

ISSN 2077-8333 (print)  
ISSN 2311-4088 (online)

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2023 Том 15 №2



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2023 Vol. 15 №2

<https://epilepsia.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта [epilepsia.su](https://epilepsia.su). Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru).



<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.149>

ISSN 2077-8333 (print)  
ISSN 2311-4088 (online)

# Антиэпилептические препараты третьего поколения: механизм действия, фармакокинетика, взаимодействие и применение в детском возрасте

З.Г. Тадтаева<sup>1</sup>, А.Н. Галустян<sup>1</sup>, О.А. Громова<sup>2</sup>, И.С. Сардарян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург 194100, Россия)

<sup>2</sup> Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 4, Москва 119333, Россия)

Для контактов: Зара Григорьевна Тадтаева, e-mail: [tadtaeva2003@mail.ru](mailto:tadtaeva2003@mail.ru)

## РЕЗЮМЕ

В обзоре рассматриваются фармакологические характеристики новых антиэпилептических препаратов (АЭП) третьего поколения: эсикарбазепин, лакосамид, ретигабин, перампанел, эверолимус, бриварацетам, зонисамид. Приводятся данные о механизмах действия, фармакокинетике, лекарственных взаимодействиях, показаниях к применению и побочных эффектах. Препараты признаны превосходящими по безопасности и эффективности ранее известные АЭП первого и второго поколений. Большинство новых АЭП применяются для контроля фокальных приступов, а также при специфических эпилептических синдромах (синдром Леннокса–Гасто, синдром Драве) и туберозном склерозе. Различия препаратов по механизму действия, фармакокинетическим свойствам, эффективности и профилю побочных эффектов определяют возможность персонализированного подхода к лечению пациента. Правильно подобранная терапия позволяет достичь хорошего контроля над эпилептическими приступами, а также снизить риск развития осложнений. При назначении АЭП необходимо учитывать их фармакокинетические и фармакодинамические особенности.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Антиэпилептические препараты, АЭП, противосудорожные препараты, генерализованная эпилепсия, фокальная эпилепсия, фармакокинетика, эсикарбазепин, лакосамид, ретигабин, перампанел, эверолимус, бриварацетам, зонисамид.

## ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 01.03.2023. В доработанном виде: 04.04.2023. Принята к печати: 02.06.2023. Опубликовано: 30.06.2023.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Тадтаева З.Г., Галустян А.Н., Громова О.А., Сардарян И.С. Антиэпилептические препараты третьего поколения: механизм действия, фармакокинетика, взаимодействие и применение в детском возрасте. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2023; 15 (2): 160–170. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.149>.

## Third generation antiepileptic drugs: mechanism of action, pharmacokinetics, interaction and use in childhood

Z.G. Tadtaeva<sup>1</sup>, A.N. Galustyan<sup>1</sup>, O.A. Gromova<sup>2</sup>, I.S. Sardaryan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg Pediatric Medical University (2 Litovskaya Str., Saint Petersburg 194100, Russia)

<sup>2</sup> Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences (4 Vavilov Str., Moscow 211933, Russia)

**Corresponding author:** Zara G. Tadtaeva, e-mail: tadtaeva2003@mail.ru

## SUMMARY

The review considers pharmacological characteristics of new antiepileptic drugs (AEDs) of the third generation such as eslicarbazepine, lacosamide, retigabine, perampanel, everolimus, brivaracetam, zonisamide. The data on the mechanisms of action, pharmacokinetics, drug interactions, indications for use and side effects are presented. The drugs are recognized as superior in safety and efficacy to previously known AEDs of the first and second generations. The majority of new AEDs is used to control focal seizures, as well as in specific epileptic syndromes (Lennox–Gastaut syndrome, Dravet syndrome), and tuberous sclerosis. The drugs differ in the mechanism of action, pharmacokinetic properties, effectiveness and profile of side effects, which account for an opportunity to apply a personalized approach to patient treatment. Properly selected therapy allows to achieve good control over epileptic seizures as well as lower a risk of disease-related complications. While prescribing AEDs, it is necessary to take into account their pharmacokinetic and pharmacodynamic features.

## KEYWORDS

Antiepileptic drugs, AEDs, anticonvulsants, generalized epilepsy, focal epilepsy, pharmacokinetics, eslicarbazepine, lacosamide, retigabine, perampanel, everolimus, brivaracetam, zonisamide.

## ARTICLE INFORMATION

**Received:** 01.03.2023. **Revision received:** 04.04.2023. **Accepted:** 02.06.2023. **Published:** 30.06.2023.

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

### Authors' contribution

All authors contributed equally to this article.

### For citation

Tadtaeva Z.G., Galustyan A.N., Gromova O.A., Sardaryan I.S. Third generation antiepileptic drugs: mechanism of action, pharmacokinetics, interaction and use in childhood. *Epilepsia i paroksizmalnye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2023; 15 (2): 160–170 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2023.149>.

## ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных и инвалидизирующих хронических заболеваний, занимая 3-е место среди болезней головного мозга [1]. Распространенность эпилепсии в детской популяции составляет 4–5%. В России около 800 тыс. детей и подростков страдают активной формой эпилепсии, 2/3 заболеваемости приходится на детский возраст. Эпилепсия оказывает неблагоприятное воздействие на развивающийся мозг, существенно влияет на развитие когнитивных, психологических функций и является существенным бременем для системы здравоохранения [1, 2].

Несмотря на значительный прогресс в понимании патофизиологических механизмов развития эпилепсии, оптимизации методов медикаментозной терапии эпилепсии титрованием, адекватным дозированием, контролем за достижением необходимой плазменной концентрации активного вещества препарата в сыворотке крови, примерно у 30% пациентов развивается резистентность к терапии, в особенности при лечении фокальных приступов [3, 4]. Это в значительной степени способствовало прогрессу в области нейрофармакологии, поиску и синтезу новых антиэпилептических препаратов (АЭП).

С 1990-х гг. разработано более 20 так называемых новых АЭП, расширен спектр выбора лекарств для лечения эпилепсии. Большинство этих препаратов применялись в качестве дополнительной терапии. Однако в настоящее время они все чаще используются для монотерапии, т.к. лежащие в их основе механизмы обуславливают улучшенные фармакологические свойства, которые отличаются от свойств обычных АЭП. Новые препараты вызывают менее тяжелые побочные эффекты и обладают преимуществами с точки зрения лекарственных взаимодействий [5, 6]. Благоприятный фармакокинетический профиль определяет выгоды от их применения, к которым следует отнести более высокую переносимость и избирательность действия, линейную фармакокинетику, полное или частичное отсутствие лекарственного взаимодействия с другими АЭП вследствие выпадения ферментиндуцирующих свойств и удобный режим дозирования. Препараты эффективны при рефрактерной эпилепсии, оказывают позитивное влияние на когнитивные функции [1]. Несмотря на то что многие новейшие АЭП являются производными ранее известных, препараты различаются по механизмам действия, обладают улучшенными фармакологическими свойствами, некоторые из них имеют несколько фармакологических мишеней (табл. 1) [7]. Эверолимус и каннабидиол при-

