-м
<i>Редко:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> угнетение кроветворения: апластическая анемия тромбоцитопения 	<ul style="list-style-type: none"> иммунное поражение щитовидной железы, почек

Блокаторы Na-каналов *Иминостильбены*

Карбамазепин

Механизм действия:

- связывается с инактивированными натриевыми каналами
- тормозит переход натриевых каналов в активное состояние
- снижает выделение глутаминовой кислоты

Фармакокинетика:

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> всасывается медленно хорошо проникает ч/з ГЭБ Стмах - ч/з 4 – 8 ч связь с белками крови – 80% T/2 - 25 - 65 ч, при длительном применении ↓↓ до 8 – 26 ч | <ul style="list-style-type: none"> суточная доза 10 – 20 мг/кг метаболизируется в печени (CYP 3A4) с образованием токсичного метаболита 10,11 – эпоксида выводится почками (> 70%), ч/з ЖКТ (> 20%) |
|---|--|

Показания:

- парциальные судороги
- тонико-клонические судороги
- нейропатическая боль
- невралгия тройничного нерва
- невралгия языкоглоточного нерва
- *не эффективен при:*
- абсансах
- миоклонических судорогах
- атонических припадках

Противопоказания:

- нарушения ритма сердца (снижение ритма и проводимости)
- анемия, лейкопения
- порфирия
- беременность
- лактация
- гиперчувствительность

Особенности:

<ul style="list-style-type: none"> • карбамазепин повышает активность МОС печени, вследствие чего: 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ скорость метаболизма карбамазепина • T/2 ↓↓ до 5 – 14 ч • ↓↓противоэпилептическая эффективность • требуется коррекция дозы карбамазепина
<ul style="list-style-type: none"> • оказывает положительное влияние на ВПФ: 	<ul style="list-style-type: none"> • оказывает антидепрессивное действие • улучшает когнитивные функции • ↓↓ агрессию
<ul style="list-style-type: none"> • оказывает обезболивающее действие: 	<ul style="list-style-type: none"> • эффективен при невралгия тройничного и языкоглоточного нервов
<ul style="list-style-type: none"> • может вызвать эндокринные нарушения: 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ функции щитовидной железы • гипогонадизм • поликистоз яичников • ↑↑ массы тела
<ul style="list-style-type: none"> • карбамазепин с осторожностью назначают при таких сопутствующих заболеваниях и состояниях, как: 	<ul style="list-style-type: none"> • заболевания сердца, печени, почек, крови • глаукома • психозы, психотические реакции • гипотиреоз • гипопитуитаризм • ↑↑ секреции АДГ • недостаточность коры надпочечников • аденома предстательной железы • подавление костномозгового кроветворения

	<ul style="list-style-type: none"> • пожилой возраст (физиологическое ↓↓ функции печени, почек) • пациентам, работа которых требует повышенной скорости психоморных реакций
--	---

Карбамазепин может вызвать следующие НЛР:

<i>Со стороны ЦНС и ПНС:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • сонливость • головокружение • атаксия, тики, тремор • невриты, парестезии • миастения 	<ul style="list-style-type: none"> • когнитивные нарушения • редко: • энцефалопатия • делирий • параноидный психоз
<i>Со стороны органов чувств:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • диплопия • нистагм • помутнение хрусталика 	<ul style="list-style-type: none"> • нарушения слуха (гипоакузия, гиперакузия) • нарушения вкуса
<i>Гематологические:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ уровня лейкоцитов • ↓↓ уровня тромбоцитов 	<ul style="list-style-type: none"> • апластическая анемия
<i>Со стороны ЖКТ:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • тошнота, рвота • гепатотоксичность 	<ul style="list-style-type: none"> • боли в животе • диарея
<i>Со стороны ССС:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • тахикардия • брадиаритмия 	<ul style="list-style-type: none"> • блокадные аритмии • колебания АД
<i>Со стороны эндокринной системы:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • гиперпролактинемия • гипотиреоз • поликистоз яичников • ↓↓ натрия в крови 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ холестерина в крови • антидиуретическое действие • ↑↑ массы тела • нарушение сексуальных функций
<i>Со стороны костно-суставного аппарата, мышц:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • остеопения, остеопороз • боли в мышцах • боли в суставах 	<ul style="list-style-type: none"> • нарушение нервно-мышечной передачи • иммунное повреждение мышц
<i>Идиосинкразические:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • кожная сыпь • с. Лайелла • с. Стивенса-Джонсона 	<ul style="list-style-type: none"> • лимфаденопатия • волчаночноподобный с-м

Окскарбазепин – 10-оксопроизводное карбамазепина

Особенности:

<ul style="list-style-type: none">• окскарбазепин:	<ul style="list-style-type: none">• эффективное и безопасное противоэпилептическое средство• является производным карбамазепина• хорошо переносится
<ul style="list-style-type: none">• фармакокинетика:	<ul style="list-style-type: none">• имеет линейный, дозозависимый характер• метаболизируется в печени с образованием активного нетоксичного метаболита• $T/2$ – 1,3 – 2,3 ч• выводится почками• $T/2$ ↑↑ при снижении выделительной функции почек• у пожилых б-х $T/2$ ↑↑ на 30 – 60% (в связи с физиологическим ↓↓ функции почек)• у детей $T/2$ ↑↑ на 10 – 50% (до 5 – 9 ч)
<ul style="list-style-type: none">• показания:	<ul style="list-style-type: none">• простые / сложные парциальные припадки• тонико-клонические судороги• биполярное аффективное расстройство• нейропатическая боль• симптоматические парциальные припадки у детей (препарат выбора)
<ul style="list-style-type: none">• противопоказания:	<ul style="list-style-type: none">• лактация• гиперчувствительность
<ul style="list-style-type: none">• с осторожностью:	<ul style="list-style-type: none">• гиперчувствительность к карбамазепину (возможна перекрестная аллергия)• беременность• возраст до 2-х лет
<ul style="list-style-type: none">• НЛР окскарбазепина:	<ul style="list-style-type: none">• гипонатриемия• ЦНС (сонливость, вялость, апатия, адинамия, возбуждение, депрессия, ↓↓ внимания, диплопия)• гематологические (лейкопения, тромбоцитопения)• ЖКТ (тошнота, рвота, ↓↓ аппетита)• эндокринные (гиперурикемия)• ССС (↑↑ ЧСС, ↓↓ ЧСС, блокадные аритмии)

<ul style="list-style-type: none"> • влияние на ЦНС: 	<ul style="list-style-type: none"> • улучшает настроение • устраняет беспокойство
<ul style="list-style-type: none"> • в отличие от карбамазепина: 	<ul style="list-style-type: none"> • при метаболизме не превращается в токсичный 10,11 – эпоксид • меньше вызывает НЛР
<ul style="list-style-type: none"> • основная НЛР окскарбазепина: 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>гипонатриемия</i>, которая может быть: <ul style="list-style-type: none"> • бессимптомной (выше уровень натрия ниже 125 ммоль/л) • выраженной (уровень натрия ниже 125 ммоль/л, проявления - судороги, нарушение сознания, тошнота, рвота, энцефалопатия, нечеткость зрения) • <i>группу риска</i> составляют пациенты, которые: <ul style="list-style-type: none"> • имеют заболевания МВП • получают диуретики • получают ЛП, влияющие на секрецию АДГ • имеют заболевания ССС, ХСН

Гидантоины

Фенитоин

Применяется с 1938 г, является первым неседативным противозепилептическим ПЭП.

Механизм действия:

- пролонгирует инактивированное состояние Na⁺ каналов нейронов
- снижает пейсмекерную активность нейронов
- в больших дозах потенцирует ГАМК-ергическое торможение в ЦНС

Фармакокинетика:

- всасывается медленно
- хорошо проникает ч/з ГЭБ, все гистотематические барьеры
- хорошо проникает во все жидкости организма, грудное молоко
- Стах - ч/з 3 – 12 ч
- связь с белками крови – 70 - 90%
- T/2 – 20 - 22 ч
- суточная доза 5 мг/кг
- метаболизируется в печени

Показания:

- парциальные судороги
- тонико-клонические судороги
- невралгия тройничного нерва
- невралгия языкоглоточного нерва
- аритмии (наджелудочковые и желудочковые)
- не эффективен при:
 - абсансах
 - миоклонических судорогах
 - атонических припадках

Особенности:

• метаболизируется в печени:	• требуется коррекция режима дозирования больным: <ul style="list-style-type: none">• с патологией печени• пожилого и старческого возраста
• применяется:	• длительно (в теч десятилетий) • эффективность сохраняется • переносится хорошо • отменяется постепенно – в течение 1 – 3 мес • при внезапной отмене – с. «отмены»
• влияние на ЦНС:	• не оказывает седативного и снотворного действия
• влияние на свертывающую систему крови:	• ↓↓ образование факторов свертывания крови в печени • ↓↓ свертываемость крови • необходим дополнительный прием витамина К
• влияние на эндокринную систему:	• ↓↓ уровня половых гормонов • ↓↓ функции щитовидной железы • ↑↑ уровня глюкозы в крови
• повышает скорость метаболизма витаминов:	• витамина К, что ↑↑ риск развития кровотечений • витамина Д, что ведет к развитию рахитоподобной остеопатии • фолиевой кислоты, в результате может развиваться макроцитарная анемия
• у больных с нарушениями ритма:	• ↑↑ риск развития фатальных аритмий
• у детей:	• ↑↑ риск развития: <ul style="list-style-type: none">• гипокальциемии• остеопении • поэтому необходим дополнительный прием витамина Д

Фенитоин может вызвать следующие **НЛР**:

Со стороны ЦНС:	
В дозах 10 – 20 мкг/мл:	В дозах 20 – 40 мкг/мл:
<ul style="list-style-type: none"> сонливость спутанность сознания головокружение 	<ul style="list-style-type: none"> дизартрия диплопия, нистагм атаксия энцефалопатия офтальмоплегия кома
<i>А также:</i>	<ul style="list-style-type: none"> атрофия мозжечка периферическая полинейропатия
<ul style="list-style-type: none"> Экстрапирамидные нарушения: <ul style="list-style-type: none"> дистония хореоатетоз тремор 	
Со стороны ССС:	
<ul style="list-style-type: none"> аритмии 	<ul style="list-style-type: none"> ↓↓ АД
Со стороны ЖКТ:	
<ul style="list-style-type: none"> тошнота, рвота боли в эпигастрии 	<ul style="list-style-type: none"> гепатотоксичность ↓↓ или ↑↑ массы тела
Идиосинкразические:	
<ul style="list-style-type: none"> с. Стивенса-Джонсона с. Лайелла лихорадка 	<ul style="list-style-type: none"> артралгии лимфаденопатия гриппоподобный с-м
Гематологические:	
<ul style="list-style-type: none"> ↓↓ уровня лейкоцитов ↓↓ уровня нейтрофилов ↓↓ уровня тромбоцитов угнетение костномозгового кроветворения 	<ul style="list-style-type: none"> ДВС-синдром мегалобластическая анемия макроцитарная анемия
Со стороны иммунной системы:	
<ul style="list-style-type: none"> волчаночноподобный с-м интерстициальный нефрит 	<ul style="list-style-type: none"> узелковый периартериит и др.
Со стороны эндокринной системы:	
<ul style="list-style-type: none"> ↓↓ функции щитовидной железы ↑↑ в крови уровня глюкозы ↑↑ в крови уровня АКТГ, кортизола ↑↑ в крови уровня ЛГ 	<ul style="list-style-type: none"> ↑↑ метаболизма половых гормонов (тестостерон, эстрадиол) сексуальная дисфункция
Другие:	
<ul style="list-style-type: none"> ↑↑ скорость метаболизма витаминов Д, К, фолиевой к-ты 	

<i>Косметологические дефекты (пролиферация соединительной ткани):</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • утолщение кожи на переносице, огрубение черт лица • гиперплазия десен 	<ul style="list-style-type: none"> • рост волос на лице и туловище • контрактура Дюпюитрена • болезнь Пейрони • легочный фиброз
<i>Тератогенное действие (гидантоиновый с-м новорожденного):</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • заячья губа, волчья пасть • дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок • аномалии развития ЦНС • аномалии развития скелета 	<ul style="list-style-type: none"> • гипоплазия пальцев и кожного рисунка на них • гипоспадия • мальформация кишечника • отставание в развитии • умственное недоразвитие

Ингибиторы возбуждающих аминокислот, блокаторы Na⁺ и Ca²⁺ - каналов

Ламотриджин

Механизм действия:

- блокируя потенциалзависимые Na-каналы пресинаптической мембраны, уменьшает выделение глутаминовой и аспарагиновой аминокислот
- блокирует Ca²⁺ каналы Т-типа

Фармакокинетика:

- хорошо всасывается при приеме per os
- Стах - ч/з 2,5 ч
- связь с белками крови – 55%
- T/2 – 24 - 35 ч
- суточная доза 1 - 5 мг/кг
- метаболизируется в печени без участия МОС (путем глюкуронирования)
- выводится почками

Показания:

- парциальные судороги
- тонико-клонические судороги
- абсансы
- эпилептические синдромы
- БАР
- не эффективен при миоклонических судорогах

Противопоказания:

- хроническая болезнь почек
- возраст до 2-х лет
- беременность, лактация
- гиперчувствительность

Особенности:

<ul style="list-style-type: none"> особенности применения: 	<ul style="list-style-type: none"> может применяться: <ul style="list-style-type: none"> в период беременности, т.к. оказывает минимальный тератогенный риск у женщин репродуктивного возраста, т.к. не вызывает гормональных нарушений
<ul style="list-style-type: none"> особенности применения: 	<ul style="list-style-type: none"> является препаратом выбора при лечении больных с генерализованной и фокальной эпилепсией эффективен в отношении большинства типов приступов и синдромов с осторожностью применять у больных с: <ul style="list-style-type: none"> почечной недостаточностью пожилого возраста у б-х с заболеваниями ССС - ↑↑ риск фатальных аритмий в период лактации следует прекратить грудное вскармливание отменять следует постепенно
<ul style="list-style-type: none"> НЛР: 	<ul style="list-style-type: none"> не вызывает гормональных нарушений у женщин
<ul style="list-style-type: none"> взаимодействие с другими ЛП: 	<ul style="list-style-type: none"> при сочетании с вальпроевой к-той – дозу ламотриджина ↓↓ в 2 раза ввиду ↓↓ скорости его метаболизма

