

УДК 616.853:615.213:338.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.5.2025.1197>Горанський Ю.І.¹ , Герцев В.М.¹ , Сергеева М.Ю.² ¹Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна²Одеський обласний медичний центр психічного здоров'я, м. Одеса, Україна

Баланс ефективності, побічних ефектів, впливу на якість життя та фармакоекономічних параметрів протипадкових препаратів різних поколінь

For citation: International Neurological Journal (Ukraine).2025;21(5):333-346. doi: 10.22141/2224-0713.21.5.2025.1197

Резюме. У цій статті зроблено огляд ефективності, побічних ефектів, впливу на якість життя, фармакоекономічних параметрів протипадкових препаратів різних поколінь. Порівнюються препарати першого, другого та третього поколінь, аналізуються їхні переваги й недоліки за вартістю, побічними ефектами й ефективністю. Особливу увагу приділено стратегіям зменшення побічних ефектів, включно з фармакогенетичним тестуванням, оптимізацією дозування і терапевтичним моніторингом. Обговорюється комбінована терапія леветирацетамом і лакосамідом для рефрактерної епілепсії.

Ключові слова: протипадкові препарати; ефективність; побічні ефекти; якість життя; фармако-економічні параметри; покоління препаратів; огляд

Вступ

Протипадкові препарати (ПНП) класифікуються за поколіннями:

- перше покоління: фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін, вальпроєва кислота [1];
- друге покоління (з 1990-х років): ламотриджин, леветирацетам, топірамат, окскарбазепін, габапентин, фелбамат, тіагабін, зонісамід [2];
- третє покоління: лакосамід, бриварацетам, перампанел, еслікарбазепін, руфінамід [3].

Нижче ми тезисно розглянемо основні характеристики протипадкових препаратів, що найчастіше використовуються в клінічній практиці, звертаючи увагу на найважливіші, на наш погляд, практичні аспекти їх клінічного використання, зокрема на ефективність, побічні ефекти, фармакоекономічні аспекти.

ПНП першого покоління

Фенітоїн

Фенітоїн — це похідне гідантоїну, протисудомний препарат першого покоління, який ефективний у лікуванні генералізованих тоніко-клонічних судом, складних фокальних судом та епілептичного статусу без значного порушення неврологічних функцій [4].

Фенітоїн діє шляхом блокування потенціалзалежних мембранних натрієвих каналів, відповідальних за збільшення потенціалу дії. Ця дія перешкоджає позитивному зворотному зв'язку, який підтримує височастотну повторювану імпульсацію, запобігаючи поширенню вогнища судом [5]. Фенітоїн доступний у пероральній і парентеральній формах. Внутрішньом'язове введення не рекомендується через його нестабільне всмоктування та місцеву реакцію. Препарат повільно вводять



© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Юрій Горанський, доктор медичних наук, доцент кафедри неврології та нейрохірургії, Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, м. Одеса, 65082, Україна; e-mail: goranskiy@live.com; тел.: +380 (50) 316-58-39

For correspondence: Yuri Goransky, MD, DSc, PhD, Associate Professor at the Department of Neurology and Neurosurgery, Odesa National Medical University, Valikhovskiy lane, 2, Odesa, 65082, Ukraine; e-mail: goranskiy@live.com; phone: +380 (50) 316-58-39

Full list of authors information is available at the end of the article.

внутрішньовенно через внутрішньовенний катетер, не перевищуючи швидкість 50 мг/хв. Його потрібно розводити розчином натрію хлориду. При розведенні розчином декстрази утворюються кристали. Через погану розчинність парентеральний фенітоїн доступний у розчині пропіленгліколю і спирту, які є причиною деяких побічних ефектів його внутрішньовенного введення. Фосфенітоїн був розроблений як водорозчинний варіант фенітоїну, позбавлений цих сполук, який доступний лише у формі для ін'єкцій і може вводитися внутрішньовенно або внутрішньом'язово [6].

Печінкова ферментна система P450 метаболізує фенітоїн (переважно CYP2C9 і CYP2C19) до неактивних метаболітів і є індуктором CYP3A4, що пояснює багато його лікарських взаємодій. Оскільки метаболізм фенітоїну здійснюється переважно ферментною системою цитохрому P450, препарати, які змінюють функцію ферментів шляхом індукції або пригнічення фенітоїну, потребують моніторингу і можливої корекції дози залежно від отриманих рівнів фенітоїну під час спостереження. Ліки, що пригнічують ферменти, підвищують концентрацію фенітоїну в плазмі крові. Це аміодарон, циметидин, ко-тримоксазол, дисульфірам, флуконазол, метронідазол, хлорамфенікол, вальпроат натрію, 5-фторурацил і сульфаніламід. До препаратів, що індують ферментну систему для зниження концентрації фенітоїну в плазмі, належать алкоголь, барбітурати, карбамазепін, теofilін, рифампіцин та інші препарати [6].

Гіперчутливість до фенітоїну або інших гідантоїнів є протипоказанням для застосування фенітоїну. Вагітність є ще одним абсолютним протипоказанням для застосування фенітоїну. Hanson та співавт. повідомили про поширеність фетального гідантоїнового синдрому в 11 % вагітних жінок, які отримували лікування епілепсії фенітоїном, при цьому ще в 30 % дітей, які зазнали впливу фенітоїну внутрішньоутробно, спостерігалися деякі ознаки синдрому, такі як епікантні складки, гіпертелоризм, широке плоске перенісся, загнутий кінчик носа, широкі виступаючі губи, а також дистальна гіпоплазія пальців, затримка внутрішньоутробного розвитку і зниження розумової здатності [7].

Фармакоекономічні аспекти: низька вартість генериків, але додаткові витрати на лікування побічних ефектів [8].

Побічні ефекти. Неврологічні порушення проявляються та значно збільшуються при дозуванні понад 20 мг/л [5].

Стратегії зменшення: моніторинг рівня препарату, фармакогенетичне тестування (HLA-B*1502 і CYP2C9*3) [9].

Карбамазепін

Карбамазепін за своєю структурою близький до трициклічних антидепресантів (має структурну подібність з іміпраміном). Карбамазепін метаболізується в печінці, переважно епоксидним шляхом, з утворенням декількох метаболітів.

У дітей через більш швидку елімінацію карбамазепіну може знадобитися застосування більш високих доз

препарату з розрахунку на 1 кг маси тіла порівняно з дорослими. Немає даних, які свідчили б про те, що фармакокінетика карбамазепіну змінюється в пацієнтів літнього віку (порівняно з особами молодого віку). За даними мультицентрового подвійного сліпого дослідження (Smith D.V. et al., 1987), при порівнянні ефективності лікування фенітоїном, примідоном, фенобарбіталом і карбамазепіном було виявлено значно більшу клінічну ефективність карбамазепіну щодо досягнення контролю над фокальними нападами: 65 % — у хворих, які приймали карбамазепін, 34 % — у пацієнтів, які приймали фенітоїн, 33 % — у хворих, які приймали фенобарбітал, і 26 % — у пацієнтів, які приймали примідон [10, 11]. У відкритому рандомізованому клінічному дослідженні (Steinhoff B.J. et al., 2005) порівнювали ефективність ламотриджину й карбамазепіну в осіб віком 12 років і старших з уперше діагностованими фокальними епілептичними нападами [12]. Рівень відсутності нападів у пацієнтів, які приймали ламотриджин, дорівнював такому в пацієнтів, які приймали карбамазепін.

У дослідженні, у якому порівнювали ефект карбамазепіну й фенобарбітону в дітей і дорослих з фокальними судомами або генералізованими тоніко-клонічними судомами, опублікованому у 2015 році, були отримані дані про більшу ефективність фенобарбітону відносно фокальних нападів, а карбамазепін був ефективним щодо генералізованих судом [13]. K. Thompson і співавт. у 2015 році вивчили результати застосування фармакологічних препаратів для запобігання посттравматичній епілепсії, зокрема вивчалася ефективність застосування карбамазепіну [14]. Цей огляд включав 10 рандомізованих контрольованих досліджень з 2326 учасниками. Було виявлено, що лікування протинападними препаратами (фенітоїн або карбамазепін) знижує ризик розвитку судом у гострому періоді порівняно з плацебо або стандартним лікуванням.

Встановлено, що карбамазепін неефективний при лікуванні абсансів (petit mal) або міоклонічних та акінетичних нападів [12, 15].

Карбамазепін залишається препаратом першого вибору при фокальних і вторинно-генералізованих нападах. Його використання потребує обов'язкового обліку можливих побічних дій тривалої терапії.

Фармакоекономічні аспекти: витрати на госпіталізацію через синдром Стівенса — Джонсона (ССД) і гепатотоксичність [16].

Побічні ефекти: синдром Стівенса — Джонсона (ССД, асоційований з HLA-B*1502) [16].

Стратегії зменшення: генетичний скринінг HLA-B*1502 [16].

