

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
факультет медико-фармацевтичних технологій  
кафедра фармакології та фармакотерапії**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**на тему: «АНАЛІЗ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ,  
ЩО ЗАРЕЄСТРОВАНІ У М. ХАРКОВІ ТА ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ »**

**Виконав:** здобувач вищої освіти 5 курсу групи Фс18(4,5з)-дв  
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація  
Наталія СЄДОВОЛОСА

**Керівник:** професор закладу вищої освіти кафедри  
фармакології та фармакотерапії, д.мед. н., професор  
Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

**Рецензент:** завідувачка кафедри клінічної фармакології ІПКСФ  
Оксана МІЩЕНКО

## АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена проблемі побічних реакцій препаратів антиконвульсантів в м. Харків та Харківській області за період 2017- 2022 рр. Встановлено, що на побічні реакції препаратів цієї групи приходиться 0,62% усіх випадків.

Отримані результати можуть бути застосовані для покращення лікування захворювань нервової системи.

Загальний обсяг роботи – 44 сторінок. Робота складається зі вступу, 3 розділів, містить 8 таблиць, 7 рисунки, 72 посилань на літературні джерела, додатки.

*Ключові слова:* антиконвульсанти, протисудомні препарати, побічні реакції, фармаконагляд, карта-повідомлення.

## SUMMARY

Qualification work is devoted to the problem of adverse reactions of anticonvulsant drugs in the city of Kharkiv and the Kharkiv region for the period 2017-2022. It was established that the adverse reactions of drugs of this group account for 0.62% of all cases.

The obtained results can be used to improve the treatment of diseases of the nervous system.

The total volume of work is 44 pages. The work consists of an introduction, 3 chapters, contains 8 tables, 7 figures, 72 references to literary sources, appendices.

*Key words:* anticonvulsants, anticonvulsant drugs, adverse reactions, pharmacovigilance, message card.

## ЗМІСТ

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВСТУП		5
РОЗДІЛ 1	РОЛЬ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ У СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ (огляд літератури)	8
	1.1. Етіопатогенетичні аспекти епілепсії та інших судомних станів	8
	1.2. Клініко-фармакологічна характеристика антиконвульсантів	15
РОЗДІЛ 2	МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	21
РОЗДІЛ 3.	МОНІТОРИНГ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ	24
	3.1. Аналіз ринку антиконвульсантів в Україні	24
	3.2. Аналіз повідомлень про побічні реакції антиконвульсантів у м. Харків та Харківській області	30
ВИСНОВКИ		44
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		45
ДОДАТКИ		

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АІСФ – автоматизована інформаційна система з фармаконагляду;  
АЕП – антиепілептичний препарат;  
АК – антиконвульсанти;  
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;  
ГАМК –  $\gamma$ -аміномасляна кислота;  
ГМ – головний мозок;  
ДЕЦ МОЗ України – Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України;  
ДФЛЗ – Державний формуляр лікарських засобів;  
ЕЕГ – електроенцефалографія;  
ЛЗ – лікарський засіб;  
ЛПЗ – лікувально-профілактичні заклади;  
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я;  
МКХ-10 – Міжнародний класифікатор хвороб;  
МПЕЛ – Міжнародна Протиепілептична Ліга;  
ПД – побічна дія;  
ПР – побічні реакції;  
ПЕ – побічний ефект;  
ПЕП – протиепілептичний препарат;  
ССС – серцево-судинна система;  
ЦНС – центральна нервова система;  
ЧСС – частота серцевих скорочень;  
ФРЕ – фармакорезистентність епілепсії;  
FDA – Food and Drug Administration (Агентство з контролю за якістю харчових продуктів та лікарських препаратів США);  
MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) – медичний словник нормативної діяльності

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Судомні стани, у тому числі й епілепсія є одними з найбільш поширених захворювань головного мозку (ГМ). За даними статистики, лише на епілепсію страждають понад 70 мільйонів людей у всьому світі, із них в Європі - 6 млн. осіб. За даними Міністерства охорони здоров'я в Україні налічується близько 100 000 хворих на епілепсію [17, 22].

Також є значна кількість хворих з судомами іншого генезу - перинатальними ушкодженнями ЦНС у дітей; наслідками черепно-мозгових травм (ЧМТ), новоутворень ГМ, інтоксикацій різного генезу, нейроінфекцій у дітей і дорослих тощо [23, 55].

Згідно МКХ-10, судоми відносять до декількох блоків – G40-G47 – епізодичні та пароксизмальні розлади (епілепсія, епілептичний статус, мігрень, транзиторні церебральні ішемічні напади тощо), E10.64 Цукровий діабет типу 1 з гіпоглікемією і судомами (конвульсіями) та R56 – судоми, не класифіковані в інших рубриках [6].

Також за оцінками ВООЗ, до 25% випадків конвульсивних розладів можна запобігти шляхом попередження перинатальних травм; профілактики травматизму, імунізацією від менінгіту та пневмонії, заходів у сфері охорони здоров'я матері і дитини, адекватним лікуванням серцево-судинних та ендокринних захворювань тощо [12, 38].

Для лікування цих захворювань застосовують антиконвульсанти (АК) або протисудомні препарати, до яких входять і протиепілептичні засоби (ПЕЗ). В механізмі дії АК основними є три механізми: ГАМК-ергічний, регуляція роботи іонних каналів нейронів та глутаматергічний [8, 12, 19, 35, 38].

Впливаючи на окремі механізми розвитку пароксизмів, антиконвульсанти зменшують активності нейронів в ЦНС, що, у свою чергу, зменшує інтенсивність імпульсів, відповідно, і розвиток нападу [19, 35]. Проте близько 30-40 % пацієнтів не досягають адекватного контролю

судомних нападів. Жоден препарат не дозволяє контролювати виникнення всіх типів приступів. У деяких випадках необхідно призначити кілька препаратів [1, 26, 27, 38]. Інколи ПЕЗ, ефективний для корекції одного типу судомних нападів, може ускладнити перебіг судом іншого генезу[54, 55].

Проте АЕП за рахунок своїх фармакологічних властивостей мають і певні побічні клас-спецефічні ефекти, що не завжди дозволяє їх застосовувати у певних категорій хворих [1, 6, 38]. Враховуючи те, що хворі зазвичай повинені вживати антиконвульсанти щоденно впродовж всього життя, проблема безпеки антиконвульсантів є досить актуальною. Побічні реакції антиконвульсантів є перешкодою для успішного лікування, оскільки вони знижують прихильність до терапії та погіршують якість життя пацієнтів [12, 21, 34].

**Мета роботи:** проаналізувати побічні реакції антиконвульсантів в м. Харкові та Харківській області за період 2017–2021 рр.

**Завдання дослідження:**

1. Провести аналіз побічних реакцій антиконвульсантів у м. Харкові та Харківській області за період 2017–2021 рр.
2. Оцінити прояви побічних реакцій антиконвульсантів за класифікатором MedRA.
4. Порівняти ступінь та виразність проявів побічних реакцій в залежності від фармакологічної підгрупи антиконвульсантів.

**Об'єкти дослідження:** побічні реакції антиконвульсантів.

**Предмет дослідження** – карти-повідомлення про випадки побічних реакцій/відсутність ефективності антиконвульсантів.

**Методи дослідження:** аналітичний, бібліосемантичний, метод пасивного фармаконагляду, метод спонтанних повідомлень.

**Наукова новизна:** Вперше проведена систематизація даних і проаналізовано карти-повідомлення про випадки побічних реакцій антиконвульсантів у м. Харків та Харківській області за 2017 – 2021 рр.

**Практичне значення отриманих результатів.** За результатами проведеного аналізу карт-повідомлень про випадки побічних реакцій виявлено вікові та гендерні особливості побічних реакцій антиконвульсантів.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** Апробація результатів магістерської роботи відбулась на Міжнародній науково-практичній конференції «Протиепілептичні препарати: від дизайну молекули до клінічного застосування»: (Харків, НФаУ, 20-21 жовтня 2022 року).

За матеріалами кваліфікаційної роботи опубліковано тези: Деримедвідь Л. В., Седоволоса Н. І. Побічні ефекти протиепілептичних засобів за даними моніторингу побічних реакцій у Харківській області та в місті Харків. Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. «Протиепілептичні препарати: від дизайну молекули до клінічного застосування», Харків, 20-21 жовтня 2022 року – Х. : НФаУ, 2022. С.78-79 [4].

**Структура і обсяг кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, власних досліджень, загальних висновків, перелік використаних джерел літератури. Кваліфікаційна робота викладена на 44 сторінках, включає 8 таблиць, 7 рисунки, 72 джерел літератури.

# РОЗДІЛ 1

## РОЛЬ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ У СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ

### (огляд літератури)

#### 1.1. Етіопатогенетичні аспекти епілепсії та інших судомних станів

Епілепсія – це хронічне захворювання головного мозку, що проявляється стійкою схильністю до розвитку епілептичних нападів, а також типовими змінами особистості, когнітивними, нейробіологічними, а також психологічними та соціальними наслідками [ 1, 6, 9, 12, 23, 37]. Для епілепсії характерне раптове виникнення нападів (внаслідок синхронної нейрональної активності або патологічно надмірної активності ділянки та/або всього ГМ) із рецидивами впродовж життя, тоді як напади, викликані певною відомою причиною (фебрильні судоми, судоми при цілій низці гострих захворювань мозку – черепно-мозкова травма, інсульт, об'ємне утворення; інтоксикації (наприклад, алкогольне отруєння), гострі метаболічні розлади (гіпоглікемія, кетоацидоз, печінково-ниркова недостатність) вважаються епілептичними реакціями, які слід відрізнити від епілепсії як хвороби [9, 12, 23, 37]. Епілепсія зазвичай є захворюванням, яке розвивається на основі генетично детермінованої схильності, для прояву якої в більшості випадків необхідний вплив екзогенних факторів, що визначають її клінічний прояви [13, 26, 33, 34]. На епілепсію хворіють не тільки люди, а й тварини, наприклад, собаки, кішки, миші.

Епілепсія у міжнародній статистичній класифікації хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям, десятого перегляду (МКХ-10) відноситься до класу VI. «Хвороби нервової системи», рубрики G40-G47 «Епізодичні та пароксизмальні розлади».

Епілепсія характеризується повторними (більше двох) епілептичними нападами, не спровокованими будь-якими негайно обумовленими причинами. повторними судомними нападами, що виникають у результаті патологічних нейронних розрядів у головному мозку [13, 26, 33, 34]. Ці



напади супроводжуються зміною рухових, чутливих, вегетативних, розумових та психічних функцій. Напади можуть виникати з різними інтервалами: хвилини, години, доба, тижні, місяці і навіть роки і супроводжуватись поступовою зміною особистості [31, 37, 56].

За даними ВООЗ на епілепсію у світі страждає 0,7–1,1% всього населення, що становить 75 млн осіб. І щорічно епілепсія виявляється у 40–70 осіб на 100 тисяч населення. При цьому лише у 70–75% пацієнтів епілепсія контролюється сучасними антиепілептичними препаратами (АЕП).

