

*О.І.Ємельянова, аспірант, М.А.Філоненко, к.б.н.,  
Л.О.Громов, професор*

## **ПОБІЧНА ДІЯ ПРОТІЕПІЛЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ НОВОГО ПОКОЛІННЯ У ДОРОСЛИХ ПАЦІЄНТІВ**

*Інститут фармакології та токсикології АМН України, Київ*

**П**ри довготривалому використанні будь-яких лікарських засобів можливе виникнення небажаних побічних ефектів (ПЕ). Фармакотерапія епілепсії не є виключенням. За часом свого створення протіепілептичні препарати (ПЕП) поділяють на препарати першого покоління — броміди, барбітурати, бензодіазепіни (діазепам, клоназепам, нітразепам), гідантоїни; другого покоління — сукциніміди, карбамазепіни, вальпроєва кислота та її похідні, бензодіазепіни (клобазам і лоразепам); третього покоління: вігабатрин, габапентин, зонізамід, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепін, прегабалін, тіагабін, топірамат, фелбамат [8]. Дані щодо побічних ефектів при використанні ПЕП першого та другого покоління добре відомі і широко публікувалися у науковій літературі. Ми зупинимося на препаратах третього покоління, які все частіше застосовуються у фармакотерапії епілепсії.

Для оцінки довготривалої клінічної користі ПЕП використовується частота ретенції — це комплексний показник ефективності і безпечності препарату, який визначає бажання пацієнта продовжити терапію [9, 11]. Частота ретенції протягом року становить для ламотриджину 60%, для вігабатрину 58%, для топірамату 55 % і 45 % для габапентину [11, 30, 37]. Основним фактором, що впливає на довготривалу ретенцію, є ПЕ [20].

Вігабатрин є досить ефективним ПЕП при лікуванні парціальних фармакорезистентних нападів з або без вторинної генералізації, а також синдромів, що важко піддаються терапії (Стурге-Вебера, Ландау-Клефнера, Ленокса-Гасто); інфантильних спазмів, у тому числі обумовлених туберозним склерозом [51]. При парціальній епілепсії при

дослідженні протягом 8 тижнів вігабатрин спричинив повну редукцію нападів у приблизно 46% хворих; тільки у 37,8% препарат відмінявся через його непереносимість [1].

При використанні в якості додаткової терапії зниження частоти нападів відмічалось більше, ніж у 50% хворих при середньодобовій дозі 2,6 г. Дозозалежні ПЕ відмічали у 27,2% хворих [1] — втомлюваність, сонливість (до 40%), збудливість, запаморочення, головний біль, порушення з боку шлунково-кишкового тракту (абдомінальний біль, закріп, підвищена саливація, діарея та блювання) [44, 47]. Серед ідіосинкратичних ПЕ слід вказати на гепатотоксичну дію, хоча вона проявлялась досить рідко і, в основному, при проведенні комбінованої терапії [25].

Серед інших ПЕ слід зазначити: депресивні стани [13, 14], ускладнені генералізовані судоми [24, 33, 42], збільшення маси тіла, серйозні порушення зору [29, 32, 60]. Останні вже на початковій стадії лікування проявляються у зниженні гостроти зору і порушенні сприйняття кольорів; звуженні поля зору (20% хворих); можуть мати невідновлюваний характер. У деяких пацієнтів відмічалось зменшення маси тіла, психомоторне збудження, психоз, гінгівіт [26, 29, 56]. Через значні ПЕ з боку зору при використанні вігабатрину в Європі даний ПЕП рекомендується тільки при найтяжчих формах синдромів Уеста і Ленокса-Гасто, за неефективності інших ПЕП [12]. Перед початком терапії та під час неї рекомендовано проведення обов'язкових офтальмологічних обстежень [47].