Вальпроєва кислота

Завдяки високій ефективності при всіх типах нападів вальпроєва кислота та її солі (вальпроати) у більшості країн залишаються одними з найбільш застосовуваних у лікуванні епілепсії лікарськими засобами. Вальпроати не активують ензими печінки, проте пригнічують синтез ензимів монооксигенази групи цитохрому P450, що може призводити до збільшення концентрацій у плаз-

мі інших ПНП, що призначаються одночасно, і це слід враховувати при необхідності проведення політерапії. Вальпроат натрію продемонстрував ефективність в усуненні всіх трьох типів експериментально викликаних нападів, що дозволило позиціонувати препарат як антиконвульсант широкого спектра дії, ефективний практично при всіх видах судомних нападів: генералізованих тоніко-клонічних, абсансах і міоклонічних судомах, а також у процесі клінічних досліджень. У дослідженнях показано, що частота тоніко-клонічних нападів на фоні терапії вальпроатами знижується на 75–100 % у більше ніж половини хворих (Davis R. et al., 1994) [17]. Продемонстровано також, що вальпроати високо-ефективні в лікуванні складних парціальних нападів і дещо менш ефективні при простих нападах. Вальпроат натрію ефективний у терапії юнацької міоклонічної епілепсії; повного контролю над нападами при цьому вдається досягти не менше ніж у 70 % хворих (Covanis A. і співавт., 1982) [18]. При деяких формах епілепсії (дитяча доброякісна роландична, дитяча доброякісна потилично-часткова, абсансна, юнацька міоклонічна, фотогенна первинно-генералізована, епілепсія з міоклоніко-астатичними нападами, з міоклонічними абсансами, у повільнохвильовому сні, епілептична афазія Ландау — Клеффнера) вальпроати є препаратами єдиного або переважного вибору. Карбамазепін, фенітоїн і фенобарбітал при перерахованих вище формах захворювання протипоказані, оскільки можуть посилювати напади або когнітивні й психічні порушення. Вальпроати є основними ліками в комбінації з адренкортикотропним гормоном при лікуванні всіх дитячих форм тяжких епілептичних енцефалопатій, особливо синдромів Уеста і Леннокса — Гасто. Одним з найтяжчих ускладнень перебігу епілепсії є епілептичний статус, при лікуванні якого лікарі нерідко стикаються з проблемою рефрактерності до терапії. Форма вальпроату натрію для внутрішньовенного введення може бути використана для швидкого й ефективного збільшення його концентрації в плазмі крові у хворих з епістатусом. На відміну від більшості сучасних лікарських засобів, що використовуються при епістатусі, вальпроат натрію не викликає значного пригнічення свідомості, кровообігу, дихання, тобто тих симптомів, які супроводжують порушення свідомості. У дослідженнях Uberall і співавт. внутрішньовенне введення вальпроату натрію сприяло перериванню перебігу клінічного й біоелектричного статусу в 78 % дітей, резистентних до проведеного до цього лікування (внутрішньовенно діазепам, фенобарбітал і фенітоїн). Частота відповіді на внутрішньовенне введення вальпроату натрію дітям і дорослим при бензодіазепінорезистентному судомному статусі в дослідженнях E. Trinka та співавт. становила 70,9 %. Частота відповіді була кращою в дітей, ніж у дорослих, і не відрізнялася між типами епістатусу. Ефект відзначений також при безсудомних видах епілептичного статусу (зі складними парціальними нападами, абсансами), а також при міоклонічних нападах. Найбільш ефективні дози вальпроату натрію для внутрішньовенного введення: 15–45 мг/кг у вигляді болюса (6 мг/кг/хв),

далі — інфузія 1–3 мг/кг/год. Приблизно в 75 % випадків епілептичні напади купірувалися протягом 20 хв після введення вальпроату натрію.

Загалом слід наголосити, що ефективність вальпроату натрію в усуненні як генералізованих, так і парціальних нападів вигідно відрізняє його від інших ПНП. Вальпроат натрію, безумовно, має особливий статус в клінічній епілептології. Є всі підстави вважати, що даний препарат, незважаючи на сучасні рекомендації щодо обмеження його прийому в репродуктивний період, ще довго розглядатиметься як засіб вибору для лікування пацієнтів з різними формами епілепсій, особливо з нападами складної семіотики, змішаного типу і малокурабельними епілептичними синдромами [19].

Фармакоеконімічні аспекти: високі витрати на моніторинг тератогенних ефектів [20].

Побічні ефекти: тератогенність [20].

Стратегії зменшення: уникнення використання у вагітних, прийом фолієвої кислоти [20].

Фенобарбітал

Фенобарбітал — це засіб, що належить до класу барбітуратів [21]. Фенобарбітал збільшує тривалість часу, протягом якого відкриті хлоридні канали, через що пригнічується центральна нервова система. Це відбувається шляхом впливу на субодиноці рецептора ГАМК-А. Коли фенобарбітал зв'язується із цими рецепторами, ворота іонів хлориду відкриваються і залишаються відкритими, забезпечуючи стабільний потік цих іонів у нейронні клітини [22]. Ця дія гіперполяризує клітинну мембрану, підвищуючи поріг потенціалу дії. Саме це збільшення потенціалу дії є причиною ефективності цього препарату в лікуванні судом.

Фенобарбітал має численні показання до застосування, включно з терапією судом [22]. Фенобарбітал рекомендується як засіб для лікування епілептичного статусу [23]. Так, у дослідженні, що було проведено в Китаї, порівнювали вальпроєву кислоту з фенобарбіталом для лікування епілептичного статусу. Результати показали, що внутрішньовенне введення фенобарбіталу мало кращі клінічні результати у досліджуваній популяції, ніж застосування вальпроєвої кислоти [24]. Хоча фенобарбітал був доведено ефективним при епілептичному статусі, його замінили іншими препаратами з менш шкідливими побічними ефектами [25].

Фармакоеконімічні аспекти: витрати на лікування когнітивних порушень [26].

Побічні ефекти: седация, когнітивні порушення [26].

Фенобарбітал протипоказаний пацієнтам з відомою чутливістю до барбітуратів. Барбітурати, включно з фенобарбіталом, протипоказані пацієнтам з латентною порфірією в анамнезі, порушенням функції печінки, а у великих дозах — пацієнтам з нефритичним синдромом. Фенобарбітал не слід призначати особам з історією залежності від седативно-снодійних препаратів. Фенобарбітал є потужним індуктором цитохрому P450, тому необхідна ретельна оцінка при одночасному застосуванні з іншими препаратами. Відомо, що фенобарбітал індукуює ферменти цитохрому P450 печінки, при-

скорюючи метаболізм естрогенів і прогестинів. Отже, жінка, яка приймає як протинападкові препарати, так і пероральні контрацептиви, може зіткнутися з неочікуваною вагітністю через зниження ефективності пероральних контрацептивів [27]. Пацієнти, які приймають варфарин, повинні ретельно контролювати міжнародне нормалізоване співвідношення через лікарську взаємодію. У пацієнтів з обструктивним захворюванням легень спостерігається підвищений ризик ускладнень [22]. Пригнічення дихальної системи, пов'язане з токсичністю барбітуратів, у поєднанні з уже наявними порушеннями дихальної системи може сприяти розвитку ускладнень. Дослідження також показали, що лікарська взаємодія комбінованого перорального теофіліну і фенобарбіталу негативно впливає на рівень теофіліну в крові порівняно з простими пероральними таблетками теофіліну. Фенобарбітал продемонстрував здатність знижувати рівень стероїдів і теофіліну через систему метаболізму печінки цитохрому P450 [28]. Тому пацієнти, які отримують комбіновану пероральну терапію для лікування захворювань легень, можуть мати проблеми із субтерапевтичним рівнем кортикостероїдів або теофіліну в крові. Слід зазначити, що утримання від алкоголю під час прийому барбітуратів є надзвичайно важливим через небезпеку тяжкого пригнічення дихання.

Моніторинг. Ефективна доза фенобарбіталу становить від 10 до 40 мкг/мл. Як тільки рівень у крові перевищує 40 мкг/мл, пацієнт потрапляє в летальний діапазон і має значний ризик смерті [22].

Токсичність. Токсичність барбітуратів помітна при пероральному прийомі 1 г, хоча це залежить від індивідуальних особливостей. Дози вище від 2 г можуть призвести до смерті, але смертельна доза зазвичай становить від 40 до 80 мкг/мл [22].

Стратегії зменшення: повільне титрування, низькі дози [26].

ПНП другого покоління

Ламотриджин

Ламотриджин вважається препаратом першої лінії для лікування первинних генералізованих тоніко-клонічних судом (включно з простими та складними фокальними судами й тоніко-клонічними судами з вогнищевим початком) і синдрому Леннокса — Гасто [29, 30].

Механізм дії ламотриджину до кінця не зрозумілий, дослідження показали, що ламотриджин вибірково зв'язується і пригнічує напругозалежні натрієві канали, стабілізуючи пресинаптичні нейрональні мембрани й пригнічуючи пресинаптичне вивільнення глутамату й аспартату. Дослідження не продемонстрували, що ламотриджин має значний вплив на інші нейромедіатори, такі як серотонін, норадреналін або дофамін [31]. Існує теорія, що ламотриджин може взаємодіяти з напругозалежними кальцієвими каналами, що сприяє його широкому спектру дії.

Дозування ламотриджину потребує корекції, якщо його застосовувати одночасно з карбамазепіном, фенітоїном, фенобарбіталом, примідоном, рифампіцином,

лопінавіром/ритонавіром, атазанавіром, ритонавіром і вальпроєвою кислотою. Якщо необхідно припинити прийом ламотриджину, це слід робити поступово протягом двох тижнів, якщо це можливо. Існує імовірність виникнення судом відміни при припиненні прийому ламотриджину, яка зменшується, якщо дозу препарату знижувати поступово.

Якщо препарат не застосовується одночасно з карбамазепіном, фенітоїном, фенобарбіталом, примідоном, рифампіцином, лопінавіром/ритонавіром, атазанавіром, ритонавіром і вальпроєвою кислотою, згідно з рекомендаціями, оновленими у 2023 р. [29], початкова доза становить 25 мг щодня, на третьому тижні дозу слід збільшити до 50 мг щодня. На п'ятому тижні дозу збільшуйте ще на 50 мг щотижня або через тиждень. Типова підтримуюча терапія коливається від 225 мг до 375 мг, розподілених на два прийоми.

Якщо препарат застосовується одночасно з вальпроєвою кислотою, інструкції щодо дозування такі: початкова доза становить 25 мг через день, на третьому тижні дозу слід збільшити до 25 мг щодня. На п'ятому тижні дозу збільшуйте ще на 25 мг до 50 мг щотижня або через тиждень. Типова підтримуюча терапія варіює від 100 до 200 мг на день, розподілених на один або два прийоми, якщо препарат приймають окремо з вальпроєвою кислотою, або від 100 до 400 мг на день, розподілених на один або два прийоми, якщо препарат приймають з іншими препаратами, що індукують глюкуронізацію.

При одночасному застосуванні з карбамазепіном, фенітоїном, фенобарбіталом, примідоном, рифампіцином, лопінавіром/ритонавіром, атазанавіром або ритонавіром інструкції щодо дозування такі: початкова доза становить 50 мг на день. На третьому тижні дозу слід збільшити до 100 мг на день, розподілених на 2 прийоми. На п'ятому тижні збільшуйте ще на 100 мг щотижня або через тиждень. Типова підтримуюча терапія коливається від 300 до 500 мг, що розподілені на два прийоми.