Епілепсія нерідко призводить до інвалідизації, а в 50% пацієнтів суттєво знижується якість життя. Серед хворих на епілепсію ризик смерті в 2–4 рази вищий, ніж у загальній популяції [27, 37]. У США на епілепсію страждає 2,5–3 млн осіб, при цьому щорічно епілепсія діагностується у 150 тис осіб. У Європі, де населення становить приблизно 400 млн осіб, епілепсія діагностована більш ніж у 2 мільйонів дітей. Більше 50% хворих на епілепсію становлять жінки [56].

Хворі на епілепсію нерідко піддаються соціальній дискримінації та стигматизації в суспільстві, що істотно знижує їх якість життя. У той же час, своєчасна та правильно підібрана терапія дозволяє досягти стійкої ремісії у 60–75% випадків, а в ряді випадків – повного скасування АЕП [37, 56].

Приблизно 10% людей можуть очікувати появи протягом життя принаймні одного епілептичного нападу. Незважаючи на створення нових протиепілептичних препаратів, близько третини пацієнтів з епілепсією страждають від нападів, резистентних до терапії. Становище утруднюється тим, що у половини пацієнтів з епілепсією виявляються афективні, когнітивні та інші психіатричні розлади, на лікування яких на сьогодні немає специфічних терапевтичних підходів [35, 37, 39, 48]. Тому вивчення механізмів епілепсії, питання її діагностики та лікування традиційно залучають підвищений інтерес дослідників.

У клінічній картині епілепсії виділяють три періоди: іктальний (період нападу), постіктальний (постприступний) та інтеріктальний

(міжприступний). У постиктальному періоді можлива повна відсутність неврологічної симптоматики (крім симптомів захворювання, що зумовлює напад – черепно-мозкова травма, геморагічний чи ішемічний інсульт та ін.) [6, 7].

У патогенезі епілепсії лежить спонтанна мембранна нестабільність нейронів кори великих півкуль головного мозку, що веде до виникнення на клітинній мембрані пароксизмального деполяризаційного зсуву їх мембранного потенціалу. При цьому настає раптова пролонгована деполяризація нейрона з результирующим спалахом гіперсинхронного збудження [11].

Пароксизмальний деполяризаційний зсув призводить до того, що нейрональні структури епілептичного осередка, утвореного з групи нейронів із деполяризованими мембранами, генерують потенціал дії значно більшої амплітуди, тривалості та частоти, ніж у нормі [12, 23].

Надлишкова електрична активність, що виникла в певній ділянці мозку, поширюється в сусідні зони та детермінує їх активність і індукує утворення вторинних і навіть третинних епілептичних вогнищ [23, 37, 70].

Однак у деяких пацієнтів у міру прогресування захворювання може виникнути наявність декількох епілептичних вогнищ, визначається як вторинний епілептогенез. Наявність вторинного/третинного вогнища може призвести до подальшої фармакорезистентності епілепсії [32].

Поширення збудження в підкіркові, таламічні, стовбурові та спинальні структури відповідає тонічній фазі судомного нападу, а наступний гальмівний імпульс з таламуса перериває тонічну фазу, яка змінюється спорадичними спалахами електричної активності у клонічній фазі [47, 58].

У зв'язку зі швидким поширенням пандемії COVID-19 виникла величезна кількість питань щодо впливу вірусної інфекції COVID-19 на пацієнтів з епілепсією [18, 26, 59]. Одним із основних питань є ризик зараження та підвищення тяжкості перебігу коронавірусної інфекції у людей з епілепсією [25, 59]. На сьогоднішній день переконливих даних про

підвищений ризик зараження або більш тяжкий перебіг вірусної інфекції COVID-19 у пацієнтів з епілепсією немає. Однак у деяких пацієнтів можливе почастішання нападів через системний вплив захворювання, лікарські взаємодії між антиепілептичними препаратами та препаратами, що застосовуються для лікування COVID-19 [2, 24, 25, 32, 59]. У ряді випадків спільне застосування АЕП та препаратів протівірусної та антибактеріальної дії може спровокувати та посилити кардіотоксичність та гепатотоксичність, а прийом препаратів бензодіазепінового ряду – поява або посилення вже наявних дихальних порушень [7, 70].

Розрізняють кілька форм епілептичних нападів із генералізованим або парціальним типом судом [12, 37, 65].

Припадки з генералізованими судомами:

- Великі судомні напади (*grand mal* – велика хвороба) – найважчі з усіх видів судом. Вони характеризуються раптовою втратою свідомості та генералізованими тоніко-клонічними судомами. Генералізовані судомні напади у типових випадках протікають із втратою свідомості, порушенням дихання, вегетативними симптомами та двосторонніми тоніко-клонічними судомами, часто із закушуванням язика та мимовільним сечовипусканням. Після нападу – сон чи сутінковий стан. Тривалі напади генералізованих судів або напади, що йдуть один за одним, позначають як епілептичний статус.

- Малі судомні напади (*petit mal* – мала хвороба) можуть бути у вигляді раптової короткочасної втрати свідомості (абсанси) або у вигляді короткочасних (до 20 с) клонічних судом. При простих абсансах короткочасний розлад свідомості може бути єдиним проявом нападу. При складних абсансах одночасно можливі рухові симптоми, обумовлені скороченням м'язів, м'язів рота, окорухових м'язів.

- Міоклонус-епілепсія супроводжується короткочасними судомними посмикуваннями без втрати свідомості.

- Психомоторні напади (еквіваленти) – виявляються нападами розладу поведінки, неадекватними вчинками, про які хворий не пам'ятає. Судоми, що

виникають при цьому, мають локальний характер. У більшості хворих відзначаються моторні автоматизми (почмокування губами, ковтання та ін.). Через 30-120 секунд свідомість пацієнта відновлюється.

Найбільш поширеними є парціальні (фокальні) напади, які можуть бути простими чи складними (комплексними). При простих парціальних нападах свідомість не змінюється, можливий розвиток моторних (локальні тонічні або клонічні судоми, насильницький поворот голови та очних яблук або тулуба, фонація), сенсорних (розлади чутливості), психічних (зорові, слухові або нюхові галюцинації, порушення мислення, почуття страху ) або вегетативно-вісцеральних (тахікардія, підвищення артеріального тиску, біль у животі, ознобоподібний тремор) проявів. При складних парціальних нападах виникає зміна свідомості із психомоторними автоматизмами. Будь-який із парціальних нападів може закінчитися повною втратою свідомості та тоніко-клонічними судомами, у цих випадках вони називаються вторинно-генералізованими нападами [12, 37].

Розвиток вогнища епілептичної активності та індукції синдрому епілепсії визначається:

1. зниженням порога судомної активності та підвищення збудливості нейронів у вогнищі;
2. посиленням збудливих зв'язків між нейронами;
3. активацією збудливої глутаматергічної системи;
4. зниженням активності гальмівної ГАМК-ергічної системи.

Важлива роль генезі епілепсії належить збільшенню концентрації збуджуючих нейромедіаторних амінокислот (глутамат, аспартат) що призводить до стимуляції NMDA-рецепторного комплексу на мембранах нейронів. Гіперфункція збуджуючої глутаматергічної системи сприяє генерації імпульсів, підвищує судомну готовність епілептогенного вогнища [19, 27, 64].

Глутамат реалізує свою дію через 2 типи глутаматних рецепторів: іонотропних, які опосередковують швидку синаптичну трансмісію

(глутаматзалежні AMPA-, кайнатні та NMDA-іонні канали), і метаботропні, які запускають повільну синаптичну трансмісію через низку посередників, насамперед, через цАМФ та фосфоліпазу С [16, 41].

Коли нейрон гине, клітини стають більш чутливими до глутамату. З глутаматом тісно пов'язаний і ряд вищих функцій ЦНС, наприклад, пам'яті, тому епілепсія характеризується не лише судомним синдромом, але змінами психіки. Крім того зниження функції гематоенцефалічного бар'єру при епілепсії, що супроводжується виходом у периферичний кровотік білків глутаматного рецептора та їх фрагментів, що викликає утворення антитіл до них (існує навіть точка зору, що патогенез епілепсії подібний до патогенезу аутоімунних хвороб мозку) [25, 41].

Основним гальмівним нейромедіатором в ЦНС є гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), що має в ЦНС 2 типу рецепторів: GABA-A, постсинаптичні специфічні, пов'язані з  $Cl^-$  каналами і GABA-B, пресинаптичні ауторецептори, що знижують вивільнення медіатора за рахунок зменшення притоку  $Ca^{++}$ , а через вплив на постсинаптичні G-білки, підвищують потік  $K^+$ .

При розвитку епілепсії легко уражаються гальмівні інтернейрони спинного мозку, внаслідок чого мотонейрони стають збудливішими. Розвитку цього процесу сприяє зниження кровопостачання спинного мозку [7].

Вважають, що локальна ішемія або гіпоксія в корі головного мозку також призводить до втрати ГАМК-гальмівних інтернейронів та збільшення збудливості пірамідних шляхів, що сприяє виникненню судом.

Клітинні механізми генерації надлишкового збудження при судомній активності на рівні іонної рівноваги включають потік  $Na^+$  та  $Ca^{++}$  в клітини за рахунок надлишку нейромедіаторів глутамату та аспартату та зміни властивостей їх рецепторів. Недостатнє гальмування за рахунок потоку  $Cl^-$  в клітину і  $K^+$  з клітини обумовлено недостатнім рівнем ГАМК або зміною властивостей відповідних рецепторів [7, 16].

До нейронних факторів, що регулюють збудливість нейронів, належать тип іонних каналів, їх число та розподіл на мембрані нейрона, посттрансляційні модифікації каналів (напр. фосфорилування), активація систем вторинних посередників, що впливають на функціонування каналів (напр. G-білків), модуляція експресії іонні канали. Деякі форми епілепсії тісно пов'язані з каналопатіями, що є результатом спадкових мутацій ліганд-залежних іонних каналів (тобто іонотропних рецепторів) і потенціалзалежних іонних каналів [23, 24, 37].

З глутаматом тісно пов'язаний і ряд вищих функцій ЦНС, наприклад пам'яті, тому епілепсія характеризується не лише судомним синдромом, але змінами психіки. Крім того зниження функції гематоенцефалічного бар'єру при епілепсії, може супроводжуватись виходом у периферичний кровотік білків глутаматного рецептора та їх фрагментів, що викликає утворення антитіл до них (існує навіть точка зору, що патогенез епілепсії подібний до патогенезу аутоімунних хвороб мозку). Також можливий розвиток набутої аутоімунної епілепсії, пов'язаної з утворенням антитіл проти каналів (калієвих, натрієвих та хлорних) [37, 51, 70].

Слід зазначити, що при епілепсії легко уражаються гальмівні інтернейрони спинного мозку, внаслідок чого мотонейрони стають збудливішими. Розвитку цього процесу сприяє зниження кровопостачання спинного мозку.

Вважають, що локальна ішемія або гіпоксія в корі головного мозку також призводить до втрати ГАМК-гальмівних інтернейронів та збільшення збудливості пірамідних шляхів, що сприяє виникненню судом.

З іншого боку, зниження концентрації ГАМК або активності ГАМК-рецепторного комплексу веде до пригнічення функції гальмівної ГАМК-ергічної системи. Деякі ендogenous речовини (наприклад, бетамрболіни) знижують чутливість ГАМК-рецепторів до синаптичної ГАМК. Зниження гальмівної функції ГАМК-ергічної системи веде до зниження спонтанної генерації імпульсів нейронів [37, 70].