**Таблица 1.** Основные мишени, механизм действия антиэпилептических препаратов третьего поколения (адаптировано из [7])**Table 1.** Main targets and mechanism of action for the third generation antiepileptic drugs (adapted from [7])

Препарат / Drug	Механизм действия / Mechanism of action
Эсликарбазепин, лакосамид, зонисамид / Eslicarbazepine, lacosamide, zonisamide	Ингибирование потенциал-зависимых натриевых каналов / Inhibition of voltage-gated sodium channels
Бриварацетам / Brivaracetam	Взаимодействие с белком SV2A / Interaction with SV2A protein
	Модуляция белка SV2A на секреторных мембранах везикул пресинаптических нейронов / Modulation of SV2A protein on the secretory membranes of presynaptic neuron vesicles
Ретигабин / Retigabine	Активация ГАМК <sub>A</sub> -рецептора / GABA <sub>A</sub> receptor activation
Вигабатрин / Vigabatrin	Селективное необратимое ингибирование ГАМК-трансаминазы / Selective irreversible inhibition of GABA transaminase
Перампанел / Peramppanel	Ингибирование глутаматных рецепторов AMPA-типа / Inhibition of AMPA-type glutamate receptors
Зонисамид, лакосамид, эверолимус / Zonisamide, lacosamide, everolimus	Воздействие на несколько мишеней / Impact on multiple targets

**Примечание.** SV2A (англ. synaptic vesicle protein 2A) – белок синаптических везикул 2A; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; AMPA (англ. alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) – альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота.

**Note.** SV2A – synaptic vesicle protein 2A; GABA – gamma-aminobutyric acid; AMPA – alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid.

меняются при патогенетической таргетной системной терапии туберозного склероза с ассоциированной эпилепсией, включая синдром инфантильных эпилептических спазмов, синдром Леннокса–Гасто, синдром Драве [8].

В обзоре обобщены представления о механизмах действия, фармакокинетики, лекарственных взаимодействиях, побочных эффектах и показаниях к применению АЭП третьего поколения (бриварацетам, эсликарбазепин, лакосамид, ретигабин, перампанел, эверолимус, зонисамид) в детской практике.

## АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ / THIRD GENERATION ANTIEPILEPTIC DRUGS

### Перампанел / Peramppanel

Перампанел (Файкомпа®) впервые разрешен к применению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Соединенных Штатов Америки (США) (англ. U.S. Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (англ. European Medicines Agency, EMA) для лечения фокальных приступов с вторичной генерализацией или без нее в 2012 г. В Российской Федерации (РФ) зарегистрирован в 2013 г. и применяется в качестве дополнительной терапии фокальных приступов, сопровождающихся вторичной генерализацией или без таковой, с 4 лет [9]. У подростков с 12 лет он используется в сочетании с другими АЭП для лечения первично-генерализованной эпилепсии [10].

Основными преимуществами перампанела являются низкая частота развития когнитивных побочных эффектов, способ его введения, однократность приема суточной дозы. Все это способствует увеличению приверженности пациентов к терапии, а также определяет благоприятное соотношение риска и пользы.

### Механизм действия

Препарат действует как высокоселективный неконкурентный ингибитор глутаматных AMPA-рецепторов<sup>1</sup> на постсинаптической мембране нейронов, что приводит к уменьшению нейрональной возбудимости нейронов неокортекса и гиппокампа [11].

### Фармакокинетика

Линейная фармакокинетика. Перампанел быстро и полностью всасывается после приема внутрь. Степень связывания с белками плазмы – около 95%. Метаболизм препарата осуществляется путем первичного окисления и глюкуронирования посредством изофермента цитохрома P450 3A4 (англ. cytochrome P450 3A4, CYP3A4) [12]. Длительный период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) составляет 105 ч, что позволяет принимать его 1 раз в день. Выведение препарата происходит на 70% с калом и на 30% с мочой.

### Побочные эффекты

Побочные эффекты зарегистрированы у 70% пациентов, чаще у детей старше 12 лет. Наиболее значимые из них – психические нарушения, включающие агрессивность, раздражительность, которые, по-видимому, являются дозозависимыми побочными эффектами [13].

<sup>1</sup> AMPA (англ. alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) – альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота.



Реже наблюдаются шаткость походки, плаксивость, головокружение и др. [1].

### Лекарственные взаимодействия

Индукторы CYP3A4 способны ускорять метаболизм перампанела, что может приводить к снижению концентрации препарата в плазме крови. Установлено влияние перампанела на снижение концентрации карбамазепина, клобазама, ламотриджина, вальпроевой кислоты и мидазолама [13].

### Эсликарбазепин / Eslicarbazepine

Эсликарбазепина ацетат (Эксалиеф®, Зебиникс®) одобрен EMA, FDA в качестве монотерапии, а также при дополнительной терапии фокальных приступов с вторичной генерализацией у взрослых и детей в возрасте 4 лет и старше с 2017 г. [6]. В РФ препарат разрешен к применению после 18 лет для монотерапии и дополнительной терапии парциальных приступов с вторичной генерализацией или без нее.

Основными преимуществами препарата являются возможность однократного приема суточной дозы, отсутствие значимых лекарственных взаимодействий с другими лекарственными средствами, а также благоприятный профиль безопасности. Не отмечено влияния на когнитивные или поведенческие функции у детей [14].

### Механизм действия

Эсликарбазепин – антиэпилептический препарат, производный карбоксамида. Потенциал-зависимый натриевый канал имеет три функциональных состояния: 1) состояние покоя, при котором канал закрыт, но реагирует на деполяризующий стимул; 2) состояние деполяризации; 3) инактивированное состояние, короткий период после деполяризации, в течение которого канал закрыт и не отвечает. Механизм действия эсликарбазепина связан с длительной инактивацией потенциал-зависимых  $\text{Na}^+$ -каналов пресинаптической терминали возбуждающего синапса [15, 16]. Дополнительный антиэпилептический эффект связан с влиянием на  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы, играющие важную роль в высвобождении нейротрансмиттеров при эпилепсии.

### Фармакокинетика

Эсликарбазепина ацетат является пролекарством. После перорального приема метаболизируется в печени в основной активный метаболит S-ликарбазепин (эсликарбазепин) путем гидролиза [17]. Пик концентрации препарата в плазме составляет 1–4 ч, связывание с белками плазмы низкое (около 30%) и не зависит от его концентрации. Препарат является слабым индуктором изофермента CYP3A4 микросомальных ферментов печени. Период полувыведения после однократного применения составляет 8–17 ч, при повторном применении – 20–24 ч, равновесная концентрация достигается через 4–5 дней применения препарата 1 раз в сутки. Метаболиты эсликарбазепина ацетата выводятся главным образом почками, в неизмененном виде и в виде конъюгатов

с глюкуроновой кислотой. Фармакокинетика линейная, дозозависимая. Имеются данные об улучшении профиля побочных эффектов и стабильном контроле приступов при переходе с окскарбазепина на эсликарбазепина ацетат [18].