Оцінка статі, віку і використання контрацептивів є важливою при розгляді питання про початок прийому ламотриджину. Хоча деякі дослідження на людях не показали підвищеного ризику вроджених вад розвитку під час терапії ламотриджином під час вагітності, дослідження на тваринах продемонстрували наявність підвищеного ризику. Препарат є фактором ризику вагітності категорії C [32]. Ламотриджин присутній у грудному молоці та виявляється в крові немовлят, яких годують грудьми. Симптоми дії ламотриджину на немовлят включають погане харчування, сонливість, висип та апное. Ці симптоми можуть покращитися після припинення прийому ламотриджину. Якщо переваги лікування епілепсії під час лактації/грудного вигодовування переважають ризики, клініцисти повинні розглянути можливість моніторингу рівня ламотриджину в немовлят [29].

Слід урахувати вплив інших препаратів на глюкуронізацію, оскільки кон'югація з глюкуроноювою кислотою метаболізує ламотриджин. До препаратів, що індукують глюкуронізацію ламотриджину, належать карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, рифампіцин,

лопінавір/ритонавір, атазанавір/ритонавір і примідон. Вальпроєва кислота пригнічує глюкуронізацію ламотриджину. Супутнє застосування з препаратами, що пригнічують центральну нервову систему, може посилити її пригнічення.

Для оптимізації терапії рекомендується поступовий перехід на монотерапію ламотриджином на етапі планування вагітності, прийом фолієвої кислоти в період від 3 місяців до зачаття до кінця першого триместру вагітності, регулярний клінічний огляд і моніторинг вмісту препарату в плазмі крові, коригування доз ламотриджину в кожному триместрі вагітності та зниження дози після пологів, рішення про грудне вигодовування новонародженого з оцінкою співвідношення потенційної користі і можливого ризику розвитку побічних ефектів [33].

Побічні ефекти: шкірні реакції (від 3,5 %, якщо раніше не було шкірних реакцій на інші протинападкові препарати, до 14,4 %, якщо виникали шкірні реакції на інші протинападкові препарати) [34].

Стратегії зменшення: повільне титрування (унікати стартової дози 100 мг на добу) [34].

Топірамат

Топірамат схвалено для монотерапії епілепсії в осіб віком від 2 років з первинно-генералізованими тоніко-клонічними або фокальними нападами [35]. Крім того, він дозволений для додаткової терапії в дорослих і дітей віком від 2 до 16 років з первинно-генералізованими тоніко-клонічними нападами, фокальними нападами, а також для осіб віком від 2 років з нападами, пов'язаними із синдромом Леннокса — Гасто [36, 37].

Топірамат блокує потенціалзалежні натрієві канали, що, імовірно, призводить до стійкого контролю деполаризації під час судом [38]. Топірамат зменшує деполаризацію мембран через АМРА/каїнатні рецептори та посилює активність рецепторів GABA-A, посилюючи інгібіторні ефекти [39]. Крім того, топірамат діє як слабкий інгібітор карбоангідрази; ацидоз у мозку частково захищає від судом, знижуючи активність NMDA-рецепторів. Загалом вплив топірамату на ці канали є основним поясненням його протиепілептичної дії.

Дозування для дорослих для монотерапії фокальних судом і первинно-генералізованих тоніко-клонічних судом. Доза топірамату для дорослих і дітей віком від 10 років становить 400 мг/добу у 2 прийоми. Для зменшення частоти побічних ефектів перевага надається повільному титруванню від 25 до 50 мг/добу з щотижневим кроком [40]. Рекомендована загальна добова доза топірамату для додаткового лікування для дорослих з фокальними судомами становить від 200 до 400 мг/добу у 2 прийоми для первинно-генералізованих тоніко-клонічних судом. Лікування слід розпочинати з нижчої дози (від 25 до 50 мг/добу) з подальшим титруванням дози на 25–50 мг/добу щотижня [41].

Концентрація топірамату в плазмі може бути підвищена в пацієнтів з порушенням функції печінки. Однак це підвищення не є значним, і корекція дози зазвичай не рекомендується [35].

При помірному й тяжкому порушенні функції нирок і в термінальній стадії ниркової недостатності рекомендується половина стандартної дози. Оскільки топірамат виводиться шляхом діалізу, під час гемодіалізу може знадобитися додаткова доза [42].

Застереження щодо вагітності. Доза топірамату менше за 200 мг на день не впливає на фармакокінетичні рівні пероральних контрацептивів, що містять 35 мкг етинілестрадіолу. Доза топірамату, що використовується для профілактики мігрені (від 25 до 50 мг), не повинна знижувати ефективність контрацепції [43]. Згідно з клінічними даними реєстру вагітності NAAED, може існувати підвищений ризик розвитку розщелини ротової порожнини (1,4 %). Вплив монотерапії топіраматом у першому триместрі вагітності пов'язаний зі збільшенням частоти розщелини губи з розщелиною піднебіння або без неї, а також з невеликим розміром тіла щодо гестаційного віку. Дослідження вказує на підвищений ризик розладів аутистичного спектра та інтелектуальної недостатності через пренатальний вплив топірамату [44]. Топірамат слід розглядати під час вагітності лише після комплексної оцінки ризику й користі [45].

Аспекти годування груддю. Дози топірамату для матері до 200 мг на день призводять до низької концентрації в сироватці крові немовляти. У дітей, яких годують груддю, повідомлялося про седативний ефект та діарею, але більшість немовлят добре переносять препарат у молодці. Слід спостерігати за немовлям щодо діареї, сонливості, дратівливості, збільшення ваги й етапів розвитку. Обережність потрібна при виключно грудному вигодовуванні дітей та одночасному застосуванні протинападкових або психотропних препаратів [46].

Пацієнти старшого віку: пацієнтам з кліренсом креатиніну < 70 мл/хв/1,73 м² може знадобитися корекція дози топірамату.

Побічні ефекти: когнітивні порушення, ниркові камені [47, 48].

Стратегії зменшення: адекватна гідратація [47].

Леветирацетам

Найбільш оптимальним варіантом при необхідності лікування пацієнтів з епілепсією з коморбідними когнітивними порушеннями є монотерапія протинападковим препаратом з доведеним ноотропним ефектом — леветирацетамом [49]. У кокранівському метааналізі 11 рандомізованих контрольованих досліджень 2012 р. (усього 1861 пацієнт) у пацієнтів з резистентною фокальною епілепсією додаткове застосування леветирацетаму (1,000–4,000 мг/день для дорослих, 60 мг/кг/день) протягом 24 тижнів значно знижувало частоту фокальних нападів і позитивно впливало на пізнавальні здібності та деякі аспекти якості життя дорослих, проте в дітей не було виявлено впливу прийому леветирацетаму на когнітивні функції [50]. Монотерапія є кращою внаслідок кращого комплаєнсу терапії, у тому числі завдяки відсутності сумарної побічних ефектів. Завдяки високому профілю безпеки леветирацетам може бути рекомендований до застосування в літніх пацієнтів з епілепсією, у тому числі для лікування в них епілептичного статусу.

Також леветирацетам може успішно використовуватися при поєднанні хвороби Альцгеймера з епілепсією. Актуальним і перспективним напрямом подальших досліджень є вивчення можливостей застосування леветирацетаму при травматичних ураженнях нервової системи [51].

Фармакоекономіка: зниження витрат через мінімальні взаємодії (Lyseng-Williamson K.A. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs*. 2011;71(4):489-514).

Побічні ефекти: психіатричні й поведінкові розлади (до 20 %) [52].

Стратегії зменшення: психіатричний моніторинг [53].

Оскарбазепін

Оскарбазепін зв'язується з натрієвими каналами й пригнічує високочастотну повторювану нейрональну активацію, а також пригнічує вивільнення глутамату [54]. Він метаболізується печінкою та виводиться нирками. Оскарбазепін швидко перетворюється на лікарбазепін, його активний метаболіт. Лікарбазепін відповідає за протисудомну активність оскарбазепіну. Період напіввиведення оскарбазепіну становить від 1 до 3,7 год, тоді як період напіввиведення лікарбазепіну становить від 8 до 10 год. Оскарбазепін є слабким індуктором CYP3A4, який відіграє роль у метаболізмі естрогенів. Отже, оскарбазепін може знижувати ефективність пероральних контрацептивів при застосуванні у високих дозах. Оскарбазепін також є слабким інгібітором CYP2C19 і може спричинити підвищення концентрації фенітоїну при застосуванні в дуже високих дозах. Сам оскарбазепін не залежить від інгібіторів CYP3A4, як це відбувається з карбамазепіном [54]. Вага тіла пацієнта й індуктори метаболізму ліків можуть впливати на фармакокінетику оскарбазепіну [55]. Педіатричні пацієнти мають вищий кліренс, ніж дорослі, і їм може знадобитися вища доза на кілограм ваги. Індуктори метаболізму ліків збільшують кліренс оскарбазепіну, і, отже, можуть знадобитися вищі дози для підтримки терапевтичної концентрації оскарбазепіну.

У багатьох рекомендаціях щодо лікування оскарбазепін зазначений як препарат першої або другої лінії для лікування вогнищевої епілепсії та первинно-генералізованих тоніко-клонічних нападів [56]. Оскарбазепін є препаратом першої лінії для лікування вогнищевої епілепсії в кількох країнах, включно із США [54]. R. Bresnahan із співавт. провели метааналіз ефективності й безпеки оскарбазепіну як додаткового препарату для лікування лікарсько-резистентної епілепсії [54, 57]. Дослідники дійшли висновку, що оскарбазепін може бути ефективним у зниженні частоти нападів при лікарсько-резистентній епілепсії при використанні його як додаткового препарату. Рекомендується уникати різкого припинення прийому оскарбазепіну [54]. Також треба бути обережними при прийомі в дітей, літніх людей, вагітних і пацієнтів з нирковою недостатністю, у яких була реакція гіперчутливості до карбамазепіну [58]. Він також протипоказаний пацієнтам з алелем HLA-B*1502, які раніше не отримували лікування [59].

Важливо контролювати концентрацію натрію в сироватці крові. При застосуванні оскарбазепіну є серйозний ризик виникнення гіпонатріємії [60]. Ризик гіпонатріємії є найвищим протягом перших трьох місяців застосування препарату, і у 2–3 % пацієнтів може спостерігатися гіпонатріємія. Гіпонатріємія виникає, коли концентрація натрію стає нижчою за 125 ммоль/л. Важливо контролювати застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну з оскарбазепіном, оскільки ці препарати можуть спричинити зниження концентрації натрію через синдром неадекватного вироблення антидіуретичного гормону [54].

Схвалено для застосування дітям віком від чотирьох років як монотерапія або додаткова терапія при фокальних судомках. Початкова доза має становити від 8 до 10 мг/кг на день і розподілятися на два прийоми.