## 1.2. Клініко-фармакологічна характеристика антиконвульсантів

Основним терапевтичним до лікування епілепсії є медикаментозне лікування. Принципами медикаментозного лікування епілепсії є індивідуалізація, безперервність та тривалість [7, 37, 40].

Антиконвульсанти або протисудомні препарати (від лат. convulsio — судомні) — це засоби протисудомної дії, які застосовують при лікуванні епілепсії, епілептоморфних нападів, а також для зняття м'язових судом різного генезу (наприклад: міоклонії, еклампсії, правцеві, тетанії, новоутвореннях головного мозку, при інтоксикаціях, тощо). У більшості випадків під терміном антиконвульсанти розуміють групу антиепілептичних засобів[40]. Також антиконвульсанти використовуються у клінічній практиці для лікування широкого спектру психіатричних порушень. Найбільш відоме свідчення – стабілізація настрою, але дедалі більше з'являється даних про їхню ефективність при тривожних розладах [40].

Протиепілептичні засоби застосовуються тривало, іноді протягом багатьох років [7, 69]. Тому до них висуваються певні вимоги: висока активність та тривалість дії. Бажана ефективність мірі в різних формах епілепсії; хороша всмоктування із ШКТ; значна широта терапевтичної дії, мінімальна токсичність; не повинні кумулювати та не викликати звикання та залежність; при тривалому застосуванні не викликати тяжких небажаних ефектів. Сучасні протиепілептичні засоби, на жаль, відповідають лише деяким із зазначених вимог [7, 20, 39].

Нині загальноновизнаною тактикою лікування епілепсії є монотерапія, і навіть використання пролонгованих форм препаратів [69]. Рационалізація монотерапії, що стала «золотим стандартом» у лікуванні епілепсії, заснована на:

- виборі АЕП відповідно до форми епілепсії та типу нападів, точна діагностика яких стала доступною завдяки впровадженню в практику відео ЕЕГ, моніторингу та високодозвільних методів нейровізуалізації;

- оптимізації дозування АЕП, що забезпечує сталість його терапевтичної плазмової концентрації (за необхідності із застосуванням терапевтичного лікарського моніторингу);

- індивідуалізації вибору АЕП з урахуванням коморбідності епілепсії, взаємодії ліків та ризику потенційних побічних ефектів терапії [30, 38, 69].

Зазвичай, лікування починається із препаратів першого вибору (карбамазепін, вальпроат) [23, 30, 33, 35, 38, 56, 65, 66, 69]. Якщо терапія традиційними препаратами неефективна, переходять застосування препаратів нового покоління (ламотриджин та інших). Починати фармакотерапії епілепсії слід з поступового нарощування доз, виходячи з мінімальної, для маси тіла. Темп нарощування оптимально становить 1/2 разової дози кожні 3 дні. Тривалість лікування (щонайменше 3-х років після останнього нападу). При формах епілепсії з високим ризиком рецидиву не раніше 5 років ремісії. У період вагітності препарати не скасовують. Важливе складовою ефективною терапії епілепсії є спадкоємність лікування – за необхідності переходу з однієї схеми лікування на іншу зміни компонентів та дозувань проводять поступово (по 1/8 добової дози протягом 6–12 міс.) [21, 30, 35, 56].

Згідно сучасної концепції епілептогенезу, антиепілептичні препарати (АЕП) повинні мати такі механізми дії як [19, 21, 23, 30, 33, 35, 56, 65, 66, 69]:

1. Блокада систем збуджуючих амінокислот внаслідок зниження проникності іонних каналів із пригніченням реакції вивільнення глутамату.

2. Стимуляція гальмівного сигналу внаслідок підвищення реакції вивільнення ГАМК та активності гальмівного комплексу ГАМК-А-рецептор/канал хлору.

3. Вплив на іонні канали (селективні активатори калієвих каналів та блокатори кальцієвих каналів Т-типу), що супроводжується стабілізацією мембран нейронів. АЕП, що застосовуються в епілептології, можуть мати як один, так і поєднання цих механізмів дії.

За основним механізмом дії виділяють наступні групи АЕП [19, 21, 30, 31, 33, 35, 56, 64- 69, 72]:



I. Засоби, що активують ГАМК-ергічну систему: барбітурати (Фенобарбітал, Бензобарбітал, Примідон); бензодіазепіни (Клоназепам, Діазепам, Лоразепам); вальпроати (Вальпроєва к-та, Натрію вальпроат); активатори ГАМК-рецепторів (Габапентін) та блокатори зворотнього захоплення ГАМК (Тіагабін). Слід зазначити, що бензодіазепіни; барбітурати; габапентин діють на постсинаптичному рівні, а вальпроати; тіагабін – пресинаптично.

II. Блокатори  $Ca^{2+}$  каналів T-типу - сукцініміди (Етосуксимід).

III. Блокатори  $Na^{+}$ -каналів - іміностильбени (Карбамазепін) та похідні гідантоїну (Фенітоїн).

IV. Інгібітори збуджуючих АМК, блокатори  $Na^{+}$  та  $Ca^{2+}$  каналів (Ламотриджин, топірамат).

V. Нові протиепілептичні препарати (різного механізму дії) – Бриварацетам, Еслікарбазепін, Клобазам, Езогабін, Вігабатрін, Прегабалін.

Сучасні АЕП мають різні механізми протисудомної дії.

- Блокада вольтаж-залежних  $Na^{+}$ -каналів мембран нейронів (фенітоїн, бекламід, топірамат);

- Блокада кальцієвих каналів T-типу (етосуксимід, триметадіон);

- Блокада ефектів збуджуючих амінокислот – глутамату та аспартату.

Так, ламотриджин пригнічує пресинаптичний викид глутамату, топірамат та фелбамат блокують різні типи глутаматних рецепторів.

- Підвищення активності ГАМК. Наприклад, габапентин активує гальмівні ГАМК-рецептори, вальпроати і вігабатрину інгібують ГАМК-трансаміназу і підвищують кількість ГАМК, бензодіазепіни та барбітурати підвищують чутливість ГАМК-рецепторів, тіагабін блокує зворотне захоплення ГАМК.

- Пригнічення ферменту карбоангідрази (ацетазоламід, топірамат, сультіам). Пригнічуючи активність карбоангідрази у головному мозку, препарати знижують судомну готовність.

- Змішаний механізм мають карбамазепін, фелбамат, вальпроати. Так, карбамазепін блокує Na- канали, зменшує активність збудливих амінокислот та активує ГАМК-систему. Фелбамат блокує Na- канали, глутаматні рецептори та стимулює гліцинові (гальмівні) рецептори. Вальпроати активують ГАМК-систему, блокують Na- канали та Ca- канали Т-типу.

Результатом дії протиепілептичних засобів є зниження гіперактивності нейронів та гальмування передачі збудження у синапсах певних зон ЦНС. Препарати пригнічують генерацію збудження в нейронах епілептогенного вогнища, а також блокують іррадіацію патологічної імпульсації від вогнища за рахунок гальмування моно- та полісинаптичної передачі ЦНС. Протиепілептичні засоби підвищують поріг судомної готовності [21, 23, 26, 30, 31, 34, 40, 42].

Також, деякі антиконвульсанти ефективно пригнічують патологічну гіперактивність в центральних ноцицептивних нейронах. Останнє сприяє виникненню аналгезії. Препарати, які блокують потенціалзалежні Na<sup>+</sup>-канали (карбамазепін, окскарбазепін, дифенін) гальмують ектопічні розряди, що виникають в ушкоджені нерві та сприяють зниженню збудливості центральних нейронів. Аналгетичний ефект мають і блокатори Ca<sup>2+</sup> каналів (габапентин, прегабалін) [21, 23, 62, 63].

Таблиця 1.1.

### Покоління АЕП [21]

I покоління	Фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін, к-та вальпроєва
II покоління	Ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепін, діазепам, лоразепам, клоназепам, габапентин, тіагабін, етосуксимід, топірамат, фелбамат
III покоління	Бриварацетам, еслікарбазепін, клобазам, вігабатрін, зонісамід, лакосамід, прегабалін, перампанел, руфінамід, езогабін

Враховуючи особливості фармакокінетики, фармакодинаміки окремих АЕП, їх вплив на активність мітросомальних ферментів печінки, характер викликаних НЛР, АЕП поділяють на 3 покоління (табл. 1.1).

Класифікація АЕП (за застосуванням) наведена у таблиці 1.2.

Показанням до комбінованого застосування двох АЕП є:

– форми епілепсії, що характеризуються поєднанням кількох типів нападів при неефективності монотерапії;

- епілепсія з одним типом нападів, який не вдається контролювати жодним з АЕП.

Таблиця 1.2.

### Показання до застосування АЕП [7]

При великих судомних нападах:	карбамазепін, фенітоїн, натрію вальпроат, фенобарбітал, примідон, вігабатрін, габапентин, клоназепам, іокламід, ламотриджин, фелбамат.
При малих нападах:	етосуксимід, натрію вальпроат, клоназепам, фіматадіон, ламотриджин, фелбамат.
При міоклонус-епілепсії:	вальпроат натрію, клоназепам, ламотриджин, фелбамат.
При психомоторних нападах:	карбамазепін, фенітоїн, натрію вальпроат, фенобарбітал, примідон, вігабатрін, габапентин, клоназепам, іокламід, ламотриджин, фелбамат.
При епілептичному статусі:	діазепам, клоназепам, лоразепам, фенобарбітал-натрій, фенітоїн-натрій. засоби для наркозу (натрію оксибутират, тіопентал натрію).
При різних формах епілепсії.	ламотриджин, вальпроат натрію, клоназепам, фелбамат.
При інших судомних станах	діазепам, клоназепам, лоразепам, магнію сульфат.

При політерапії доцільне використання препаратів із різним механізмом дії. Критеріями позитивної оцінки терапії епілепсії вважаються припинення та зменшення частоти нападів, скорочення їх тривалості, полегшення стану після нападу, покращення настрою, підвищення працездатності, а також зменшення чи зникнення пароксизмальної активності на ЕЕГ [19, 53].

Сучасна фармакотерапія епілепсії дозволяє в 70-80% випадків досягти повної відсутності нападів або суттєвого зменшення частоти нападів. Слід зазначити, що фармакологічна резистентність трапляється у 10–15 % випадків, а недостатня ефективність лікування інших випадках обумовлена нераціональним підбором АЕП [42, 53, 54, 72, 73].

Скасування АЕП здійснюється поступово, кроками по 1/8 добової дози протягом 6–12 місяців. В осіб із вираженою осередковою неврологічною симптоматикою чи грубими морфологічними змінами у мозку скасовувати АЕП не рекомендується. У тяжких випадках розглядається можливість застосування хірургічного лікування [44, 71].

### **Висновки до розділу 1**

Аналіз даних літератури про етіологію, патогенез і методи фармакотерапії епілепсії та інших судомних станів показав наявність певної кількості відкритих питань, які безпосередньо стосуються проблеми як ефективності, так і безпеки антиастматичних засобів.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. На першому етапі наших досліджень було проаналізовано асортимент антиконвульсантів, які є наявними на фармацевтичному ринку України, та асортимент препаратів для лікування епілепсії серед препаратів, які підлягають реамбурсації [3, 14, 22].