Оскільки вігабатрин піддається мінімальному метаболізму і не зв'язується з білками плазми, фармакокінетична взаємодія з препаратами, які застосовуються одночасно з

ним, є мінімальною. Однак застосування вігабатрину пов'язане зі зниженням на 7% концентрації фенобарбіталу в плазмі, на 11% концентрації в плазмі примідону; ця взаємодія не вважається клінічно значущою. Більш суттєвою є взаємодія вігабатрину з фенітоїном — при їх одночасному введенні концентрації фенітоїну в плазмі через 1 місяць зменшуються на 20-30%. Механізм цієї взаємодії невідомий [48].

Габапентин застосовується порівняно недавно (з 1994 р.), його використали за цей час майже 2 млн. хворих. Габапентин рекомендується для лікування парціальної епілепсії з / або без вторинної генералізації.

ПЕ габапентину є дозозалежними: сонливість (20% порівняно з 10% пацієнтів, що приймали плацебо), головний біль, атаксія, втомлюваність, нудота, блювання, ністагм, диплопія (у 10-30% пацієнтів) [46]. Частота відміни через ПЕ при використанні габапентину становила 7% (порівняно з 3% серед пацієнтів, що приймали плацебо). Серйозних ПЕ, пов'язаних з використанням даного препарату, не виявлено [43]. Алергічні реакції на шкірі габапентин викликає рідше за всі інші ПЕП [47]. При деяких типах нападів, зокрема міоклонічних та абсансах, габапентин може їх посилювати. Протипоказаннями при використанні даного ПЕП є генералізовані епілептичні напади (абсанси, міоклонічні судоми).

Габапентин має незначну взаємодію з іншими лікарськими засобами, оскільки він не зв'язується з білками плазми, не метаболізується і не індукує ферменти печінки [48]. Однак циметидин може викликати зменшення ренального кліренсу габапентину; антациди, що містять алюміній або магній, можуть знижувати абсорбцію габапентину до 20% [48].

Зонізамід був синтезований ще у 1972 р. в Японії. ПЕП характеризується широким спектром протисудомної активності і є ефективним по відношенню до парціальних і генералізованих нападів [47]. ПЕ при використанні препарату (сонливість 24%, атаксія 13%, анорексія 11%, шлунково-кишкові порушення 7% та зниження розумової активності 5%) [35, 47, 61] зустрічались у 51,3 % хворих, які приймали зонізамід, у 18% з них препарат був відмінений через ПЕ; у 0,6% лікування було припинено внаслідок лейкопенії або підвищення рівня печінкових ферментів.

Однак аналіз всіх даних подвійних сліпих плацебо-контрольованих випробувань показав, що ПЕ зустрічаються у більше ніж 5% пацієнтів на початку терапії і, як правило, поступово зникають [47]. Слід відмітити такий ПЕ як уролігіаз, що зустрічається у 2,6% хворих [35, 57]. При використанні зонізаміду також можливий розвиток синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу [17], однак більшість пацієнтів отримували політерапію, що утруднює визначення впливу безпосередньо зонізаміду [47].

Комбіноване використання препарату з фенобарбіталом, карбамазепіном та фенітоїном призводить до зниження його концентрації, а ламотриджин підвищує концентрацію зонізаміду в крові. Сам зонізамід практично не впливає на концентрації карбамазепіну та фенітоїну [1, 16, 47].

Зонізамід добре переноситься хворими, має сприятливу фармакокінетику, широкий спектр протисудомної ефективності, однак рівень його дослідження в клініці ще недостатній [63].

Ламотриджин — один із засобів третього покоління, який використовують приблизно 1 мільйон хворих на епілепсію [2, 39]. Препарат рекомендується для монотерапії пацієнтів з вперше діагностованою епілепсією, при парціальних/змішаних нападах, абсансах, як засіб додаткової або монотерапії у пацієнтів з резистентною парціальною епілепсією, при синдромі Ленюкса-Гасто [10]. Ламотриджин в режимі монотерапії не поступається за ефективністю карбамазепіну і фенітоїну, менш активний за вігabatрин та тіагабін, однак має кращу переносимість [3, 36].