Ламотриджин может вызвать следующие НЛР:

Со стороны ЦНС:	
<ul style="list-style-type: none"> головокружение головная боль спутанность сознания 	<ul style="list-style-type: none"> дистимия тремор атаксия
Со стороны органы чувств:	
<ul style="list-style-type: none"> нарушение аккомодации конъюнктивит 	<ul style="list-style-type: none"> двоение в глазах
Со стороны ЖКТ:	
<ul style="list-style-type: none"> тошнота 	<ul style="list-style-type: none"> рвота
Гематологические:	
<ul style="list-style-type: none"> ↓↓ уровня тромбоцитов в крови 	<ul style="list-style-type: none"> ↓↓ уровня лейкоцитов в крови

Реакции гиперчувствительности:	
<ul style="list-style-type: none"> • макулопапулезная кожная сыпь • мультиформная эритема 	<ul style="list-style-type: none"> • с. Стивенса-Джонсона • с. Лайелла

Леветирацетам

Механизм действия:

- регулирует выброс нейротрансмиттеров из пресинаптических везикул, взаимодействуя с активным гликопротеином синаптических везикул SV2A
- потенцирует ГАМК-ергическое и глицинергическое торможение
- подавляет эпилептические разряды, активацией NMDA-рецепторов
- тормозит вольтажзависимые кальциевые каналы N- и P/Q-типа, что препятствует развитию патологической импульсации и активации нейронов в ЦНС
- подавляет пароксизмальную импульсацию и эпилептические спайковые разряды в нейронах гиппокампа, в меньшей степени – в нейронах коры мозга
- блокирует киндинговую эпилептогенную экспрессию генов
- оказывает нейропротекторное действие в отношении эксайтотоксических эффектов активации NMDA-рецепторов

Фармакокинетика:

- хорошо всасывается при приеме per os
- биодоступность – 100%
- Стах - ч/з 2,5 ч
- связь с белками крови $\geq 10\%$
- T/2 – 7 - 9 ч
- суточная доза 1 - 5 мг/кг
- метаболизируется в печени без участия МОС
- выводится почками

Показания:

- фокальные припадки с/без потери сознания
- вторично-генерализованные припадки
- первично-генерализованные припадки
- ФРЭ
- купирование рефрактерного эпилептического статуса у детей раннего возраста
- эпилептические энцефалопатии

Леветирацетам также применяется в лечении неэпилептических синдромов в неврологии и психиатрии:

- нейропатическая боль
- пароксизмальная кинезиогенная дискинезия
- фибромиалгия
- тики и синдром Туретта
- дисморфомания

Противопоказания:

- беременность
- лактация
- гиперчувствительность
- возраст до 16 лет

Особенности:

<ul style="list-style-type: none">• фармакокинетика:	<ul style="list-style-type: none">• не влияет на активность:<ul style="list-style-type: none">• МОС печени• глюкуронилтрансферазы• эпоксидгидроксилазы• у пожилых T/2 ↑↑ на 40% (10 – 11 ч) в связи со ↓↓ функции почек• при тяжелой патологии печени клиренс леветирацетама ↓↓ на 50%• при беременности ↑↑ клиренс леветирацетама• при патологии почек требуется коррекция дозы
<ul style="list-style-type: none">• леветирацетам эффективен и хорошо переносится у:	<ul style="list-style-type: none">• детей / подростков• женщин (детородного возраста и беременных)• лиц пожилого возраста
<ul style="list-style-type: none">• при беременности:	<ul style="list-style-type: none">• леветирацетам нежелателен, но:• обладает низким тератогенным риском• может применяться:<ul style="list-style-type: none">• самостоятельно• в комбинации с карбамазепином или ламотриджином• не оказывает негативного воздействия на развитие плода
<ul style="list-style-type: none">• у женщин леветирацетам:	<ul style="list-style-type: none">• сочетается со всеми видами контрацепции• не снижает фертильность• не вызывает:<ul style="list-style-type: none">• косметических дефектов• остеопороз• нейроэндокринных нарушений (в т.ч. аменореи)
<ul style="list-style-type: none">• у пожилых пациентов леветирацетам:	<ul style="list-style-type: none">• переносится лучше, чем карбамазепин и ламотриджин• по критериям эффективность/переносимость может быть рекомендован в качестве стартовой монотерапии фокальной эпилепсии

<ul style="list-style-type: none"> • леветирацетам эффективен у детей с: 	<ul style="list-style-type: none"> • синдромом СДВГ и эпилепсией • хроническими тикоидными гиперкинезами • роландической эпилепсией • СДВГ • аутистическими расстройствами (↓↓ гиперактивности, импульсивности, лабильности настроения и агрессивности) • первазивными расстройствами развития и эпилепсией
<ul style="list-style-type: none"> • леветирацетам может вызвать аггравацию следующих типов эпилептических приступов: 	<ul style="list-style-type: none"> • тонические и миоклонические эпилепсии • атипичные абсансы • фокальные и генерализованные тонико-клонические приступы • в редких случаях - развитие эпистатуса: <ul style="list-style-type: none"> • атипичных абсансов • миоклонических приступов • тонических приступов • гемиконвульсивных приступов • генерализованных тонико-клонических приступов
<ul style="list-style-type: none"> • в связи с возможностью развития аггравации леветирацетам следует: 	<ul style="list-style-type: none"> • с осторожностью применять при лечении детей раннего возраста с ФРЭ • медленно наращивать дозу • не использовать с ПЭП, способными вызвать аггравацию эпилепсии (карбамазепин, ламотриджин)
<ul style="list-style-type: none"> • при применении леветирацетама возможно развитие: 	<ul style="list-style-type: none"> • бессудорожного эпилептического статуса • негативного эпилептического миоклонуса • постоянной спайк-волновой активности во время медленного сна • абсансов при различных формах эпилепсии у детей
<ul style="list-style-type: none"> • влияние на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение: 	<ul style="list-style-type: none"> • оказывает «+» влияние на ВПФ • в редких случаях может вызвать: <ul style="list-style-type: none"> • нарушения памяти и внимания • замедление мышления • может вызвать нарушения поведения: <ul style="list-style-type: none"> • тревожность

	<ul style="list-style-type: none"> • эмоциональную лабильность • невротические реакции • апатию и депрессию • может вызвать суицидальные мысли • может ↓↓ скорость психомоторных реакций
• взаимодействие с другими ЛП:	<ul style="list-style-type: none"> • не вызывает значимого ЛВЗ • является препаратом выбора при наличии у пациентов коморбидной патологии
• для леветирацетама характерно:	<ul style="list-style-type: none"> • хорошая безопасность и переносимость • низкий уровень системной токсичности • отсутствие: <ul style="list-style-type: none"> • токсического действия на печень • гематотоксического эффекта • эндокринных нарушений • низкий риск развития системных реакций идиосинкразии (в отличие от карбамазепина, ламотриджина и фенитоина)
• основные НЛР, приводящие к отмене леветирацетама:	<ul style="list-style-type: none"> • нарушение поведения, враждебность • психотические проявления: <ul style="list-style-type: none"> • феномен «насильственной нормализации» или с. Ландольта - разновидность интериктального эпилептического психоза
• НЛР:	<ul style="list-style-type: none"> • НЛР легкие или умеренно выраженные • не вызывает: <ul style="list-style-type: none"> • когнитивных нарушений • гормональных изменений • повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний • обменных и метаболических нарушений • нарушений качества сна • <i>косметических дефектов</i>

Леветирацетам может вызвать следующие НЛР:

<i>Со стороны ЦНС:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • головокружение • головная боль • бессонница • сонливость • гиперкинезы 	<ul style="list-style-type: none"> • депрессия • тревожность • раздражительность, агрессивность • эмоциональная лабильность

<ul style="list-style-type: none"> • хореоатетоз, атаксия, тремор • судороги • нарушение поведения 	<ul style="list-style-type: none"> • суицидальные намерения • психотические расстройства • нарушения мышления
<i>Гематологические:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ уровня тромбоцитов • ↓↓ уровня лейкоцитов • панцитопения 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ уровня нейтрофилов • агранулоцитоз
<i>Со стороны иммунной системы:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ риска развития инфекций 	<ul style="list-style-type: none"> • DRESS-синдром • гиперчувствительность
<i>Со стороны эндокринной системы:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • увеличение / снижение массы тела 	
<i>Со стороны органов чувств:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • диплопия • нарушения аккомодации 	<ul style="list-style-type: none"> • вертиго
<i>Со стороны ЖКТ:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • желудочная и кишечная диспепсия • ↓↓ аппетита 	<ul style="list-style-type: none"> • панкреатит • токсический гепатит • печеночная недостаточность
<i>Со стороны органов дыхания:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • кашель 	
<i>Реакции гиперчувствительности:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • кожная сыпь • алопеция • экзема 	<ul style="list-style-type: none"> • зуд кожи • с. Стивенса-Джонсона • с. Лайелла

Противоэпилептические препараты III поколения

Лечение больных эпилепсией продолжает оставаться серьезной проблемой. Так, 20 – 40% больных остаются резистентными к проводимой терапии. Это может быть обусловлено индивидуальными особенностями пациентов – врожденные аномалии строения мозга, аутоиммунное повреждение тканей мозга, генетически обусловленное нарушение строения мишеней действия ПЭП (ионные каналы, ферменты, белки-транспортёры и др.). Кроме того, ПЭП I и II поколений нередко вызывают серьезные НЛР, что не позволяет использовать их в оптимальных дозах и достичь желаемого эффекта от проводимой терапии.

Это обусловило поиск и создание новых ПЭП, имеющих широкой спектр противоэпилептической активности, меньший риск развития НЛР, лекарственного взаимодействия и аггравации приступов. Ряд новых ПЭП проходят клинические испытания, а многие – применяются в клинической практике, - это ПЭП III поколения:

- Зонисамид
- Лакосамид
- Бриварацетам
- Эсликарбазепин
- Клобазам
- Эзогабин
- Вигабатрин
- Перампанел
- Руфинамид
- Каннабидиол

ПЭП III поколения имеют ряд значимых отличий от ПЭП I и II поколений (табл. 13).

Таблица 13

Особенности антиконвульсантов III поколения

<i>Положительные особенности</i>	
Механизмы действия:	<p><i>Новые механизмы действия, что позволяет:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • воздействовать на разные звенья эпилептогенеза • использовать рациональные комбинации • улучшить эффективность терапии
Фармакокинетика:	<ul style="list-style-type: none"> • имеют разные лекарственные формы (для перорального, парентерального применения, ректальные и буккальные гели, гранулы, сиропы и др.) • высокая биодоступность при приеме внутрь • легко проникают через ГЭБ • имеют линейную фармакокинетику • имеют длительный период полувыведения • обеспечивают стабильную концентрацию в крови • не влияют на активность микросомальных ферментов печени • в процессе метаболизма не образуют токсичных метаболитов <p><i>Это позволяет:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • применять ПЭП III поколения 1 – 2 раза в сутки • не контролировать концентрацию ПЭП в сыворотке крови <p><i>В результате:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ эффективность терапии • ↑↑ приверженность пациента к лечению

Лекарственное взаимодействие:	<p><i>Редко вступают в лекарственные взаимодействия, т.к.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • незначительно связываются с белками плазмы крови • не влияют на активность микросомальных ферментов печени • не влияют на активность Р-gp • не влияют на активность глюкуронилтрансферазы • не изменяют метаболизм других ЛП, в т.ч. ПЭП • не снижают концентрацию других ПЭП в крови
Применение:	<p><i>Могут применяться у женщин репродуктивного возраста, т.к.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • не снижают эффективность пероральных контрацептивов • обладают низкой тератогенностью
Противопоказания:	Единственное абсолютное противопоказание к применению большинства ПЭП III поколения - гиперчувствительность
<i>Отрицательные особенности:</i>	
Влияние на ЦНС:	<ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ скорость психомоторных реакций • вызывают сонливость, головокружение, атаксию (реже, чем ПЭП I и II поколений) <p><i>Это не позволяет пациентам:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • водить автотранспортные средства • управлять механизмами • выполнять работу, требующую высокого внимания и скорости психомоторных реакций
Применение:	<p><i>При длительном применении:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ риск суицидального поведения <p>В экспериментальных исследованиях на лабораторных животных применение ПЭП III поколения <i>приводило к:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • выкидышам • задержкам развития плода, детеныша • аномалиям костно-суставного аппарата и внутренних органов • отклонениям в поведении

	<p><i>Вследствие этого ПЭП III поколения:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • не могут быть с уверенностью рекомендованы при беременности и лактации • ограничены к применению у детей
<p>При резкой отмене ПЭП III поколения, как и ПЭП I и II поколений:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ риск развития судорог • ↑↑ риск развития эпилептического статуса

Индивидуальные особенности ряда ПЭП III поколения

Эсликарбазепин, руфинамид, перампанел, клобазам:

- ✓ ↓↓ эффективность пероральных контрацептивов

Лакосамид, перампанел, бриварацетам и клобазам, особенно при приеме в дозах, превышающих терапевтические:

- ✓ могут вызывать эйфорию или, наоборот, успокоение (аналогично алпрозоламу и кетамину), в результате чего возможно формирование зависимости и злоупотребления этими ПЭП

Зонисамид

Механизм действия:

- блокирует вольтажзависимые Na⁺- каналы, Ca²⁺ -каналы Т-типа
- пролонгирует инактивацию Na⁺-каналов
- потенцирует ГАМК-ергическое торможение
- ↓↓ выброс глутамата
- ингибирует MAO-B, карбоангидразу в головном мозге

Фармакокинетика:

- хорошо всасывается в ЖКТ
- биодоступность – 90 – 100%
- Стах - ч/з 2 - 5 ч
- связь с белками крови – 40 - 50%
- T/2 – 63 - 69 ч
- максимальная доза - 500 мг/сут
- метаболизируется в печени
- выводится почками
- применяется 1 раз/сут

Показания:

Эпилепсия:

- идиопатическая впервые выявленная эпилепсия
- идиопатическая генерализованная эпилепсия

Неэпилептические заболевания:

- тревожное расстройство
- болезнь Паркинсона
- эссенциальный тремор

- парциальные судороги
- тонико-клонические судороги
- абсансы
- эпилептические синдромы
- миоклоническая дистония
- мигрень (для профилактики)
- ОНМК
- нейропатическая боль
- ожирение / нарушение пищевого поведения
- БАР