### Побочные эффекты

Развитие побочных эффектов связывают с дозозависимым приемом препарата. Наиболее частые из них – сонливость, головная боль, тошнота, диплопия и головокружение [19]. Гипонатриемия встречается у 0,5–1,5% пациентов, но реже, чем при приеме окскарбазепина.

### Лекарственные взаимодействия

Эсликарбазепин имеет благоприятный профиль лекарственного взаимодействия из-за его низкого связывания с белками и минимального влияния на ферментативную систему CYP3A4 печени. Одновременное применение с фенитоином приводит к снижению воздействия препарата на 33% – возможно, обусловленному индукцией глюкуронидации. Одновременный прием эсликарбазепина и топирамата может приводить к клинически незначимому снижению биодоступности топирамата на 18% [20]. Значимых лекарственных взаимодействий между эсликарбазепином и леветирацетамом или вальпроатом не обнаружено [21].

### Лакосамид / Lacosamide

Лакосамид (Вимпат®, Лакосамид ПСК®) – активное вещество (R-2-ацетомидо-N-бензил-3-метоксипропионамид), является аналогом аминокислоты L-серина [22]. Препарат был одобрен для дополнительного лечения парциальных припадков в Европе и США в 2008–2009 гг. В РФ разрешен в качестве монотерапии или дополнительного лечения парциальных припадков, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, у детей в возрасте 4 лет и старше.

Преимуществами лакосамида является эффективность, безопасность и хорошая переносимость у детей, практически отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами и возможность назначения энтеральным и парентеральным путями. В будущем возможно его применение как безопасное и эффективное средство для лечения эпилептического статуса и рефрактерного эпилептического статуса в детской практике [23].

### Механизм действия

Препарат усиливает медленную инактивацию потенциал-зависимых натриевых каналов нейронов, модулирует патологическую гипервозбудимость нейронов без изменения физиологической функции клетки [24]. Помимо влияния на  $\text{Na}^+$ -каналы является антагонистом NMDA-рецепторов. Влияет на фосфопротейн, белок – медиатор ответа на коллапсин (англ. collapsin response mediator protein-2, CRMP-2), участвующий в нейрональной дифференцировке и контроле роста аксонов. При

подавлении CRMP-2 лакосамидом не происходит характерной для эпилептического процесса перестройки нейронных сетей.

### Фармакокинетика

Лакосамид быстро и полностью всасывается после приема внутрь. Биодоступность составляет почти 100%. Связывание с белками плазмы крови – менее 15%. Период полувыведения – около 13 ч. Равновесная концентрация препарата достигается через 3 дня при двукратном приеме в сутки. Лакосамид частично метаболизируется ферментом CYP2C19, однако 40% введенной дозы выводится в неизмененном виде, что ограничивает влияние лекарственных взаимодействий на ее выведение. У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью может наблюдаться повышение концентрации препарата при совместном приеме ингибиторов CYP3A4 или CYP2C9.

### Побочные эффекты

Лакосамид имеет благоприятный профиль нейротоксичности: депрессия в 9,5% случаев, изменения памяти – в 7,4%, другие формы когнитивных нарушений – в 4,3% случаев [25]. Возможны нечеткость зрения, шум в ушах, запор, вздутие живота, сухость во рту, диарея, мышечные спазмы, нарушение походки.

### Лекарственные взаимодействия

Клинически значимых лекарственных взаимодействий лакосамида с другими АЭП (карбамазепин, фенитоин, леветирацетам, топирамат или вальпроевая кислота) у пациентов с эпилепсией, а также с препаратами других фармакологических групп не отмечено, что позволяет применять его в комбинированной терапии эпилепсии [26].

### Ретигабин / Retigabine

Ретигабин (Тробалт®) – этиловый эфир угольной кислоты, имеет структуру, не похожую на другие АЭП. Ретигабин является первым препаратом с новым механизмом действия, связанным с открытием калиевых каналов для лечения эпилепсии. В Европе и США (препарат эзогабин) применяется для дополнительного лечения фокальных приступов с вторичной генерализацией или без нее при неэффективности или непереносимости других АЭП у взрослых пациентов с 2011 г. В РФ ретигабин не зарегистрирован.

Согласно исследованиям соотношение «риск/польза» для ретигабина аналогично таковому для других АЭП (эсликарбазепин, лакосамид, прегабалин, тиагабин, зонисамид) [27]. В настоящее время препарат для клинического использования в детском возрасте не доступен [28]. Описано наблюдение эффективности ретигабина в детском возрасте у девочки с синдромом кольцевой хромосомы XX. Ген *KCNQ2*, кодирующий калийный канал, локализован в локусе q13.3 на хромосоме XX, наиболее распространенном месте, где образуется кольцо, что объясняет процесс эпилептогенеза [29]. Синдром

кольцевой хромосомы XX возможно рассматривать как эпилептическую каналопатию.

### Механизм действия

Механизм действия препарата обусловлен открытием калиевых каналов KCNQ2- и KCNQ3-нейронов, что приводит к стабилизации мембранного потенциала покоя, контролю субпороговой электрической возбудимости нейронов и блокаде эпилептиформных импульсов.

### Фармакокинетика

Линейная фармакокинетика. Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, достигая максимальной концентрации в среднем через 1,5 ч. Абсолютная биодоступность – около 60%. Связывание с белками плазмы составляет примерно 80%. Ретигабин метаболизируется в печени, образуя два глюкуронида, а затем расщепляется до ацетилдериватов. Препарат не метаболизируется через изоферменты CYP3A4 [30]. Период полужизни – около 9 ч. Большая часть лекарственного средства и метаболитов выводится почками [1, 22].

### Побочные эффекты

Наиболее важным побочным эффектом, связанным с приемом ретигабина, является задержка мочи. Возможны дозозависимые головокружение, сонливость, спутанность сознания, афазии, нарушение походки и координации, тремор, нарушение равновесия, нечеткость зрения и запоры [31].

### Лекарственные взаимодействия

Препарат имеет минимальные лекарственные взаимодействия. Ретигабин не влияет на концентрацию в плазме крови карбамазепина, фенитоина, вальпроевой кислоты, топирамата и фенобарбитала при одновременном назначении. Усиливает метаболизм ламотриджина, но не влияет на оральные контрацептивы. Фенитоин и карбамазепин увеличивают клиренс ретигабина [1, 22, 30].

### Эверолимус / Everolimus

Эверолимус (Эверолимус-Промомед®, Пафторн®, Олирамус®, Амеверол®, Афинитор®, Николимус®, Сертикан®) впервые зарегистрирован в США в 2010 г. для лечения гигантоклеточных астроцитом, ассоциированных с туберозным склерозом (ТС). В РФ препарат в 2012 г. рекомендован в качестве терапии субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом и ангиолипом почек, ассоциированных с ТС, у пациентов с 3 лет при невозможности оперативного лечения. С 2017 г. за рубежом эверолимус применяется при фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с ТС, у пациентов старше 2 лет [32].