Оскарбазепін і лікарбазепін (МГП) можуть проникати через плаценту, і дослідження виявили ці препарати в новонароджених. Дані обмеженої кількості реєстрів вагітності свідчать про можливість виникнення вроджених вад розвитку, наприклад краніофасціальних і серцевих.

Концентрація оскарбазепіну в грудному молоці низька, і очікується, що в немовлят, старших за два місяці, не буде жодних побічних ефектів [61]. Обережно застосовується в немовлят віком до двох місяців під час грудного вигодовування [54].

У пацієнтів з нирковими ускладненнями лікарю може знадобитися розпочати лікування з нижчої початкової дози й повільніше титрувати дозу, оскільки оскарбазепін виводиться нирками. У пацієнтів із кліренсом креатиніну від 10 до 50 дозу слід зменшити на 25 %. Якщо кліренс креатиніну нижче за 10, дозу слід зменшити на 50 % [62].

Габапентин

Габапентин — це протисудомний препарат, який був відкритий у 1970-х роках [63]. Габапентин спочатку використовувався як міорелаксант і спазмолітик. Однак пізніше було виявлено, що габапентин має протисудомну дію та може використовуватися для додаткової терапії [64].

Хоча точний механізм дії на рецептори ГАМК не з'ясований, відомо, що габапентин вільно проходить гематоенцефалічний бар'єр і діє на нейромедіатори. Габапентин має циклогексильну групу в структурі нейромедіатора ГАМК. Хоча він має структуру, подібну до ГАМК, він не зв'язується з рецепторами ГАМК і не впливає на синтез чи поглинання ГАМК. Габапентин діє, демонструючи високу спорідненість до сайтів зв'язування по всьому мозку, що відповідає наявності потенціалзалежних кальцієвих каналів, особливо α -2- δ -1, який, здається, пригнічує вивільнення збуджуючих нейромедіаторів у пресинаптичній ділянці, що беруть участь в епілептогенезі [63]. Немає доказів прямої дії на рецептори серотоніну, дофаміну, бензодіазепіну або гістаміну; дослідження показали, що габапентин підвищує загальний рівень серотоніну в крові в здорових осіб [65].

Габапентин при фокальних судомах. Згідно з рекомендаціями Американського товариства з епілепсії, клініцисти можуть розглядати габапентин як потенційний варіант для пацієнтів віком 60 років і старших з уперше виявленою фокальною епілепсією, оскільки він може мати подібну ефективність і краще переноситися порівняно з карбамазепіном [66].

Рекомендована доза габапентину при лікуванні парціальних судом коливається від 300 до 1200 мг перорально 3 рази на день з максимальною добовою дозою 3600 мг.

Зауваження щодо вагітності. Когортне дослідження з використанням набору даних Medicaid США вивчало вплив габапентину під час вагітності із січня 2000 року по грудень 2013 року [63]. Хоча значущого зв'язку з основними вадами розвитку не спостерігалось, багаторазове введення габапентину корелювало зі збільшенням ризику серцевих вад. Пізній або подвійний вплив габапентину пов'язаний з підвищеним ризиком малої ваги щодо гестаційного віку та передчасних пологів, крім того, ризик госпіталізації до відділення інтенсивної терапії новонароджених зростає з підвищенням рівнів препарату [67].

Зауваження щодо грудного вигодовування. Обмежені дані свідчать про те, що дози габапентину для матері до 2,1 г на день призводять до відносно низьких рівнів у сироватці крові немовляти. Введення одноразової дози 300 або 600 мг матерям перед кесаревим розтинком не вплинуло на грудне вигодовування. Рекомендується спостерігати за немовлятами щодо сонливості, достатнього збільшення ваги й етапів розвитку, особливо в молодших дітей, які перебувають виключно на грудному вигодовуванні, та при поєднанні протисудомних або психотропних препаратів [68]. FDA не схвалило габапентин для лікування парціальних судом у дітей віком до 3 років.

Хворі похилого віку. Враховуючи тенденцію до зниження функції нирок у пацієнтів похилого віку, рекомендується ретельно обмірковувати дозування з необхідним коригуванням відповідно до кліренсу креатиніну.

Побічні ефекти: сонливість (20 %), запаморочення (18 %), атаксія (13 %), загальна слабкість (11 %) [69].

Стратегії зменшення: повільне титрування, моніторинг функції нирок [70].

ПНП третього покоління

Лакосамід

Уперше був схвалений у 2008 році для додаткової терапії при фокальних судомних нападах у дорослих. На відміну від традиційних блокаторів натрієвих каналів, які впливають на швидку інактивацію (карбамазепін, окскарбазепін, ламотриджин, фенітоїн), лакосамід селективно посилює повільну інактивацію натрієвих каналів, що призводить до стабілізації гіперзбудливих мембран, без впливу на нормальне функціонування мозку.

Було проведено аналіз 3 подвійних сліпих рандомізованих мультицентрових досліджень лакосаміду. У пацієнтів віком від 16 років з діагнозом «рефрактерна

парціальна епілепсія» (n = 1105) період лікування тривав 12 тижнів. При призначенні лакосаміду в дозі 400 мг на добу напади скоротилися у 2 рази і більше в 44 % пацієнтів з парціальною епілепсією та спостерігалась редукціяпадів $\geq 50\%$ залежно від дози через 28 днів [71]. Лакосамід схвалений FDA як препарат вибору для додаткової терапії при фокальних нападах у дорослих і дітей віком від 4 років, а також для лікування первинно-генералізованих тоніко-клонічнихпадів [71].

Клінічні дані підтверджують зниження частотипадів на $\geq 50\%$ у 25–48 % пацієнтів, повне припиненняпадів — у 9–14 % пацієнтів [72].

Ефективність особливо виражена в пацієнтів з фармакорезистентністю, які раніше реагували на блокатори натрієвих каналів, такі як карбамазепін чи окскарбазепін [73].

Лакосамід демонструє синергію з топіраматом і прегабаліном, аддитивний ефект із ламотриджином і окскарбазепіном і перспективну комбінацію з ретигабіном для фармакорезистентних випадків [74, 75].

Додавання лакосаміду дозволяє зменшувати дози інших протинападкових препаратів, що покращує переносимість терапії [76]. Препарат демонструє позитивну відповідь у реальних клінічних умовах, зокрема в пацієнтів з генетично обумовленою епілепсією [77].

Лакосамід найбільш ефективний при призначенні в ранній політерапії, одразу після невдачі монотерапії. У дослідженні VITOVA 60,5 % пацієнтів досягли повної ремісії в першій політерапії. Ефективність лакосаміду була вищою при комбінації з препаратами, механізм дії яких відмінний від класичних блокаторів натрієвих каналів (вальпроати, леветирацетам, топірамат, зонісамід), утім, лакосамід можна використовувати і в комбінації з препаратами, що також діють на натрієві канали [78].

Отже, лакосамід — це препарат для лікування фокальної епілепсії з унікальними характеристиками механізму дії та добрим фармакокінетичним профілем. Використання лакосаміду для додаткового лікування в дорослих з резистентною фокальною епілепсією при тривалому лікуванні є ефективним і зазвичай добре переноситься. Додавання лакосаміду призводить до зменшення супутнього лікарського навантаження протинападковими препаратами незалежно від того, чи є вони блокаторами натрієвих каналів [79].

Використання лакосаміду позитивно впливає на показник якості життя (QALY) (+0,119) [80].

Побічні ефекти. Найчастішими симптомами є сонливість (15,8 %), запаморочення (15,7 %), втома (9,4 %), нудота/блювання (9,3 %). При призначенні лакосаміду слід враховувати його вплив на провідну систему серця, функцію нирок і печінки (помірна потенційна небезпека, середня ймовірність) і з обережністю призначати його пацієнтам з депресією [81].

Стратегії зменшення: ЕКГ-моніторинг [81].

Бриварацетам

Препарат бриварацетам (brivaracetam) продемонстрував високу ефективність у лікуванні епілепсії. Лікарський засіб рекомендується як додаткова терапія фо-

кальних нападів у дорослих пацієнтів. Добова доза — від 50 до 200 мг, розділена на два прийоми. У терапевтичних дозах бриварацетам не змінює вміст у плазмі лакосаміду, фенобарбіталу, прегабаліну, фенітоїну і зонісаміду. Коригувати дозу не потрібно при сумісному застосуванні з карбамазепіном, фенобарбіталом і фенітоїном, однак експозиція бриварацетаму помірно знижувалася при сумісному введенні з препаратами, що індукують ферменти: карбамазепіном (–25,8 %), фенобарбіталом (–19,3 %) і фенітоїном (–21,1 %). У метааналізі, проведеному в Китаї, порівнювалася ефективність еслікарбазепіну і бриварацетаму в дорослих при рефрактерних фокальних нападах [82]. У дослідження було включено 1796 пацієнтів, які приймали еслікарбазепін, і 1919 пацієнтів, які приймали бриварацетам. Не було знайдено статистично значущих відмінностей ефективності еслікарбазепіну і бриварацетаму. Непряме порівняння побічних ефектів показало статистично значуще збільшення запаморочення в пацієнтів, які приймали еслікарбазепін. Отже, доведено, що бриварацетам є ефективним у лікуванні рефрактерної епілепсії [83].

Побічні ефекти: головний біль (24,9 %) запаморочення (21,4 %), депресія (10,6 %), інсомнія (7,3 %) і тривога (6,7 %).

Переваги: висока біодоступність (майже 100 %).

Стратегії зменшення: психіатричний моніторинг [83].

Перампанел

Перампанел належить до нових ПНП і є першим у своєму класі селективним неконкурентним антагоністом іонотропних АМРА-глутаматних рецепторів постсинаптичної мембрани нейрона [84]. У дослідженнях перампанел виявився ефективним при лікуванні резистентних форм фокальної епілепсії, знижуючи частоту нападів у середньому на 76 % до другого місяця лікування. Препарат був ефективний при всіх типах парціальних нападів, з максимальною ефективністю при вторинно-генералізованих судомних нападах [85, 86]. До додаткових позитивних властивостей належить його одноразовий прийом. Новий механізм дії, не схожий на жодний попередній, дозволяє розраховувати на клінічний ефект при додаванні його до будь-якої попередньої терапії.

Побічні ефекти: запаморочення (43,9 %), сонливість (20,2 %), головний біль (16,7 %), втома (12,1 %) [87].