Противопоказания:

- возраст до 6 лет
- беременность
- лактация
- гиперчувствительность (к зонисамиду и сульфаниламидам)

Особенности:

<ul style="list-style-type: none"> • оказывает действие: 	<ul style="list-style-type: none"> • антиоксидантное • нейропротекторное • препятствует гибели нейронов при повторяющихся эпилептиках
<ul style="list-style-type: none"> • НЛР: 	<ul style="list-style-type: none"> • хорошо переносится • наиболее часто вызывает: <ul style="list-style-type: none"> • сыпи (прием препарата рекомендуется прекратить) • у детей: гипертермия и олигогидроз • нефротоксичность: • ↑↑ риска камнеобразования • ↑↑ содержания мочевины и креатинина в крови
<ul style="list-style-type: none"> • взаимодействие с другими ЛП: 	<ul style="list-style-type: none"> • не имеет значимых ЛВЗ • не рекомендуется одновременное назначение с: <ul style="list-style-type: none"> • ингибиторами карбоангидразы (ацетазолamid) • топираматом (ПЭП)
<ul style="list-style-type: none"> • эффективен у: 	<ul style="list-style-type: none"> • пациентов с ↑↑ массой тела • пациентов пожилого возраста • пациентов с коморбидной патологией • детей и взрослых с ФРЭ • больных с парциальными судорогами

Лакосамид

Механизм действия:

- ↑↑ медленную инактивацию вольтажзависимых Na⁺-каналов
- влияет на CRMP-2 (белок-медиатор, контролирует рост аксонов, при его подавлении не происходит эпилептогенная перестройка нейронных сетей)

Фармакокинетика:

- хорошо всасывается в ЖКТ
- биодоступность –100%
- Стах - ч/з 0,5 - 4 ч
- связь с белками крови – 15%
- T/2 – 13 ч
- максимальная доза - 400 мг/сут
- метаболизируется в печени
- выводится почками (95%)

Показания:

- парциальные судорожные припадки с вторичной генерализацией и без нее у пациентов старше 17 лет в качестве дополнительной терапии или монотерапии
- фармакорезистентная эпилепсия

Противопоказания:

- блокадные аритмии, АВ-блокады
- возраст до 16 лет
- беременность
- лактация
- гиперчувствительность
- повышенная чувствительность к сое, арахису

Особенности:

• фармакокинетика	• имеет линейный характер
• влияние на ЦНС:	• оказывает положительное влияние на когнитивные и высшие психические функции
• НЛР:	<ul style="list-style-type: none"> • нейротоксичность • ↓↓ АВ-проводимости • ↑↑ интервала PR • пароксизмы фибрилляции предсердий, обмороки • низкий риск развития аггравации
• взаимодействие с другими ЛП:	<p>Обладает минимальным риском ЛВЗ, т.к.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • незначительно связывается с белками плазмы крови (менее 15%) • слабо индуцирует МОС печени • не влияет на активность P-gp
• эффективен у:	<p>разных категорий пациентов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • подростков старше 16 лет • женщин детородного возраста • пожилых, больных с коморбидной патологией • больных с психическими заболеваниями

Эсликарбазепина ацетат

Механизм действия:

- инактивация вольтажзависимых натриевых каналов (на пресинаптической мембране)

Фармакокинетика:

- хорошо всасывается в ЖКТ
- биодоступность –100%
- Стах - ч/з 2 ч
- связь с белками крови $\leq 40\%$
- T/2 – 20 - 24 ч
- метаболизируется в печени путем гидролиза и глюкуронидации
- при метаболизме не образуются токсичные продукты
- выводится почками в виде (до 80 %) и в виде глюкуронидов (около 20 %)

Показания:

- парциальные припадки со вторичной генерализацией и без (в качестве моно- и дополнительной терапии)
- биполярное аффективное расстройство

Противопоказания:

- AV- блокада II-III степени
- тяжелая патология почек, печени
- возраст до 18 лет
- беременность
- лактация
- гиперчувствительность

Особенности:

<ul style="list-style-type: none">• фармакокинетика	<ul style="list-style-type: none">• имеет линейный, дозозависимый характер
<ul style="list-style-type: none">• влияние на ЦНС:	<ul style="list-style-type: none">• оказывает положительное влияние на когнитивные и высшие психические функции• низкий риск развития аггравации• $\downarrow\downarrow$ проявления депрессии
<ul style="list-style-type: none">• менее токсичен, чем блокаторы натриевых каналов, возможны НЛР:	<p><i>НЛР носят дозозависимый характер</i></p> <ul style="list-style-type: none">• нейротоксичность• $\downarrow\downarrow$ AV-проводимости• $\uparrow\uparrow$ интервала PR• пароксизмы фибрилляции предсердий, обмороки

<ul style="list-style-type: none"> • взаимодействие с другими ЛП: 	<p><i>возможно незначительное фармакокинетическое ЛВЗ, т.к.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • слабо индуцирует СYP3A4 • слабо ингибирует СYP2C19 • слабо индуцирует УДФ-ГТ <p><i>возможно незначительное фармакодинамическое ЛВЗ с блокаторами натриевых каналов:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ эффективности терапии • ↑↑ риска развития НЛР <p><i>при сочетании с ПЭП-индукторами МОС:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ скорость метаболизма эсликарбазепина <p><i>при сочетании с ПЭП-ингибиторами МОС:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ скорость метаболизма эсликарбазепина • ↑↑ T/2 эсликарбазепина до 96 ч <p><i>при сочетании с пероральными контрацептивами:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ пероральных контрацептивов <p><i>при сочетании с препаратами, снижающими уровень натрия в сыворотке крови:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑↑ риск развития эпилептических приступов • угнетение сознания
<ul style="list-style-type: none"> • эффективен: 	<ul style="list-style-type: none"> • у больных с ФРЭ • у больных с нарушением ВПФ и когнитивных функций • при длительном применении (более 1 года) • является препаратом выбора при непереносимости карбамазепина или окскарбазепина

Прегабалин

Механизм действия:

- связывается с субъединицей (α-2-дельта-протеин) потенциалзависимых кальциевых каналов в ЦНС

Фармакокинетика:

- хорошо всасывается в ЖКТ
- биодоступность >90%
- Стах - ч/з 1 ч
- не связывается с белками крови
- T/2 – 6,3 ч
- незначительно метаболизируется в печени
- выводится почками в виде (до 98 % - в неизменном виде)

Показания:

- нейропатическая боль
- постгерпетической боль
- фибромиалгия
- парциальные судороги с/без вторичной генерализации
- генерализованное тревожное состояние

Противопоказания:

- лактазная недостаточность
- непереносимость галактозы
- возраст до 12 лет
- беременность
- лактация
- гиперчувствительность

Особенности:

• фармакокинетика	<ul style="list-style-type: none"> • имеет линейный характер • не требует лекарственного мониторинга
• влияние на ЦНС:	<ul style="list-style-type: none"> • <i>не оказывает</i> негативного влияния на когнитивные и высшие психические функции • устраняет: <ul style="list-style-type: none"> • тревогу • депрессию • бессонницу • незначительно снижает скорость психомоторных реакций
• НЛР	<p><i>НЛР носят дозозависимый характер</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • у пожилых больных может вызвать: <ul style="list-style-type: none"> • головокружение • нарушение координации • тремор • спутанность сознания • летаргию • у больных сахарным диабетом требуется контроль сахара в крови • может вызвать суицидальные мысли • возможно развитие лекарственной зависимости
• применение:	<ul style="list-style-type: none"> • требуется коррекция дозы у больных: <ul style="list-style-type: none"> • пожилого возраста • с патологией почек

<ul style="list-style-type: none"> • взаимодействие с другими ЛП: 	<p><i>не вызывает значимых ЛВЗ, т.к.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • не связывается с белками плазмы крови • не влияет на активность МОС печени
--	---

Перампанел

Механизм действия:

- неконкурентный антагонист постсинаптических ионотропных АМРА-рц
- угнетает глутаматергическую передачу импульсов
- уменьшает АМРА-зависимое повышение Ca⁺⁺ в нейронах
- снижает частоту патологической импульсации в эпилептогенных очагах головного мозга
- снижает возбудимость нейронов

Фармакокинетика:

- хорошо всасывается при приеме per os
- биодоступность -100%
- Стах - ч/з 0,25 - 2 ч
- связь с белками крови – 95%
- T/2 – 72 - 130 ч (при индукции СУРЗА4 резко ↓↓ T/2 перампанела – 25ч вместо 105ч)
- метаболизируется в печени (СУРЗА4, СУРЗА5)
- выводится ч/з ЖКТ (70%) и почками (30%)

Показания:

- парциальные судороги
- первично-генерализованные тонико-клонические припадки

Противопоказания:

- тяжелая патология печени, почек
- гемодиализ
- возраст до 12 лет
- беременность
- лактация
- гиперчувствительность

Особенности:

<ul style="list-style-type: none"> • фармакокинетика 	<ul style="list-style-type: none"> • имеет линейный характер • равновесная концентрация в крови достигается в течение 14 дней • не требует лекарственного мониторинга
<ul style="list-style-type: none"> • влияние на ЦНС: 	<ul style="list-style-type: none"> • не оказывает негативного влияния на когнитивные и высшие психические функции • не влияет на ССС (проводимость)

<ul style="list-style-type: none"> • НЛР 	<p><i>НЛР носят дозозависимый характер</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • агрессивное поведение • немотивированная злость • паранойяльные идеи, эйфория, возбуждение • спутанность сознания, дезориентация • ухудшение состояния б-х с психическими расстройствами • повышение массы тела
<ul style="list-style-type: none"> • применение: 	<ul style="list-style-type: none"> • эффективен у больных с резистентной парциальной эпилепсией <ul style="list-style-type: none"> • требуется коррекция дозы у больных с патологией печени • отмена/смена перампанела должна проводиться постепенно
<ul style="list-style-type: none"> • взаимодействие с другими ЛП: 	<p><i>не вызывает значимых ЛВЗ, т.к.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • не влияет на активность Р-гр • не влияет на активность МОС печени (в незначительной степени ↓↓ активность СУР2С8 и ↑↑ активность СУР2В6 и СУР3А4/5) • не влияет на активность УДФ-ГТ • ПЭП - индукторы МОС ↓↓ уровень перампанела в сыворотке крови, ↑↑ его клиренс

Руфинамид

Механизм действия:

- пролонгирует инактивацию Na⁺ каналов

Фармакокинетика:

- хорошо всасывается при приеме per os
- Стах - ч/з 6 ч
- связь с белками крови – 34%
- T/2 – 6 - 10 ч
- метаболизируется в печени путем гидролиза
- выводится почками (85% - в неизменном виде)

Показания:

- синдром Леннокса-Гасто у взрослых и детей (в качестве доп. терапии)
- парциальные судороги (в т.ч. с послед. генерализацией)
- суперрефрактерный эпилептический статус

Противопоказания:

- наследственный синдром короткого QT (↑↑ риск желудочковых аритмий, внезапной сердечной смерти)
- тяжелая патология печени
- возраст до 4-х лет
- непереносимость лактозы
- беременность
- лактация
- гиперчувствительность

Особенности:

<ul style="list-style-type: none">• влияние на ЦНС:	<ul style="list-style-type: none">• головокружение• сонливость• атаксия• незначительно снижает скорость психомоторных реакций (в низких дозах – не влияет)• могут появляться суицидальные мысли
<ul style="list-style-type: none">• НЛР	<ul style="list-style-type: none">• лейкопения• эпилептический статус• укорочение интервала QT• возможно появление тяжелых реакций гиперчувствительности:• DRESS-синдром• синдром Стивенса-Джонсона и др.
<ul style="list-style-type: none">• применение:	<ul style="list-style-type: none">• у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется• требуется коррекция дозы у больных с патологией печени• требуется осторожность при применении у больных с укороченным QT• отмена/смена перампанела должна проводиться постепенно
<ul style="list-style-type: none">• взаимодействие с другими ЛП:	<p><i>не вызывает значимых ЛВЗ, т.к.:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• незначительно связывается с белками плазмы крови• не влияет на активность P-gp• является слабым индуктором CYP3A4, слабым ингибитором CYP2E1 – может вступать в ЛВЗ с теми ПЭП, которые метаболизируются с их участием• ↑↑ клиренс ламотриджина и карбамазепина• ↓↓ клиренс фенитоина и фенобарбитала

Бриварацетам - является аналогом леветирацетама

Механизм действия:

- связывается с синаптическим везикулярным протеином SV2A, что препятствует высвобождению нейромедиаторов
- инактивирует вольтажзависимые натриевые каналы

Фармакокинетика:

- хорошо всасывается в ЖКТ
- проникает ч/з все гистогематические барьеры
- биодоступность – 100%
- Стах - ч/з 0,25 - 3 ч
- связь с белками крови менее 20%
- T/2 – 7 - 8 ч
- метаболизируется в печени путем гидролиза и окисления
- выводится почками в теч 72 ч (95%)

Показания:

- парциальные припадки с/без вторичной генерализацией (у б-х старше 16 лет)
- эпилептический статус

Противопоказания:

- тяжелая патология почек, ХБП С5
- возраст до 16 лет
- непереносимость лактозы
- беременность
- лактация
- гиперчувствительность

Особенности:

<ul style="list-style-type: none">• фармакокинетика:	<ul style="list-style-type: none">• имеет линейный характер• легко проникает через все гистогематические барьеры
<ul style="list-style-type: none">• влияние на ЦНС:	<ul style="list-style-type: none">• не ухудшает когнитивные функции• могут появляться:<ul style="list-style-type: none">• головокружение• сонливость• атаксия• незначительно снижает скорость психомоторных реакций (в низких дозах – не влияет)• могут появляться суицидальные мысли
<ul style="list-style-type: none">• НЛР	<ul style="list-style-type: none">• не влияет на фертильность• не вызывает лекарственную зависимость

<ul style="list-style-type: none"> • применение: 	<ul style="list-style-type: none"> • при патологии почек уровень бриварацетама ↑↑ (на 21%) • при патологии печени уровень бриварацетама ↑↑ (на 50%) • у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется • отмена/смена бриварацетама должна проводиться постепенно
<ul style="list-style-type: none"> • взаимодействие с другими ЛП: 	<p><i>не вызывает значимых ЛВЗ, т.к.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • слабо связывается с белками плазмы крови • метаболизируется в печени путем СУР-независимого гидролиза • не влияет на активность МОС печени • не является субстратом или ингибитором Р-гр • является слабым индуктором СУР3А4 и СУР2В6 – может вступать в ЛВЗ с теми ПЭП, которые метаболизируются с их участием

Клобазам

Механизм действия:

- потенцирует ГАМК-ергическое торможение в ЦНС, т.к. воздействует на БД-рц ГАМКА-комплекса
- в больших дозах пролонгирует инактивацию Na⁺-каналов

Фармакокинетика:

- хорошо всасывается в ЖКТ
- проникает ч/з ГЭБ
- связь с белками крови более 85%
- T/2 – 20 - 30 ч
- метаболизируется в печени (СУР2С19)
- выводится почками

Показания:

- синдром Леннокса-Гасто (у детей старше 2 лет)
- генерализованные и парциальные судороги
- неврозы, психопатии и др.