Эверолимус одобрен за рубежом в качестве дополнительной терапии рефрактерных фокальных приступов при ТС на основании результатов рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы EXIST-3 [33]. В нем получено статисти-

чески достоверное и клинически значимое снижение числа эпилептических приступов у пациентов с ТС [34]. Применение эверолимуса представляет большой интерес для профилактики судорог в раннем возрасте, т.к. может предотвратить не только развитие когнитивных нарушений, обусловленных ранним началом судорог, но и тяжесть других проявлений заболевания, таких как ангиомиолипома, рабдомиома, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома и кожные изменения при ТС. Необходимы дальнейшие исследования по изучению применения эверолимуса для лечения приступов при ТС в сочетании с другими методами (например, при кетогенной диете), в качестве монотерапии, а также для возможной профилактики приступов [35].

### Механизм действия

Эверолимус является селективным ингибитором киназы – мишени рапамицина млекопитающих (англ. mammalian target of rapamycin, mTORC1) и аналогом рапамицина, образующим комплекс с FK506-связывающим белком (англ. FK506 binding protein-12, FKBP12), который кодируется геном *MTOR*, расположенным в локусе 1p36.22 первой хромосомы. При образовании комплекса блокируется активный сайт mTORC1 и снижается продукция нижестоящих эффекторов S6K1 и 4E-BP1, участвующих в синтезе белка [36, 37]. Киназа является ключевым регулятором роста и пролиферации клеток. Повышение ее активности приводит к aberrантным связям аксонов и дендритов, увеличению размеров нейронов, снижению миелинизации и возникновению синаптической дисфункции [38]. При эпилепсии, обусловленной ТС, препарат уменьшает аномальный рост и избыточную пролиферацию клеток головного мозга, аномальную пространственную организацию нейронов, аномалии морфологии нейронов, избыток медиаторов воспаления в коре головного мозга и улучшает миелинизацию нейронов, синаптическую пластичность [7, 35, 38, 39].

### Фармакокинетика

Пик концентрации в крови возникает через 1–2 ч у пациентов с запущенными солидными опухолями и через 1–2,2 ч у стабильных реципиентов почечного трансплантата. Эверолимус имеет относительно низкую биодоступность (16%) [40]. Связывание с белками плазмы крови – на 74%. Препарат является преимущественно субстратом CYP3A4 и P-гликопротеина [40]. Идентифицированные метаболиты имеют в 100 раз меньшую фармакологическую активность, чем эверолимус. Период полувыведения варьирует от 18 до 35 ч. Большая часть эверолимуса (более 80%) выводится с калом, и только 2–5% – с мочой [37].

### Побочные эффекты

В плацебо-контролируемом исследовании EXIST-3 наиболее частыми нежелательными явлениями, зарегистрированными более чем у 15% пациентов при лечении эверолимусом во время основной фазы, были стоматит, диарея, назофарингит, лихорадка и поражение верхних дыхательных путей [33].

### Лекарственные взаимодействия

У пациентов, получающих лечение по поводу фокальных припадков, связанных с ТС, многие АЭП, которые принимаются одновременно, часто являются индукторами или субстратами CYP3A4 и P-гликопротеина, что требует контроля концентрации эверолимуса в плазме крови. Для больных, принимающих CYP3A4-индуцирующие АЭП, такие как карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, клобазам и топирамат, рекомендуется более высокая начальная доза [41].

### Бриварацетам / Brivaracetam

Бриварацетам (Бривиак®) зарегистрирован в РФ в качестве дополнительной терапии для лечения больных с фокальной эпилепсией с вторичной генерализацией и без таковой у подростков с 16 лет.

Основными преимуществами препарата является безопасность и эффективность применения, возможность энтерального или парентерального введения. На моделях животных показана высокая эффективность лечения при различных типах судорог [42]. Препарат не влияет на моторные и когнитивные функции по сравнению с леветирацетамом [43].

### Механизм действия

Бриварацетам отличается более высокими селективностью и аффинностью к белку синаптических везикул 2A (англ. synaptic vesicle protein 2A, SV2A) – в 15–30 раз выше, чем у леветирацетама [28, 44]. Препарат структурно близок к пирацетаму и леветирацетаму [45]. Основной механизм действия бриварацетама заключается в связывании с SV2A в нейронах на пресинаптическом уровне, необходимом для высвобождения нейротрансмиттеров, в особенности возбуждающих аминокислот. Он препятствует высвобождению глутамата и таким образом приводит к снижению частоты приступов. Бриварацетам оказывает ингибирующее действие на потенциал-зависимые натриевые каналы [30].

### Фармакокинетика

Бриварацетам имеет благоприятный фармакокинетический профиль в широком диапазоне доз (10–800 мг/сут) из-за его линейной и дозозависимой кинетики [46]. Препарат быстро и почти полностью всасывается при приеме внутрь примерно через 2 ч с биодоступностью, близкой к 100%. Пища с высоким содержанием жиров может задерживать всасывание и увеличивать время пиковой нагрузки с 1 до 3 ч. Бриварацетам обладает высокой липофильностью, может быстро преодолевать гематоэнцефалический барьер путем пассивной диффузии без участия транспортеров и взаимодействует с SV2A [47]. Связывание с белками плазмы крови – менее 20%. Период полувыведения составляет около 7–8 ч [48]. Стационарная равновесная концентрация обычно достигается через 2 дня повторного приема. Бриварацетам интенсивно метаболизируется в печени до трех неактивных метаболитов [46]. Выводится на 95% почками после экстенсивной биотрансформации в печени [13].



### Побочные эффекты

Наиболее часто на фоне терапии бриварацетамом отмечены неврологические расстройства: головокружение, головные боли, судороги, вертиго, нарушение психического статуса (раздражительность, агрессия, депрессия, утомляемость, апатия и сонливость), а также снижение аппетита, тошнота, рвота [13].

### Лекарственные взаимодействия

Препарат имеет низкий риск лекарственных взаимодействий, поэтому может применяться в комбинации с любыми АЭП [28]. Индукторы ферментов печени могут вызывать небольшое (на 19–26%) снижение концентрации бриварацетама в плазме, не требующее коррекции дозы препарата [49].

### Зонисамид / Zonisamide

Зонисамид (Зонегран®) – сульфонамидное производное бензисоксазола. Впервые одобрен для клинического применения в Японии в 1989 г., где лицензирован в качестве монотерапии или дополнительной терапии фокальной и генерализованной эпилепсии у взрослых и детей [50]. Зонисамид имеет доказательства эффективности Международной Противозепилептической Лиги уровня А в качестве начальной монотерапии для взрослых с парциальными припадками. В РФ применяется при дополнительной терапии фокальных приступов с вторичной генерализацией или без нее с 6 лет [9].

