

Науково-методичні основи викладання фармакології протисудомних лікарських засобів студентам медичного факультету

Л.Г. Гончар-Чердаклі, асистент кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

Входження України до єдиного Європейського простору вищої освіти, накази Міністерства освіти і науки стосовно впровадження кредитно-модульної системи організації навчального процесу у вищих навчальних закладах України, зокрема в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця, починаючи з 2005-2006 навчального року, зумовили поступове запровадження кредитно-модульної системи навчання. Обов'язковою умовою кредитно-модульної форми навчання є інтенсифікація навчального часу студентів, що має на меті отримання особами, які навчаються в університеті, знань і вмінь, надбання навичок навчання у вищій школі та практичної діяльності в органах і установах медичного профілю на якісному рівні, що відповідає вимогам ECTS, сучасним умовам інтеграції медицини України у Європейський простір.

Підготовка студентів на кафедрі фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету базується на принципах забезпечення методичної та інформаційної організації навчального процесу, спрямована на реалізацію змісту освіти на належному освітньому або кваліфікаційному рівні відповідно до державних стандартів освіти [13]. Під час навчального процесу використовуються сучасні технології, зокрема мультимедійні демонстрації під час лекцій. Розроблені методичні рекомендації для практичних занять, підручники для підготовки до практичних занять та модулів на всіх факультетах. Впроваджуються також нові ефективні форми контролю знань-умінь. Наприклад, для поточного контролю знань та підготовки студентів до складання ліцензійного іспиту «Крок-1» розроблено базу з тестових завдань для медичних факультетів.

Епілепсія є одним із найбільш поширених захворювань нервової системи і є серйозною медико-соціальною проблемою. На епілепсію в світі страждають понад 40 млн осіб [5]. Популяційні дослідження, проведені в розвинених країнах, показали, що це захворювання щорічно виявляють у 40-70 осіб на 100 тис. населення [1, 20], а показники захворюваності з урахуванням усієї тривалості життя досягають 3% [2, 17].

В Україні сьогодні на обліку перебувають близько 100 тис. пацієнтів із діагнозом «епілепсія», а реальна картина – це 500 тис. осіб із проявами епілепсії [10, 11]. Таким чином, актуальність своєчасного виявлення, повноцінної діагностики та адекватного лікування цієї форми патології не викликає сумнівів.

Також важливо зазначити, що епілепсія – це захворювання, яке за відсутності або неефективності лікування призводить до соціальної дезадаптації і ранньої смертності хворих.

Таким чином, проблема адекватного лікування хворих на епілепсію перетворилася із медичної на медико-соціальну [8, 12]. Тому виникає необхідність більш ґрунтовно викладати студентам фармакологію та клінічну фармакологію протисудомних засобів.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізовано підручники з фармакології, що видані в Україні, Росії та інших країнах, а також зміст посібників, монографій, практичних рекомендацій, журнальних статей, де висвітлюються питання фармакотерапії епілепсії [8, 9, 12]. Проведений аналіз програм із фармакології для студентів медичних факультетів, затверджених МОЗ України. Проаналізовано тестові завдання «Крок-1» з метою роз'яснення студентам основних їхніх положень щодо проблем діагностики та лікування епілепсії.

Результати досліджень та їх обговорення

На лекціях і практичних заняттях для розуміння студентами особливостей фармакотерапії епілепсії доцільно більш ґрунтовно викладати особливості призначення лікарських засобів з урахуванням етіології, форми захворювання, типу нападів, характеру електроенцефалограми, статі, віку, генетичного анамнезу, наявності супутньої патології. Особливу увагу необхідно звертати на те, що лікування епілепсії – це тривалий процес прийому антиконвульсантів, а тому явище хронічної токсичності є не менш важливим для пацієнта, ніж протисудомний ефект. Також важливим є той факт, що стандартна протиепілептична терапія ефективна лише у 70% хворих, тоді як 30% хворих не відповідають

на терапію класичними протисудомними засобами. Студенти повинні вміти надавати допомогу при невідкладних станах – судомному нападі, епілептичному статусі. Студенти 3-го курсу повинні засвоїти, що своєчасна та раціональна терапія епілепсії є обов'язковою передумовою для досягнення стійкої ремісії, контролю над нападами та соціальної адаптації пацієнтів.