Противопоказания:

- тяжелая патология печени, почек
- угнетение дыхания
- миастения
- закрытоугольная глаукома
- возраст до 3 лет
- беременность
- лактация
- гиперчувствительность

Особенности:

<ul style="list-style-type: none">оказывает действие:	<ul style="list-style-type: none">противосудорожноеанксиолитическоемиорелаксирующеевегетостабилизирующее
<ul style="list-style-type: none">фармакокинетика:	<ul style="list-style-type: none">метаболизируется CYP2C19при ↓↓ активности CYP2C19:<ul style="list-style-type: none">в крови длительно циркулируют активные метаболиты клобазаманеобходимо ↓↓ дозу клобазама
<ul style="list-style-type: none">влияние на ЦНС:	<ul style="list-style-type: none"><i>седативное действие невыраженное</i>могут появляться:<ul style="list-style-type: none">головокружениесонливостьусталостьатаксия, тремор пальцев рук↓↓ концентрации внимания↓↓ скорости психомоторных реакцийпарадоксальные реакции
<ul style="list-style-type: none">применение:	<p><i>не следует применять клобазам:</i></p> <ul style="list-style-type: none">с алкоголем и средствами, угнетающими ЦНСлицам, работа которых требует повышенного внимания и скорости психомоторных реакций
<ul style="list-style-type: none">взаимодействие с другими ЛП:	<p><i>потенцирует действие средств, угнетающих ЦНС:</i></p> <ul style="list-style-type: none">снотворныеседативныесредства для наркозаантидепрессантыанксиолитикинейролептикиN1-блокаторы I поколения алкоголь

Вигабатрин

Механизм действия:

- является структурным аналогом ГАМК
- селективный необратимый ингибитор ГАМК-трансаминазы (фермент инактивации ГАМК)
- значительно повышает концентрацию ГАМК в головном мозге

Фармакокинетика:

- хорошо всасывается в ЖКТ
- не связывается с белками плазмы крови
- T/2 – 5 - 8 ч
- не взаимодействует с МОС печени
- выводится почками за 24 часа (до 70% - в неизменном виде)

Показания:

- тяжелые формы эпилепсии
- монотерапия инфантильных спазмов
- ФРЭ при отсутствии эффективности других ПЭП

Противопоказания:

- беременность
- лактация
- гиперчувствительность

Особенности:

<ul style="list-style-type: none"> • влияние на ЦНС: 	<ul style="list-style-type: none"> • седативное действие невыраженное • могут появляться: <ul style="list-style-type: none"> • головокружение • сонливость, усталость • атаксия, тремор пальцев рук • ↓↓ концентрации внимания • ↓↓ скорости психомоторных реакций • парадоксальные реакции
<ul style="list-style-type: none"> • применение: 	<p><i>необходимо динамическое наблюдение:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • невролога - в виду высокого риска развития нарушений со стороны ЦНС и ПНС • офтальмолога - в виду высокого риска развития нарушений со стороны органов зрения (сужение полей зрения, атрофия зрительного нерва, неврит и др.) <p><i>у детей возможно:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • развитие с. гиперактивности (импульсивность, ажитация, снижение концентрации внимания, неусидчивость и др.). <p><i>у больных со ↓↓ выделительной функции почек:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • доза вигабатрина должна быть ↓↓ • отмена/смена вигабатрина должна проводиться постепенно

• взаимодействие с другими ЛП:	• ↓↓ уровень фенитоина в сыворотке крови (на 20%)
--------------------------------	---

Каннабидиол

Содержится в растении *Cannabis sativa* (марихуана), но не вызывает развитие интоксикации и эйфории

Механизм действия:

- неизвестен (не влияет на каннабиноидные рц, натриевые каналы)
- повышает активность A1 аденозиновых рц (что предупреждает появление психотических НЛР)
- ингибирует орфанный рецептор GPR55, связанный с G-белком (распространен в мозге, особенно в мозжечке; предположительно участвует в канцерогенезе)
- ингибирует канал транзитного рецепторного потенциала меластатинового типа TRPM8 (известный также как рц холода и ментола)
- активирует серотониновые 5-HT1a рц
- активирует $\alpha 1$ и $\alpha 3$ глициновые рц (оказывает антиспастическое д-е)

Фармакокинетика:

- биодоступность после ингаляции – 31%
- легко проникает через ГЭБ
- T_{max}– 2,5-5 ч
- метаболизируется в печени с участием CYP3A4 и CYP2C19
- выводится ЖКТ (большая часть), почками

Показания:

Эпилепсия:

- с. Леннокса-Гасто (у детей старше 2 лет)
- с. Драве (у детей старше 2 лет)
- фармакорезистентные формы эпилепсии (у детей старше 2 лет)

Неэпилептические патологии:

- нарушения сна
- депрессии
- панические атаки
- мигренозные боли
- хронический болевой синдром
- нейропатическая боль

Противопоказания:

- тяжелая патология печени
- беременность
- лактация
- гиперчувствительность

Особенности:

<ul style="list-style-type: none">оказывает действие:	<ul style="list-style-type: none">мощное противовоспалительноеантиоксидантноеобезболивающееспазмолитическоепротиворвотноепротивоопухолевое
<ul style="list-style-type: none">влияние на ЦНС:	<ul style="list-style-type: none">не обладает психоактивирующим действиемне вызывает зависимости <p><i>оказывает действие:</i></p> <ul style="list-style-type: none">нейропротекторноеантипсихотическоепротивосудорожноеантидепрессивноепротивотревожное <p><i>улучшает:</i></p> <ul style="list-style-type: none">церебральный кровотоккогнитивные функции
<ul style="list-style-type: none">НЛР:	<p><i>может вызвать:</i></p> <ul style="list-style-type: none">↑↑ уровень трансаминазсонливость, головокружение, седацию
<ul style="list-style-type: none">применение:	<p><i>необходимо динамическое наблюдение:</i></p> <ul style="list-style-type: none">невролога - в виду высокого риска развития нарушений со стороны ЦНС и ПНСофтальмолога - в виду высокого риска развития нарушений со стороны органов зрения (сужение полей зрения, атрофия зрительного нерва, неврит и др.) <p><i>у детей возможно:</i></p> <ul style="list-style-type: none">развитие с. гиперактивности (импульсивность, ажитация, снижение концентрации внимания, неусидчивость и др.). <p><i>у больных со ↓↓ выделительной функции почек:</i></p> <ul style="list-style-type: none">доза вигабатрина должна быть ↓↓отмена/смена вигабатрина должна проводиться постепенно

<ul style="list-style-type: none"> • взаимодействие с другими ЛП: 	<p><i>возможно развитие клинически значимых ЛВЗ</i></p> <p>при применении с ЛП, являющихся:</p> <ul style="list-style-type: none"> • субстратами CYP3A4 (карбамазепин, фенитонин, вальпроевая кислота) • субстратами CYP2C19 (диазепам, клобазам) • субстратами CYP1A2 (теофиллин, кофеин) • субстратами CYP2B6 (бупропион, эфавиренз) • CYP2C8 и CYP2C9 (фенитоин) • субстратами уридин 5 'дифосфоглюкуронозилтрансфераза 1A9 (UGT1A9) (дифлунизал, пропофол, фенофибрат) • субстратами UGT2B7 (гемфиброзил, ламотриджин, морфин, лоразепам) <p>при применении каннабидиола с:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ЛП-ингибиторами CYP3A4 или CYP2C19 - ↑↑ уровень каннабидиола, ↑↑ риск развития НЛР • ЛП-индукторами CYP3A4 или CYP2C19 - ↓↓ уровень каннабидиола, ↓↓ его эффективность <p>Каннабидиол ↓↓ активность CYP2C19:</p> <ul style="list-style-type: none"> • при сочетании с ЛП – субстратами CYP2C19 - ↑↑ уровень этих ЛП в крови, ↑↑ риск развития НЛР (диазепам, клобазам)
--	---

ПРИМЕНЕНИЕ ПЭП ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Большинство ПЭП оказывают тератогенный эффект, что проявляется нарушением внутриутробного развития плода, повышают риск развития ВПР, нейропсихические нарушения (табл. 14).

Таблица 14

Тератогенные эффекты, которые могут наблюдаться при применении отдельных ПЭП

ПЭП	Тератогенное действие	
<ul style="list-style-type: none"> • вальпроаты • карбамазепин • ламотриджин • окскарбазепин • топирамат • леветирацетам • бензобарбитал • фенобарбитал 	<ul style="list-style-type: none"> • угроза прерывания беременности • хромосомные абберации (с. Дауна) • анэмбриония 	<ul style="list-style-type: none"> • замершая беременность • самопроизвольный выкидыш • появление ВПР
<ul style="list-style-type: none"> • фенитоин 	гидантоиновый синдром плода: <ul style="list-style-type: none"> • заячья губа • волчья пасть • дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок 	<ul style="list-style-type: none"> • гипоплазия пальцев • гипоспадия • аномалии развития скелета • аномалии развития ЦНС • мальформация кишечника • умственное недоразвитие
<ul style="list-style-type: none"> • фенобарбитал 	<ul style="list-style-type: none"> • формирование пороков развития: • трахеоэзофагальные фистулы • гипоплазия тонкого кишечника и легких, аномалии пальцев • дефекты межжелудочковой перегородки 	<ul style="list-style-type: none"> • гипоспадия • менингомиелоцеле • умственная отсталость • микроцефалия • Индукция МОС печени: • ↑↑ скорость метаболизма протромбина • ↑↑ риск развития геморрагических нарушений у ребенка

<ul style="list-style-type: none"> • вальпроаты 	<ul style="list-style-type: none"> • формирование пороков развития: • нарушение развития невральнoй трубки • формирование дизрафического синдрома • малые аномалии развития лица и пальцев 	<ul style="list-style-type: none"> • аномалии развития опорно-двигательного аппарата • неврологический дефицит • расстройства аутистического спектра • когнитивные, речевые нарушения • СДВГ
<ul style="list-style-type: none"> • карбамазепин 	<ul style="list-style-type: none"> • нейроэндокринные нарушения 	<ul style="list-style-type: none"> • тератогенное действие • дизрафический с-м
<ul style="list-style-type: none"> • вальпроаты • фенитоин • фенобарбитал • карбамазепин 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ вербального коэффициента интеллекта IQ 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓↓ когнитивных функций • аутистические нарушения

Тератогенный риск при применении ПЭП

наибольший:

- вальпроаты
- политерапия ПЭП

наименьший:

- ламотриджин
- леветирацетам
- окскарбазепин

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

(Для освоения общекультурных (ОК - 1) и общепрофессиональных (ОПК-6, ОПК-8) компетенций)

I. Ответьте на вопросы, выбрав один правильный ответ

Компетенции	Вопрос
ОК-1 ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)	1. К ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМ СРЕДСТВАМ ОТНОСЯТСЯ: а) бемегрид б) ибупрофен в) фенитоин г) селегилин е) тригексифенидил (циклодол)
ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)	2. ОБЛАДАЕТ ОДНОВРЕМЕННО СНОТВОРНЫМ И ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ: а) тригексифенидин б) фенитоин в) этосуксимид г) фенобарбитал е) ламотриджин ф) карбамазепин
ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)	3. ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬШИХ ПРИПАДКОВ ЭПИЛЕПСИИ ПРИМЕНЯЮТ: а) фенобарбитал б) адамантан в) карбидопа г) селегилин е) этосуксимид (суксилеп)
ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)	4. ОТМЕТЬТЕ НЛР ФЕНОБАРБИТАЛА: а) продолжительность сна не более 30 минут б) нарушение процесс засыпания в) нефротоксичность г) гиперплазия десен е) возможность развития лекарственной зависимости
ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)	5. ОТМЕТЬТЕ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА: а) ламотриджин б) леводопа в) карбидопа

	<p>d) биспролол e) тригексифенидил (циклодол)</p>
<p>ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>6.ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ ЧЕРЕЗ ПОТЕНЦИРОВАНИЕ ГАМК-ЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ:</p> <p>a) леветирацетам b) карбамазепин c) этосуксимид фенобарбитал d) фенитоин</p>
<p>ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>7.МЕХАНИЗМ СНОТВОРНОГО ДЕЙСТВИЯ БАРБИТУРАТОВ ОБУСЛОВЛЕН:</p> <p>a) угнетением центральных адренорецепторов b) воздействием на барбитуратные рецепторы в ГАМК_A- рецепторном комплексе c) активацией натриевых каналов d) блокадой ГАМК рецепторов e) возбуждением бензодиазепиновых рецепторов</p>
<p>ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>8.ФЕНОБАРБИТАЛ ОБЛАДАЕТ ДЕЙСТВИЕМ:</p> <p>a) сосудорасширяющим b) антипаркинсоническим c) противоэпилептическим d) обезболивающим e) анксиолитическим</p>
<p>ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>9.ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ ОБЛАДАЮТ:</p> <p>a) галантамин b) карбамазепин c) фентоламин d) карведилол e) пропранолол</p>
<p>ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>10.ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ СЛЕДУЕТ ОТМЕНЯТЬ ПОСТЕПЕННО, ПОСКОЛЬКУ МОЖЕТ РАЗВИТЬСЯ:</p> <p>a) синдром “отмены” b) лекарственная зависимость c) ишемия миокарда d) недостаточность надпочечников e) аритмия</p>