### Механизм действия

Механизм действия зонисамида полностью не раскрыт, он включает несколько взаимодополняющих механизмов: блокирование потенциал-зависимых натриевых каналов в инактивированном состоянии, увеличение продолжительности стадии инактивации и, следовательно, задержка генерации потенциала действия (при этом обеспечивается противозепилептическая активность против фокальных припадков), ингибирование кальциевых каналов Т-типа (обеспечение противозепилептической активности при абсансных припадках), усиление высвобождения гамма-аминомасляной кислоты и ингибирование высвобождения глутамата [51, 52]. Зонисамид также слабо изменяет метаболизм ацетилхолина, дофамина и серотонина и ингибирует активность карбоангидразы [53].

### Фармакокинетика

Зонисамид имеет линейную фармакокинетiku в обычных дозах. Он быстро всасывается после приема внутрь и имеет биодоступность 90% и более. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 2–5 ч, при этом прием пищи может задерживать достижение пиковой концентрации (4–6 ч) [53]. Равновесная концентрация препарата достигается примерно через 14 дней. Зонисамид слабо связывается с белками плазмы крови (примерно на 40–50%). Большая часть препарата метаболизируется в печени с участием изо-

фермента CYP3A4, что может привести к лекарственным взаимодействиям с индукторами и ингибиторами ферментов [54], меньшая – выводится с мочой в неизмененном виде. Период полувыведения составляет примерно 60 ч, что позволяет принимать его 1 раз в сутки.

### Побочные эффекты

Среди неврологических побочных эффектов зонисамида характерны сонливость, усталость, нарушение когнитивных функций и внимания, беспокойство, депрессия, возбуждение/раздражительность, парестезии, атаксия/головокружение. Среди системных побочных эффектов выделяют желудочно-кишечные симптомы, анорексию, потерю веса, метаболический ацидоз, сыпь, гипогидроз. Описаны случаи снижения массы тела. Зонисамид не рекомендован детям с пониженной массой тела или плохим аппетитом. Потенциально опасными для жизни побочными эффектами являются эпилептический статус, психоз, острая близорукость и вторичная закрытоугольная глаукома, синдром Стивенса–Джонсона, гепатотоксичность, метаболический ацидоз, нефролитиаз, агранулоцитоз, апластическая анемия, ангидроз, снижение потоотделения и гипертермия (тепловой удар), что требует увеличения введения в организм воды [9, 13].

### Лекарственные взаимодействия

Клинически значимых взаимодействий с вальпроатом натрия, ламотриджином или оральными контрацептивами не выявлено [55]. Концентрация зонисамида может быть изменена индукторами или ингибиторами CYP3A4 [53]. Фенитоин, карбамазепин и вальпроат увеличивают клиренс зонисамида, поэтому при комбинировании с этими препаратами необходимо увеличение его дозы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

В статье обобщены основные фармакологические характеристики новых АЭП, используемых в педиатрии. Большинство препаратов третьего поколения эффективны и обычно хорошо переносятся в детском и подростковом возрасте. Разработка новых АЭП способствует более глубокому пониманию патофизиологических механизмов эпилептогенеза. Данные препараты обладают множеством разнообразных молекулярных механизмов действия, тем самым обеспечивая широкий спектр лечения эпилепсии и эпилептических синдромов, особенно у пациентов с рефрактерными припадками.

Кроме того, АЭП третьего поколения имеют ряд преимуществ, включающих лучшую переносимость, меньшую выраженность побочных эффектов, меньшее количество лекарственных взаимодействий и улучшенный фармакокинетический профиль по сравнению с АЭП первого и второго поколений. Таким образом, появление новых АЭП с уникальным механизмом действия, улучшенной фармакокинетикой, фармакодинамикой, переносимостью существенно расширяет возможности рациональной терапии эпилепсии.