При використанні ламотриджину у вигляді монотерапії при дослідженні у 357 хворих були зафіксовані такі ПЕ: шкірні висипання (11%), головний біль (22%), астенія (16%), нудота (10%), запаморочення, сонливість (по 8%), незначний відсоток хворих відмічав відчуття стомленості та безсоння [18, 52].

Рідко трапляються такі ускладнення терапії, як синдром Стівенса-Джонсона та синдром Лайела (прояви ідіосинкразії). ПЕ ламотриджину у своїй більшості виражені помірно. Тільки у 10% хворих при виникненні шкірних висипань необхідна відміна препарату, хоча при дотриманні рекомендованих доз частота відміни ПЕП у зв'язку з появою вказаного

ПЕ може бути суттєво зменшена.

При передозуванні препарату (1,35–4 г) можливе виникнення атаксії, ністагму, запаморочення, сонливості, головного болю, блювання, при прийомі дози 4–5 г з'являється ризик виникнення коматозного стану.

Обережно слід призначати ламотриджин при порушенні функції печінки та нирок, алергічних реакціях, вагітності. Пацієнтам з вираженою печінковою недостатністю препарат не бажано використовувати [3, 61]. Є дані щодо випадків дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові при використанні ламотриджину [61]. Ламотриджин, на відміну від ПЕП першого та другого покоління, досить позитивно впливає на симптоми депресії та сприяє покращенню настрою хворих [9, 13, 54], як правило не порушує сон [9, 14, 24], не впливає на гормональний фон жіночих статевих гормонів, має нормотимічну дію, а у порівнянні з карбамазепіном менше діє на когнітивні функції [9, 33].

Політерапія підвищує ризик виникнення ПЕ. Фенітоїн, фенобарбітал, карбамазепін прискорюють метаболізм ламотриджину. При використанні ламотриджину в комплексі з фенітоїном чи карбамазепіном період напіввиведення ламотриджину зменшується приблизно до 14 год, можливе виникнення запаморочення, диплопії, атаксії, нудоти. Ці ПЕ, як правило, зникають при зменшенні дози карбамазепіну [3]. При комплексному призначенні з вальпроатами період напіввиведення ламотриджину подовжується до 70 год, що пов'язане з уповільненням метаболізму ламотриджину [2, 19]. Крім того, ламотриджин в комбінації з вальпроатами надзвичайно рідко може призвести до вовчакоподібного синдрому [8].

Леветірацетам призначається як додатковий засіб при лікуванні парціальної епілепсії з вторинною генералізацією або без неї. При прийомі ПЕП відмічались: запаморочення, нудота, сонливість, астенія, головний біль, порушення поведінки, агресивність, емоційна лабільність, невротичні реакції, депресії [9, 23, 47]. При довготривалому використанні (понад 8 років) в якості допоміжного ПЕП не було виявлено ознак інтоксикації [28, 31]. При схильності хворого до психотичних реакцій препарат рекомендується використовувати з обережністю [5,

62]. Леветірацетам не погіршує когнітивні функції [21, 45]. Оскільки препарат не метаболізується цитохромами P-450, ймовірність виникнення взаємодії з іншими лікарськими засобами є мінімальною.