Стратегії зменшення: низькі дози (< 8 мг/добу) [87].

Еслікарбазепін

Ацетат еслікарбазепіну може використовуватися для лікування епілепсії, афективних розладів, а також больових станів. Вважають, що, попри хімічну спорідненість з карбамазепіном і окскарбазепіном, ацетат еслікарбазепіну не утворює деяких токсичних метаболітів (таких як, наприклад, епоксиди). Еслікарбазепін схвалений у Європі як ад'ювантна терапія в дорослих з фокальними судомами з вторинною генералізацією або без неї і в США для лікування фокальних судом як монотерапія або ад'ювантна терапія.

Побічні ефекти: головний біль (7,1 %), запаморочення (8,9 %), втомлюваність (7,1 %), нудота (5,4 %) і гіпонатріємія (5,4 %) [88].

Стратегії зменшення: моніторинг рівня натрію, повільне титрування [88].

Зонісамід

Зонісамід використовується у складі додаткової терапії в дорослих, підлітків і дітей із 6 років або в монотерапії фокальних судомних нападів з вторинною генералізацією та без неї. Механізм дії зонісаміду повністю не вивчений, імовірно, він блокує натрієві та кальцієві канали, також знижує судомну активність нейронів за допомогою посилення гальмівного впливу ГАМК. Зонісамід визнаний як такий, що добре переноситься, і є ефективним у пацієнтів з резистентною епілепсією [89].

Рекомендована початкова доза зонісаміду становить від 100 до 200 мг на день для дорослих і від 2 до 4 мг/кг/день для дітей. Використовується дозування один або два рази на день. Дозу слід збільшувати з інтервалами у 2 тижні для досягнення цільової підтримуючої дози від 300 до 400 мг на день для дорослих і від 4 до 8 мг/кг для дітей. Дорослим застосовували дози до 600 мг/день, але дослідження показали більше побічних ефектів і відсутність більшої ефективності для доз понад 400 мг/день. Рекомендовані дози пов'язані зі стаціонарною концентрацією в плазмі від 10 до 38 мкг/мл. Рекомендується підтримувати концентрацію зонісаміду нижче за 30 мкг/мл [16]. Необхідна обережність при застосуванні цього засобу в пацієнтів з порушенням функції печінки та нирок; рекомендується повільніше титрування і частий моніторинг [90].

Порушення функції печінки. Інструкція виробника не передбачає коригування дози; рекомендується повільне титрування та частий моніторинг [90].

Порушення функції нирок. Рекомендується обережність, а також повільне титрування і частий моніторинг для цих пацієнтів. Застосування не рекомендується при тяжкому порушенні функції нирок (кліренс креатиніну < 20 мл/хв) [90].

Застереження щодо вагітності. Зонісамід є препаратом категорії С для вагітних [90]. Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час прийому зонісаміду, оскільки він швидко проникає через плаценту. Ризики й користь повинні бути зважені під час вагітності [91]. Доза під час вагітності підвищується. Концентрації зонісаміду в сироватці крові слід ретельно контролювати під час вагітності та проводити відповідну корекцію дозування [92]. Дози зонісаміду для матері до 400 мг на день можуть призвести до появи значного рівня препарату в грудному молоці та сироватці крові немовлят, який знижується в новонароджених протягом першого місяця. Обмежені дані вимагають обережності. Слід спостерігати за немовлятами щодо сонливості й збільшення ваги та за етапами розвитку, особливо в молодших дітей або дітей, які знаходяться виключно на грудному вигодовуванні. Часткове грудне вигодовування може бути рекомендовано для зменшення впливу з урахуванням

моніторингу рівня зонісаміду в сироватці крові немовлят [93]. Зонісамід, імовірно, має швидший кліренс у дітей. З огляду на масу тіла дітям, імовірно, потрібні вищі дози зонісаміду для досягнення концентрацій у плазмі, ідентичних концентраціям у дорослих.

Поширені побічні ефекти, пов'язані із застосуванням зонісаміду, включають запаморочення, сонливість, анорексію, атаксію, втому, порушення мислення і сплутаність свідомості. Зонісамід також може спричинити легку або помірну втрату ваги. Пацієнти з ожирінням або ті, хто зазнав збільшення ваги, пов'язаного із застосуванням інших протинападкових препаратів, можуть отримати користь від додавання зонісаміду до свого режиму лікування [94].

Одне постмаркетингове дослідження показує, що зонісамід може бути пов'язаний із синдромом реакції на препарат з еозинофілією та системними симптомами [95].

Японська база даних звітів про побічні ефекти від лікарських засобів виявила зв'язок між подіями, пов'язаними із самогубством, і зонісамідом, а також іншими протисудомними препаратами. Аналіз виявив вищий ризик у пацієнтів жіночої статі віком від 20 до 30 років, а також у тих, хто використовує кілька протисудомних препаратів. Дослідження також показало, що середній час до початку подій становив менше за 100 днів для 6 різних препаратів, і автори звіту наголосили на обережності, особливо на ранніх стадіях лікування і при використанні комбінованої терапії [96].

Хронічний нелікований метаболічний ацидоз може призвести до остеомалачії, рахіту й остеопорозу, збільшуючи ризик переломів. Лікування зонісамідом може сприяти змінам рівня фосфору та лужної фосфатази в сироватці крові, що потенційно пов'язано з метаболічним ацидозом та остеомалачією. Однак дослідження впливу монотерапії зонісамідом на пацієнтів з епілепсією, які раніше не отримували медикаментозного лікування, не виявило значного впливу на мінеральну щільність кісток або кісткові маркери після 13 місяців лікування [97]. Хоча ці результати не свідчать про побічний вплив на стан кісткової тканини, зонісамід слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам з уже існуючим остеопорозом.

Руфінамід

Руфінамід модулює активність натрієвого каналу, подовжуючи його неактивність, не впливає на бензодіазепінові, гамма-аміномасляні рецептори або поглинання аденозину, а також не взаємодіє з глутаматними, адренергічними, триптофановими, гістаміновими й мускариновими холінергічними рецепторами [98].

Руфінамід показаний для допоміжної терапії нападів у пацієнтів із синдромом Леннокса — Гасто віком 4 роки і старших. Для додаткового лікування судом, пов'язаних із синдромом Леннокса — Гасто, у дорослих віком від 17 років слід розпочинати терапію руфінамідом у дозі 400–800 мг на добу, розділений на 2 рівні частини [99]. Дозу слід збільшувати поступово на 400–800 мг через день, поки не буде досягнута максимальна добова доза в 3,2 г, що вводиться у 2 прийоми порівну.

Поширеними побічними ефектами руфінаміду є сонливість, блювання, головний біль, втому, запаморочення, нудота і рідко — грипоподібні симптоми, назофарингіт, висип, атаксія та диплопія [98].

Чотири менш поширені, але потенційно значущі побічні ефекти, пов'язані з руфінамідом, — це скорочення інтервалу QT, поліорганна гіперчутливість/реакція на препарат з еозинофілією та системними симптомами, лейкопенія та синдром Стівенса — Джонсона [100]. Інші серйозні побічні реакції включають судоми у зв'язку з різкою відміною препарату, суїцидальні думки й епілептичний статус [101]. Скорочення інтервалу QT нижче за 300 не спостерігалось в дослідженнях з дозами до 7200 мг на добу. Також не було виявлено ознак раптової смерті, спричиненої препаратом, або шлуночкових аритмій при застосуванні руфінаміду. Однак у пацієнтів із сімейним синдромом короткого інтервалу QT в анамнезі руфінамід був пов'язаний з підвищеним ризиком раптової смерті та шлуночкової аритмії/фібриляції. Такі події, як правило, виникають, коли інтервал QT падає нижче за 300 мс. Тому необхідна обережність при одночасному застосуванні руфінаміду з іншими потенційними препаратами, що скорочують інтервал QT [100]. У клінічних випробуваннях поліорганна гіперчутливість/реакція на препарат з еозинофілією та системними симптомами найчастіше спостерігається в дітей віком до 12 років; вона виникала протягом чотирьох тижнів після початку прийому руфінаміду і зникла або покращувалася після припинення прийому препарату. Тому, якщо є підозра на поліорганну гіперчутливість/реакцію на препарат з еозинофілією та системними симптомами, слід обстежити пацієнта, припинити прийом руфінаміду й розпочати альтернативне лікування.

Нові ПНП

Останніми роками в клінічну практику введені нові протинападкові препарати, такі як ценобамат і фенфлурамін.

Використання фенфлураміну, схваленого у 2020 році FDA для лікування рефрактерної фокальної епілепсії, є типовим прикладом компромісного рішення щодо дотримання балансу між ефективністю й побічними ефектами лікування, які у разі використання цього препарату є дуже серйозними і полягають у розвитку легеневої гіпертензії і формуванні уражень клапанів серця [102]. Саме через розвиток цих побічних дій фенфлурамін був заборонений у США у 1997 р., але завдяки його високій терапевтичній ефективності відносно тяжких резистентних форм епілепсії при синдромі Драве та Леннокса — Гасто знову був рекомендований для їх лікування у 2020 році після врахування балансу ризиків.

Іншим новим препаратом третього покоління є ценобамат [103]. Вважається, що ценобамат має подвійний механізм дії, впливаючи на натрієві канали й рецептори GABA-A в рецепторах небензодіазепіну. Додаткове застосування ценобамату було пов'язано з більш високою частотою відповіді й свободою від нападів, ніж це зазвичай спостерігається в клінічних дослідженнях. Але досвід практичного використання ще

залишається обмеженим, хоча підтверджує результати клінічних випробувань і вселяє оптимізм. Спектр дії ценобамату при генералізованих нападах та епілепсії ще належить встановити. Ценобамат може виявитися корисним при лікуванні багатьох пацієнтів з епілепсією, резистентною до лікування.

Підсумовуючи наведене вище, можна казати, що ПНП другого та третього поколінь загалом мають менше побічних ефектів, більш позитивно впливають на якість життя хворих на епілепсію, ніж препарати першого покоління [104].

Стратегії зменшення побічних ефектів

Фармакогенетика. Генетичний вплив на фармакокінетику ПНП у першу чергу пов'язаний з поліморфізмом ферментів, що беруть участь в метаболізмі ПНП. Поліморфізми CYP2C9/2C19 можуть мати відношення до метаболізму/бідоступності фенітоїну, бриварацетаму, клобазаму і частково вальпроатів, а також барбітуратів, тоді як варіанти UGT (UGT1A4 і UGT2B7) пов'язані з різною кінетикою дії ламотриджину і вальпроату. Скринінг HLA-B*1502 знижує ризик синдрому Стівенса — Джонсона для карбамазепіну [9, 105].