## ЛИТЕРАТУРА:

- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Бином; 2019: 896 с.
- Devinsky O., Vezzani A., O'Brien T.J., et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4: 18024. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.24>.
- Janmohamed M., Brodie M.J., Kwan P. Pharmacoresistance – epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment. *Neuropharmacology*. 2020; 168: 107790. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107790>.
- Perucca E., Brodie M.J., Kwan P., Tomson T. 30 years of second-generation antiseizure medications: impact and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2020; 19 (6): 544–56. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30035-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30035-1).
- Nakken K.O., Brodtkorb E. Are new anti-epileptic drugs any better than their predecessors? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2020; 140 (17). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.20.0657>.
- Trinka E., Ben-Menachem E., Kowacs P.A., et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate versus controlled-release carbamazepine monotherapy in newly diagnosed epilepsy: a phase III double-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *Epilepsy*. 2018; 59 (2): 479–91. <https://doi.org/10.1111/epi.13993>.
- Sills G.J., Rogawski M.A. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology*. 2020; 168: 107966. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107966>.
- Curatolo P., Napolioni V., Moavero R. Autism spectrum disorders in tuberous sclerosis: pathogenetic pathways and implications for treatment. *J Child Neurol*. 2010; 25 (7): 873–80. <https://doi.org/10.1177/0883073810361789>.
- Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 25.02.2023).
- Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение перампанела в лечении эпилепсии: обзор литературы и описание клинического случая. *Русский журнал детской неврологии*. 2016; 11 (2): 52–62. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2016-11-2-52-62>.
- Rektor I., Krauss G.L., Bar M., et al. Perampanel Study 207: long-term open-label evaluation in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2012; 126 (4): 263–9. <https://doi.org/10.1111/ane.12001>.
- Patsalos P.N. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: a novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia*. 2015; 56 (1): 12–27. <https://doi.org/10.1111/epi.12865>.
- Dredge D.C. (Ed.) Handbook of pediatric epilepsy education. Springer; 2022: 447 pp.
- Jóźwiak S., Vegiotti P., Moreira J., et al. Effects of adjunctive eslicarbazepine acetate on neurocognitive functioning in children with refractory focal-onset seizures. *Epilepsy Behav*. 2018; 81: 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.029>.
- Parada A., Soares-da-Silva P. The novel anticonvulsant BIA 2-093 inhibits transmitter release during opening of voltage-gated sodium channels: a comparison with carbamazepine and oxcarbazepine. *Neurochem Int*. 2002; 40 (5): 435–40. [https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(01\)00101-2](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(01)00101-2).
- Bonifácio M.J., Sheridan R.D., Parada A., et al. Interaction of the new anticonvulsant, BIA 2-093, with voltage-gate sodium channels: comparison with carbamazepine. *Epilepsy*. 2001; 42 (5): 600–8. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.43600.x>.
- Galiana G.L., Gauthier A.C., Mattson R.H. Eslicarbazepine acetate: a new improve ment on a classic drug family for the treatment of partial-onset seizures. *Drugs R D*. 2017; 17 (3): 329–39. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0197-5>.
- Mäkinen J., Rainesalo S., Peltola J. Transition from oxcarbazepine to eslicarbazepine acetate: a single center study. *Brain Behav*. 2017; 7 (3): e00634. <https://doi.org/10.1002/brb3.634>.
- Ben-Menachem E., Gabay A.A., Hufnagel A., et al. Eslicarbazepine acetate as an adjunct therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res*. 2010; 89 (2–3): 278–85. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.01.014>.
- Nunes T., Sicard E., Almeida L., et al. Pharmacokinetic interaction study between eslicarbazepine and topiramate in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26 (6): 1355–62. <https://doi.org/10.1185/03007991003740861>.
- Singh R.P., Asconapé J.J. A review of eslicarbazepine acetate for the adjunctive treatment of partial-onset epilepsy. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2011; 3: 179–87. <https://doi.org/10.4137/JCNSD.S4888>.
- Luzhczky J.J. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Rep*. 2009; 61 (2): 197–216. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(09\)70024-6](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(09)70024-6).
- Ortiz de la Rosa J.S., Ladino L.D., Rodríguez L.D., et al. Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory epileptic status: a systematic review. *Seizure*. 2018; 56: 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.01.014>.
- Rogawski M.A., Tofighi A., White H.S., et al. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res*. 2015; 110: 189–205. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.11.021>.
- Rosenfeld V., Fountain N.B., Kaubrys G., et al. Safety and efficacy of adjunctive lacosamide among patients with partial-onset seizures in a long-term open-label extension trial of up to 8 years. *Epilepsy Behav*. 2014; 41: 164–70. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.09.074>.
- Harris J.A., Murphy J.A. Lacosamide and epilepsy. *CNS Neurosci Ther*. 2011; 17 (6): 678–82. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00198.x>.
- Martyn-St James M., Glanville J., McCool R., et al. The efficacy and safety of retigabine and other adjunctive treatments for refractory partial epilepsy: a systematic review and indirect comparison. *Seizure*. 2012; 21 (9): 665–78. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.07.011>.
- Abbou-Khalil B.W. Update on antiepileptic drugs 2019. *Continuum (Minneapolis)*. 2019; 25 (2): 508–36. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000715>.
- Walleigh D.J., Legido A., Valencia I. Ring chromosome 20: a pediatric potassium channelopathy responsive to treatment with ezogabine. *Pediatr Neurol*. 2013; 49 (5): 368–9. <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.06.005>.
- Bialer M., Johannessen S.I., Kupferberg H.J., et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII). *Epilepsy Res*. 2004; 61 (1–3): 1–48. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2004.07.010>.
- Koltzenburg M., McMahon S.B., Tracey I., Turk D.C. (Eds.) Wall and Melzak's textbook of pain. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013: 1153 pp.
- Григорьева А.В., Дорофеева М.Ю., Перминов В.С., Белоусова Е.Д. Ретроспективный анализ эффективности и переносимости лечения эверолимусом фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом. *Альманах клинической медицины*. 2020; 48 (1): 1–6. <http://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-003>.
- French J.A., Lawson J.A., Yapichi Z., et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2153–63. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31419-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31419-2).
- Svanner E.M.M., Fischer C.M., Frederiksen M.G., et al. Everolimus as adjunctive treatment in tuberous sclerosis complex-associated epilepsy in children. *Dan Med J*. 2019; 66 (12): A5582.
- Lechuga L., Franz D.N. Everolimus as adjunctive therapy for tuberous sclerosis complex-associated partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother*. 2019; 19 (10): 913–25. <http://doi.org/10.1080/14737175.2019.1635457>.
- Корнилов Д.О., Тряпицын М.А., Гребнев Д.Ю. mTOR: сигнализация, регуляция, влияние на метаболизм, роль в регуляции продолжительности жизни и опухолевого роста. *Известия Коми научного центра УрО РАН. Серия «Экспериментальная биология и экология»*. 2021; 5: 104–14. <http://doi.org/10.19110/1994-5655-2021-5-104-115>.
- MacKeigan J.P., Krueger D.A. Differentiating the mTOR inhibitors everolimus and sirolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex. *Neuro Oncol*. 2015; 17 (12): 1550–9. <http://doi.org/10.1093/neuonc/nov152>.
- Li M., Zhou Y., Chen C., et al. Efficacy and safety of mTOR inhibitors (rapamycin and its analogues) for tuberous sclerosis complex: a meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14 (1): 39. <http://doi.org/10.1186/s13023-019-1012-x>.
- Ryther R.C., Wong M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition: potential for antiseizure, antiepileptogenic, and

- epileptostatic therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012; 12 (4): 410–8. <http://doi.org/10.1007/s11910-012-0276-5>.
40. Kirchner G.I., Meier-Wiedenbach I., Manns M.P. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43 (2): 83–95. <http://doi.org/10.2165/00003088-200443020-00002>.
  41. Franz D.N., Lawson J.A., Yapici Z., et al. Everolimus dosing recommendations for tuberous sclerosis complex-associated refractory seizures. *Epilepsia.* 2018; 59 (6): 1188–97. <http://doi.org/10.1111/epi.14085>.
  42. Arzimanoglou A., D'Cruz O., Nodli D., et al. A review of the new antiepileptic drugs for focal-onset seizures in pediatrics: role of extrapolation. *Pediatr Drugs.* 2018; 20 (3): 249–64. <http://doi.org/10.1007/s40272-018-0286-0>.
  43. Liu E., Dilley D., McDonough B., et al. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in pediatric patients < 16 years with epilepsy: an open-label trial. *Pediatr Drugs.* 2019; 21 (4): 291–301. <http://doi.org/10.1007/s40272-019-00332-y>.
  44. Klitgaard H., Matagne A., Nicolas J.M., et al. Brivaracetam: Rationale for discovery and preclinical profile of a selective SV2A ligand for epilepsy treatment. *Epilepsia.* 2016; 57 (4): 538–48. <http://doi.org/10.1111/epi.13340>.
  45. Strzelczyk A., Klein K.M., Willems L.M., et al. Brivaracetam in the treatment of focal and idiopathic generalized epilepsies and of status epilepticus. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016; 9 (5): 637–45. <http://doi.org/10.1586/17512433.2016.1156529>.
  46. Sargentini-Maier M.L., Rolan P., Connell J., et al. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after single increasing oral doses in healthy males. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 63 (6): 680–8. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02829.x>.
  47. Nicholas J.M., Hannestad J., Holden D., et al. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia.* 2016; 57 (2): 201–9. <http://doi.org/10.1111/epi.13267>.
  48. Rolan P., Sargentini-Maier M.L., Pigeolet E., Stockis A. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after multiple increasing oral doses in healthy men. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 66 (1): 71–5. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03158.x>.
  49. von Rosenstiel P. Brivaracetam (UCB 34714). *Neurotherapeutics.* 2007; 4 (1): 84–7. <http://doi.org/10.1016/j.nurt.2006.11.004>.
  50. Kwan S.Y., Chuang Y.C., Huang C.W., et al. Zonisamide: review of recent clinical evidence for treatment of epilepsy. *CNS Neurosci Ther.* 2015; 21 (9): 683–91. <http://doi.org/10.1111/cns.12418>.
  51. Cornes S.B., Griffin Jr. E.A., Lowenstein D.H. Pharmacology of abnormal electrical neurotransmission in the central nervous system. In: Golan D.E., Armstrong E.J., Armstrong A.W. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017: 249–64.
  52. Holder J.L. Jr., Wilfong A.A. Zonisamide in the treatment of epilepsy. *Expert Opin Pharmacother.* 2011; 12 (16): 2573–81. <http://doi.org/10.1517/14656566.2011.622268>.
  53. Hoy S.M. Zonisamide: a review of its use in the management of adults with partial seizures. *Drugs.* 2013; 73 (12): 1321–38. <http://doi.org/10.1007/s40265-013-0093-4>.
  54. Misty D.M., Metcalf C.S., Wilcox K.S. Pharmacotherapy of the epilepsies. In: Brunton L.L., Hilal-Dandan R., Knollmann B.C. (Eds.) Goodman and Gilman's: the pharmacological basis of therapeutic. 13<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill; 2018.
  55. Brody M.J., Ben-Menachem E., Schmitt I., Georgie L. Zonisamide: its pharmacology, efficacy and safety in clinical trials. *Acta Neurol Scand.* 2012; 126 (Appendix 194): 19–28.