Згідно класифікації АТС, антиконвульсанти відносять до групи N – засоби, що діють на нервову систему, а саме N03A – протиепілептичні засоби [8].

Дана група підрозділяється на декілька підгруп [8]:

- N03A A – барбітурати та їх похідні;
- N03A B – похідні гідантоїну,
- N03A E – похідні бензодіазепіну,
- N03A F – похідні карбоксаміду,
- N03A G – похідні жирних кислот,
- N03A X – інші протиепілептичні засоби.

На другому етапі досліджень нами було проаналізовано карти-повідомлення про випадки реакцій (ПР) антиконвульсантів у м. Харкові та Харківській області за період 2017– 2021 рр., які надійшли до ДП «Державний експертний центр» МОЗ України.

Згідно ВООЗ, побічна реакція на ліки – це будь-яка ненавмисна й шкідлива для організму людини реакція, яка виникає при використанні ліків у терапевтичних дозах з метою профілактики, лікування та діагностики [5, 20].

Нами було проаналізовано 64 карти-повідомлення про випадки побічних реакцій антиконвульсантів.

Кarti-повідомлення про випадки побічних реакції/відсутність ефективності (ПР/ВЕ) були надані з 162 медичних установ Харкова та області, а саме із 28 медичних закладів охорони здоров'я Харківської області,

67 медичних закладів охорони здоров'я в районах Харківської області та 67 медичних закладів охорони здоров'я м. Харкова .

Інформацію про ПР/ВЕ антиконвульсантів за формою 137/0 було отримано з використанням системи АІСФ (автоматизована інформаційна система з фармаконагляду) [5, 15].

Форма 137/0 – це форма, за якою працівники медичних (лікарі, фельдшери, акушери, медичні сестри) та фармацевтичних закладів (фармацевти, помічники фармацевтів та провізора (до 25 жовтня 2021 р.), пацієнти та їх представники, а також заявники повідомляють про будь-які випадки ПР/ВЕ ліків ДП «Державний експертний центр» МОЗ України [5, 15].

Законодавчою базою для здійснення фармаконагляду є наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27.12.2006 № 898 «Про затвердження порядку здійснення фармаконагляду» (зі змінами), зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.01.2007 за № 73/13340 і та «Настанова. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду». від 05.04.2018 № 620 [15].

Кодування випадків ПР/ВЕ ЛП проводили за системно-органими класами небажаних реакцій системи MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), яка є міжнародним стандартом кодування з безпеки ліків.

При проведенні моніторинга ПР/ВЕ препаратів групи N03A – протиепілептичні засоби нами було проаналізовано кількість побічних реакцій кожного препарату відповідно до його міжнародної непатентованої назви; лікарської форми, країни – виробника. Також було визначено вікові та статеві особливості проявів ПР препаратів групи N03A, прояви ПР, ступінь їх важкості.

2. Розподіл ПР на реакції типу А (побічні реакції, залежні від дози), В (побічні реакції не залежні від дози), С (побічні реакції, зумовлені тривалим застосуванням препаратів) та D (відстрочені побічні реакції), а також на серйозні, несерйозні проводили відповідно

наказів МОЗ, а також рекомендацій ВООЗ [4, 5, 15, 20] та класифікатору побічних ефектів ліків MedDRA.

## **Висновки до розділу 2**

На першому етапі наших досліджень було проаналізовано асортимент антиконвульсантів на фармацевтичному ринку України і антисудомних засобів серед препаратів, які підлягають реамбурсації. На другому етапі проаналізовано 64 карти-повідомлення про випадки побічних реакцій антиконвульсантів.

3.

4.

## РОЗДІЛ 3

### МОНІТОРИНГ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ

#### 3.1. Аналіз ринку антиконвульсантів, зареєстрованих в Україні

Станом на 09.12.2022 року в Державному реєстрі лікарських засобів України зареєстровано 14 437 ЛЗ (вітчизняні – 4392, іноземні – 10 045) [3].

До протиепілептичних засобів – синонім антиконвульсанти, код N03A відноситься 304 препарати. Також протисудомна дія притаманна лікам із групи N05B A - похідні бензодіазепіну, серед яких N05B A01 – діазепам застосовується як при епілептичному статусі, так і інших судомних станах.

Також як протисудомний засіб використовують (дуже рідко) магнію сульфат (код АТХ – B05X A05) та бромід калію та натрію (код N05C M11 бромиди).

Таблиця 3.1.

#### Зареєстровані в Україні протиепілептичні препарати [3].

Міжнародна непатентована назва препарату	Кількість засобів
Бензобарбітал	2
Фенобарбітал	5
Фенітоїн	1
Клоназепам	3
Карбамазепін	23
Окскарбазепін	4
Еслікарбазепін	3
Кислота вальпроєва	13
Вігабатрин	2
Ламотриджин	42
Топірамат	12
Габапентин	14
Леветирацетам	40



Зонісамід	3
Прегабалін	131
Лакозамід	6
Всього	304

Таким чином із даних таблиці 3.1. видно, що 43,09% усіх зареєстрованих АЕП приходить на прегабалін, 13,61% - ламотриджин і 13,15% - на леветирацетам.

**Ошибка! Ошибка связи.**

% Рис. 3.1. Кількість (%) зареєстрованих АЕП в залежності від хімічної будови

Найбільша кількість АЕП, які наявні на фармацевтичному ринку України приходить на препарати підгрупи N03A X - інші протиепілептичні засоби (ламотриджин, топірамат, габапентин, леветирацетам, зонісамід, прегабалін та лакозамід).

Розподіл зареєстрованих в Україні антиепілептичних препаратів за країною- виробником наведено на рис.3.2.

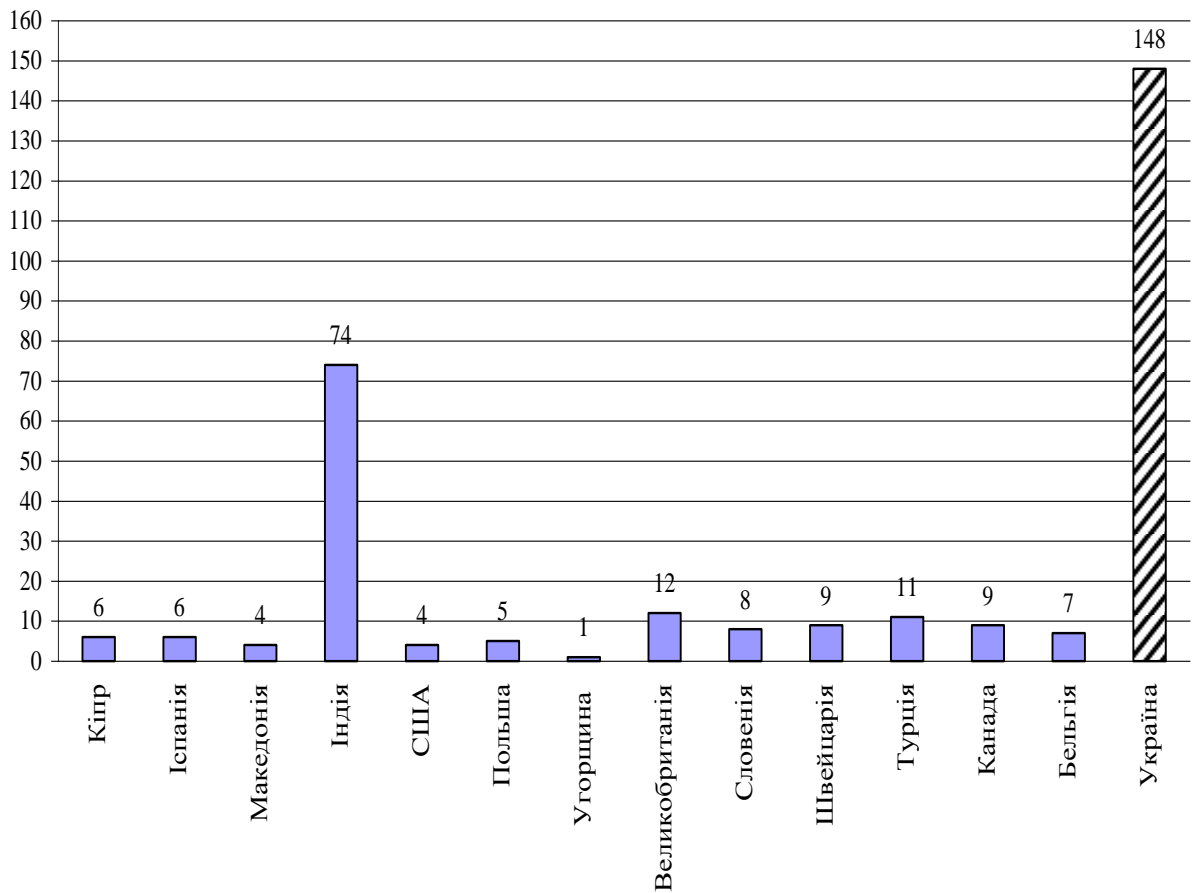


Рис.3.2. Розподіл зареєстрованих в Україні антиепілептичних препаратів за країною- виробником

Найбільша кількість АЕП на фармацевтичному ринку України приходить на препарати вітчизняного виробництва (48,68%) та виробництва Індії (24,34%).

До Реєстру ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню (Наказ МОЗ України від 27.10.2022 р. № 1931 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 20 жовтня 2022 року») із групи протиепілептичних засобів включено 27 препаратів, із них 2 вальпроєвої кислоти, 13- карбамазепіну та 12 ламотриджину (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Реєстр протиепілептичних препаратів, які підлягають реімбурсації  
(станом на 20 жовтня 2022 року) [22]**

Міжнародна непатентована назва лікарського засобу	Торговельна назва лікарського засобу	Форма випуску	Дозування	Кількість одиниць лікарського засобу у споживчій упаковці	Найменування виробника, країни	Добова доза лікарського засобу, рекомендована ВООЗ
Вальпроєва кислота	ДЕПАКІН®	Сироп	57,64	150	Юнітер Ліквід Мануфекчурінг, Франція	1500
	ВІНТЕЛ®	Сироп	40	200	ТОВ "КУСУМ ФАРМ", Україна	1500
Карбамазепін	КАРБАМАЗЕ ПІН	Табл.	200	20	ПрАТ "Технолог", Україна	1000
	КАРБАМАЗЕ ПІН	Табл.	200	50	ПрАТ "Технолог", Україна	1000
	КАРБАМАЗЕ ПІН-ЗДОРОВ'Я ФОРТЕ	Табл.	400	50	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	1000
	КАРБАМАЗЕ ПІН-ЗДОРОВ'Я	Табл.	200	20	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	1000
	КАРБАМАЗЕ ПІН-ФС	Табл.	200	20	ТОВ "Фарма Старт", Україна	1000
	КАРБАМАЗЕ ПІН-ФС	Табл.	200	50	ТОВ "Фарма Старт", Україна	1000
	КАРБАМАЗЕ ПІН-ДАРНИЦЯ	Табл.	200	20	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна	1000
	КАРБАМАЗЕ ПІН-ДАРНИЦЯ	Табл.	200	50	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна	1000
	МЕЗАКАР®	Табл.	200	50	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПБТ ЛТД, Індія	1000