<p>ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>11.ПРИМЕНЕНИЕ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО 3-Х ЛЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНО ВВИДУ:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) высокой нефротоксичности b) высокой гепатотоксичности c) риска развития SUDEP d) риска развития аггравации e) лиссэнцефалии
<p>ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>12.ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕВУШЕК И ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) кислота вальпроевая b) фенобарбитал c) карбамазепин d) леветирацетам e) этосуксимид
<p>ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>13.У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, ПРИ НАЛИЧИИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА ЯВЛЯЕТСЯ:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) габапентин b) леветирацетам c) фенобарбитал d) кислота вальпроевая e) зонисамид
<p>ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>14.ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА ЯВЛЯЕТСЯ:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) кислота вальпроевая b) ламотриджин c) фенобарбитал d) габапентин e) каннабидиол
<p>ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>15.НАИМЕНЬШИМ ТЕРАТОГЕННЫМ РИСКОМ ОБЛАДАЕТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) кислота вальпроевая b) фенобарбитал c) этосуксимид d) леветирацетам

	е) ламотриджин
ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)	16.ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ВЕСТА: а) кислота вальпроевая б) леветирацетам с) зонисамид д) габапентин е) этосуксимид
ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)	17. ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ФЕБРИЛЬНЫХ ПРИПАДКОВ У ДЕТЕЙ: а) кислота вальпроевая б) леветирацетам с) фенобарбитал д) габапентин е) этосуксимид
ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)	18. ПЭП, ВЫЗЫВАЮЩИЙ СИНДРОМ «ЗАМОРОЖЕННОГО ПЛЕЧА»: а) кислота вальпроевая б) фенобарбитал с) зонисамид д) клобазам е) вигабатрин
ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)	19.ПЭП, ВЫЗЫВАЮЩИЙ КОСМЕТИЧЕСКИЕ ДЕФЕКТЫ: а) фенобарбитал б) гексамидин (примидон) с) натрия вальпроат д) фенобарбитал
ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)	20.ПЭП, ВЫЗЫВАЮЩИЙ ПОВЫШЕНИЕ АППЕТИТА И МАССЫ ТЕЛА ПАЦИЕНТОВ: а) карбамазепин б) зонисамид с) топирамат д) тиагабин е) леветирацетам
ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7	21. ПЭП, ВЫЗЫВАЮЩИЙ АНОРЕКСИЮ, ПОТЕРЮ МАССЫ ТЕЛА ПАЦИЕНТОВ: а) карбамазепин

<p>A /02.7 A/03.7 A/04.7)</p>	<p>b) зонисамид c) ламодридзин d) тиагабин e) леветирацетам</p>
<p>ОК-1 ОПК-6 (A/06.7) ОПК-8 (A/01.7 A /02.7 A/03.7 A/04.7)</p>	<p>22. ПЭП, НЕ ВЛИЯЮЩИЙ НА СЕКСУАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ: a) карбамазепин b) зонисамид c) фенобарбитал d) тиагабин e) леветирацетам</p>
<p>ОК – 1 ОПК-6 (A/06.7) ОПК-8 (A/01.7 A /02.7 A/03.7 A/04.7)</p>	<p>23. ПЭП, ВЫЗЫВАЮЩИЙ ФОРМИРОВАНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГИПОТИРЕОЗА: a) эликарбазепин b) вигабатрин c) карбамазепин d) топирамат e) леветирацетам</p>
<p>ОК-1 ОПК-6 (A/06.7) ОПК-8 (A/01.7 A /02.7 A/03.7 A/04.7)</p>	<p>24. ПЭП, ВЫЗЫВАЮЩИЙ ГИПОНАТРИЕМИЮ, ЗАДЕРЖКУ ЖИДКОСТИ В ОРГАНИЗМЕ: a) карбамазепин b) топирамат c) ламотриджин d) леветирацетам e) фенитоин</p>
<p>ОК – 1 ОПК-6 (A/06.7) ОПК-8 (A/01.7 A /02.7 A/03.7 A/04.7)</p>	<p>25. ПЭП, НАЗНАЧЕНИЕ КОТОРОГО ПРОТИВОПОКАЗНО БОЛЬНЫМ ЭПИЛЕПСИЕЙ, ИМЕЮЩИМ В АНАМНЕЗЕ ПАНКРЕАТИТ: a) фенобарбитал b) карбамазепин c) диазепам d) фелбамат e) прегабалин</p>
<p>ОК-1 ОПК-6 (A/06.7) ОПК-8 (A/01.7 A /02.7 A/03.7 A/04.7)</p>	<p>26. ПЭП, КОТОРЫЙ МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ РАЗВИТИЕ ОСТРОГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА: a) фенобарбитал b) карбамазепин</p>

	<ul style="list-style-type: none"> с) диазепам д) вальпроаты е) прегабалин
<p>ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>27. ПЭП, ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ КОТОРОГО ВОЗМОЖНО РАЗВИТИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИИ ПЕЧЕНИ:</p> <ul style="list-style-type: none"> а) фенobarбитал б) окскарбазепин с) зонисамид д) прегабалин е) вальпроаты
<p>ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>28. ПЭП, ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ КОТОРОГО ВОЗМОЖНО РАЗВИТИЕ ГИПЕРПЛАЗИИ ДЕСЕН:</p> <ul style="list-style-type: none"> а) фенитоин б) окскарбазепин с) зонисамид д) прегабалин е) эсликабразепин
<p>ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>29. ПЭП, ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ КОТОРОГО ВОЗМОЖНО РАЗВИТИЕ ЛЕКАРСТВЕННОИНДУЦИРОВАННОЙ АЛОПЕЦИИ:</p> <ul style="list-style-type: none"> а) фенobarбитал б) перампанел с) карбамазепин д) прегабалин е) леветирацетам
<p>ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>30. ПЭП, ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОТОРОГО ВОЗМОЖНО РАЗВИТИЕ ГИПОГИДРОЗА:</p> <ul style="list-style-type: none"> а) фенobarбитал б) перампанел с) карбамазепин д) топирамат е) леветирацетам
<p>ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7</p>	<p>31. ПЭП, ПОВЫШАЮЩИЙ АКТИВНОСТЬ МИКРОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПЕЧЕНИ:</p> <ul style="list-style-type: none"> а) карбамазепин

<p>A /02.7 A/03.7 A/04.7)</p>	<p>b) тригексифенидил c) ламотриджин d) леветирацетам e) этосуксимид</p>
<p>ОК-1 ОПК-6 (A/06.7) ОПК-8 (A/01.7 A /02.7 A/03.7 A/04.7)</p>	<p>32. ПЭП, СНИЖАЮЩИЙ АКТИВНОСТЬ МИКРОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПЕЧЕНИ: a) эликарбазепин b) вальпроаты c) ламотриджин d) руфинамид e) этосуксимид</p>
<p>ОК – 1 ОПК-6 (A/06.7) ОПК-8 (A/01.7 A /02.7 A/03.7 A/04.7)</p>	<p>33. ПЭП, НА ВЛИЯЮЩИЙ НА АКТИВНОСТЬ МИКРОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПЕЧЕНИ: a) окскарбазепин b) фенитоин c) лакосамид d) руфинамид e) фенобарбитал</p>
<p>ОК – 1 ОПК-6 (A/06.7) ОПК-8 (A/01.7 A /02.7 A/03.7 A/04.7)</p>	<p>34. КАК ПЭП – ИНДУКТОРЫ МОС ПЕЧЕНИ ВЛИЯЮТ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ? a) снижают b) повышают c) не влияют</p>
<p>ОК-1 ОПК-6 (A/06.7) ОПК-8 (A/01.7 A /02.7 A/03.7 A/04.7)</p>	<p>35. КАК ПЭП – ИНДУКТОРЫ МОС ПЕЧЕНИ ВЛИЯЮТ НА МЕТАБОЛИЗМ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ? a) снижают b) повышают c) не влияют</p>
<p>ОК – 1 ОПК-6 (A/06.7) ОПК-8 (A/01.7 A /02.7 A/03.7 A/04.7)</p>	<p>36. КАКИЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВЫЗЫВАЮТ ПЭП – ИНДУКТОРЫ МОС ПЕЧЕНИ: a) повышают риск развития остеопении / остеопороза b) обуславливают развитие гипоандрогенемии / гипоэстрогенемии у мужчин и женщин c) повышают риск развития кровотечений d) вызывают задержку жидкости в организме e) вызывают задержку мочево́й кислоты</p>

<p>ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>37. ПРИВЫКАНИЕ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ ФЕНОБАРБИТАЛА РАЗВИВАЕТСЯ ВСЛЕДСТВИЕ:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) уменьшения всасывания в желудке b) уменьшения чувствительности к препарату ЦНС c) индукции микросомальных ферментов d) выработки антител к препарату e) ускорения выведения из организма
<p>ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>38. ПЭП, КОТОРЫЙ МОЖЕТ ЯВИТЬСЯ ПРИЧИНОЙ РАЗВИТИЯ КОЛЛАГЕНОЗА (ВОЛЧАНОЧНО – ПОДОБНОГО СИНДРОМА):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) фенитоин b) леветирацетам c) лакосамид d) браварацетам e) вигабатрин
<p>ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>39.ПЭП, КОТОРЫЙ ОБЛАДАЕТ НИЗКОЙ ГЕМАТОТОКСИЧНОСТЬЮ:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) фенитоин b) леветирацетам c) кислота вальпроевая d) карбамазепин e) фелбамат
<p>ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>40.ПЭП, КОТОРЫЙ МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ ГЕМАТОТОКСИЧНУЮ РЕАКЦИЮ ДОЗОЗАВИСИМОГО ХАРАКТЕРА ВПЛОТЬ ДО АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) фенитоин b) этосуксимид c) кислота вальпроевая d) карбамазепин e) фелбамат
<p>ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>41.ПЭП, ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОТОРОГО МОЖЕТ РАЗВИТЬСЯ ЛЕЙКОПЕНИЯ ВПЛОТЬ ДО АГРАНУЛОЦИТОЗА:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) фенитоин b) этосуксимид c) карбамазепин

	<p>d) леветирацетам e) фелбамат</p>
<p>ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>42. ПЭП, ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОТОРОГО МОЖЕТ РАЗВИТЬСЯ ДВС – СИНДРОМ:</p> <p>a) фенитоин b) этосуксимид c) фенобарбитал d) ламотриджин e) фелбамат</p>
<p>ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>43. ПЭП, ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРОГО, ОСОБЕННО В ВЫСОКИХ ДОЗАХ, МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ УДЛИНЕНИЕ ИНТЕРВАЛА Q - Т ВПЛОТЬ ДО НИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ:</p> <p>a) фенитоин b) этосуксимид c) фенобарбитал d) фелбамат e) габапентин</p>
<p>ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>44. ПЭП, ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРОГО МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ УКОРОЧЕНИЕ ИНТЕРВАЛА Q – Т, ЧТО ОПАСНО РАЗВИТИЕМ АРИТМИЙ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ:</p> <p>a) кислота вальпроевая b) бриварацетам c) фенитоин d) карбамазепин e) этосуксимид</p>
<p>ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>45. ПЭП, ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРОГО В ВЫСОКИХ ДОЗАХ МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ УГНЕТЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА:</p> <p>a) бензодиазепины b) вальпроаты c) фенитоин d) этосуксимид e) перампанел</p>
<p>ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7</p>	<p>46. ПЭП, ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРОГО МОЖЕТ СОПРОВОЖДАТЬСЯ РАЗВИТИЕМ НЕФРОЛИТИАЗА:</p>

<p>A /02.7 A/03.7 A/04.7)</p>	<p>a) фенитоин b) фенобарбитал c) топирамат d) леветирацетам e) этосуксимид</p>
<p>ОК-1 ОПК-6 (A/06.7) ОПК-8 (A/01.7 A /02.7 A/03.7 A/04.7)</p>	<p>47. ПЭП, ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРОГО МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ РАЗВИТИЕ ОСТЕОПЕНИИ/ ОСТЕОПОРОЗА: a) лакосамид b) фенобарбитал c) вигабатрин d) ламотриджин e) этосуксимид</p>
<p>ОК – 1 ОПК-6 (A/06.7) ОПК-8 (A/01.7 A /02.7 A/03.7 A/04.7)</p>	<p>48. ПЭП, ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРОГО МОЖЕТ ПРИВОДИТЬ К НАРУШЕНИЮ НЕРВНО – МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ: a) бриварацетам b) фенобарбитал c) карбамазепин d) ламотриджин e) вигабатрин</p>
<p>ОК – 1 ОПК-6 (A/06.7) ОПК-8 (A/01.7 A /02.7 A/03.7 A/04.7)</p>	<p>49. ПЭП, ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРОГО МОЖЕТ СОПРОВОЖДАТЬСЯ ПОЯВЛЕНИЕМ АСТЕРИКСИСА («ПОРХАЮЩЕГО ТРЕМОРА»): a) фенитоин b) фенобарбитал c) карбамазепин d) ламотриджин e) этосуксимид</p>
<p>ОК-1 ОПК-6 (A/06.7) ОПК-8 (A/01.7 A /02.7 A/03.7 A/04.7)</p>	<p>50. ПЭП, ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРОГО МОЖЕТ СОПРОВОЖДАТЬСЯ РАЗВИТИЕМ АСЕПТИЧЕСКОГО МЕНИНГИТА: a) бриварацетам b) фенобарбитал c) карбамазепин d) ламотриджин e) этосуксимид</p>

<p>ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>51. ПЭП, ЭФФЕКТИВНЫЙ В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ И ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКОЙ БОЛИ:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) прегабалин b) карбамазепин c) бриварацетам d) этосуксимид e) руфинамид
<p>ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>52.ПЭП, ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРОГО МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ НАРУШЕНИЕ ЗРЕНИЯ:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) фенобарбитал b) фенитоин c) зонисамид d) клобазам e) лакосамид
<p>ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>53.ПРЕПАРАТ, ПРИМЕНЯЮЩИЙСЯ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СТАТУСА:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) этосуксимид b) диазепам c) каннабидиол d) карбамазепин e) руфинамид
<p>ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>54.ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ БОЛЬШИХ СУДОРОЖНЫХ ПРИПАДКОВ ПРИМЕНЯЮТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) этосуксимид b) фенобарбитал c) бриварацетам d) лакосамид e) перампанел
<p>ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>55.ПЭП, СНИЖАЮЩИЙ КОГНИТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) леветирацетам b) примидон c) руфинамид d) фенобарбитал e) карбамазепин
<p>ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7)</p>	<p>56.ПЭП, ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРОГО МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ РАЗВИТИЕ ЛИМФОАДЕНОПАТИИ:</p>