Оскарбазепін було створено з метою зменшення ПЕ карбамазепіну, пов'язаних з індукцією цитохромів P-450. Цей ПЕП є 10-кето-аналогом карбамазепіну і в печінці метаболізується в реакції відновлення до фармакологічно активного 10-моногідрокси-карбамазепіну, тобто без участі цитохромів. У зв'язку з цим окскарбазепін та карбамазепін мають подібні механізми дії та спектр протисудомної активності при кращій переносимості першого. Дозування 200 мг карбамазепіну відповідає 300 мг окскарбазепіну [1, 58]. Окскарбазепін характеризується меншою кількістю та частотою алергічних реакцій. Дві третини хворих, у яких виникає алергія на карбамазепін, добре переносять окскарбазепін [5]. Цей ПЕП належить до засобів першого вибору при парціальних/змішаних типах нападів у дорослих та дітей [47] з вперше діагностованою епілепсією, його можна застосовувати для монотерапії пацієнтів з резистентною парціальною епілепсією [7]. Найчастіше зустрічаються такі ПЕ з боку ЦНС: головний біль, запаморочення, сонливість, седация, атаксія, диплопія та тремор [47, 61]. Непостійними можуть бути такі ПЕ, як нудота, блювання, диспепсія, висипання, гострий нефрит. Вплив даного препарату на когнітивні функції вивчений недостатньо. Існують експериментальні дані щодо тератогенного ефекту, що спричинив цей ПЕП у тварин у дозах, які у 1,2–4 рази перевищували терапевтичні [25, 47].

При комбінованому використанні з вальпроєвою кислотою можлива алопеція [55].

При використанні окскарбазепіну можливий ризик зниження ефективності пероральних комбінованих контрацептивів [53].

Прегабалін являється найновішим ПЕП, зареєстрований в країнах ЄС для додаткового лікування резистентної парціальної епілепсії у 2005 р. Прегабалін, як і габапентин, є ліпофільним структурним аналогом гама-аміномасляної кислоти. Для обох ПЕП характерним є зв'язування з альфа2-дельта-субодиницею потенціал-залежних кальцієвих каналів [34]. В доклінічних досліджен-

нях прегабалін за протисудомною дією у 3-10 разів (на різних моделях) був ефективнішим за габапентин. Прегабалін має гарну переносимість і спричиняє дозозалежні ПЕ: атаксію, запаморочення, головний біль, сонливість. Ці ПЕ були слабко або помірно виражені і, як правило, тимчасові. На здорових добровольцях показано, що прегабалін виводиться головним чином із сечею у незміненому вигляді (90-99%) [40]. Це слід враховувати при призначенні прегабаліну пацієнтам з нирковою недостатністю (знижувати дозування). Взаємодія прегабаліну з іншими лікарськими засобами до цього часу невідома [41].

Тіагабін є ефективним засобом додаткової або монотерапії парціальної епілепсії. При використанні даного ПЕП можуть виникати легкі когнітивні та моторні порушення, депресія. Такі ПЕ, як запаморочення, астения, погіршення пам'яті, амбліопія, порушення концентрації уваги та мови є дозозалежними [47].

Дані клінічних випробувань ПЕП за участю приблизно 1200 хворих на епілепсію свідчать, що збільшення частоти ПЕ не відмічалось навіть при досить високих добових дозах (64, 80, 120 мг), причому ПЕ з'являлись у перші 6 місяців дослідження, і в більшості випадків не потребували відміни ПЕП [1]. Інколи спостерігаються парадоксальні ефекти: частішають типові абсанси, погіршується стан хворих з епілептичним статусом. При припиненні прийому ці ПЕ зникають [47].

Топірамат використовується з 1990 р. і рекомендований для лікування пацієнтів з вперше діагностованою епілепсією, монотерапії парціальних/змішаних нападів, як засіб додаткової або монотерапії резистентної парціальної епілепсії, для лікування дорослих та дітей з резистентними генералізованими тоніко-клонічними нападами та синдромом

Ленокса-Гасто [6]. За статистичними даними, ПЕП отримували понад 3 млн. хворих [2].