## REFERENCES:

1. Karlov V.A. Epilepsy in children and adult men and women. A guide for doctors. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: Binom; 2019: 896 pp. (in Russ.).
2. Devinsky O., Vezzani A., O'Brien T.J., et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4: 18024. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.24>.
3. Janmohamed M., Brodie M.J., Kwan P. Pharmacoresistance – epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment. *Neuropharmacology.* 2020; 168: 107790. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107790>.
4. Perucca E., Brodie M.J., Kwan P., Tomson T. 30 years of second-generation antiseizure medications: impact and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2020; 19 (6): 544–56. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30035-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30035-1).
5. Nakken K.O., Brodtkorb E. Are new anti-epileptic drugs any better than their predecessors? *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2020; 140 (17). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.20.0657>.
6. Trinka E., Ben-Menachem E., Kowacs P.A., et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate versus controlled-release carbamazepine monotherapy in newly diagnosed epilepsy: a phase III double-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *Epilepsy.* 2018; 59 (2): 479–91. <https://doi.org/10.1111/epi.13993>.
7. Sills G.J., Rogawski M.A. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology.* 2020; 168: 107966. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107966>.
8. Curatolo P., Napolioni V., Moavero R. Autism spectrum disorders in tuberous sclerosis: pathogenetic pathways and implications for treatment. *J Child Neurol.* 2010; 25 (7): 873–80. <https://doi.org/10.1177/0883073810361789>.
9. State register of medicines. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russ.) (accessed 25.02.2023).
10. Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Use of perampanel in the treatment of epilepsy: a review of literature and a case report. *Russian Journal of Child Neurology.* 2016; 11 (2): 52–62 (in Russ.). <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2016-11-2-52-62>.
11. Rektor I., Krauss G.L., Bar M., et al. Perampanel Study 207: long-term open-label evaluation in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2012; 126 (4): 263–9. <https://doi.org/10.1111/ane.12001>.
12. Patsalos P.N. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: a novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia.* 2015; 56 (1): 12–27. <https://doi.org/10.1111/epi.12865>.
13. Dredge D.C. (Ed.) Handbook of pediatric epilepsy education. Springer; 2022: 447 pp.
14. Jóźwiak S., Vegiotti P., Moreira J., et al. Effects of adjunctive eslicarbazepine acetate on neurocognitive functioning in children with refractory focal-onset seizures. *Epilepsy Behav.* 2018; 81: 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.029>.
15. Parada A., Soares-da-Silva P. The novel anticonvulsant BIA 2-093 inhibits transmitter release during opening of voltage-gated sodium channels: a comparison with carbamazepine and oxcarbazepine. *Neurochem Int.* 2002; 40 (5): 435–40. [https://doi.org/10.1016/S0197-0186\(01\)00101-2](https://doi.org/10.1016/S0197-0186(01)00101-2).
16. Bonifácio M.J., Sheridan R.D., Parada A., et al. Interaction of the new anticonvulsant, BIA 2-093, with voltage-gate sodium channels: comparison with carbamazepine. *Epilepsy.* 2001; 42 (5): 600–8. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.43600.x>.
17. Galiana G.L., Gauthier A.C., Mattson R.H. Eslicarbazepine acetate: a new improve ment on a classic drug family for the treatment of partial-onset seizures. *Drugs R D.* 2017; 17 (3): 329–39. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0197-5>.
18. Mäkinen J., Rainesalo S., Peltola J. Transition from oxcarbazepine to eslicarbazepine acetate: a single center study. *Brain Behav.* 2017; 7 (3): e00634. <https://doi.org/10.1002/brb3.634>.
19. Ben-Menachem E., Gabay A.A., Hufnagel A., et al. Eslicarbazepine acetate as an adjunct therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2010; 89 (2–3): 278–85. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2010.01.014>.
20. Nunes T., Sicard E., Almeida L., et al. Pharmacokinetic interaction study between eslicarbazepine and topiramate in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26 (6): 1355–62. <https://doi.org/10.1185/03007991003740861>.
21. Singh R.P., Asconapé J.J. A review of eslicarbazepine acetate for the adjunctive treatment of partial-onset epilepsy. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2011; 3: 179–87. <https://doi.org/10.4137/JCNSD.S4888>.