Відповідно до програми з фармакології, практичне заняття, присвячене розгляду протисудомних засобів, передбачає детальний розгляд студентами окремих теоретичних положень за темою та виконання сформульованих відповідним чином завдань для формування вмінь і навичок практичного застосування отриманих знань.

Протиепілептичні засоби (антиконвульсанти) – це лікарські препарати, які вибірково запобігають проявам епілепсії – хронічного захворювання, що характеризується періодичною появою пароксизмів (судом чи їхніх еквівалентів), – або усувають їх.

Епілепсію розглядають як стійкий патологічний стан дисбалансу нейротрансмітерних систем, при якому в нервовій системі процеси збудження переважають над процесами гальмування, внаслідок чого виникають гіперсинхронні розряди. Гіперсинхронні розряди клінічно проявляються епілептичними нападами. Тому механізм дії більшості протисудомних засобів пов'язаний із впливом на різні ланки синаптичної передачі. Це зумовлює вирівнювання нейротрансмітерного дисбалансу, сприяючи запобіганню розвитку епілептичних розрядів, купіруванню епілептичних нападів і частковій нормалізації актуального стану хворого [4, 7, 15].

Відповідно до описаного патогенезу захворювання виокремлюють *класифікацію протиепілептичних засобів за механізмом дії* [3, 6, 21]:

- блокатори повторної активації натрієвих каналів (дифенін, фенітоїн, карбамазепін, окскарбазепін, зонісамід, ламотриджин);
- агоністи рецепторів γ -аміномасляної кислоти (ГАМК):
 - бензодіазепіни (лоразепам, діазепам, клоназепам, клобазам);
 - барбітурати (фенобарбітал, примідон);
- блокатори кальцієвих каналів Т-типу (етосукцимід, вальпроєва кислота);
- стимулятори синтезу ГАМК (стимулятори глутаматдекарбоксілази): вальпроєва кислота, габапентин, прегабалін;
- інгібітори зворотного захоплення ГАМК (тіагабін);
- інгібітори деградації ГАМК у синаптичній щілині (інгібітори ГАМК-трансамінази): вігабатрин;
- блокатори іонотропних рецепторів глутамату для селективного зв'язування N-метил-D-аспартату (NMDA): фелбамат;
- блокатори іонотропних рецепторів глутамату для селективного зв'язування 2- α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти (AMPA): топірамат;
- препарати з невідомим механізмом дії (леветірацетам);
- інгібітори карбоангідази (ацетазоламід, топірамат, зонісамід);

– препарати з передбачуваним нейропротекторним ефектом, що, можливо, сповільнюють перебіг епілепсії (леветірацетам, топірамат).

У клінічній практиці обґрунтованим є застосування антиконвульсантів відповідно до типу нападу та форми епілепсії.

При генералізованих формах епілепсії:

- при великих судомних нападах: фенобарбітал, дифенін, карбамазепін, бензонал, ламотриджин, вальпроат натрію;
- при малих нападах: етосукцимід, ламотриджин, клоназепам, вальпроат натрію;
- при епілептичному статусі: лоразепам, діазепам, клоназепам, тіопентал натрію;
- при міоклонус-епілепсії: клоназепам, натрію вальпроат, ламотриджин.

При фокальних (парціальних) формах епілепсії: карбамазепін, вальпроат натрію, топірамат, тіагабін, вігабатрин, ламотриджин, клоназепам.

Протиепілептичні засоби мають протисудомну дію і застосовуються для лікування епілепсії, купірування м'язових судом різного походження (при епілепсії, еклампсії, інтоксикаціях, правцеві). Також протисудомні засоби використовуються для терапії біполярних розладів (маніакально-депресивного психозу), оскільки деякі з препаратів цієї групи є нормотиміками і мають здатність стабілізувати настрій, зокрема карбамазепін. Також такі препарати, як прегабалін та вігабатрин, проявляють метаболіотропну та анксиолітичну дію, а тому використовуються у комплексному лікуванні невралгій та тривожних розладів.

До базових протисудомних засобів, що застосовуються при більшості типів судомних нападів, належать фенобарбітал, карбамазепін і вальпроат натрію. Ламотриджин, топірамат, прегабалін та вігабатрин використовують як препарати другої лінії та при комплексному лікуванні епілепсії. Також для купірування епілептичних нападів застосовують транквілізатори бензодіазепінового ряду (діазепам).