	МЕЗАКАР® SR	Табл. пролонг ованої дії	400	50	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД, Індія	1000
	КАРБАМАЗЕ ПН- АСТРАФАРМ	Табл.	200	20	ТОВ "АСТРАФАРМ", Україна	1000
	КАРБАМАЗЕ ПН- АСТРАФАРМ	Табл.	200	50	ТОВ "АСТРАФАРМ", Україна	1000
	МЕЗАКАР®	Суспензія оральна	20	100	ТОВ "КУСУМ ФАРМ", Україна	1000
Ламотри- джин	ЛАМОТРИН 100	Табл.	100	30	ТОВ "Фарма Старт", Україна	300
	ЛАМОТРИН 100	Табл.	100	60	ТОВ "Фарма Старт", Україна	300
	ЛАМОТРИН 50	Табл.	50	30	ТОВ "Фарма Старт", Україна	300
	ЛАМОТРИН 50	Табл.	50	60	ТОВ "Фарма Старт", Україна	300
	ЛАМОТРИН 25	Табл.	25	30	ТОВ "Фарма Старт", Україна	300
	ЛАМОТРИН 25	Табл.	25	60	ТОВ "Фарма Старт", Україна	300
	ЕПЛЕПТАЛ®	Табл.	100	30	АТ "Фармак", Україна	300
	ЕПЛЕПТАЛ®	Табл.	25	30	АТ "Фармак", Україна	300
	ЕПЛЕПТАЛ®	Табл.	50	30	АТ "Фармак", Україна	300
	ЛАНІСТОР	Табл.	100	60	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД, Індія	300
	ЛАНІСТОР	таблетки	50	60	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД, Індія	300

	ЛАНІСТОР	таблетк и	25	60	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД, Індія	300
--	----------	--------------	----	----	----------------------------------	-----

Слід зазначити, 77,77% АЕП, які підлягають реамбурсації - це вітчизняні препарати (рис.3.3).

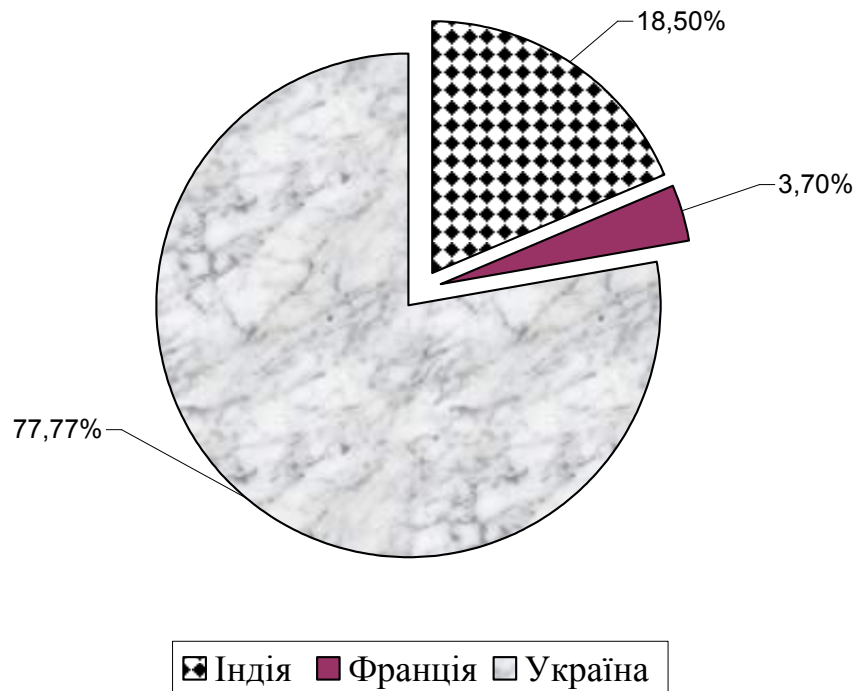


Рис. 3.3. Кількість (%) вітчизняних та іноземних протиепілептичних препаратів, які підлягають реімбурсації.

Серед зазначених у табл. 3.2 препаратів, до АЕП першого ряду відноситься вальпроевая кислота, яку застосовують при фармакокорекції майже всіх форм епілепсії (генералізованих клоніко-тонічних нападів, міоклонічних нападів, абсансів тощо) та ламотріджин як препаратом вибору при генералізованих клоніко-тонічних нападах.

Препаратом другого ряду при генералізованих клоніко-тонічних нападах є карбамазепін; а при абсансах – ламотріджин.

### 3.2. Аналіз кількості повідомлень про побічні реакції антиконвульсантів у м. Харків та Харківській області

За період 2017–2021 рік від лікувальних закладів Харківського регіону до Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» надійшло 10348 повідомлень про випадки ПР, з яких 64 випадки стосувались антиконвульсантів, що склало 0,62% від усіх зареєстрованих у регіоні випадків ПР.

Таблиця 3.3.

**Кількість випадків ПР АЕП за 2017-2021 рр. у м. Харків та Харківській області**

Критерій	2017р.	2018 р.	2019 р.	2020 р.	2021 р.	Всього
загальна кількість карт	2688	2529	2328	971	1832	10348
ПР АЕП	13	13	15	12	11	64
% випадків	0,48	0,51	0,64	1,2	0,6	0,62

Встановлено (рис. 3.4), що переважна кількість повідомлень про ПР ПЕП стосувалась карбамазепіну (59,3%) та прегабаліну (21,9%). На долю вальпроату натрію та ламотриджину прийшло 7,8%, габапентину - 3,1%, решта 7,9% стосувалась інших ПЕП. Усі ПР АЕП належали до передбачених реакцій.

**Ошибка! Ошибка связи.**

Рис. 3.4. Розподіл протиепілептичних засобів (%), які спричинили побічні реакції у Харківському регіоні.

**Захворювання, при лікуванні яких спостерігались ПР АЕП**

Препарат	Захворювання, при лікуванні яких спостерігались ПР
Карбамазепін	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Епілепсія,</li> <li>• невралгія трійчастого нерву,</li> <li>• психічні та поведінкові розлади, спричинених вживанням алкоголю,</li> <li>• у комплексній терапії шизофренії, постгерпетична невралгія</li> </ul>
Вальпроат натрію	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Епілепсія,</li> <li>• органічні емоційні лабільні (астенічні) розлади</li> </ul>
Прегабалін	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Епілепсія,</li> <li>• постгерпетична невралгія,</li> <li>• діабетична невралгія,</li> <li>• радікулопатії</li> </ul>
Ламотриджин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Епілепсія,</li> <li>• шизофренії</li> </ul>
Габапентин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Епілепсія,</li> <li>• постгерпетична невралгія</li> </ul>
Клоназепам	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Епілепсія,</li> </ul>
Топірамат	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Епілепсія,</li> </ul>
Зонісамід	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Епілепсія,</li> </ul>

При використанні АЕП у Харківському регіоні у 2 випадках повідомляли про відсутність ефективності препарату (рис. 3.5). В 15

випадках мали місце реакції типу В (реакції, незалежні від дози), що склало 23,43%, в 47 - типу А (реакції, залежні від дози), що склало 73,43%.

**Ошибка! Ошибка связи.**

Рис. 3.5. Типи ПР АЕП у Харківській області

Розподіл ПР АЕП за статтю наведено на рис. 3.6. Встановлено, що у чоловіків ПР антиепілептичних засобів зустрічались у 2,3 разу частіше, ніж у жінок.

Як відомо, захворюваність на епілепсію серед чоловіків і жінок у популяції приблизно однакова, але дещо переважає у чоловіків у дорослому періоді життя [13, 25, 26, 34, 38, 49 ].

У пубертатному періоді та в молодому віці (до 30 років), а також у віці старше 70 років поширеність епілепсії суттєво переважає у жінок. Переважна більшість хворих на епілепсію жінок у віці старше 70 років пов'язана не тільки з абсолютним домінуванням у популяції цього віку жінок, але і з проявом та прогресуванням судинної патології головного мозку [32, 38, 46].



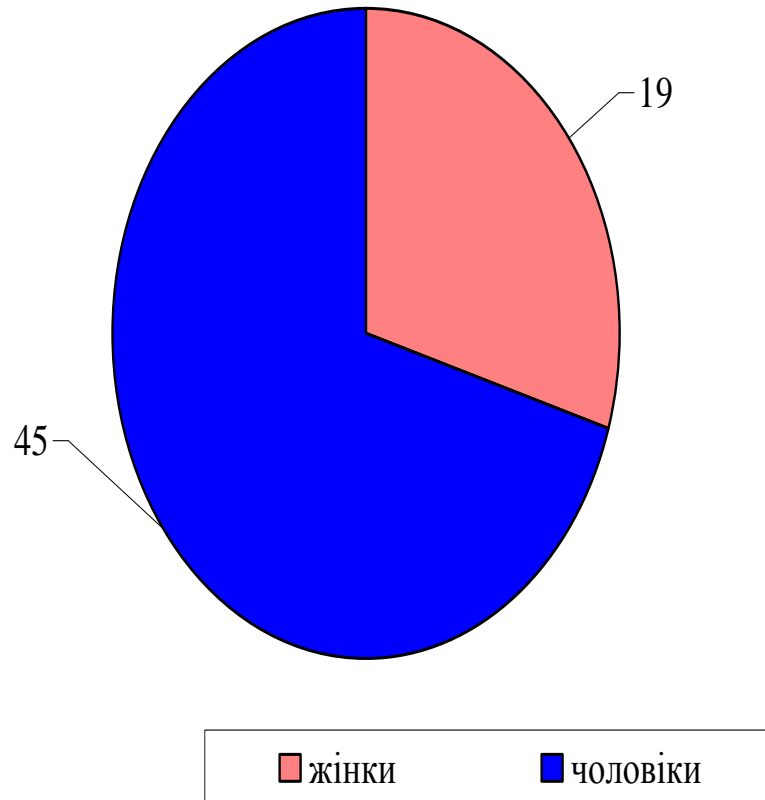


Рис. 3.6. Розподіл ПР АЕП за статтю

Встановлено, що середній вік чоловіків, у яких розвинулись ПР АЕП склав  $42 \pm 6,7$  роки, жінок  $39,7 \pm 6,1$  років, що відповідає вищеописаній закономірності. Найбільша кількість повідомлень (див. рис. 3.7) про ПР АЕП стосувалась вікових груп 31-40 років (21,9%) та 41-50 років (20,31%) .

В 23,4% випадків ПР АЕП виникали в перші 2-4 тижні терапії.