<p>ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>a) фенобарбитал b) кислота вальпроевая c) ламотриджин d) топирамат e) руфинамид</p>
<p>ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>57. ПЭП, ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОТОРОГО У ДЕТЕЙ ВОЗРАСТАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ СИНУСИТОВ, РИНИТА, ИНФЕКЦИЙ ВДП: a) клоназепам b) этосуксимид c) фенобарбитал d) зонисамид e) кислота вальпроевая</p>
<p>ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>58. ПЭП, ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРОГО МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ НАРУШЕНИЕ ИНТЕГРАТИВНЫХ ФУНКЦИЙ МОЗГА: a) фенобарбитал b) ламотриджин c) эсликарбазепин d) леветирацетам e) прегабалин</p>
<p>ОК-1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>59. ПЭП, ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРОГО ЧАСТО СОПРОВОЖДАЕТСЯ РАЗВИТИЕМ ДЕПРЕССИВНЫХ НАРУШЕНИЙ: a) ламотриджин b) фенобарбитал c) прегабалин d) леветирацетам e) окскарбазепин</p>
<p>ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>60. ПРИМЕНЕНИЕ КАКОГО ПЭП У ДЕТЕЙ МОЖЕТ СОПРОВОЖДАТЬСЯ ПОЯВЛЕНИЕМ АГРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ: a) фенобарбитал b) карбамазепин c) этосуксимид d) зонисамид e) бриварацетам</p>

II. К какой группе относится препарат? (для освоения общекультурных (ОК – 1) и общепрофессиональных (ОПК – 6, ОПК – 8) компетенций):

- | | |
|------------------------|--|
| 1. Примидон | A. Ингибиторы возбуждающих АМК, |
| 2. Топирамат | блокаторы Na ⁺ и Ca ²⁺ каналов |
| 3. Натрия вальпроат | B. Производные гидантоина |
| 4. Этосуксимид | |
| 5. Клоназепам | C. Иминостильбены |
| 6. Бриварацетам | |
| 7. Лоразепам | D. Барбитураты |
| 8. Кислота вальпроевая | |
| 9. Ламотриджин | E. ПЭП III поколения |
| 10. Зонисамид | |
| 11. Фенитоин | F. Бензодиазепины |
| 12. Карбамазепин | |
| 13. Клобазам | G. Вальпроаты |
| 14. Руфинамид | H. Сукцинимиды |

III. Ответьте на вопросы по фармакотерапии

1. Средство - производное барбитуровой кислоты, механизм действия которого заключается в воздействии на барбитуратные рецепторы в макромолекулярном ГАМК_A-рецепторном комплексе (ОК-1, ОПК- 6, ОПК-8).
2. Средство, назначение которого противопоказано девочкам и женщинам фертильного возраста (ОК-1, ОПК- 6, ОПК-8).
3. Средство, изначально применяемое для терапии парциальных судорожных припадков в комбинации с другими ПЭП, а после одобренное для лечения нейропатической боли (ОК-1, ОПК- 6, ОПК-8).
4. Средство, являющееся препаратом выбора при фокальных приступах эпилепсии, тонико-клонических припадках, нейропатической, а также фантомной болях (ОК-1, ОПК- 6, ОПК-8).
5. Средство, длительный прием которого может способствовать развитию нефролитиаза (ОК-1, ОПК- 6, ОПК-8).
6. Средство, синтезированное в процессе поиска ноотропного препарата, с благоприятным фармакокинетическим профилем и широким спектром показаний (ОК-1, ОПК- 6, ОПК-8).
7. Средство, относящееся к ПЭП III поколения, также назначаемое в рамках терапии детских эпилептических синдромов (с-мы Веста, Леннокса – Гасто, Драве, Дузе и др.) (ОК-1, ОПК- 6, ОПК-8).
8. Средство – аналог ГАМК, применяющееся для терапии парциальных судорог, а также хронического болевого синдрома (ОК-1, ОПК- 6, ОПК-8).

9. Средство – производное 1,5-бензодиазепина, противопоказанием к назначению которого является миастения, ввиду выраженных НЛР со стороны ЦНС и ВНС (атаксия, мышечная слабость, тремор пальцев рук и др.) (ОК-1, ОПК- 6, ОПК-8).
10. Средство, относящееся к ПЭП III поколения, показаниями к применению которого являются: синдром Леннокса-Гасто у взрослых и детей, парциальные судороги, суперрефрактерный эпилептический статус (ОК-1, ОПК- 6, ОПК-8).

IV. Ответьте на вопросы, следуя инструкции (для освоения общекультурных (ОК – 1) и общепрофессиональных (ОПК – 6, ОПК – 8) компетенций):

А	В	С	Д	Е
Если верно 1, 2, 3	Если верно 1, 3	Если верно 2, 4	Если верно 4	Если верно все

1. **ФЕНОБАРБИТАЛ:**
 1. относится к производным барбитуровой кислоты
 2. воздействует на барбитуратные рецепторы в макромолекулярном ГАМКА-рецепторном комплексе
 3. блокирует АМРА-рецепторы глутаминовой кислоты, Na-каналы ($\downarrow\downarrow$ генерации ПД), вход Ca^{2+} в нейроны
 4. может вызвать астерикус («порхающий» тремор)
2. **КИСЛОТА ВАЛЬПРОЕВАЯ:**
 1. угнетает ГАМК-трансаминазу в ЦНС
 2. активирует глутаматдекарбоксилазу в ЦНС
 3. обладает высокой гепатотоксичностью
 4. противопоказана женщинам фертильного возраста, при беременности, лактации (за исключением неэффективности других ПЭП и/или методов лечения)
3. **ГАБАПЕНТИН:**
 1. потенцирует ГАМК-ергическое торможение в ЦНС
 2. эффективен при постгерпетической невралгии и диабетической невропатии
 3. обладает кардиотоксичностью
 4. вызывает нарушения со стороны зрения (нечеткость зрения, нистагм, амблиопия, диплопия)
4. **КАРБАМАЗЕПИН:**
 1. связывается с инактивированными натриевыми каналами и тормозит их переход в активное состояние

2. обладает свойствами ТЦА
 3. индуцирует МОС печени
 4. эффективен при атонических припадках
5. ФЕНИТОИН:
1. блокирует дофаминовые рецепторы
 2. пролонгирует инактивированное состояние натриевых каналов нейронов
 3. оказывает снотворное и седативное действие
 4. может вызвать гиперплазию десен
6. ПЭП, КОТОРЫЕ МОГУТ ВЫЗВАТЬ СИНДРОМ «АСТЕРИКСИСА» («ПОРХАЮЩИЙ» ТРЕМОР):
1. кислота вальпроевая
 2. фенobarбитал
 3. карбамазепин
 4. зонисамид
7. ПЭП, КОТОРЫЕ МОГУТ УДЛИНЯТЬ ИНТЕРВАЛ Q – T:
1. ламотриджин
 2. топирамат
 3. габапентин
 4. перампанел
8. ПЭП, КОТОРЫЕ МОГУТ ВЫЗВАТЬ АЛОПЕЦИЮ:
1. карбамазепин
 2. кислота вальпроевая
 3. фенobarбитал
 4. ламотриджин
9. ПЭП, ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОТОРЫХ МОЖЕТ РАЗВИТЬСЯ ГИПОГИДРОЗ:
1. фенobarбитал
 2. топирамат
 3. эликарбазепин
 4. зонисамид
10. ПЭП, ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОТОРОГО МОЖЕТ РАЗВИТЬСЯ АСЕПТИЧЕСКИЙ МЕНИНГИТ:
1. клобазам
 2. бриварацетам
 3. эликарбазепин
 4. ламотриджин

V. Определить противосудорожные средства (А-В) по побочным эффектам: фенитоин, кислота вальпроевая, прегабалин (для освоения общекультурных (ОК – 1) и общепрофессиональных (ОПК – 6, ОПК – 8) компетенций):

Побочные эффекты	А	Б	В
Гипотиреоз		+	
Гипергликемия		+	
Гирсутизм		+	
Гепатотоксичность	+		+
Отеки			+
Повышение массы тела	+		±
Гиперплазия десен		+	
Аритмии			+
Сексуальная дисфункция	+	+	+
Тромбоцитопения	+		
Алоpecia	+		
Нарушение зрения			+
Нарушение мочеотделения			+

VI. Определить препараты (А-В): карбамазепин, кислота вальпроевая, зонисамид (для освоения общекультурных (ОК – 1) и общепрофессиональных (ОПК – 6, ОПК – 8) компетенций):

	Механизм противосудорожного действия	Показания к применению	Побочные эффекты
А	Угнетение фермента инактивации ГАМК - ГАМК-трансаминазы; активация глутаматдекарбоксил азы; блокада Na ⁺ и Ca ²⁺ каналов и активация K ⁺ каналов	<ul style="list-style-type: none"> • идиопатическая генерализованная эпилепсия (ИГЭ) • фокальная эпилепсия • тонико-клонические припадки • абсансы • миоклонус-эпилепсия 	<ul style="list-style-type: none"> • выраженная гепатотоксичность • тошнота, рвота • нарушение развития невральнoй трубки • дизрафический синдром

Б	Блокада потенциал-зависимых Na ⁺ -каналов, Ca ²⁺ -каналов Т-типа; увеличение времени инактивации Na ⁺ -каналов; потенцирование эффектов ГАМК; подавление выброса глутамата	<ul style="list-style-type: none"> • типичные и атипичные абсансы • тонические и миоклонические приступы • миоклоническая дистония • эпилептические синдромы у детей (с-мы Веста, Леннокса – Гасто, Драве, Дузе, Отахары) 	<ul style="list-style-type: none"> • лейкопения • агранулоцитоз • тромбоцитопения • панцитопения • апластическая анемия • рабдомиолиз • миастения
В	Связывание с инактивированными натриевыми каналами и торможение их перехода в активное состояние; торможение выделения глутаминовой к-ты; замедление метаболизма норэпинефрина и дофамина в ЦНС; взаимодействие с центральными аденозиновыми рецепторами в ЦНС	<ul style="list-style-type: none"> • парциальные припадки • тонико-клонические судороги • нейропатическая боль • невралгия тройничного и языкоглоточного нервов 	<ul style="list-style-type: none"> • остеопения; остеопороз • нарушение нервно-мышечной передачи • иммунное повреждение мышц • лимфаденопатия • волчаночноподобный синдром

VII. Ситуационные задачи (для освоения общекультурных (ОК – 1) и общепрофессиональных (ОПК – 6, ОПК – 8) компетенций):

ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)	1. Больному Л., страдающему эпилепсией, был назначен ПЭП, обладающий снотворным действием. Врач предупредил больного, что при длительном применении возможно появление таких НЛР, как контрактура Дюпюитрена, болезнь Пейрони, с. «замороженного» плеча, диффузные боли в суставах при наличии или отсутствии ладонного фиброматоза (с. Леддерхоуза), а также развитие лекарственной зависимости. Какой препарат назначил больному врач?
--	--

<p>ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>2. У больной Д., длительно принимающей ПЭП по поводу невралгии тройничного нерва, врач-гинеколог обнаружил гиперпролактинемия, поликистоз яичников. Больная отметила, что ее стали беспокоить перебои в области сердца, двоение в глазах. При лабораторно – инструментальном обследовании были выявлены также лейкопения, тромбоцитопения, гипонатриемия, гипотиреоз. Какой препарат принимала больная?</p>
<p>ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>3. Пациент, страдающий генерализованной идиопатической эпилепсией, получал ПЭП, который контролировал его состояние. Охладившись, Пациент обратился к терапевту, который назначил ему эритромицин. Вскоре пациент отметил увеличение массы тела, нарушение сексуальной функции. Обратившись к врачу, при обследовании была выявлена тромбоцитопения, повышение уровня трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы, ГГТ. Какой ПЭП получал пациент? Что явилось причиной указанных нарушений? Что должен был учесть терапевт при назначении эритромицина данному пациенту?</p>
<p>ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>4. Больной, страдающей эпилепсией, в период беременности был назначен ПЭП, имеющий наименьший тератогенный риск для плода. Данный ПЭП обладает низкой системной токсичностью, характеризуется отсутствием гепато-, гематотоксического эффектов, и не вызывает эндокринных нарушений. Какой препарат был назначен данной пациентке? Какие ПЭП обладают наименьшим тератогенным риском?</p>
<p>ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)</p>	<p>5. Больная М., длительное время принимала ПЭП, контролирующей течение ее заболевания. У больной разболелся зуб, и она обратилась к стоматологу. Стоматолог обнаружил гиперплазию десен. Позже у больной были выявлены признаки гирсутизма, гипотиреоз, гипергликемия, гипокальциемия. Какой препарат получала пациентка? Каков механизм противосудорожного действия данного препарата?</p>
<p>ОК – 1 ОПК-6</p>	<p>6. Больной М., страдающий эпилепсией, получал ПЭП, контролирующей течение заболевания. При посещении</p>

<p>(A/06.7) ОПК-8 (A/01.7 A /02.7 A/03.7 A/04.7)</p>	<p>терапевта пациенту в составе комплексной терапии ИБС (стенокардии) была назначена кислота ацетилсалициловая. Вскоре пациент стал отмечать боли в правом подреберье, увеличение массы тела, выпадение волос, нарушение сексуальной функции. Какой ПЭП получал больной? В связи с чем возникли указанные нарушения? Что должен был учесть врач при назначении кислоты ацетилсалициловой данному пациенту?</p>
<p>ОК – 1 ОПК-6 (A/06.7) ОПК-8 (A/01.7 A /02.7 A/03.7 A/04.7)</p>	<p>7. Ребенок И., 7 лет, получал препарат для лечения абсансов. Через некоторое время у ребенка появились лихорадка, отит, синусит, признаки заболевания верхних дыхательных путей. В рамках оказания неотложной помощи бригадой СМП была сделана инъекция дифенгидрамина в мышцу. Вскоре у ребенка появились признаки дегидратации и дальнейшего повышения температуры тела. Какой ПЭП получал ребенок? Что должен был учесть врач при назначении дифенгидрамина данному пациенту? Какие еще НЛР возможны при использовании данного ПЭП у детей?</p>
<p>ОК – 1 ОПК-6 (A/06.7) ОПК-8 (A/01.7 A /02.7 A/03.7 A/04.7)</p>	<p>8. При назначении ПЭП пациенту, длительно страдающему эпилепсией, плохо поддающейся контролю, врач предупредил пациента о том, что необходимо:</p> <ul style="list-style-type: none"> • посещать офтальмолога каждые 6 месяцев • находиться под динамическим наблюдением невролога • воздержаться от вождения автотранспорта и деятельности, требующей повышенного внимания и координации <p>Какой ПЭП был назначен пациенту? Чем обусловлена необходимость регулярных консультаций офтальмолога, динамического наблюдения невролога и отказ от деятельности, требующей повышенного внимания и координации?</p>
<p>ОК – 1 ОПК-6 (A/06.7) ОПК-8 (A/01.7 A</p>	<p>9. Ребенку М., 3-х лет, страдающему синдромом Леннокса-Гасто, был назначен ПЭП. Мама дала ребенку препарат и ушла на работу. Ребенок уснул. Бабушка, не зная, что препарат уже принят, после пробуждения, вновь дала ребенку назначенный ПЭП. Вскоре ребенок</p>

/02.7 А/03.7 А/04.7)	стал вялым, апатичным, сонливым. Бабушка вызвала бригаду СМП. Врач отметил у ребенка угнетение сознания, дыхания, рефлексов, а также низкое АД. Что способствовало развитию данного состояния? Каков дальнейший алгоритм действий оказания помощи ребенку?
ОК – 1 ОПК-6 (А/06.7) ОПК-8 (А/01.7 А /02.7 А/03.7 А/04.7)	10. Пациенту П., 65 лет, страдающему генерализованным тревожным состоянием с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, был назначен ПЭП, который не имеет значимых ЛВЗ, а также эффективен в лечении нейропатической и постгерпетической боли. Вскоре пациент отметил улучшение психического состояния, однако у него появились перебои в области сердца, снижение остроты зрения, повышение аппетита, массы тела, нарушение процессов мочеотделения. При обследовании у пациента были выявлены: тромбоцитопения, удлинение интервала QT, нарушение проводимости на ЭКГ, а также нарушения зрения - нечеткость зрения, сужение полей зрения. Какой ПЭП был назначен? Почему данный ПЭП не имеет значимых ЛВЗ? Что нужно учитывать при назначении данного ПЭП пожилым пациентам?