При лікуванні цим ПЕП відмічаються дозозалежні ПЕ: порушення когнітивних функцій, концентрації уваги, зміни поведінки [9, 22, 33, 38], тривога між нападами [27], зниження маси тіла (у 17%, переважно з надмірною масою), парестезії, нефролітіаз (частіше у чоловіків) [2, 9, 15]. У більшості хворих дані симптоми минають в процесі лікування і не потребують відміни препарату [59]. Запаморочення, тремор, сонливість, атаксія, погіршення зору, пам'яті відмічається, в основному, в комплексній терапії при добових дозах 600-1000 мг; при монотерапії кількість ПЕ значно менша [2].

Топірамат не впливає на активність мікосомальних ферментів печінки, що метаболізують лікарські засоби, тобто має мінімальний ризик виникнення лікарської взаємодії [9]. Однак топірамат пригнічує елімінацію фенітоїну, що супроводжується підвищенням концентрації останнього в крові, а також здатний знижувати концентрації дігоксину, що слід враховувати при лікуванні серцевої недостатності. Крім того, топірамат прискорює метаболізм пероральних контрацептивів [7].

Карбамазепін та фенітоїн знижують рівень топірамату у плазмі приблизно на 50%, тому при відміні цих двох препаратів і переході на монотерапію топіраматом можливе зростання його концентрації до токсичного рівня, що усувається шляхом зниження дозування [4].

Фелбамат був зареєстрований у США у 1993 р. Із застосуванням цього ПЕП пов'язаний високий ризик виникнення небезпечних для життя ПЕ [1, 50], тому він вважається препаратом 3-4 черги вибору і використовується при некурабельних формах

епілепсії [9]. При використанні фелбамату відмічались нечасті, але тяжкі ідіосинкратичні ураження крові (апластична анемія) та печінки (токсичний гепатит, в деяких випадках — з летальним кінцем) [2, 9]. При прийомі фелбамату можливість виникнення апластичної анемії становила: для хворих старше 17 років — 97%, у жінок — 67%, при супутній терапії — 79%, у комбінації з іншими ПЕП — 55%, при ускладненому алергологічному анамнезі — 52%, при імунних захворюваннях — 33%. Розвиток токсичного гепатиту був встановлений у 7 випадках з 18 [1, 49].

Також можливі такі ПЕ, як шкірні висипання, порушення з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, анорексія, диспепсія, абдомінальний біль), втрата маси тіла [47]. За частотою відміни через ПЕ фелбамат є лідером серед ПЕП [61]. Крім того, фелбамат спричиняє такі ПЕ з боку ЦНС: головний біль, запаморочення, безсоння, нервозність; рідше зустрічаються тремор, диплопія та атаксія. При застосуванні ПЕП спостерігались також порушення з боку сечовидільної системи, зокрема, затримка сечі, дізурія, гематурія, нефроз, гостра ниркова недостатність [47].

Фелбамат знижує рівень оральних контрацептивів, що може призвести до небажаної вагітності [7].