Оптимізація дозування. Повільне титрування суттєво зменшує побічні ефекти [26, 34, 88].

Терапевтичний моніторинг. Контроль рівнів препарату і біомаркерів дозволяє запобігти небажаним ефектам [9, 47, 60].

Фармакоекономічні параметри в лікуванні епілепсії та деякі аспекти їх оцінки

Фармакоекономічні параметри включають прямі/непрямі витрати й показники ефективності (вплив на якість життя) [106]. Вимірювання скоригованих за якістю років життя (QALY) — ефективний, але складний для практичного використання інструмент, розроблений для оцінки економічної ефективності лікування, є центральним для прийняття рішень у сфері охорони здоров'я у Великій Британії, де воно є основою роботи Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичного обслуговування (NICE), і в багатьох інших країнах. Існує кілька визначень показника якості життя. Відповідно до визначення NICE, QALY — це «міра стану здоров'я людини або групи, у якій вигоди, виражені в тривалості життя, коригуються з урахуванням якості життя» [107]. Основна ідея, що лежить в основі показника якості життя, проста: вона припускає, що рік життя, прожитого в ідеальному здоров'ї, коштує 1 QALY (1 рік життя \times 1 корисність = 1 QALY) і що рік життя, прожитого в стані, меншому за цей ідеальний стан здоров'я, коштує менше за 1. Щоб визначити точне значення QALY, достатньо помножити значення корисності, пов'язане з певним станом здоров'я, на роки, прожиті в цьому стані. Отже, QALY виражається як «роки, прожиті в ідеальному здоров'ї»: пів року, прожитого в ідеальному здоров'ї, еквівалентно 0,5 QALY (0,5 року \times 1 корисність), — це те саме, що 1 рік життя, прожитого в ситуації з корисністю 0,5 [108].

Для оцінки ефективності протинападкових препаратів також широко використовують такий показник, як SUCRA, що розшифровується як Surface Under the Cumulative Ranking Curve (площа під кривою кумулятивного ранжування). Це статистичний показник, який використовується в мережевих метааналізах для оцінки ймовірності того, що певний препарат є найкращим або займає високі позиції за ефективністю чи іншими параметрами (наприклад, безпекою) порівняно з іншими препаратами. SUCRA виражається у відсотках (0–100 %). SUCRA допомагає порівнювати препарати, коли прямі клінічні дослідження між ними відсутні, але не враховує прямо QALY чи економічну ефективність. Більш високе значення SUCRA в індексі ефективності свідчить про те, що він перевершує інші, в той час як у разі несприятливого ефекту більш високе значення SUCRA передбачає низьку ймовірність виникнення побічного ефекту. У мережевому метааналізі другого та третього поколінь протинападкових препаратів C. Zhuo зі співавт. як показник ефективності був обраний показник 50% відповіді (RR — responder rate), тоді як частота запаморочення та сонливості враховувалася при оцінці переносимості ПНП. Вище значення SUCRA в індексі ефективності означало, що він перевершує інші, тоді як у випадку побічних ефектів вище значення SUCRA свідчить про низьку ймовірність виникнення побічного ефекту. Топірамаат (SUCRA = 0,968), леветирацетам (SUCRA = 0,769) і ретигабін (SUCRA = 0,693) мали найвище, друге та третє значення SUCRA, за винятком плацебо, щодо 50% RR. Однак ламотриджин виявився найменш ефективним ПНП через його найнижче значення SUCRA (SUCRA = 0,220) щодо 50% RR. Також леветирацетам (SUCRA = 0,743) та зонісамід (SUCRA = 0,735) виявилися більш переносимими, ніж інші ПНП, щодо частоти запаморочення. Окрім цього, тіагабін (SUCRA = 0,822) і зонісамід (SUCRA = 0,636) виявилися більш сприятливими за своєю дією, ніж інші, щодо сонливості. Загалом топірамаат виявився найнеефективнішим ПНП для лікування судом, а леветирацетам мав збалансовану ефективність і переносимість порівняно з іншими ПНП, оскільки його відповідні значення SUCRA для різних кінцевих точок є відносно високими [109].

Комбінація леветирацетаму і лакосаміду підвищує якість життя хворих на епілепсію, що доведено у роботі A. Liu зі співавт. [105]. До лікування показники якості життя, що оцінювали відповідно до QOLIE-31, у групі, що приймала комбіновану терапію, і групі контролю суттєво не відрізнялися ($P > 0,05$). Після лікування показник QOLIE-31 значно збільшився в обох групах, з дещо вищим показником QOLIE-31 у групі, що приймала комбіновану терапію, ніж у групі контролю, і різниця була статистично значущою ($P < 0,05$). Загальний рівень відповідей був значно вищим у групі, що отримувала комбіновану терапію, ніж у контрольній групі (90,15 проти 80,83 %, $P < 0,05$). Авторами зроблено висновок, що леветирацетам у поєднанні з лакосамідом значно посилює терапевтичний ефект і покращує функцію нервової системи в пацієнтів з рефрактерними

парціальними судомами, але може спричинити незначний негативний вплив на мінеральну щільність і метаболізм кісток у короткостроковій перспективі.

Слід зазначити, що використання такого корисного інструмента, як QALY, спостерігається переважно в дослідженнях ПНП другого покоління. Так, у роботі К. Volin зі співавторами в результаті аналізу проти-нападкових препаратів було встановлено, що вартість QALY для ПНП, що використовувались задля додаткового лікування порівняно зі стандартною терапією, коливалась від 19 139 доларів США (леветирацетам) до 57 210 доларів США (прегабалін) [значення за 2010 рік], не було виявлено жодних доказів економічної ефективності для фелбамату, еслікарбазепіну, окскарбазепіну або тіагабіну [110]. Усі дослідження відповідали щонайменше 60 % критеріїв з рекомендацій Британського медичного журналу, а 7 досліджень відповідали понад 80 % критеріїв.

Висновки

1. При лікуванні епілепсії, зокрема рефрактерної до лікування, протипадкові препарати другого та третього поколінь порівняно з препаратами першого покоління мають переваги завдяки позитивному впливу на якість життя хворих, зменшенню взаємодій при їх комбінованому використанні, а також зменшенню непрямих витрат на лікування.

2. У практичному плані в разі лікування рефрактерної епілепсії препаратами другого та третього покоління є ефективною комбінована терапія з використанням леветирацетаму і лакосаміду, яка підвищує якість життя пацієнтів, хоча і потребує дослідження структури і функції кісткової тканини для запобігання небажаним ефектам.

3. Існує потреба в уніфікації методик оцінки різних аспектів використання ПНП, що охоплюють фармакоеконімічні параметри, якість життя хворих, переносимість препаратів, та ефективності лікування шляхом розробки нового інтегрального показника або використання вже існуючих показників, наприклад QALY.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Perucca E, French J, Bialer M. Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances. *Lancet Neurol*. 2007 Sep;6(9):793-804. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70215-6.
2. Noviasky JA, Porsteinsson AP, Lee YH. Second generation anticonvulsant medications: their use in children. *J Sch Nurs*. 2001 Apr;17(2):103-111. doi: 10.1177/105984050101700208.
3. Stefanović S, Janković SM, Novaković M, Milosavljević M, Folić M. Pharmacodynamics and common drug-drug interactions of the third-generation antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018 Feb;14(2):153-159. doi: 10.1080/17425255.2018.1421172.
4. Gupta M, Tripp J. Phenytoin. 2023 Jul 10. In: *StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2025 Jan*.
5. Iorga A, Horowitz BZ. Phenytoin Toxicity. 2023 Aug 8. In: *Stat-*

Pearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2025 Jan.

6. Craig S. Phenytoin poisoning. *Neurocrit Care*. 2005;3(2):161-170. doi: 10.1385/NCC.3:2:161.
7. Hanson JW, Smith DW. Fetal hydantoin syndrome. *Lancet*. 1976 Mar 27;1(7961):692. doi: 10.1016/s0140-6736(76)92805-1.
8. Rosenbaum DH, Rowan AJ, Tuchman L, French JA. Comparative bioavailability of a generic phenytoin and Dilantin. *Epilepsia*. 1994 May-Jun;35(3):656-660. doi: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02487.x.
9. Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, et al.; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Nov;96(5):542-548. doi: 10.1038/clpt.2014.159.
10. Smith DB, Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Novelly RA, Craft B. Results of a nationwide Veterans Administration Cooperative Study comparing the efficacy and toxicity of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone. *Epilepsia*. 1987;28(Suppl 3):S50-58. doi: 10.1111/j.1528-1157.1987.tb05778.x.
11. Goransky YuI, Hertsev VM. Carbamazepine in the treatment of epilepsy. *Zdorov'ja Ukrain'ny. Nevrologija, psyhiatrija, psyhoterapija*. 2016;(38):62-64. Ukrainian.
12. Steinhoff BJ, Ueberall MA, Siemes H, Kurlemann G, Schmitz B, Bergmann L; LAM-SAFE Study Group. The LAM-SAFE Study: lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalised epilepsies in adolescents and adults. *Seizure*. 2005 Dec;14(8):597-605. doi: 10.1016/j.seizure.2005.09.011.
13. Nolan SJ, Marson AG, Weston J, Tudur Smith C. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 23;(7):CD001904. doi: 10.1002/14651858.CD001904.pub2.
14. Thompson K, Pohlmann-Eden B, Campbell LA, Abel H. Pharmacological treatments for preventing epilepsy following traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 10;2015(8):CD009900. doi: 10.1002/14651858.CD009900.pub2.
15. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al.; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Mar 24;369(9566):1000-1015. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60460-7.
16. Ferrell PB Jr, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics*. 2008 Oct;9(10):1543-1546. doi: 10.2217/14622416.9.10.1543.
17. Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs*. 1994 Feb;47(2):332-372.
18. Covanis A, Gupta AK, Jeavons PM. Sodium valproate: monotherapy and polytherapy. *Epilepsia*. 1982 Dec;23(6):693-720. doi: 10.1111/j.1528-1157.1982.tb05085.x.
19. Goransky YuI, Hertsev VM. Sodium valproate: 50 years of use in clinical practice. *Zdorov'ja Ukrain'ny. Nevrologija, psyhiatrija, psyhoterapija*. 2017;(40):10. Ukrainian.
20. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al.; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy - focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes RETIRED: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009 Jul 14;73(2):133-141. doi: 10.1212/

WNL.0b013e3181a6b312.