Эталоны ответов

I. Ответы на тестовый контроль

1.	C	21.	b	41.	c
2.	B	22.	e	42.	d
3.	A	23.	c	43.	e
4.	E	24.	a	44.	d
5.	A	25.	b	45.	a
6.	D	26.	d	46.	C
7.	B	27.	c	47.	B
8.	C	28.	a	48.	C
9.	B	29.	c	49.	C
10.	A	30.	d	50.	D
11.	B	31.	a	51.	A
12.	D	32.	b	52.	C
13.	A	33.	c	53.	B
14.	b, d	34.	a	54.	B
15.	d, e	35.	b	55.	A
16.	A	36.	b	56.	C
17.	C	37.	c	57.	D
18.	B	38.	a	58.	A
19.	D	39.	b	59.	B
20.	A	40.	c	60.	C

II. К какой группе относится препарат?

1 - D 5 - F 9 - A 13 - E

2 - A 6 - E 10 - E 14 - E

3 - G 7 - F 11 - B

4 - H 8 - G 12 - C

III. Ответы на вопросы по фармакотерапии

1. Фенобарбитал
2. Вальпроевая кислота
3. Габапентин
4. Карбамазепин
5. Топирамат
6. Леветирацетам
7. Зонисамид
8. Прегабалин
9. Клобазам
10. Руфинамид

IV. Ответы на вопросы

- 1 - А 6 - В
2 - Е 7 - А
3 - Е 8 - Е
4 - А 9 - С
5 - С 10 - D

V. Ответы на вопросы по определению ПЭП, исходя из указанных НЛР

- А - кислота вальпроевая В - прегабалин
Б - фенитоин

VI. Ответы на вопросы по определению ПЭП, исходя из указанных механизмов действия, показаниях к применению и НЛР

- А - кислота вальпроевая В - карбамазепин
Б - зонисамид

VII. Ответы к ситуационным задачам:

- 1) Фенобарбитал
- 2) Карбамазепин
- 3) Кислота вальпроевая. Врач должен был учесть, что эритромицин снижает активность МОС печени, что замедляет метаболизм ПЭП, повышая риск развития НЛР кислоты вальпроевой.
- 4) Леветирацетам. Наименьшим тератогенным риском, согласно современным данным, обладают ламотриджин, леветирацетам и окскарбазепин.
- 5) Фенитоин. Механизм действия заключается в том, что фенитоин пролонгирует инактивированное состояние натриевых каналов нейронов.
- 6) Кислота вальпроевая. АСК повышает токсичность кислоты вальпроевой. Врач должен был учесть, что АСК повышает концентрацию кислоты вальпроевой в крови в результате вытеснения ее из связи с транспортными белками, повышая риск развития НЛР кислоты вальпроевой.
- 7) Зонисамид. Врач должен был учесть, что при совместном использовании зонисамида и дифенгидрамина у детей повышается риск перегревания и дегидратации. У детей, принимающих зонисамид, чаще отмечаются лихорадка, инфекции (отит, синусит, фарингит, заболевания верхних дыхательных путей, пневмонии), снижение массы тела, дегидратации, олигогидроз, гиперферментемия, снижение уровня бикарбонатов (менее 22 ммоль/л), задержка роста и созревания костной ткани.
- 8) Вигабатрин. При использовании вигабатрина возможны нарушения со стороны зрения (билатеральное концентрическое сужение полей зрения, нистагм, атрофия сетчатки, неврит зрительного нерва), что требует консультации офтальмолога каждые 6 месяцев. Также могут развиваться НЛР со стороны ЦНС и ВНС, в связи с чем необходимо динамическое наблюдение невролога.

Отказ от деятельности, требующей повышенного внимания и координации обусловлен возможным снижением скорости психомоторных реакций на фоне терапии вигабатрином.

9) Клобазам. Клиническая картина соответствует передозировке или отравлению данным препаратом. Необходимо проведение симптоматической (посиндромальной) терапии.

10) Прегабалин. Прегабалин не имеет значимых ЛВЗ, так как не связывается с белками плазмы крови, не влияет на активность МОС печени. При назначении прегабалин пожилым пациентам следует снизить дозу препарата в связи с возрастным снижением функции почек, а также применять его с осторожностью ввиду повышенного риска развития головокружения, дискоординации, тремора, спутанности сознания, летаргии.

Список рекомендуемой литературы

Основная литература

1. Фармакология [Электронный ресурс] / под ред. Р.Н. Аляутдина. - Электрон. текстовые дан. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - on-line. – Режим доступа: ЭБС «Консультант студента» <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970431689.html>
2. Харкевич, Д. А. Фармакология [Электронный ресурс]: учебник / Д. А. Харкевич. - 12-е изд., испр. и доп. - Электрон. текстовые дан. - М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2017. - on-line. - Режим доступа: ЭБС «Консультант студента» <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970438848.html>
3. Фармакология / под ред. Р.Н. Аляутдина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1104 с.
4. Харкевич, Д. А. Фармакология / Д. А. Харкевич. - 12-е изд., испр. и доп. - М.: Гэотар Медиа, 2018. – 760 с.

Дополнительная литература

5. Фармакология. Ultra light [Электронный ресурс]: учебное пособие / Аляутдин Р.Н. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 529 с. - ISBN 978-5-9704-5047-5 - Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970450475.html>
6. Фармакология. Иллюстрированный учебник [Электронный ресурс] / под ред. Р. Н. Аляутдина - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 352 с. - ISBN 978-5-9704-4939-4 - Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970449394.html>
7. Деллас К. Фармакология. Экспресс-курс (пер. с нем.) / под ред. Р.Н. Аляутдина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 208 с.
8. Консультант Плюс: справочно-правовая система. Раздел: Медицина и фармацевтика [Электронный ресурс] / ЗАО «Консультант Плюс». – Электрон. поисковая прогр. - М., [1992 -]. - Режим доступа: локальная сеть научной библиотеки БГМУ. <http://www.consultant.ru/>
9. Электронно-библиотечная система «Консультант студента» для ВПО. <http://www.studmedlib.ru>
10. База данных «Электронная учебная библиотека». <http://library.bashgmu.ru>
11. Электронно-библиотечная система eLIBRARY. Коллекция российских научных журналов по медицине и здравоохранению. <http://elibrary.ru>
12. Авакян Г.Н. Классификация эпилепсии Международной противоэпилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года / Г.Н. Авакян, Д.В. Блинов, А.В. Лебедева, С.Г. Бурд, Г.Г Авакян // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. - Т. 9, № 1. - С. 6-25. DOI:10.17749/2077 8333.2017.9.1.006-025.
13. Авакян Г.Н. Ограничения использования вальпроевой кислоты у

- девочек и женщин: расширение противопоказаний в инструкции по медицинскому применению, основанное на данных реальной клинической практики / Г.Н. Авакян, Д.В. Блинов, Г.Г. Авакян и соавт. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2019. – Т. 11, № 2. – С. 110-123. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.2.110-123>
14. Белоусова Е.Д. Влияние антиэпилептических препаратов на когнитивные функции: в фокусе-перампанел / Е.Д. Белоусова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2016. — Т8, № 3. — С. 6-10. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.3.006-010>
 15. Власов П.Н. Эффективность и безопасность вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода / П.Н.Власов, Н.В.Орехова, М.В. Антонюк // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 1. – С. 11-20.
 16. Воронкова К.В. Лечение эпилепсии «уязвимых» возрастов – у подростков и пожилых пациентов / К.В. Воронкова, Н.А. Ермоленко, Д.И. Лебедева, А.С. Петрухин // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2017. — Т. 9, № 3. — С. 32-38. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.3.032-038>
 17. Воронкова К.В. Современный выбор антиэпилептической терапии: этапы и рекомендации / К.В. Воронкова, А.Э. Никитин, И.Г. Рудакова, П.Н. Власов, С.Г. Бурд, А.В. Лебедева, Г.Н. Авакян // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – Т. 10, № 2. - С. 95-103.
 18. Гузева В.И. Федеральное руководство по детской неврологии / В.И. Гузева. – М., 2016. – С. 155-168.
 19. Гусев Е.И. Неврология / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова // Национальное руководство. 2-е изд., переработанное и дополненное. М. – 2018. - С. 414.
 20. Заваденко Н.Н. Нарушения нервно-психического развития у детей с эпилепсией: интеллектуальная недостаточность и аутизм / Н.Н. Заваденко // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2017. — Т. 9, № 4. — С. 64-71. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.4.064-071>.
 21. Калинин В.В. Депрессии при эпилепсии: распространенность, факторы риска, симптоматика и терапия / В.В. Калинин, Е.В. Железнова, А.А. Земляная, Л.В. Соколова, К.Ю. Субботин // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9. – С. 47-53.
 22. Карлов В.А. Качество жизни у взрослых больных с криптогенной формой эпилепсии / В.А. Карлов, О.С. Иноземцева // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2016. - Т. 116, № 9. С. 57-60.
 23. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей / В.А. Карлов // М.: Бином. – 2019. - 896 с.
 24. Карлов В.А. Эпилептический приступ: всегда беда или иногда

- избавление? / В.А. Карлов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 5 - 12. DOI: 10.17749/2077-8333.2020.12.1S.S5-S12.
25. Киссин М.Я. Причины развития нозогенных психических расстройств у пациентов с эпилепсией / М.Я. Киссин, Е.В. Селютина // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 293-296.
26. Ковалева И.Ю. Побочные эффекты антиэпилептической терапии / И.Ю. Ковалева // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 51-61. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.051-061>
27. Котов А.С. Эпилепсия и беременность. Клиническая лекция / А.С. Котов, К.В. Фирсов // РМЖ «Медицинское обозрение». - 2019. – Т. 11, № 1. - С. 25-30.
28. Литвинова С. А. Влияние лакосамида на эпилептиформную активность и динамику структурнофункциональных связей эпилептической системы крыс с хронической фокальной эпилепсией / С. А. Литвинова, Г.Г. Авакян, Л. Н.Неробкова, Т. А Воронина, Н. А. Гладышева // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. - 2019.- Т.11, №1.- С. 37-45.
29. Малышев С. М. Патогенез фармакорезистентной эпилепсии / С. М. Малышев, Т. М. Алексеева, В.А. Хачатрян и соавт. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2019. – Т. 11, №1. – С. 79-87. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.79-87.
30. Муфазалова Н.А. Нежелательные лекарственные реакции взаимодействие лекарственных средств. Часть I нестероидные противовоспалительные препараты: Учебное пособие / Н.А. Муфазалова, Л.А. Валеева, Р.А. Давлетшин, Д.Д. Сакаева, Л.Ф. Муфазалова // Уфа, Изд-во Принт+. - 2019. - 218 с. DOI: 10.17513/np.416
31. Мухин К.Ю. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описания клинических случаев) / К.Ю. Мухин, О.А Пылаева. // Русский журнал детской неврологии. – 2017. – Т. 12, №3. – С. 7-33. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-7-33.
32. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, А. Б. Гехт. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 688. ISBN 978-5-9704-4405-4.
33. Овчинникова А.А. Нарушения сердечного ритма и эпилепсия/ А.А. Овчинникова, С.А. Гуляев, С.Е. Гуляева, А.В. Овчинников и соавт. // Дальневосточный медицинский журнал. - 2016. - №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-serdechnogo-ritma-i-epilepsiya> (дата обращения: 24.08.2020).
34. Пизова Н.В. Эпилепсия и когнитивные нарушения/ Н.В. Пизова // Медицинский совет.- 2019. №9. - С. 32-38. DOI:

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-32-38>

35. Рублёва Ю. В. Влияние эпилептических приступов на сердечный ритм и проводимость: литературный обзор / Ю.В. Рублёва, М.Б. Миронов, Т.М. Красильщикова, С.Г. Бурд // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, №4. – С. 50-63. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.050-063.
36. Рудакова И. Г. Лакосамид (Вимпат). Перспективы клинического применения / И. Г. Рудакова, П.Н. Власов, Л.В. Липатова и соавт. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 9. – С. 147-152. (in Russ). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711791147-152>.
37. Терян Р. А., Электрoкардиографические изменения в иктальный и постиктальный периоды эпилептического приступа / Терян Р. А., Давтян К. В., Сердюк С. Е., Драпкина О. М. // Российский кардиологический журнал. -2018. – Т. 23, № 7. – С. 92–102 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-92-102>
38. Усольцева А.А., Особенности персонализированного выбора противоэпилептического препарата у пациента, принимающего варфарин /Усольцева А.А., Дмитренко Д.В.// Фармакогенетика и фармакогеномика. - 2019.- №2.- С. 48-49.
39. Холин А.А. Эффективность и безопасность применения леветирацетама у детей с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна (electrical status epilepticus during slow-wave sleep – eses) / А.А. Холин, Н.Н. Заваденко, И.Д. Федонюк, Е.С. Ильина // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 21-28. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.2.021-028>
40. Цаллагова Е.В. Гиперандрогения как механизм развития побочных эффектов противосудорожных препаратов / Е.В. Цаллагова, В.О. Генералов, Т.Р. Садыков // Журнал Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – Т. 10, № 2. - С. 43-50.
41. Яковлева К.Д. Развитие тяжёлых нежелательных реакций у ребёнка на фоне приёма ламотриджина / Яковлева К.Д., Дмитренко Д.В. // Фармакогенетика и фармакогеномика. - 2019.- №2.- С. 50-51
42. Abou-Khalil B. Selecting Rational Drug Combinations in Epilepsy / B. Abou-Khalil // CNS Drugs. – 2017. - № 3. doi : 10.1007/s40263-017-0471-7. [Epub ahead of print] PMID: 28975553.
43. Abou-Khalil B.W. Antiepileptic Drugs / B.W. Abou-Khalil // Continuum (Minneapolis Minn). - 2016. - Vol.22, №1. - P.132 - 156.
44. Adhimoalam M. Effect of antiepileptic drug therapy on thyroid hormones among adult epileptic patients: An analytical cross-sectional study / M. Adhimoalam, R. Arulmozhi //J Res Pharm Pract. - 2016. - Vol.5, №3. - P.171-174.
45. Auzmendi J. Cannabidiol (CBD) Inhibited Rhodamine-123 Efflux in Cultured Vascular Endothelial Cells and Astrocytes Under Hypoxic Conditions / J. Auzmendi, P. Palestro, A. Blachman et al. // Front Behav

- Neurosci. – 2020. – P. 14 - 32. Published 2020 Mar 17. DOI: 10.3389/fnbeh.2020.00032
46. Baftiu A. Changes in utilisation of antiepileptic drugs in epilepsy and non-epilepsy disorders-a pharmacoepidemiological study and clinical implications / A. Baftiu, J.C. Landmark, I.R. Rusten, S.A. Feet et al. // *Eur J Clin Pharmacol.* - 2016. - Vol.72, №10.- P. 1245-1254.
 47. Baulac M. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial / M. Baulac, F. Rosenow, M. Toledo et al. // *Lancet Neurol.* – 2017. - Vol.16. - P. 43-54.
 48. Bhosale U.A. Comparative pre-emptive analgesic efficacy study of novel antiepileptic agents gabapentin, lamotrigine and topiramate in patients undergoing major surgeries at a tertiary care hospital: a randomized double blind clinical trial / U.A. Bhosale, R. Yegnanarayan, A. Gupta, P. Shah al. // *J Basic Clin Physiol Pharmacol.*- 2017. - Vol. 21, № 1. - P. 59 – 66.
 49. Bonaventura C.D. AMPA receptors and Perampanel behind selected epilepsies: current evidence and future perspectives / C. Di Bonaventura, A. Labate, M. Maschio, S. Meletti, E. Russo // *Expert Opin Pharmacother.* – 2017. - № 12. doi : 10.1080/14656566.2017.1392509. [Epub ahead of print] PMID: 29023170.
 50. Brodie M.J. Epilepsy, Antiepileptic Drugs, and Aggression: An Evidence-Based Review / M.J. Brodie, F. Besag, E. Ettinger, M. Mula et al. // *Pharmacol Rev.*- 2016.- Vol.68, №3.- P. 563-602.
 51. Bromley R.L. Maternal use of antiepileptic agents during pregnancy and major congenital malformations in children / R.L. Bromley, J. Weston, A.G. Marson // *JAMA.* – 2017. - Vol. 318, №17. – P. 1700–1701. DOI: 10.1001/jama.2017.14485.
 52. Bruun E. Co-morbidity and clinically significant interactions between antiepileptic drugs and other drugs in elderly patients with newly diagnosed epilepsy / E. Bruun, L.J. Virta, R. Kälviäinen, T. Keränen // *Epilepsy Behav.* – 2017. – Vol. 73. – P. 71-76. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.05.022.
 53. Calapai F. Cannabinoids, Blood-Brain Barrier, and Brain Disposition / F. Calapai, L. Cardia, E.E. Sorbara et al. // *Pharmaceutics.* – 2020. – Vol. 12, № 3. – P. 265. DOI:10.3390/pharmaceutics12030265
 54. Chen Y. A population pharmacokinetic-pharmacogenetic model of lamotrigine in Chinese children with epilepsy / Y. Chen, S. Xu, Z. Wang, M. Zhao et al. // *Ther Drug Monit.* – 2018. – Vol. 40. - P. 730–737.
 55. Chen Z. Psychotic disorders induced by antiepileptic drugs in people with epilepsy / Z. Chen, A. Lusicic, T.J. O'Brien, D. Velakoulis et al. // *Brain.*- 2016. - Vol. 139, № 10. – P. 2668-2678. DOI: 10.1093/brain/aww196.
 56. Cheng Y. Intelligent use of antiepileptic drugs is beneficial to patients / Y. Cheng // *Curr Opin Neurol.* – 2017. - Vol. 30. DOI:10.1097/WCO.0000000000000532.

57. Coppola G. Anticonvulsant drugs for generalized tonic-clonic epilepsy / G. Coppola, A. Piccorossi, F.F. Operto, A. Verrotti // *Expert Opin Pharmacother.* – 2017. – Vol. 18, № 9. - P. 925-936. DOI: 10.1080/14656566.2017.1328499.
58. Crettenand M. Use of antiepileptic drugs during breastfeeding: What do we tell the mother? / M. Crettenand, A.O. Rossetti, T. Buclin et al. // *Nervenarzt.* – 2018. - Vol. 89, № 8. - P. 913-921. PMID: 29487964. DOI: 10.1007/s00115-018-0496-2.
59. Drovkov A.P. Pharmacogenetic markers for metabolic impairments in treatment with valproic acid / A.P. Drovkov, L.V. Lipatova, N.A. Shnayder, R.F. Nasyrova // *Neuroscience and behavioral physiology.*- 2020.- V. 50, №1.- p. 13-19
60. Dupont S. Specific aspects of the management of women with epilepsy / S. Dupont // *Presse Med.* – 2018. - Vol. 47, № 3. - P. 251–60. DOI: 10.1016/j.lpm.2018.01.020.
61. Hamed S.A. Fatty liver in adults receiving antiepileptic medications: relationship to the metabolic risks / S.A. Hamed, R.A. Fathy, M.E. Radwan, M.M. Abdellah // *Expert Rev Clin Pharmacol.* - 2016. - P.1- 8.
62. Hamed S.A. The effect of epilepsy and antiepileptic drugs on sexual, reproductive and gonadal health of adults with epilepsy / S.A. Hamed // *Expert Rev Clin Pharmacol.* - 2016. - Vol.9, №6. - P. 807-19.
63. Hanaya R. The New Antiepileptic Drugs: Their Neuropharmacology and Clinical Indications / R. Hanaya, K. Arita // *Neurol Med Chir (Tokyo).* - 2016. - Vol.56, №5. - P.205-220.
64. Holtkamp M. Real-world data on eslicarbazepine acetate as add-on to antiepileptic monotherapy / M. Holtkamp R. McMurray, M. Bagul, R. Sousa, E. Kockelmann // *Acta Neurol Scand.* - 2016.-Vol.134.- №1.- P. 76-82.
65. Hookana E. Antiepileptic medications and the risk for sudden cardiac death caused by an acute coronary event: a prospective case-control study / E. Hookana, H. Ansakorpi, M.L. Kortelainen, et al. // *Ann Med.* – 2016. - Vol.48. - №1-2. - P. 111-117.
66. Isbister J.C., Sy R.W., Semsarian C. Cardiac arrhythmias in epilepsy: Troublemaker, accomplice, or innocent bystander? // *Heart Rhythm.* 2021. vol. 18. №2. P. 229-230 :<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.09.008>.
67. Ishizue N. Polytherapy with sodium channel-blocking antiepileptic drugs is associated with arrhythmogenic ST-T abnormality in patients with epilepsy / N. Ishizue, S. Niwano, M. Saito, H. Fukaya et al. // *Seizure.* – 2016. – Vol. 40. – P. 81-7. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.06.004.
68. Janmohamed, M. Pharmacoresistance – Epidemiology, Mechanisms, And Impact On Epilepsy Treatment / M. Janmohamed, M.J. Brodie, P. Kwan // *Neuropharmacology.* – 2019. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107790.
69. Koristkova B. Lamotrigine drug interactions in combination therapy and the influence of therapeutic drug monitoring on clinical outcomes in paediatric

- patients / B. Koristkova, M. Grundmann, H. Brozmanova, I. Kacirova // *Basic Clin Pharm Toxicol.* – 2019. – Vol. 125. – P. 26–33.
70. Lee Y.J. Intravenous levetiracetam versus phenobarbital in children with status epilepticus or acute repetitive seizures / Y.J. Lee // *Korean J Pediatr.* - 2016. - Vol.59, №1. - P. 35-39.
 71. Löscher W. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options / W. Löscher, H. Potschka, S.M. Sisodiya, A.Vezzani // *Pharmacol Rev.* - 2020. – Vol. 72, № 3. – P. 606-638. DOI:10.1124/pr.120.019539
 72. Malek N. A review of medication adherence in people with epilepsy / N. Malek et al // *Acta Neurol Scand.* – 2017. - №135. – P. 507-515.
 73. Medel-Matus J.S. Regulation of kindling epileptogenesis by hippocampal Toll-like receptors 2 / J.S. Medel-Matus, A. Reynolds, D. Shin, R. Sankar, A. Mazarati // *Epilepsia.* – 2017. - № 20. doi : 10.1111/epi.13826.
 74. Mula M. Third generation antiepileptic drug monotherapies in adults with epilepsy / M. Mula // *Expert Rev Neurother.* – 2016. - Vol.16, №9. – P.1087 – 1092.
 75. Reiter L. Contraception for women taking antiepileptic drugs / L. Reiter, K.O. Nakken // *Tidsskr Nor Laegeforen.* - 2016. - Vol.136. - №1. - P.32-34.
 76. Rocha L. Is cannabidiol a drug acting on unconventional targets to control drug-resistant epilepsy? / L. Rocha, C.L. Frías-Soria, J.G. Ortiz, J. Auzmendi et al. // *Epilepsia Open.* – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 36-49. Published 2020 Jan 17. DOI:10.1002/epi4.12376
 77. Scheffer I.E. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / I.E. Scheffer, S. Berkovic, G. Capovilla, M.B. Connolly et al. // *Epilepsia.* – 2017. – Vol. 58, № 4. – P. 512-521. DOI: 10.1111/epi.13709.
 78. Serdyuk S., Davtyan K., Burd S., Drapkina O. Cardiac arrhythmias and sudden unexpected death in epilepsy: Results of long-term monitoring // *Heart Rhythm.* 2021. vol. 18. №2. P. 221-228.
 79. Shih J.J. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion / J.J. Shih, J.B. Whitlock et al. // *Epilepsy Behav.* – 2017. - Vol. 69. - P. 186-222.
 80. Stöllberger C. Interactions between non-vitamin K oral anticoagulants and antiepileptic drugs / C. Stöllberger, J. Finsterer // *Epilepsy Res.* - 2016. - Vol.126. - P.98-101.
 81. Tomson T. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry / T. Tomson et al. // *The Lancet Neurology.* – 2018. - Vol. 17, № 6. - P. 530-538.
 82. Van der Lende M. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures / M. Van der Lende, R. Surges, J.W. Sander et al. // *J neurol Neurosurg Physchiatry.* – 2016. – Vol. 87, № 1. – P. 69-74. DOI: 10.1136/jnnp-2015-310559.
 83. Videman M. Effects of prenatal antiepileptic drug exposure on newborn

- brain activity / A. Tokariev, S. Stjerna, R. Roivainen, E. Gaily et al. // *Epilepsia*. - 2016. - Vol.57, №2. - P.252 - 262.
84. Viswanathan L.G. Polycystic ovary syndrome in patients on antiepileptic drugs / L.G. Viswanathan, P. Satishchandra, B.C. Bhimani, J.Y. Reddy et al. // *Ann Indian Acad Neurol*. - 2016.- Vol.19, №3.- P. 339-343.
85. Watkins L. Valproate MHRA guidance: limitations and opportunities / L. Watkins et al // *Frontiers in neurology*. – 2019. - Vol. 10. - P. 139.
86. Wieshmann U. C. Efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs- an internet study / U. C. Wieshmann, G. Baker // *Acta Neurol Scand*. – 2017. – Vol. 135. – P. 533-539.
87. Xu Y. Frequency and predictors of psychological distress after a diagnosis of epilepsy: A community-based study / Y. Xu, M.L Hackett, N. Glozier, A. Nikpour, A. Bleasel et. al. // *Epilepsy & Behavior*. – 2017. – Vol. 75. – P. 190-195.
88. Zhang Y.X. Effects of antiepileptic drug on thyroid hormones in patients with epilepsy: A meta-analysis / Y.X. Zhang, C.H. Shen, Q.L. Lai, G.L. Fang et al. // *Seizure*. - 2016. - Vol.35. - P.72-79.

Муфазалова Наталья Альбертовна	д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии БГМУ
Валеева Лилия Анваровна	зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии БГМУ, д.м.н., профессор
Муфазалова Ляйсан Фагимовна	к.м.н., ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО БГМУ
Батракова Ксения Валерьевна	ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии БГМУ

Противоэпилептические препараты

Учебное пособие

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.

Подписано к печати 29.04.2021 г.

Отпечатано на цифровом оборудовании
с готового оригинал-макета, представленного авторами.

Формат 60x84 ¹/₁₆. Усл.-печ. л. 6,51.

Тираж 310 экз. Заказ № 21.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
Тел.: (347) 272-86-31, e-mail: izdat@bashgmu.ru
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России