Таким чином, вибір ПЕП для конкретного хворого залежить не тільки від його ефективності, а й від можливих небажаних наслідків лікування. Оскільки нові ПЕП характеризуються менш вираженими ПЕ з боку ЦНС, простішою фармакокінетикою, а половина з них не впливає на активність печінкових ферментів, то від застосування ПЕП третього покоління можна очікувати не лише ефективного контролю нападів, але й значного покращання якості життя хворих на епілепсію [9].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Власов П.Н. Клиническая характеристика и перспективы использования новых противоэпилептических препаратов у взрослых // Фарматека. — 2002. — №1. — С. 25-33.
2. Власов П.Н. Опыт клинического применения ламотриджина, топирамата и леветирacetама у взрослых за рубежом и в России // Фарматека.-2004.- №19/20.- С. 52-56.
3. Гехт А.Б. Современная стратегия лечения эпилепсии // Фарматека.- 2002.- №1.- С. 15-24.
4. Зенков Л.Р. Топиракс в лечении эпилепсии // Неврол. журн.- 2003.- Т. 8, №6.- С. 43-47.
5. Зенков Л.Р. Алгоритмы выбора препаратов в лечении фокальной эпилепсии // Рус. мед. журн. — 2004. — Т. 12, № 5. — С. 270-275.
6. Карлов В.А. Эпилепсия. — М.: Медицина, 1990. — 336 с.
7. Лечение при эпилепсии. Рефераты систематических обзоров кокреновского сотрудничества / Пер. и ред. Юрьев К.Л. // Укр. мед. часопис.- 2004. — № 7/8. — С. 28-34.
8. Пылаева О.А., Воронкова К.В. Петрухин А.С. Побочные эффекты и осложнения антиэпилептической терапии // Фарматека. — 2004. — №9/10. — С. 34-41.
9. Ушкалова Е.А. Влияние антиконвульсантов на качество жизни больных эпилепсией // Фарматека.- 2003.- №16. — С. 29-40.
10. Юрьев К.Л. Медикаментозное лечение эпилепсии у взрослых пациентов: обзор доказательных клинических рекомендаций // Укр. мед. часопис.- 2004.- № 7/8. — С. 5-27.
11. Aldenkamp A.P., De Krom M., Reijls R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues // Epilepsia.- 2003.- V. 44 (suppl. 4).- P. 21-29.
12. Appleton R.E., Peters A.C.B., Mumford J.P., Shaw D.E. Randomised, placebo-controlled study of Vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms // Epilepsia.- 1999.- V.40.- P. 1627-1633.
13. Baulac M., Arzimanoglou A., Semah F., Cavalcanti D. Therapeutic options provided by new antiepileptic drugs // Rev. Neurol. — 1997. — V. 155. — P. 21-33.
14. Bazil C.W. Effects of antiepileptic drugs