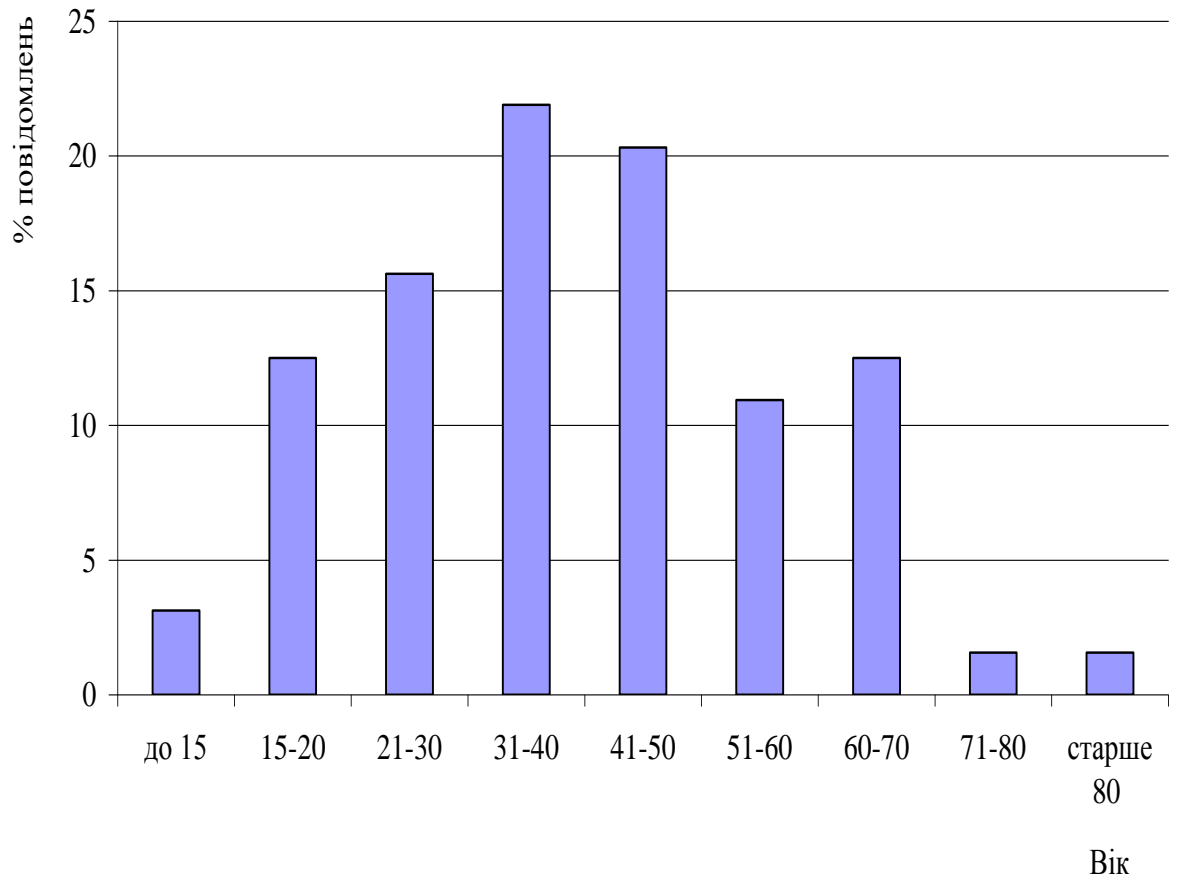


Рис. 3.7. Розподіл ПР АЕП (%) за віком

Типовими ПР АЕП за даними літератури [13, 20] є :

- запаморочення.
- сонливість.
- втома.
- нудота.
- тремор.
- висип на тілі
- збільшення ваги.

Результати моніторингу ПР у Харківському регіоні показали наступне (табл. 3.5):

**Прояви побічних реакцій АЕП за даними моніторингу  
2017-2021 рр. у м. Харків та Харківській області**

Препарат	Побічна реакція
Карбамазепін	Сонливість; запаморочення, діплопія, парестезії; м'язова слабкість; шум у вухах, нудота, тремор, висип на тілі
Вальпроат натрію	Нудота, головний біль, тремор
Ламотриджин	Сонливість, безсоння, запаморочення, тремор, нудота, стомлюваність, висип на тілі, депресія
Габапентин	Емоційна лабільність, сонливість, запаморочення
Прегабалін	Сонливість, запаморочення, діплопія
Клоназепам	Сонливість
Топірамат	Сонливість, запаморочення, закладеність носа, тремор, шкірні висипання
Зонісамід	Сонливість, запаморочення, порушення концентрації уваги

Таким чином, серед побічних реакцій АЕП найчастіше зустрічались ПР з боку ЦНС- сонливість; запаморочення, головний біль [4, 50] .

До частих побічних ефектів низки протиепілептичних препаратів належить тремор. Зазвичай, тремор є дозозалежним та оборотним ефектом [57]. При дослідженні карт-повідомлень встановлено, що тремор викликали вальпроат натрію, топірамат, карбамазепін.

Порушення функції ШКТ спостерігались при прийомі вальпроату натрію, карбамазепіну, ламотриджину.

Шкірні висипання спостерігались при застосуванні ламотриджину, карбамазепін і топірамату. Факторами ризику шкірного висипу при застосуванні ламотриджину є ранній дитячий вік, швидка титрація доз та комбіноване застосування з вальпроєвою кислотою [21].

Слід зазначити, що карбамазепін може викликати тяжкі гематологічні ускладнення та синдром гіперчутливості, має високий потенціал клінічно значущих лікарських взаємодій, у зв'язку з чим нині порушується питання про доцільність його застосування для лікування невралгій та як стабілізатору настрою [21, 66].

Згідно результатів наших досліджень ПР типу В серед антиконвульсантів склали 23,43% усіх ПР (рис. 3.5). Окрім класичного алергійного генезу, в механізмі гіперчутливості до антиконвульсантів лежить і генетичний фактор. Як відомо, більшість антиконвульсантів, які викликають синдром гіперчутливості (за винятком габапентину), піддаються біотрансформації в печінці під впливом ферментів системи цитохрому P450 з утворенням проміжних метаболітів (ареноксидів). Останні стимулюють імунологічну відповідь в організмі та можуть призводити до загибелі клітин [21]. В нормі ареноксиди піддаються подальшій біотрансформації під впливом епоксидгідроксилази. Хворі з синдромом гіперчутливості у більшості випадків не здатні до адекватної детоксикації ареноксидів, мабуть, внаслідок генетично обумовленого дефіциту ферменту.

Помірне підвищення рівня трансаміназ та білірубіну під час лікування антиконвульсантами спостерігається досить часто [21]. Проте ці зміни не відображені в картах-повідомленнях про ПР АЕП, що вочевидь свідчить про необхідність посилення роботи із лікарями щодо більш ретельного моніторингу цих показників при проведенні фармакотерапії.

У 2 випадках під час проведення моніторингу було встановлено відсутність ефективності АЕП, яку, вочевидь можна пояснити формуванням фармакорезистентності.

Як відомо, фармакорезистентність епілепсії (ФРЕ) – мультифакторіальний феномен, в основі якого лежать численні генетичні та набуті механізми [10, 41, 42, 44, 53, 55, 60]. Медичні та соціальні наслідки ФРЕ дуже серйозні. Навіть у тому випадку, якщо фармакорезистентні епілептичні напади (ЕП) загалом безпечні, вони нерідко несуть у собі певний ризик для фізичного та психічного здоров'я пацієнта. Для запобігання цього явища слід більш ретельно підходити до вибору стартової монотерапії, ефективність якої суттєво знижує ризик розвитку ФРЕ [42].

Слід зазначити, що ефективність більш «старих» (карбамазепін, натрію вальпроат, фенітоїну, етосуксимід) та більш «нових» АЕП (ламотриджин, окскарбазепін, топірамат, габапентин, тіагабін, вігабатрин) за даним низки дослідників виявилася однаковою; препарати відрізнялися переважно переносимістю [42].

При аналізі даних літератури та результатів моніторингу щодо ПР АЕП нами не було виявлено низки типових ПР. Так, збільшення маси тіла викликають вальпроат, вігабатрин, габапентин, прегабалін. Вальпроати також сприяють розвитку андрогенізації з підвищенням рівня сироватки рівень тестостерону, порушення менструального циклу та полікістозу яєчників [21, 36,37].

Гематологічні порушення (тромбоцитопенія, порушення згортання крові) частіше зустрічаються при прийомі вальпроатів, рідше – карбамазепіну. Проте таких даних щодо ПР АЕП нами за 5 років моніторингу не виявлено.

Наступним фрагментом наших досліджень стало співставлення проявів ПР згідно даних літератури та даних, отриманих при аналізі карт-повідомлень про ПР АЕП за класифікацією MedDRA. Результати наведено у таблиці 3.6.

Як свідчать дані таблиці 3.5, прояви ПР АЕП згідно класифікатору системи MedDRA спостерігається у вигляді розладів з боку нервової системи, психіки, шкіри та підшкірної клітковини, розладів з боку імунної системи,

шлунково-кишкових розладів, розладів з боку органів зору, органів слуху та рівноваги та загальних розладів.

Таблиця 3.6.

**Ураження системи органів при застосуванні АЕП (за класами системи органів MedDRA)**

Класи систем органів за MedDRA	За даними літератури	Результати аналізу карт-повідомлень
Інфекції та інвазії	Реактивація вірусу герпесу людини VI типу.	Даних нема
Розлади з боку крові та лімфатичної системи	Тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, панцитопенія, анемія	Даних нема
Розлади з боку імунної системи	Реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), гіперчутливість (включаючи ангіоневротичний набряк і анафілаксію)	Данні наявні
Розлади харчування та обміну речовин	Анорексія, збільшення маси тіла, зменшення маси тіла	Даних нема
Психічні розлади	Депресія, ворожість/агресивність, зміни настрою, тривожність,	Данні наявні

	безсоння, нервозність/дратівливість, емоційна лабільність, порушення концентрації уваги	
Розлади з боку нервової системи	Сонливість, головний біль, запаморочення, тремор, екстрапірамідні розлади	Данні наявні
Розлади з боку органів зору	Диплопія, розмитість зору	Данні наявні
Розлади з боку органів слуху та рівноваги	Вертиго, шум у вухах, підвищення слухової чутливості, зниження слухової чутливості, порушення сприйняття висоти звуку.	Данні наявні
Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Кашель	Даних нема
Шлунково- кишкові розлади	Діарея, диспепсія, нудота, блювання, біль у животі, сухість у роті, захворювання ясен (в основному гіперплазія ясен), стоматит, біль у епігастральній ділянці	Данні наявні
Гепатобіліарні розлади	Відхилення від норми результатів печінкових проб	Даних нема

Розлади з боку нирок і сечовидільної системи	Гостре ураження нирок	Даних нема
Розлади з боку репродуктивної системи	Статева дисфункція, дисменорея	Даних нема
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Висипання, свербіж,	Данні наявні
Розлади з боку скелетної мускулатури та сполучної тканини	Міалгія, м'язова слабкість	Даних нема
Загальні розлади	Астенія/стомлюваність	Данні наявні
Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (в тому числі кісти та поліпи).	Рідко: мієлодиспластичні синдроми.	Даних нема
Відхилення результатів лабораторних та	Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, білірубину, збільшення рівня	Даних нема



інструментальних досліджень:	лужної фосфатази в крові, рівня трансаміназ, збільшення внутрішньоочного тиску, збільшення рівня холестерину у крові, збільшення рівнів ліпопротеїдів високої щільності, збільшення рівнів тригліцеридів у крові, зміна показників функції щитовидної залози: зниження рівня L-тироксину (FT4, T4, T3) і підвищення рівня тиреостимулюючого гормону	
Вроджені, родинні та генетичні розлади.	Вальпроати - тератогенна дія	Даних нема

Враховуючі дані літератури щодо впливу антиконвульсантів на метаболічні процеси, гематологічні та біохімічні показники функції печінки та відсутність цих даних за результатами моніторингу у базах даних ПР м. Харків та Харківській області, на наш погляд, доцільно з'акцентувати увагу лікарів на потребу моніторування цих показників.