Фенобарбітал – протисудомний засіб з групи *барбітуратів*. У малих дозах фенобарбітал діє як заспокійливий засіб; у поєднанні з іншими препаратами (спазмолітиками, судинорозширювальними засобами) його використовують при нейровегетативних розладах. Фенобарбітал призначають також при хорей, спастичних паралічах.

При вживанні фенобарбітал повністю, але відносно повільно всмоктується. Пік концентрації в крові спостерігається через 1-2 год після прийому. Близько 50% зв'язується білками плазми. Препарат рівномірно розподіляється в різних органах і тканинах; менші концентрації його виявляються в тканинах мозку. Період напіввиведення у дорослих осіб становить 2-4 доби (7 діб у новонароджених). Оскільки препарат виводиться з організму повільно, необхідно враховувати небезпеку кумуляції.

Метаболізується мікросомальними ферментами печінки. Неактивний метаболіт (4-оксифенобарбітал) виділяється нирками у вигляді глюкуроніда, а близько 25% – у незміненому вигляді.

Фенобарбітал широко застосовують при генералізованих тоніко-клонічних судомах (*grand mal*), а також при фокальних нападах у дорослих і дітей. Дорослим його призначають, починаючи з дози 0,05 г 2 рази на день і поступово підвищуючи дози, доки не припиняться напади, але не більше 0,6 г на добу. Дітям препарат призначають у менших дозах – 3-6 мг/кг на добу.

Лікування, як правило, тривале. Припиняти прийом фенобарбіталу при епілепсії треба поступово, оскільки раптова відміна препарату може спричинити розвиток нападу і навіть епілептичного статусу. Для лікування епілепсії фенобарбітал часто призначають у поєднанні з іншими лікарськими засобами.

Однією з властивостей фенобарбіталу є його здатність індукувати ферменти і підсилювати активність монооксигеназної ферментної системи печінки, що слід враховувати при одночасному його вживанні з іншими лікарськими засобами, дія яких може при цьому послаблюватися.

При лікуванні фенобарбіталом, особливо при тривалому його прийомі, можливі побічні явища, зумовлені не лише пригніченням діяльності центральної нервової системи, але також зниженням артеріального тиску; алергійні реакції (шкірний висип та ін.), зсуви у формулі крові. Одночасне вживання фенобарбіталу з іншими седативними препаратами призводить до посилення седативно-гіпнотичного ефекту і може супроводжуватися пригніченням дихання.

Вальпроат натрію – протиепілептичний лікарський засіб з групи *солей вальпроєвої кислоти*. Механізм його терапевтичної дії до кінця не з'ясований, але вважається, що дія препарату пов'язана зі збільшенням рівня ГАМК у головному мозку та інактивацією натрієвих каналів. Вальпроєва кислота входить до переліку життєво необхідних та найважливіших лікарських препаратів.

Вальпроат натрію застосовують у дорослих та дітей при різних формах генералізованих нападів – малих (*абсансах, petit mal*), великих (судомних, *grand mal*) і поліморфних; при фокальних формах епілепсії (моторних, психомоторних та ін.).

Добова доза для дорослих становить на початку лікування 0,3-0,6 г, потім її поступово підвищують до 0,9-1,5 г. Доза на один прийом становить 0,3-0,45 г. Максимальна добова доза – 2,4 г.

Дозу для дітей визначають індивідуально, залежно від віку, тяжкості захворювання, терапевтичного ефекту. Зазвичай добова доза для дітей становить 20-50 мг на 1 кг маси тіла, максимальна добова доза – 60 мг/кг. Дітям зручно призначати засіб у вигляді рідкої лікарської форми, що містить в 1 мл 50 мг препарату.

Вальпроати можна застосовувати як самостійно, так у поєднанні з іншими протисудомними засобами. При легких формах епілепсії, як правило, обмежуються застосуванням тільки похідних вальпроєвої кислоти.

Представники цієї групи можуть посилювати дію інших протисудомних засобів (фенітоїну та ін.), антидепресантів, антипсихотиків. У зв'язку з цим за необхідності варто знижувати дози вальпроатів.