22. Lutzchky J.J. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Rep.* 2009; 61 (2): 197–216. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(09\)70024-6](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(09)70024-6).
23. Ortiz de la Rosa J.S., Ladino L.D., Rodriguez L.D., et al. Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory epileptic status: a systematic review. *Seizure.* 2018; 56: 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.01.014>.
24. Rogawski M.A., Tofighi A., White H.S., et al. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res.* 2015; 110: 189–205. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2014.11.021>.
25. Rosenfeld V., Fountain N.B., Kaubrys G., et al. Safety and efficacy of adjunctive lacosamide among patients with partial-onset seizures in a long-term open-label extension trial of up to 8 years. *Epilepsy Behav.* 2014; 41: 164–70. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.09.074>.
26. Harris J.A., Murphy J.A. Lacosamide and epilepsy. *CNS Neurosci Ther.* 2011; 17 (6): 678–82. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00198.x>.
27. Martyn-St James M., Glanville J., McCool R., et al. The efficacy and safety of retigabine and other adjunctive treatments for refractory partial epilepsy: a systematic review and indirect comparison. *Seizure.* 2012; 21 (9): 665–78. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.07.011>.
28. Abbou-Khalil B.W. Update on antiepileptic drugs 2019. *Continuum (Minneapolis)*. 2019; 25 (2): 508–36. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000715>.
29. Walleigh D.J., Legido A., Valencia I. Ring chromosome 20: a pediatric potassium channelopathy responsive to treatment with ezogabine. *Pediatr Neurol.* 2013; 49 (5): 368–9. <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.06.005>.
30. Bialer M., Johannessen S.I., Kupferberg H.J., et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (Eilat VII). *Epilepsy Res.* 2004; 61 (1–3): 1–48. <http://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2004.07.010>.
31. Koltzenburg M., McMahon S.B., Tracey I., Turk D.C. (Eds.) Wall and Melzak's textbook of pain. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013: 1153 pp.
32. Grigoryeva A.V., Dorofeeva M.Yu., Perminov V.S., Belousova E.D. A retrospective analysis of the efficacy and tolerability of treatment with everolimus in treatment-refractory epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020; 48 (1): 1–6 (in Russ.). <http://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-003>.
33. French J.A., Lawson J.A., Yapici Z., et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2153–63. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31419-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31419-2).
34. Svanner E.M.M., Fischer C.M., Frederiksen M.G., et al. Everolimus as adjunctive treatment in tuberous sclerosis complex-associated epilepsy in children. *Dan Med J.* 2019; 66 (12): A5582.
35. Lechuga L., Franz D.N. Everolimus as adjunctive therapy for tuberous sclerosis complex-associated partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother.* 2019; 19 (10): 913–25. <http://doi.org/10.1080/14737175.2019.1635457>.
36. Kornilov D.O., Tryapitsyn M.A., Grebnev D.Yu. mTOR: signaling, regulation, effect on metabolism, role in the regulation of life expectancy and tumor growth. *Proceedings of the Komi Science Center of the Ural Division of the Russian Academy of Sciences. Series "Experimental Biology and Ecology".* 2021; 5: 104–14 (in Russ.). <http://doi.org/10.19110/1994-5655-2021-5-104-115>.
37. MacKeigan J.P., Krueger D.A. Differentiating the mTOR inhibitors everolimus and sirolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex. *Neuro Oncol.* 2015; 17 (12): 1550–9. <http://doi.org/10.1093/neuonc/nov152>.
38. Li M., Zhou Y., Chen C., et al. Efficacy and safety of mTOR inhibitors (rapamycin and its analogues) for tuberous sclerosis complex: a meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14 (1): 39. <http://doi.org/10.1186/s13023-019-1012-x>.
39. Ryther R.C., Wong M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition: potential for antiseizure, antiepileptogenic, and epileptostatic therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012; 12 (4): 410–8. <http://doi.org/10.1007/s11910-012-0276-5>.
40. Kirchner G.I., Meier-Wiedenbach I., Manns M.P. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43 (2): 83–95. <http://doi.org/10.2165/00003088-200443020-00002>.
41. Franz D.N., Lawson J.A., Yapici Z., et al. Everolimus dosing recommendations for tuberous sclerosis complex-associated refractory seizures. *Epilepsia.* 2018; 59 (6): 1188–97. <http://doi.org/10.1111/epi.14085>.
42. Arzimanoglou A., D'Cruz O., Nodli D., et al. A review of the new antiepileptic drugs for focal-onset seizures in pediatrics: role of extrapolation. *Pediatr Drugs.* 2018; 20 (3): 249–64. <http://doi.org/10.1007/s40272-018-0286-0>.
43. Liu E., Dilley D., McDonough B., et al. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in pediatric patients < 16 years with epilepsy: an open-label trial. *Pediatr Drugs.* 2019; 21 (4): 291–301. <http://doi.org/10.1007/s40272-019-00332-y>.
44. Klitgaard H., Matagne A., Nicolas J.M., et al. Brivaracetam: Rationale for discovery and preclinical profile of a selective SV2A ligand for epilepsy treatment. *Epilepsia.* 2016; 57 (4): 538–48. <http://doi.org/10.1111/epi.13340>.
45. Strzelczyk A., Klein K.M., Willems L.M., et al. Brivaracetam in the treatment of focal and idiopathic generalized epilepsies and of status epilepticus. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016; 9 (5): 637–45. <http://doi.org/10.1586/17512433.2016.1156529>.
46. Sargentini-Maier M.L., Rolan P., Connell J., et al. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after single increasing oral doses in healthy males. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 63 (6): 680–8. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02829.x>.
47. Nicholas J.M., Hannestad J., Holden D., et al. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia.* 2016; 57 (2): 201–9. <http://doi.org/10.1111/epi.13267>.
48. Rolan P., Sargentini-Maier M.L., Pigeolet E., Stockis A. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after multiple increasing oral doses in healthy men. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 66 (1): 71–5. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03158.x>.
49. von Rosenstiel P. Brivaracetam (UCB 34714). *Neurotherapeutics.* 2007; 4 (1): 84–7. <http://doi.org/10.1016/j.nurt.2006.11.004>.
50. Kwan S.Y., Chuang Y.C., Huang C.W., et al. Zonisamide: review of recent clinical evidence for treatment of epilepsy. *CNS Neurosci Ther.* 2015; 21 (9): 683–91. <http://doi.org/10.1111/cns.12418>.
51. Cornes S.B., Griffin Jr. E.A., Lowenstein D.H. Pharmacology of abnormal electrical neurotransmission in the central nervous system. In: Golan D.E., Armstrong E.J., Armstrong A.W. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017: 249–64.
52. Holder J.L. Jr., Wilfong A.A. Zonisamide in the treatment of epilepsy. *Expert Opin Pharmacother.* 2011; 12 (16): 2573–81. <http://doi.org/10.1177/14656566.2011.622268>.
53. Hoy S.M. Zonisamide: a review of its use in the management of adults with partial seizures. *Drugs.* 2013; 73 (12): 1321–38. <http://doi.org/10.1007/s40265-013-0093-4>.
54. Misty D.M., Metcalf C.S., Wilcox K.S. Pharmacotherapy of the epilepsies. In: Brunton L.L., Hilal-Dandan R., Knollmann B.C. (Eds.) Goodman and Gilman's: the pharmacological basis of therapeutic. 13th ed. McGraw-Hill; 2018.
55. Brody M.J., Ben-Menachem E., Schmitt I., Georgie L. Zonisamide: its pharmacology, efficacy and safety in clinical trials. *Acta Neurol Scand.* 2012; 126 (Appendix 194): 19–28.



**Сведения об авторах**

*Тадтаева Зара Григорьевна* – д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5809-1457>; РИНЦ SPIN-код: 6086-0169. E-mail: [Tadtaeva2003@mail.ru](mailto:Tadtaeva2003@mail.ru).

*Галустян Анна Николаевна* – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>; РИНЦ SPIN-код: 3303-7650.

*Громова Ольга Алексеевна* – д.м.н., профессор, научный руководитель Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833.

*Сардарян Иван Суренович* – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1528-411X>; Scopus Author ID: 57200672112; РИНЦ SPIN-код: 9522-9761.

**About the authors**

*Zara G. Tadtaeva* – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5809-1457>; RSCI SPIN-code: 6086-0169. E-mail: [Tadtaeva2003@mail.ru](mailto:Tadtaeva2003@mail.ru).

*Anna N. Galustyan* – MD, PhD, Associate Professor, Chief of Chair of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>; RSCI SPIN-code: 3303-7650.

*Olga A. Gromova* – Dr. Med. Sc., Professor, Research Supervisor, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; RSCI SPIN-code: 6317-9833.

*Ivan S. Sardaryan* – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1528-411X>; Scopus Author ID: 57200672112; RSCI SPIN-code: 9522-9761.