Вибір лікарського препарату на лікування епілепсії визначається, передусім, його ефективністю щодо специфічного типу судом. Однак при призначенні протисудомного засобу завжди необхідно зважувати співвідношення користь/ризик та здійснювати добір препарату з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта та профілю побічних реакцій препарату.

### Висновки до розділу 3

1. Побічні реакції антиконвульсантів, які було виявлено під час моніторингу, в цілому відповідають клініко-фармакологічним властивостям групи.
2. Аналіз даних карт-повідомлень про випадки побічних реакцій антиконвульсантів у м. Харків та Харківській області за період 2017–2021 рр. показав, що дані реакції становлять 0,62% усіх випадків ПР .
3. При аналізі баз даних на побічні реакції антиконвульсантів переважна кількість випадків була зафіксована у чоловіків (у 2,3 разу частіше, ніж у жінок). Побічні реакції типу А серед антиконвульсантів склали 73,43%, реакції типу В– 23,43%.
4. Враховуючі дані літератури щодо впливу антиконвульсантів на метаболічні процеси, гематологічні та біохімічні показники функції печінки та відсутність цих даних за результатами моніторингу у базах даних ПР м. Харків та Харківській області, доцільно з'акцентувати увагу лікарів на потребу моніторингу цих показників.

## ВИСНОВКИ

1. Аналіз даних сучасної літератури свідчить про наявність медико-соціальної проблеми побічних реакцій при застосуванні антиконвульсантів
2. На основі даних аналізу карт-повідомлень про випадки ПР антиконвульсантів за період 2017–2021 рр. у м. Харків та Харківській області встановлено, що ці побічні реакції відповідають типовим ПР даної фармакологічної групи та становлять 0,62% від усіх зареєстрованих у регіоні випадків ПР.
3. Найбільше проявів побічних реакцій антиконвульсантів за класифікацією системи MedDRA спостерігається у вигляді розладів з боку нервової системи, психіки, шкіри та підшкірної клітковини, розладів з боку імунної системи, шлунково-кишкових розладів, розладів з боку органів зору, органів слуху та рівноваги та загальних розладів.
4. В 23,4% випадків ПР антиконвульсантів виникали в перші 2-4 тижні терапії. У чоловіків ПР антиепілептичних засобів зустрічались у 2,3 разу частіше, ніж у жінок.
5. При використанні антиконвульсантів у Харківському регіоні ПР типу А (реакції, залежні від дози) склали 73,43%, реакції типу В (реакції, незалежні від дози) - 23,43%. В 3,125% випадків спостерігалась відсутність ефективності препарату.
6. Найбільша кількість повідомлень про ПР антиконвульсантів стосувалась вікових груп 31-40 років (21,9%) та 41-50 років (20,31%) .
7. Враховуючі дані літератури щодо впливу антиконвульсантів на метаболічні процеси, гематологічні та біохімічні показники функції печінки та відсутність цих даних за результатами моніторингу у базах даних ПР м. Харків та Харківській області, доцільно з'акцентувати увагу лікарів на потребу моніторингу цих показників.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабкіна Ю.А. Особливості фармакотерапії епілепсії у пацієнтів літнього віку. *НЕЙРОNEWS*. 2021. №1. С. 14–17.
2. Бабкіна Ю.А. Ведення пацієнтів з епілепсією під час спалаху коронавірусної хвороби. *НЕЙРОNEWS*. 2021. №3 (114) . С. 11–13.
3. Державний реєстр лікарських засобів України. Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/stat?opendocument> (дата звернення: 21.10.2022).
4. Деримедвідь Л. В., Седоволоса Н. І. Побічні ефекти протиепілептичних засобів за даними моніторингу побічних реакцій у Харківській області та в місті Харків. Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. «Протиепілептичні препарати: від дизайну молекули до клінічного застосування», Харків, 20-21 жовтня 2022 року – Х. : НФаУ, 2022. С.78-79.
5. До питання класифікації побічних реакцій лікарських засобів та підходів до їх диференціації (бібліографічний огляд) / О. В. Матвєєва [та ін.]. *Укр. мед. часопис*. 2011. № 2. С. 78–84.
6. Клінічні рекомендації з надання медичної допомоги пацієнтам з неврологічними, психічними та поведінковими розладами /за ред. Проф. Волошина П. В., проф.Лінського І. В., проф. Марути Н. О., проф. Волошиної Н. П., проф. Міщенко В. М., проф. Дубенка А. Є. Харків : Видавець Строков Д. В., 2021. 376 с.
7. Козьолкін О.А. , Візір І.В. , Сікорська М. В. Епілепсія. Сучасні принципи діагностики і лікування. Навчально-методичний посібник. Запоріжжя, 2019. 153 с.
8. Компендиум-on line. Режим доступу: <https://compendium.com.ua>. (дата звернення: 21.10.2022).
9. Літовченко Т.А. Диференційна діагностика епілепсії та рухових порушень. *Укр. мед. часопис*. 2020. № (135), Т. 1 – I/II . С. 2–6.

10. Малышев С. М., Алексеева Т. М., Хачатрян В. А., Галагудза М. М. Патогенез фармакорезистентной эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019. Т.11 (1). С. 79-87.
11. Мар'єнко Л. Б. Сучасні погляди на лікування епілепсії у пацієнтів із цереброваскулярними та серцево-судинними захворюваннями. *НЕЙРОNEWS*. 2021. №1 . С. 18–25.
12. Мар'єнко Л.Б. Епілепсія в питаннях і відповідях. Посібник для хворих на епілепсію та членів їх родин. 4-е видання, перероблене та доповнене. Львів-Київ: АСІНО. – 2020. – 32 с.
13. Мухин К.Ю., Пылаева А.О., & Петрухин А.С. Безопасность и переносимость антиэпилептических препаратов у женщин с эпилепсией (обзор литературы и собственные данные). *Русский журнал детской неврологии*. 2018. № 13 (4). С.7–22.
14. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 жовтня 2022 року № 1931 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 20 жовтня 2022 року» URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1931282-22#Text>. (дата звернення: 01.11.2022).
15. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 5 квітня 2018 року № 620 Про внесення змін до стандарту "Настанова. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду". Режим доступу: [http://search.ligazakon.ua/l\\_doc2.nsf/link1/MOZ29066.html](http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ29066.html) (дата звернення: 01.11.2022).
16. Національна служба здоров'я. Програма «Доступні ліки». URL: <https://nszu.gov.ua/ogoloshennya-pro-ukladennya-dogovoriv/dostupni-lyky> (дата звернення: 21.10.2022).
17. Невідкладні стани в неврології. Підручник. / Ю. О.Матвієнко, Т. І. Негрич, Л. Б. Мар'єнко, Г. М. Король Г.М. Львів, 2021. – 224 с.

- 18.Одинцова Г. В. COVID-19 и эпилепсия: российский и международный опыт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021. №13 (3). С. 88-92.
19. Перехода Л. О. Антиконвульсанти, що мають ГАМК-ергічний механізм дії. *Фармацевтичний часопис*. - 2015. 2. С. 124-129.
20. Побочное действие лекарств: учебник-справочник / [С. М. Дроговоз, А. П. Гудзенко, Я. О. Бутко и др. ]. Х.: «СИМ», 2010. 480 с
21. Противоэпилептические препараты: учебное пособие / Н.А. Муфазалова, Л.А. Валеева, Л.Ф. Муфазалова, К.В. Батракова. Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2021. 111 с.
22. Реєстр лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 20 жовтня 2022 року. URL: [https://medplatforma.com.ua/images/9449/Dostupni\\_liku\\_reestr.pdf](https://medplatforma.com.ua/images/9449/Dostupni_liku_reestr.pdf) (дата звернення: 01.11.2022).
23. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсія у дорослих»: затверджений Наказом МОЗ України № 276 від 17.04.2014 р. – К., 2014. – 75 с
24. Холин А.А., Заваденко Н.Н., Холина Е.А. Международные рекомендации по ведению пациентов с эпилепсией в условиях пандемии COVID-19 (по материалам ILAE). *РМЖ*. 2020. №8. С. 2–4.
25. Эпилепсия и COVID-19. Тактика и лечение. Рекомендации Российской Противоэпилептической Лиги. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020. № 12 (1). С. 84-88.
26. Ben-Menachem E. Clinical Efficacy of Topiramate as Add-on Therapy in Refractory Partial Epilepsy: The European Experience. *Epilepsy*. 1997.JS (Suppl.1). S28—S30,
27. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. J. Riss et al. *Acta Neurol Scand*. 2008. Vol. 118 (2). P. 69-86.

28. Cause of death and predictors of mortality in a community-based cohort of people with epilepsy / M. R. Keezer et. al. *Neurology*. 2016. Vol. 86, P.704–712.
29. Chen C. Y., Matt L., Hell J. W., Rogawski M. A. Perampanel inhibition of AMPA receptor currents in cultured hippocampal neurons. *PloS one*. 2014. Vol. 9(9), P. e108021.
30. Chen Z., Brodie M. J., Liew D., et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: A 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2018. Vol. 75 (3). P. 279-286.
31. Choi H., Hayat M. J., Zhang R. et al. Drug-resistant epilepsy in adults: Outcome trajectories after failure of two medications. *Epilepsia*. 2016. Vol. 57 (7). P. 1152-1160.
32. Dickerson D. Seven tips to manage your mental health and well-being during the COVID-19 outbreak. (Electronic resource). URL: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00933-5>. (дата звернення: 21.10.2022).
- 33.. Drovkov A.P. Pharmacogenetic markers for metabolic impairments in treatment with valproic acid / A.P. Drovkov, L.V. Lipatova, N.A. Shnayder , R.F. Nasyrova. *Neuroscience and behavioral physiology*. 2020. Vol. 50, №1. P. 13-19.
34. Dupont S. Specific aspects of the management of women with epilepsy. *Presse Med*. 2018. Vol. 47, № 3. P. 251–60.
35. Eddy C. M., Rickards H. E., Cavanna A. E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011. Vol. 4 (6), P. 385-407.
36. Englund M., Hyllienmark L., Brismar T. Effect of valproate, lamotrigine and levetiracetam on excitability and firing properties of CA1 neurons in rat brain slices. *Cellular and molecular neurobiology*. 2011. Vol. 31(4). P. 645–652.

37. Epilepsy. Neurology and Public Health. World Health Organization. Retrieved from the web-site on 03.09.09. [http://www.who.int/mental\\_health/neurology/epilepsy/en/index.html](http://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/en/index.html) (дата звернення: 21.10.2022).
38. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J. H., Elger C. E., Wiebe S. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014. Vol. 55, № 4. P. 475–482.
39. Hamed S.A. The effect of epilepsy and antiepileptic drugs on sexual, reproductive and gonadal health of adults with epilepsy *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016. Vol.9, №6. P. 807-19.
40. Janmohamed M., Brodie M.J., Kwan P. Pharmacoresistance - Epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment. *Neuropharmacology*. 2020. Vol. 168. P.107790.
41. Joshi S., Kapur J. Neurosteroid regulation of GABAA receptors: A role in catamenial epilepsy. *Brain research*. 2019. Vol. 1703, P. 31–40.
42. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T., et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010. Vol. 51 (6). P. 1069-1077.
43. Lamotrigine in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center / H. P. Bootsma et al. *Epilepsy Behav*. 2008. Vol. 12 (2), P. 262-268.
44. Löscher W. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options / W. Löscher, H. Potschka, S.M. Sisodiya, A.Vezzani. *Pharmacol Rev*. 2020. Vol. 72, № 3. P. 606-638.
45. Löscher W., Rogawski M. A. How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates. *Epilepsia*. 2012. Vol. 53 (8). P. 12–25.
46. Lv R. J., Shao X.Q., Cui T., et al. Significance of MDR1 gene C3435T polymorphism in predicting childhood refractory epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017. Vol. 132. P. 21-28.