До можливих побічних ефектів, що виникають внаслідок застосування вальпроатів, належать: нудота,

блювання, діарея, біль у шлунку, анорексія чи посилення апетиту, сонливість, алергічні шкірні реакції. Як правило, ці явища мають тимчасовий характер, можуть бути послаблені чи ліквідовані призначенням засобу під час їжі, поступовим збільшенням дози, застосуванням спазмолітиків та протиалергійних засобів. Тривалий прийом вальпроатів може спричинити тимчасову алопецію.

Варто звернути увагу студентів на протипоказання щодо застосування похідних вальпроєвої кислоти, особливо під час першого триместру вагітності, оскільки це може провокувати дефекти нервової трубки, черепно-лицьові дефекти, аномалії серцево-судинної системи. Засіб також протипоказаний при порушеннях функції печінки та підшлункової залози, геморагічному діатезі.

Карбамазепін – протиепілептичний лікарський засіб з групи *похідних карбоксаміду*. Здебільшого використовується при великих судомних нападах (тоніко-клонічних епілептичних судомах) та при фокальній психомоторній епілепсії. Має помірну нормотимічну дію.

Механізм фармакологічної дії карбамазепіну повністю не вивчений. Вважають, що більшою мірою він пов'язаний із блокуванням натрієвих каналів у мембранах нейронів центральної нервової системи. При цьому карбамазепін, імовірно, взаємодіє із рецепторами, зв'язаними з повільними натрієвими каналами, блокуючи таким способом їхню активацію. Зменшення кількості доступних для активації натрієвих каналів (терапевтичні концентрації препарату дезактивують близько половини каналів) підвищує поріг збудливості нейронів [16]. Таким чином, карбамазепін знижує синаптичне проведення імпульсів і перешкоджає виникненню серійних розрядів нейронів, завдяки чому підвищується судомний поріг і зменшується ризик розвитку епілептичного нападу. Дія карбамазепіну також може бути пов'язана з посиленням провідності хлорних каналів. Є припущення і щодо інших можливих механізмів дії карбамазепіну, що зумовлюють його протисудомні властивості: зниження вивільнення збудливого нейромедіатора глутамату, збільшення провідності калієвих каналів або модуляція потенціал-залежних кальцієвих каналів.

Окрім купірування різних типів епілептичних нападів, карбамазепін застосовують для запобігання розвитку судомних нападів при синдромі алкогольної абстиненції (в умовах стаціонару); при невралгії трійчастого нерва; при спазмах м'язів обличчя, зумовлених невралгією трійчастого нерва; при глософарингеальній невралгії; при больовому синдромі, спричиненому діабетичною нейропатією; при нецукровому діабеті центрального генезу, поліурії і полідипсії нейрогормональної природи.

Карбамазепін також застосовують при лікуванні афективних розладів [19]. За наявними даними, препарат ефективний при маніакально-депресивних станах, причому його дія більш виражена при маніакальному синдромі, ніж при депресії. Є також дані, що при терапії депресивних станів карбамазепін може мати профілактичний ефект.

Дорослим карбамазепін призначають усередину (під час їди або після неї), починаючи з дози 0,1 г

(1/2 таблетки) 2-3 рази на день і поступово збільшуючи дозу до 0,4-1,2 г (2-6 таблеток) на день. Середня добова доза для дітей становить 20 мг на 1 кг маси тіла, тобто в середньому:

- у віці до 1 року – від 0,1 до 0,2 г на день;
- від 1 року до 5 років – 0,2-0,4 г;
- від 5 до 10 років – 0,4-0,6 г;
- від 10 до 15 років – 0,6-1 г на день.

Враховуючи той факт, що карбамазепін належить до базових антиконвульсантів, що, як правило, застосовуються протягом тривалого часу, важливо, щоб форма препарату забезпечувала максимальну біодоступність та підтримання постійної концентрації діючої речовини в крові. Тому на сьогодні створені ретардні форми карбамазепіну та ведеться пошук і розробка інноваційних форм.

Так, у грудні 2011 року співробітники дослідницького центру фірми Novartis повідомили про розробку методики отримання нанокристалів карбамазепіну за допомогою технології електророзпилення з подальшим відпадом при високих температурах. Розчинність і швидкість розчинення нанокристалів карбамазепіну значно збільшувалася, як порівняти зі стандартними частинками карбамазепіну, що погано розчиняються за звичайних умов. Таким чином, технологія електророзпилення дає потенціал для виробництва лікарських форм із підвищеною біодоступністю, методика виробництва яких може бути легко інтегрована в безперервний фармацевтичний виробничий процес.