- on sleep structure: are all drugs equal? // CNS Drugs. — 2003. — V. 17. — P. 719-728.
15. Ben-Menachem E., Axelsen M., Johanson E.H., Stagg A., Smith U. Prognostic criteria of loss mass weight in adult epileptic patients treated with Topamax // Obes. Res. — 2003. — V. 11. — P. 556-562.
  16. Berent S., Sackellares J.C., Giordani B. et al. Zonisamide (CI-912) and cognition: results from preliminary study // Epilepsia. — 1987. — V. 28. — P. 61-67.
  17. Bourdet S.V., Gidal B.E., Alldredge B.K. Pharmacologic management of epilepsy in the elderly // J. Am. Pharm. Assoc. — 2001. — V. 41. — P. 421-436.
  18. Brodie M.J., Richens A., Yuen A.W.C. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy // Lancet. — 1995. — V. 345. — P. 149-155.
  19. Brodie M.J., Yuen A.W. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate // Epilepsy Res. — 1997. — V. 26. — P. 423-432.
  20. Chadwick D.W. Better comparisons of antiepileptic drugs: what measures of efficacy? // Pharm. World Sci. — 1997. — V. 19. — P. 214-216.
  21. Cramer J.A., Arrigo C., van Hamme G., Gauer L.J., Cereghino J.J. For the N132 Study Group. Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life // Epilepsia. — 2000. — V. 41. — P. 868-874.
  22. Dichter M.A., Brodie M.J. New antiepileptic drugs // New Engl. J. Med. — 1996. — V. 334. — P. 1583-1590.
  23. Dooley M., Plosker G.L. Levetiracetam: a review of its adjunctive use in the management of partial onset seizures // Drugs. — 2000. — V. 60, № 4. — P. 871-893.
  24. Foldvary-Schaefer N. Sleep complaints and epilepsy: the role of seizures, antiepileptic drugs and sleep disorders // Clin. Neurophysiol. — 2002. — V. 19. — P. 514-521.
  25. Foletti G.B., Delisle M.C., Bachmann C. Reduction of plasma alanine aminotransferase during vigabatrin treatment // Epilepsia. — 1995. — V. 35. — P. 804-809.
  26. French J. The long-term therapeutic management of epilepsy // Ann. Intern. Med. — 1994. — V. 120. — P. 411-422.
  27. Genton P., van Vleymen B. Piracetam and levetiracetam: close structural similarities but different pharmacological and clinical profiles // Epileptic Disord. — 2000. — V. 2. — P. 99-105.
  28. Harden C. Safety profile of levetiracetam // Epilepsia. — 2001. — V. 42 (Suppl. 4). — P. 36-39.
  29. Holmes L.B., Harvey E.A., Coull B.A. et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs // New Engl. J. Med. — 2001. — V. 344. — P. 1132-1138.
  30. Kellet M.W., Smith D.F., Stockton P.A., Chadwick D.W. Topiramate in clinical practice: first year's postlicensing experience in a specialist epilepsy clinic // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1999. — V. 66. — P. 759-763.
  31. Krakow K., Walker M., Otoul C. et al. Long-term continuation of levetiracetam in patients with refractory epilepsy // Neurology. — 2001. — V. 56. — P. 1772-1774.
  32. Krauss G.L., Johnson M.A., Miller N.R. Vigabatrin-associated retinal cone system dysfunction: electroretinogram and ophthalmologic findings // Neurology. — 1998. — V. 50. — P. 614-618.
  33. Kwan P., Brodie M.J. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs // Lancet. — 2001. — V. 357. — P. 216-222.
  34. Lauria-Horner B.A., Pohl R.B. Pregabalin: a new anxiolytic // Expert Opin. Investig. Drugs. — 2003. — V. 12, № 4. — P. 663-672.
  35. Leppik I.E. Zonisamide // Epilepsia. — 1999. — V. 40 (suppl. 5). — P. S23-S29.
  36. Marson A.G., Kadir Z.A., Chadwick D.W. New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability // BMJ. — 1996. — V. 313. — P. 1169-1174.
  37. Marson A.G., Kadir Z.A., Hutton J.L., Chadwick D.W. Gabapentin for drug-resistant partial epilepsy // Cochrane Database Syst. Rev. — 2000. — Issue 2: www.update-software.com/abstracts/AB001415.htm.
  38. Martin R., Kuzniecky R., Ho S. et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults // Neurology. — 1999. — V. 52. — P. 321-327.
  39. Matsuo F. Lamotrigine // Epilepsia. — 1999. — V. 40 (suppl. 5). — P. S30-36.
  40. Mealy N.E., Bayes M. Pregabalin // In: Monograph updates of drugs for psychiatric disorders and substance abuse // Drugs Fut. — 2003. — V. 28, № 11. — P. 1139-1141.
  41. Miller R., Frame B., Corrigan B. et al. Exposure-response analysis of pregabalin add-on treatment of patients with refractory partial seizures // Clin. Pharmacol. Ther. — 2003. — V. 73. — P. 491-505.