21. Lewis CB, Patel P, Adams N. Phenobarbital. 2024 Feb 28. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2025 Jan.
22. Suddock JT, Kent KJ, Regina AC, Cain MD. Barbiturate Toxicity. 2024 Feb 28. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2025 Jan.
23. Falco-Walter JJ, Bleck T. Treatment of Established Status Epilepticus. *J Clin Med*. 2016 Apr 25;5(5):49. doi: 10.3390/jcm5050049.
24. Su Y, Liu G, Tian F, et al. Phenobarbital Versus Valproate for Generalized Convulsive Status Epilepticus in Adults: A Prospective Randomized Controlled Trial in China. *CNS Drugs*. 2016 Dec;30(12):1201-1207. doi: 10.1007/s40263-016-0388-6.
25. Hocker S, Clark S, Britton J. Parenteral phenobarbital in status epilepticus revisited: Mayo Clinic experience. *Epilepsia*. 2018 Oct;59(Suppl 2):193-197. doi: 10.1111/epi.14488.
26. Zhang LL, Zeng LN, Li YP. Side effects of phenobarbital in epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disord*. 2011 Dec;13(4):349-365. doi: 10.1684/epd.2011.0444.
27. Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure*. 2008 Mar;17(2):141-144. doi: 10.1016/j.seizure.2007.11.012.
28. Sayer WJ. Hazards of barbiturates in the treatment of asthma, bronchitis, and obstructive pulmonary disease. *West J Med*. 1975 Jun;122(6):492.
29. Betchel NT, Fariba KA, Saadabadi A. Lamotrigine. 2023 Feb 13. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2025 Jan.
30. Brigo F, Jones K, Eltze C, Matricardi S. Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 7;4(4):CD003277. doi: 10.1002/14651858.CD003277.pub4.
31. Verrotti A, Striano P, Iapadre G, et al. The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure*. 2018 Dec;63:17-25. doi: 10.1016/j.seizure.2018.10.016.
32. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and Pregnancy. *Continuum (Minneapolis)*. 2022 Feb 1;28(1):34-54. doi: 10.1212/CON.0000000000001056.
33. Hertsev VN, Goransky YuI. Clinical features of the use of lamotrigine in pregnant women with epilepsy. *Ukrainian Medical Journal*. 2020 Apr;1(136):35-39. doi: 10.32471/umj.1680-3051.136.175306.
34. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology*. 2007 May 15;68(20):1701-1709. doi: 10.1212/01.wnl.0000261917.83337.db.
35. Fariba KA, Saadabadi A. Topiramate. 2024 Jun 8. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2025 Jan.
36. Raru Y, Zeid F. Hypoxic respiratory failure due to hyperammonemic encephalopathy induced by concurrent use of valproic acid and topiramate, a case report and review of the literature. *Respir Med Case Rep*. 2018 May 30;25:1-3. doi: 10.1016/j.rmcr.2018.05.026.
37. Castle D, Bosanac P, Rossell S. Treating OCD: what to do when first-line therapies fail. *Australas Psychiatry*. 2015 Aug;23(4):350-353. doi: 10.1177/1039856215590027.
38. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011 Jan;31(1):17-35. doi: 10.1038/jcbfm.2010.191.
39. Minton GC, Miller AD, Bookstaver PB, Love BL. Topiramate: safety and efficacy of its use in the prevention and treatment of migraine. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2011 Jun 23;3:155-168. doi: 10.4137/JCNSD.S4365.
40. Alfaris N, Minnick AM, Hopkins CM, Berkowitz RI, Wadden TA. Combination phentermine and topiramate extended release in the management of obesity. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Jun;16(8):1263-1274. doi: 10.1517/14656566.2015.1041505.
41. Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*. 2018 Mar;39(3):403-414. doi: 10.1007/s10072-017-3188-y.
42. Manitpisitkul P, Curtin CR, Shalayda K, Wang SS, Ford L, Heald DL. Pharmacokinetics of topiramate in patients with renal impairment, end-stage renal disease undergoing hemodialysis, or hepatic impairment. *Epilepsy Res*. 2014 Jul;108(5):891-901. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2014.03.011.
43. Gynecologic Management of Adolescents and Young Women with Seizure Disorders: ACOG Committee Opinion Summary, Number 806. *Obstet Gynecol*. 2020 May;135(5):1242-1243. doi: 10.1097/AOG.0000000000003828.
44. Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol*. 2022 Jul 1;79(7):672-681. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1269.
45. Silberstein SD. Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. *Headache*. 2017 Jan;57(1):165-178. doi: 10.1111/head.12997.
46. Topiramate. 2025 May 15. In: *Drugs and Lactation Database (LactMed®)*. Bethesda, MD: National Institute of Child Health and Human Development; 2006.
47. Salek T, Anđel I, Kurfurstova I. Topiramate induced metabolic acidosis and kidney stones - a case study. *Biochem Med (Zagreb)*. 2017 Jun 15;27(2):404-410. doi: 10.11613/BM.2017.042.
48. Salka BR, Oerline MK, Yan P, et al. Associations of Topiramate and Zonisamide Use with Kidney Stones: A Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2025 Jun;85(6):687-694.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2024.12.009.
49. Goransky YuI, Hertsev VM, Serhieieva MYu. Antiepileptic drugs with nootropic effect is the best choice if you need a comprehensive treatment for comorbid disorders. *International Neurological Journal (Ukraine)*. 2022 Jan;17(7):27-35. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0713.17.7.2021.245561.
50. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;2012(9):CD001901. doi: 10.1002/14651858.CD001901.pub2.
51. Zhao L, Wu YP, Qi JL, Liu YQ, Zhang K, Li WL. Efficacy of levetiracetam compared with phenytoin in prevention of seizures in brain injured patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(48):e13247. doi: 10.1097/MD.00000000000013247.
52. Mula M, Kanner AM, Schmitz B, Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: an expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia*. 2013 Jan;54(1):199-203. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03688.x.
53. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. The adverse effects of antiepileptic drugs in children: a systematic review. *Epilepsy Research*. 2012;99(1-2):1-12.
54. Preuss CV, Randhawa G, Saadabadi A. Oxcarbazepine. 2025 Jul 7. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2025 Jan.
55. Chen YT, Wang CY, Yin YW, et al. Population pharmacokinetics of oxcarbazepine: a systematic review. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 Jul;14(7):853-864. doi: 10.1080/17512433.2021.1917377.
56. Beydoun A, DuPont S, Zhou D, Matta M, Nagire V, Lagae L. Current role of carbamazepine and oxcarbazepine in the management of epilepsy. *Seizure*. 2020 Dec;83:251-263. doi: 10.1016/j.seizure.2020.10.018.
57. Bresnahan R, Atim-Oluk M, Marson AG. Oxcarbazepine add-on for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Mar 4;3(3):CD012433. doi: 10.1002/14651858.CD012433.pub2.