Поряд із класичними протисудомними засобами широко застосовують і препарати нової генерації (топірамат, ламотриджин, прегабалін, фелбамат, леветірацетам) як засоби вибору для лікування різних форм епілепсії.

У **ламотриджину** широкий спектр дії. Основний протиепілептичний механізм реалізується через Na^+ -залежні мембранні канали і, можливо, також опосередковується Ca^{2+} -залежними каналами [14]. Щодо ефективності ламотриджину, то відомо, що застосування його як додаткового протисудомного засобу при резистентних формах парціальної епілепсії у добових дозах 300 і 500 мг знижує загальну частоту нападів на 36% і на 50% зменшує частоту пароксизмів у 34% хворих [18].

Іншим засобом нової генерації, що широко використовується при комплексному лікуванні епілепсії, є **топірамат**. Йому притаманні кілька механізмів дії (блокада вольтаж-залежних Na^+ -каналів, помірною блокада Ca^{2+} -каналів, ГАМК-потенціювання, антагонізм до глутаматних рецепторів кайнатного підтипу) і широкий спектр антиепілептичної активності. Застосування топірамату в клініці характеризується сприятливим фармакокінетичним профілем, включаючи швидку абсорбцію, тривалий період напіввиведення і мінімальну взаємодію з іншими протисудомними засобами.

При викладанні теми протисудомних засобів особливу увагу слід приділити наданню *невідкладної допомоги* при епілептичному нападі чи епілептичному статусі.

Для купірування епілептичного статусу ефективним є внутрішньовенне повільне введення діазепаму – 4-12 мл 0,5% розчину на 20 мл ізотонічного розчину хлориду натрію або на 20 мл 40% розчину глюкози. Можна рекомендувати вальпроат натрію в дозі 2,4 г внутрішньом'язово. Традиційно рекомендуються клізми з хлоралгідратом (2,0 г) або барбіталом натрію (30 мл 2% розчину). Якщо напад не припиняється, можна ввести внутрішньом'язово або дуже повільно внутрішньовенно гексенал (5-10 мл свіжоприготованого 10% розчину). Після гексеналу можливе вливання сульфату магнію (25% розчин, 5-10 мл), який подовжує і посилює дію гексеналу. У крайніх тяжких випадках – введення у вену (повільно) 5% розчину тіопенталу, 10 мл. У разі неефективності вказаних заходів можна ввести 2-3 мл 2,5% розчину аміназину (0,05-0,075 г) внутрішньом'язово або повільно внутрішньовенно (на 20 мл 40% розчину глюкози). За необхідності введення аміназину можна повторити.

Потрібно також звернути увагу студентів на те, що, незважаючи на потужний арсенал протисудомних засобів, 30% усіх форм епілепсії залишаються резистентними до класичної терапії протиепілептичними засобами. Як одну із можливих причин такого явища називають домінуючу (переважну) ліво-правопівкульну дію різних протисудомних препаратів. Найважливішою ланкою синаптичної передачі є нейромедіаторні процеси. Механізми дії нейропсихофармакологічних засобів, зокрема протисудомних препаратів, зумовлені їхнім впливом на різні нейрохімічні ланки передачі нервового імпульсу, які розташовані асиметрично у півкулях головного мозку. А тому логічно припустити, що препарати можуть виявляти домінуючий вплив на одну з півкуль. З цього випливає, що якщо осередок епілептогенної активності знаходиться в одній півкулі, а антиконвульсант, що застосовується, переважно впливає на іншу півкулю, то навряд чи можна очікувати високої лікувальної ефективності. Експериментальним шляхом було встановлено, що вальпроат натрію домінують діє на ліву півкулю; карбамазепін, топірамат, ламотриджин – на праву півкулю; фенобарбітал виявляє амбівалентну дію. Ці дані можуть стати одним із вагомих кроків на шляху до подолання терапевтичної резистентності до дії протисудомних засобів.