  42. Morrell M.J. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy // Epilepsia. — 2003. — V. 44 (suppl. 4). — P. 11-20.
  43. Morris G.L. Gabapentin // Epilepsia. — 1999. — V. 40 (suppl. 5). — P. S63-70.
  44. Mumford J.P., Cannon D.J. Vigabatrin // Epilepsia. — 1994. — V. 35 (suppl. 5). — P. S25-28.
  45. Neyens L.G., Alpherts W.C., Aldenkamp A.P. Cognitive effects of a new pyrrolidine derivative (levetiracetam) in patients with epilepsy // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 1995. — V. 19. — P. 411-419.
  46. Ohman I., Vitols S., Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation // Epilepsia. — 2000. — V. 41. — P. 709-713.
  47. Onat F., Zkara ?. Adverse effects of new antiepileptic drugs // Drugs of Today. — 2004. — V. 40, № 4. — P. 325-342.
  48. Patsalos P.N. New antiepileptic drugs // Ann Clin Biochem. — 1999. — V. 36. — P. 10-19.
  49. Pellock J.M. Felbamate // Epilepsia. — 1999. — V. 40 (suppl. 5). — P. S57-62.
  50. Perucca E., Beghi E., Dulac O. et al. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy // Epilepsy Res. — 2000. — V. 41. — P. 107-139.
  51. Reddy D.S. Newer GABAergic agents for pharmacotherapy of infantile spasms // Drugs of Today. — 2002. — V. 38, № 10. — P. 657-675.
  52. Reunanen O.M., Dam M., Yuen A.W.C. A randomized open multicenter comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patient with newly diagnosed or recurrent epilepsy // Epilepsy Res. — 1996. — V. 23. — P. 149-155.
  53. Sabers A., Gram L. Newer anticonvulsants: comparative review of drug interactions and adverse effects // Drugs. — 2000. — V. 60. — P. 23-33.
  54. Sackellares Ch.J., Kwong J.W., Vuong A. et al. Lamotrigine monotherapy improves health-related quality of life in epilepsy: a double-blind comparison with valproate // Epilepsy Behav. — 2002. — V. 3. — P. 376-382.
  55. Schmidt D., Kramer G. The new anticonvulsant drugs. Implications for avoidance of adverse effects // Drug Saf. — 1994. — V. 11. — P. 422-431.
  56. Scicutella A., Ettinger A.B. Treatment of anxiety in epilepsy // Epilepsy & Behavior. — 2002. — V. 3. — P. 10-12.
  57. Seino M., Naruto S., Ito T., Miyazaki H. Zonisamide // Antiepileptic drugs / Ed. by Levy R.H., Mattson R.H., Meldrum B.S.: 4-th ed. — New York: Raven Press, 1995. — P.1011-1024.
  58. Tecoma E.S. Oxcarbazepine // Epilepsia. — 1999. — V. 40 (suppl. 5). — P. S37-46.
  59. Thompson P.J., Baxendale S.A., Duncan J.S., Sander J.W. Effects of topiramate on cognitive function // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2000. — V. 69. — P. 636-641.
  60. Vajda F., Lander C., O'Brien T. et al. Australian pregnancy registry of women taking antiepileptic drugs // Epilepsia. — 2004. — V. 45. — P. 1466.
  61. Wallace S.J. A comparative review of the adverse effects of anticonvulsants in children with epilepsy // Drug Saf. — 1996. — V. 15, № 6. — P. 378-393.
  62. Welty T.E., Gidal B.E., Ficker D.M., Privitera M.D. Levetiracetam: a different approach to the pharmacotherapy of epilepsy // Ann. Pharmacother. — 2002. — V. 36. — P. 296 — 304.
  63. Wong I.C., Lhatoo S.D. Adverse reactions to new anticonvulsant drugs // Drug Saf. — 2000. — V. 23. — P. 35-56.

**О.И.Емельянова, М.А.Филоненко, Л.А.Громов**  
**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВО-**  
**ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НОВОГО**  
**ПОКОЛЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ**

В статье приведены основные побочные эффекты новых противоэпилептических средств, влияющие на качество контроля эпилепсии и, в связи с этим, на качество жизни больных эпилепсией. Новые противоэпилептические препараты в целом характеризуются лучшей переносимостью и менее выраженными побочными эффектами, чем препараты первого и второго поколений. Многие из них имеют простую фармакокинетику и минимальный риск взаимодействия с другими лекарственными средствами.

**O.I.Emelyanova, M.A.Filonenko, L.O.Gromov**  
**SIDE EFFECTS OF NEW ANTIEPILEPTIC DRUGS IN**  
**ADULTS PATIENTS**

Main side effects of new antiepileptic drugs which interfere with epilepsy control quality and therefore with quality of epileptic patients' life are presented. New antiepileptic drugs offer some advantages in terms of tolerability, and less side effects than drugs of the first and second generations. Many of them have simply pharmacokinetics and a minimal risk of drug interactions.