58. Crettenand M, Rossetti AO, Buclin T, Winterfeld U. Use of anti-epileptic drugs during breastfeeding: What do we tell the mother? *Nervenarzt*. 2018 Aug;89(8):913-921. German. doi: 10.1007/s00115-018-0496-2.
59. Hu FY, Wu XT, An DM, Yan B, Stefan H, Zhou D. Pilot association study of oxcarbazepine-induced mild cutaneous adverse reactions with HLA-B*1502 allele in Chinese Han population. *Seizure*. 2011 Mar;20(2):160-162. doi: 10.1016/j.seizure.2010.11.014.
60. Kim YS, Kim DW, Jung KH, et al. Frequency of and risk factors for oxcarbazepine-induced severe and symptomatic hyponatremia. *Seizure*. 2014 Mar;23(3):208-212. doi: 10.1016/j.seizure.2013.11.015.
61. Oxcarbazepine. 2024 Sep 15. In: *Drugs and Lactation Database (LactMed®)*. Bethesda, MD: National Institute of Child Health and Human Development; 2006.
62. Asconapé JJ. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:417-432. doi: 10.1016/B978-0-7020-4086-3.00027-8.
63. Yasaei R, Katta S, Patel P, et al. Gabapentin. 2024 Feb 21. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2025 Jan.
64. Chin KK, Carroll I, Desai K, et al. Integrating Adjuvant Analgesics into Perioperative Pain Practice: Results from an Academic Medical Center. *Pain Med*. 2020 Jan 1;21(1):161-170. doi: 10.1093/pm/pnz053.
65. Chincholkar M. Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice. *Br J Pain*. 2020 May;14(2):104-114. doi: 10.1177/2049463720912496.
66. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy Curr*. 2018 Jul-Aug;18(4):260-268. doi: 10.5698/1535-7597.18.4.260.
67. Paterno E, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, et al. Gabapentin in pregnancy and the risk of adverse neonatal and maternal outcomes: A population-based cohort study nested in the US Medicaid Analytic eXtract dataset. *PLoS Med*. 2020 Sep 1;17(9):e1003322. doi: 10.1371/journal.pmed.1003322.
68. Gabapentin. 2025 Apr 15. In: *Drugs and Lactation Database (LactMed®)*. Bethesda, MD: National Institute of Child Health and Human Development; 2006.
69. Ramsay RE. Gabapentin toxicity. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. *Antiepileptic Drugs*. 4th ed. New York: Raven Press; 1995. 857-860 pp.
70. Quintero GC. Review about gabapentin misuse, interactions, contraindications and side effects. *J Exp Pharmacol*. 2017 Feb 9;9:13-21. doi: 10.2147/JEP.S124391.
71. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007 Jul;48(7):1308-1317. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01188.x.
72. Babar RK, Bresnahan R, Gillespie CS, Michael BD. Lacosamide add-on therapy for focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 May 17;5(5):CD008841. doi: 10.1002/14651858.CD008841.pub3.
73. Barcs G, Szűcs A, Horváth A. Clinical experiences in adult partial epilepsy. *Ideggyogy Sz*. 2015;68(1-2):23-29.
74. Zatuska-Ogrzyzek K, Marzęda P, Wróblewska-Łuczka P, et al. Interactions among lacosamide and second-generation antiepileptic drugs in the tonic-clonic seizure model in mice. *Int J Mol Sci*. 2021 May 24;22(11):5537. doi: 10.3390/ijms22115537.
75. Luszczyk JJ, Zagaja M, Miziak B, et al. Beneficial Combination of Lacosamide with Retigabine in Experimental Animals: An Isobolographic Analysis. *Pharmacology*. 2018;101(1-2):22-28. doi: 10.1159/000480019.
76. Reinhardt F, Weber YG, Mayer T, et al. Changes in drug load during lacosamide combination therapy: A noninterventional, observational study in German and Austrian clinical practice. *Epilepsia Open*. 2019 Jun 22;4(3):409-419. doi: 10.1002/epi4.12346.
77. Heavin SB, McCormack M, Wolking S, et al.; EPIGEN Consortium; EpiPGX Consortium. Genomic and clinical predictors of lacosamide response in refractory epilepsies. *Epilepsia Open*. 2019 Sep 25;4(4):563-571. doi: 10.1002/epi4.12360.
78. Runge U, Arnold S, Brandt C, et al. A noninterventional study evaluating the effectiveness and safety of lacosamide added to monotherapy in patients with epilepsy with partial-onset seizures in daily clinical practice: The VITObA study. *Epilepsia*. 2015 Dec;56(12):1921-1930. doi: 10.1111/epi.13224.
79. Goransky YuI, Hertsev VN, Serhieieva MYu. Clinical features of the treatment of focal resistant epilepsy. *International Neurological Journal (Ukraine)*. 2022;18(3):30-38. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0713.18.3.2022.951.
80. Geitona M, Stamuli E, Giannakodimos S, et al. Lacosamide as a first-line treatment option in focal epilepsy: a cost-utility analysis for the Greek healthcare system. *J Med Econ*. 2019 Apr;22(4):359-364. doi: 10.1080/13696998.2019.1571499.
81. Yang C, Peng Y, Zhang L, Zhao L. Safety and Tolerability of Lacosamide in Patients With Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021 Sep 20;12:694381. doi: 10.3389/fphar.2021.694381.
82. Zhang L, Li S, Li H, Zou X. Levetiracetam vs. brivaracetam for adults with refractory focal seizures: A meta-analysis and indirect comparison. *Seizure*. 2016 Jul;39:28-33. doi: 10.1016/j.seizure.2016.05.004.
83. Srinivasan AV, Gaurav K, Ghosh A, Singh S. Expert Opinion: Brivaracetam in Management of Epilepsy. *European Journal of Clinical and Biomedical Sciences*. 2021;7(6):86-93. doi: 10.11648/j.ejcb.20210706.11.
84. Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr*. 2011 Mar;11(2):56-63. doi: 10.5698/1535-7511-11.2.56.
85. French JA, Krauss GL, Wechsler RT, et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy: A randomized trial. *Neurology*. 2015 Sep 15;85(11):950-957. doi: 10.1212/WNL.0000000000001930.
86. Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia*. 2013 Aug;54(8):1481-1489. doi: 10.1111/epi.12212.
87. Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, et al. Perampanel, a selective, noncompetitive α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: interim results from phase III, extension study 307. *Epilepsia*. 2013 Jan;54(1):126-134. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03648.x.
88. Winter Y, Sandner K, Vieth TL, et al. Eslicarbazepine Acetate as Adjunctive Therapy for Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Adults: A Prospective Observational Study. *CNS Drugs*. 2022 Oct;36(10):1113-1119. doi: 10.1007/s40263-022-00954-w.
89. Senadim S, Alpaydın Baslo S, Tekin Güveli B, San H, Ataklı HD. Safety and Efficacy of Zonisamide in Refractory Epilepsy Patients: Clinical Experience from a Tertiary Center. *Arch Epilepsy* 2018;24(1):27-32. doi: 10.14744/epilepsi.2017.65477.
90. Kadian R, Patel P, Kumar A. Zonisamide. 2025 Feb 15. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2025 Jan.
91. Berry-Noronha A, Manoleehakul P, Rottler A, et al. Risk of

Adverse Pregnancy Outcomes Associated With Antiseizure Medications and Their Indications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurology.* 2025 Feb 11;104(3):e210233. doi: 10.1212/WNL.0000000000210233.

92. Pennell PB, Karanam A, Meador KJ, et al.; MONEAD Study Group. *Antiseizure Medication Concentrations During Pregnancy: Results From the Maternal Outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (MONEAD) Study.* *JAMA Neurol.* 2022 Apr 1;79(4):370-379. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.5487.

93. Zonisamide. 2023 Dec 15. *Drugs and Lactation Database (LactMed®).* Bethesda, MD: National Institute of Child Health and Human Development; 2006.

94. Jankovi SM. *Evaluation of zonisamide for the treatment of focal epilepsy: a review of pharmacokinetics, clinical efficacy and adverse effects.* *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020 Mar;16(3):169-177. doi: 10.1080/17425255.2020.1736035.

95. Qian J, Xue X, Ezeja L, Boxx Z, Jackson CW. *Post-marketing safety of antiseizure medications: Focus on serious adverse effects including drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).* *Seizure.* 2025 Feb;125:37-43. doi: 10.1016/j.seizure.2025.01.002.

96. Koseki T, Horie M, Kumazawa S, Nakabayashi T, Yamada S. *A pharmacovigilance approach for assessing the occurrence of suicide-related events induced by antiepileptic drugs using the Japanese adverse drug event report database.* *Front Psychiatry.* 2023 Jan 9;13:1091386. doi: 10.3389/fpsy.2022.1091386.

97. Koo DL, Nam H. *Effects of zonisamide monotherapy on bone health in drug-naïve epileptic patients.* *Epilepsia.* 2020 Oct;61(10):2142-2149. doi: 10.1111/epi.16678.

98. Humayun MJ, Wadhwa R. *Rufinamide.* 2023 Apr 17. In: *StatPearls Internet. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2025 Jan.*

99. *Banzel® (rufinamide) tablets prescribing information.* Woodcliff Lake, NJ: Eisai Inc.; 2015 Jun. 17 p.

100. Schimpf R, Veltmann C, Papavassiliu T, et al. *Drug-induced QT-interval shortening following antiepileptic treatment with oral rufinamide.* *Heart Rhythm.* 2012 May;9(5):776-781. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.01.006.

101. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Shirasaka Y, Takayama R, Takano H, Iyoda K. *Long-term safety and seizure outcome in Japanese patients with Lennox-Gastaut syndrome receiving adjunctive rufinamide therapy: An*

open-label study following a randomized clinical trial. *Epilepsy Res.* 2016 Mar;121:1-7. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2016.01.002.

102. Samanta D. *Fenfluramine: A Review of Pharmacology, Clinical Efficacy, and Safety in Epilepsy.* *Children (Basel).* 2022 Aug 2;9(8):1159. doi: 10.3390/children9081159.

103. Schmitz B, Lattanzi S, Vonck K, Kälviäinen R, Nashef L, Ben-Menachem E. *Cenobamate in refractory epilepsy: Overview of treatment options and practical considerations.* *Epilepsia Open.* 2023 Dec;8(4):1241-1255. doi: 10.1002/epi4.12830.

104. Shafiqur R, Amir Ali S, Javeria Khaled S, Mahnoor A, Afia Masroor S, Mehruq F. *Comparison of Anti-Epileptic Drugs in Terms of Treatment Outcomes, Adverse Effects and Quality of Life.* *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2019 Oct;13(10):FC01-FC07. doi: 10.7860/JCDR/2019/41895.13228.

105. Liu A, Gu Q, Wang M. *Effects of levetiracetam and lacosamide on therapeutic efficacy and neural function in patients with epilepsy.* *Exp Ther Med.* 2020 Oct;20(4):3687-3694. doi: 10.3892/etm.2020.9126.

106. Van Hout B, Gagnon D, Sou tre E, et al. *Relationship between seizure frequency and costs and quality of life of outpatients with partial epilepsy in France, Germany, and the United Kingdom.* *Epilepsia.* 1997 Nov;38(11):1221-1226. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01220.x.

107. MacKillop E, Sheard S. *Quantifying life: Understanding the history of Quality-Adjusted Life-Years (QALYs).* *Soc Sci Med.* 2018 Aug;211:359-366. doi: 10.1016/j.socscimed.2018.07.004.

108. Sassi F. *Calculating QALYs, comparing QALY and DALY calculations.* *Health Policy Plan.* 2006 Sep;21(5):402-408. doi: 10.1093/heapol/czl018.

109. Zhuo C, Jiang R, Li G, et al. *Efficacy and Tolerability of Second and Third Generation Anti-epileptic Drugs in Refractory Epilepsy: A Network Meta-Analysis.* *Sci Rep.* 2017 May 31;7(1):2535. doi: 10.1038/s41598-017-02525-2.

110. Bolin K, Forsgren L. *The cost effectiveness of newer epilepsy treatments: a review of the literature on partial-onset seizures.* *Pharmacoeconomics.* 2012 Oct 1;30(10):903-923. doi: 10.2165/11597110-000000000-00000.

UA-LACO-PUB-092025-392

Отримано/Received 02.07.2025
Рецензовано/Revised 18.08.2025

Information about authors

Yuri Goransky, MD, DSc, PhD, Associate Professor at the Department of Neurology and Neurosurgery, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; e-mail: goranskiy@live.com; <https://orcid.org/0000-0002-2959-7205>

Vasyl Gertsev, PhD, Associate Professor at the Department of Neurology and Neurosurgery, Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8036-1321>
Maryna Serheeva, PhD, Neurologist, Odesa Regional Medical Center of Psychic Health, Odesa, Ukraine; <https://orcid.org/0000000155301167>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Yu.I. Goransky¹, V.M. Gertsev¹, M.Yu. Serheeva²

¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

²Odesa Regional Medical Center of Psychic Health, Odesa, Ukraine

Balance of efficacy, side effects, impact on quality of life and pharmacoeconomic parameters of anticonvulsants of different generations

Abstract. This article reviews efficacy, side effects, impact on quality of life, pharmacoeconomic parameters of anticonvulsants across different generations. It compares first-, second-, and third-generation drugs, analyzing their advantages and disadvantages in terms of cost, side effects and efficacy. Special attention is given to strategies for

minimizing side effects, including pharmacogenetic testing, dose optimization, and therapeutic monitoring. The combined therapy with levetiracetam and lacosamide for refractory epilepsy is discussed.

Keywords: anticonvulsants; efficacy; side effects; quality of life; pharmacoeconomic parameters; drug generations; review