Висновки

Аналіз досліджень із фармакодинаміки та фармакокінетики протисудомних засобів свідчить, що цей розділ має суттєве значення для розуміння студентами патогенезу епілепсії та розробки фармакотерапії цього захворювання.

Наукові праці вчених різних країн заклали основи фармакотерапії епілепсії, обґрунтували необхідність своєчасної діагностики і лікування.

Висвітлення під час лекцій та практичних занять основних понять щодо лікування епілепсії, купірування епілептичного статусу сприятиме ґрунтовному засвоєнню студентами теоретичної бази для вивчення основ неврології та інших клінічних дисциплін.

Література

1. Броди М. Течение и рациональная терапия эпилепсии // *Международ. неврол. журнал.* – 2005. – № 4. – С. 72-83.
2. Гехт А.Б. Эпидемиология и фармакоэкономические аспекты эпилепсии // *Журн. неврол. и психиат.* – 2005. – Т. 105, № 8. – С. 63-68.
3. Глебов Р.Н., Крыжановский Г.Н. Молекулярные механизмы патогенеза эпилептической активности // *Успехи физиол. наук.* – 1983. – Т. 15, № 3. – С. 83-107.
4. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Эпилепсия. – К.: Книга-плюс, 2001. – 168 с.
5. Дубенко А.Е. Современные принципы лечения эпилепсии // *Международ. мед. журнал.* – 1998. – № 1. – С. 69-72.
6. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). – М.: Медицинское информационное агенство, 2002. – 416 с.
7. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. Руководство. – М.: Медицина, 1997. – 352 с.
8. Фармакологія: Підручник / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Туманов та ін.; За ред. І.С. Чекмана. – К.: Вища шк., 2001. – 598 с.
9. Фармакологія. Рецептурса. Практические занятия: Учеб. для иностр. студентов. И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, П.А. Галенко-Ярошевский и др.; Под ред. И.С. Чекмана. – К.: Рада, 2008. – 832 с.
10. Харчук С.М., Компанієць О.Л. Епілепсія: лікування в Україні // *Укр. мед. газета.* – 2006. – № 2. – С. 16.
11. Харчук С.М., Гехт А.Б., Белоусова Е.Д. Рациональная фармако-терапия эпилепсии: традиционные и новые подходы к преодолению старых проблем // *Здоров'я України.* – 2007. – № 11/1. – С. 16-17.
12. Чекман І.С. Горчакова Н.О. Удосконалення викладання положень доказової медицини при вивченні фармакології і клінічної фармакології // *Медична освіта.* – 2008. – №3. – С. 73-74.
13. Чекман І.С., Горчакова Н.О. Науково-методичні основи викладання побічної дії лікарських засобів слухачам факультету підвищення кваліфікації викладачів // *Медична освіта. Науково-практичний журнал* – 2010. – № 4. – С. 7-11.
14. Brodie M.J., Richens A., Yuen A.W. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy // *Lancet* – 1995. – V. 345 (8948). – P. 149-155.
15. Cole A.J. Is epilepsy progressive disease? The neurobiological consequences epilepsy // *Epilepsia.* – 2000. – Vol. 41 (Suppl. 2.) – P. 13-22.
16. Granger P., Biton B., Faure C. Modulation of the gamma-aminobutyric acid type A receptor by the antiepileptic drugs carbamazepine and phenytoin (англ.) // *Molecular Pharmacology.* – 1995. – V. 47, № 6. – P. 1189-1196.
17. Houser W.A., Annegers J.F., Kurland R.T. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota // *Mayo Clin Proceed.* – 1996. – V. 71. – P. 576-586.
18. Matsuo F., Bergen D., Faught E. et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures // *Neurology.* – 1993. – V. 43, № 11. – P. 2284-2291.
19. Rao J.S., Bazinet R.P., Rapoport S.I., Lee H.J. Chronic administration of carbamazepine down-regulates AP-2 DNA-binding activity and AP-2alpha protein expression in rat frontal cortex // *Biol Psychiatry* – 2007. – V. 61, № 2. – P. 154-161.
20. Sander J.W.A.S., Shorvon S.D. Epidemiology of the epilepsies // *J Neurol Neurosurg Psychiat.* – 1996. – V. 61. – P. 433-443.
21. Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions between antiepileptic drugs // *J Clin Pharm Ther.* – 1999. – V. 24. – P. 87-92.