47. Mishchenko M., Shtrygol' S., Lozynskyi A., Khomyak S., Novikov V., Karpenko O., Holota S., Lesyk R. Evaluation of anticonvulsant activity of dual COX2/5-LOX inhibitor darbufelon and its novel analogues. *Scientia Pharmaceutica*. 2021. Vol. 89, № 2. P. 22.
48. Mohanraj R., Brodie M. J. Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. *Seizure*. 2013. Vol. 22 (5). P. 333-344.
49. Moore J. L. et al. Sleep and epilepsy: a focused review of pathophysiology, clinical syndromes, co-morbidities, and therapy. *Neurotherapeutics*. 2021. Vol. 18(1). P. 170–180.
50. Mula M., Agrawal N., Mustafa Z., Mohanalingham K., Cock H. R., Lozsadi D. A., von Oertzen T. J. Self-reported aggressiveness during treatment with levetiracetam correlates with depression. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2015. Vol. 45, P. 64–67.
51. Nicolo J. P., O'Brien T. J., Kwan P. Role of cerebral glutamate in poststroke epileptogenesis. *NeuroImage. Clinical*, 2019. Vol. 24, P. 102069.
52. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for classification and terminology / R. S. Fisher et al. *Epilepsia*. 2017. Vol. 58. P. 522–530.
53. Panebianco M., Prabhakar H., Marson A. G. Rufinamide add-on therapy for drug-resistant epilepsy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020. Vol. 11, P. CD011772.
54. Perucca E. Adverse effect of antiepileptic drugs. *Focus Farmacovigilanza*. 2012. Vol. 80 (1), P. 1-29.
55. Pharmacoresistant epilepsy and nanotechnology Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / T. Vos et al. *The Lancet*. 2016. Vol. 388, № 10053. P. 1545–1602.
56. Pitkänen A., Engel J. Jr. Past and present definitions of epileptogenesis and its biomarkers. *Neurotherapeutics*. 2014. Vol. 11, P. 231–241.

57. Pohlen M.S., Jin J., Tobias R.S., et al. Pharmacoresistance with newer anti-epileptic drugs in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res.* 2017; 137: 56-60.
58. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and metaanalysis of international studies / K. M. Fiest et al. *Neurology.* 2017. Vol. 88, P. 296– 303.
59. Ralph R., Lew J., Zeng T. et al. 2019-nCoV (Wuhan virus), a novel Coronavirus: human-to-human transmission, travel-related cases, and vaccine readiness. *J Infect Dev Ctries* 2020. Vol. 14(1). P.3–17.
60. Saldana M.T., Navarro A., Perez C. et al. Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *Rheumatol. Int.* 2010. Vol. 30 (8). P. 1005–1015.
61. Satoh J., Yagihashi S., Baba M. et al. Efficacy and safety of pregabalin for treatment neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet. Med.* 2011. Vol. 28(1). P.109–116.
62. Schmidt D., Sillanpää M. Evidence-based review on the natural history of the epilepsies. *Curr Opin Neurol.* 2012; 25 (2): 159-163.
63. Sills G. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Current Opinion in Pharmacology.* 2006. Vol. 6(1). P. 108–113.
64. Simeone T. A., Wilcox K. S., White H. S. Topiramate modulation of  $\beta(1)$ - and  $\beta(3)$ -homomeric GABA(A) receptors. *Pharmacological research.* 2011. Vol. 64(1), P. 44–52.
65. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): Development of a safety checklist / R. Shankar et al. *Seizure.* 2013. Vol. 22, Issue 10. P. 812-817.
66. Sun G. C., Werkman T. R., Battefeld A., Clare J. J., Wadman W. J. Carbamazepine and topiramate modulation of transient and persistent sodium currents studied in HEK293 cells expressing the Na(v)1.3 alpha-subunit. *Epilepsia.* 2007. Vol. 48(4), P. 774–782.

67. The Effects on Cognitive Function and Behavioral Problems of Topiramate Compared to Carbamazepine as Monotherapy for Children with Benign Rolandic Epilepsy / [Kang H.-C, Eun B.-L., Lee C. W. et al.]. *Epilepsia*. 2007. Vol. 48(9).P. 1716–1723.
68. Topiramate: effects on serum lipids and lipoproteins levels in children / [Franzoni E., Verrotti A., Sarajlija J. et al.]. *European Journal of Neurology*. 2007. Vol. 14. P. 1334–1337.
69. Treatment outcome and associated factors among patients with epilepsy / Y. L. Niriayo, A. Mamo, T. D. Kassa et al. *Scientific reports*. 2018. Vol. 8 (1), P.17354.
70. Vezzani A., Pascente R., Ravizza T. Biomarkers of epileptogenesis: the focus on glia and cognitive dysfunctions. *Neurochem Res*. 2017. Vol. 42(7).P. 2089–2098.
71. Wang C., Horby P.W., Hayden F.G., Gao G.F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020. Vol. 395(10223).P.470–473.
72. Zonisamide due to psychiatric and cognitive adverse events: a case-control study / J. R. White et al. *Neurology*. 2010. Vol. 75 (6). P. 513-518.

## **ДОДАТКИ**



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Міжнародна науково-практична  
конференція

# ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНІ ПРЕПАРАТИ: ВІД ДИЗАЙНУ МОЛЕКУЛИ ДО КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

20-21 ЖОВТНЯ

Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ  
№ 589 від 02 серпня 2021 року

2022

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**«ПРОТИЕПЛЕПТИЧНІ ПРЕПАРАТИ:  
ВІД ДИЗАЙНУ МОЛЕКУЛИ ДО КЛІНІЧНОГО  
ЗАСТОСУВАННЯ»**

Матеріали Міжнародної  
науково-практичної конференції

20-21 жовтня 2022 р.  
м. Харків

*Регістраційне посвідчення УкрІНТЕІ  
№ 589 від 02 серпня 2021 року*

Харків  
НФаУ  
2022

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE  
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY

**«ANTIEPILEPTIC DRUGS:  
FROM MOLECULAR DESIGN TO CLINICAL  
APPLICATION»**

Materials of the International  
Scientific and Practical Conference

20-21 October 2022  
Kharkiv

*registration certificate UkrISTEI  
№ 589 dated August 02, 2021*

Kharkiv  
NUPh  
2022

**Секція 7.  
АНАЛІЗ РИНКУ, ФАРМАКОЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ,  
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ТА  
ФАРМАКОНАГЛЯДОВІ АСПЕКТИ  
ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТІЕПІЛЕПТИЧНИХ  
ПРЕПАРАТІВ**

**Section 7  
MARKET ANALYSIS, PHARMACOEPIDEMOLOGY,  
PHARMACOECONOMIC AND  
PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THE USE OF  
ANTIPILEPTIC DRUGS**



КМУ № 1303. Зокрема, пацієнти з епілепсією, які для проведення фармакотерапії отримували ЛП, зокрема *вальпроєвої кислоти, карбамазепіну та ламотриджину*, безкоштовно відповідно положенням пільгового забезпечення окремих категорій хворих, зараз мають доплачувати за них, у зв'язку із включенням цих ЛЗ до Реєстру ЛЗ, які підлягають реімбурсації. Враховуючи високу вартість ЛЗ та низьку платоспроможність населення хворі на епілепсію не завжди мають можливість отримати необхідні ЛП.

**Висновок.** Таким чином, узагальнюючи результати проведеного аналізу можна стверджувати, що першочерговим заходом у напрямку підвищення рівня соціальних гарантій та покращення лікарського забезпечення хворих на епілепсію є вчасне оновлення та узгодження нормативно-правових документів щодо надання якісної та доступної фармацевтичної допомоги таким хворим.

### ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ ПРОТНЕПІЛЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ ЗА ДАНИМИ МОНІТОРИНГУ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ У ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ ТА В МІСТІ ХАРКІВ

*Деримедвідь Л. В., Седоволова Н. І.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

**Вступ.** Епілепсія є одним з найпоширеніших захворювань серед хронічних патологій нервової системи. Це гетерогенна група захворювань, які характеризуються повторними судомними нападами, що виникають спонтанно. За статистичними даними, на епілепсію хворіє 0,5–1% населення. Для лікування епілепсії застосовують антиконвульсанти різних підгруп – барбітурати та їхні похідні, похідні гідантоїну, бензодіазепіну, карбоксаміду, жирних кислот та інші протиепілептичні засоби. На жаль, всім цим препаратам притаманні побічні ефекти.

**Мета дослідження.** Проаналізувати побічні реакції (ПР) протисудомних препаратів, які виникли у хворих у м. Харків та Харківській області за період 2017–2021 рр.

**Матеріали і методи.** У роботі використано метод спонтанних повідомлень про випадки ПР від медичних працівників закладів охорони здоров'я у Харківському регіоні за період 2017–2021 рр.

**Результати.** За період 2017–2021 рік від лікувальних закладів Харківського регіону до Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства

охорони здоров'я України» надійшло 10348 повідомлень про випадки ПР, з яких 64 (0,62%) стосувались антиконвульсантів. 59,3% усіх випадків ПР антиконвульсантів стосувалось карбамазепіну, 21,9% – прегабаліну, 7,8% вальпроату натрію та ламотриджину, 3,1% – габапентину, решта 7,9% – інших препаратів.

Усі ПР належали до передбачених реакцій. У 23,4% мали місце реакції типу В (реакції, незалежні від дози), у 2 випадках повідомляли про відсутність ефективності препарату. Інші реакції належали до типу А.

Карбамазепін використовували для лікування багатьох захворювань – при невралгії трійчастого нерву, при психічних та поведінкових розладах, що їх спричинено вживанням алкоголю, у комплексній терапії шизофренії, посттерпетичної невралгії; вальпроат натрію – при лікуванні епілепсії, органічних емоційних лабільних (астенічних) розладів; прегабалін – при посттерпетичній невралгії, діабетичній невралгії, радікулопатіях; ламотриджин – при епілепсії, шизофренії; габапентин – при епілепсії та посттерпетичній невралгії. В результаті аналізу баз карт-повідомлень встановлено, що у чоловіків ПР траплялись у 2,3 разу частіше, ніж у жінок. Найбільш типовими ПР були запаморочення, сонливість, нудота, діплопія.

**Висновки.** Встановлено, що у Харківському регіоні частота побічних реакцій при застосуванні антиконвульсантів склала 0,62% від усіх випадків, що дозволяє віднести ці реакції до тих, які трапляються нечасто. Виявлено, що у чоловіків ПР антиконвульсантів реєструються частіше, ніж у жінок.

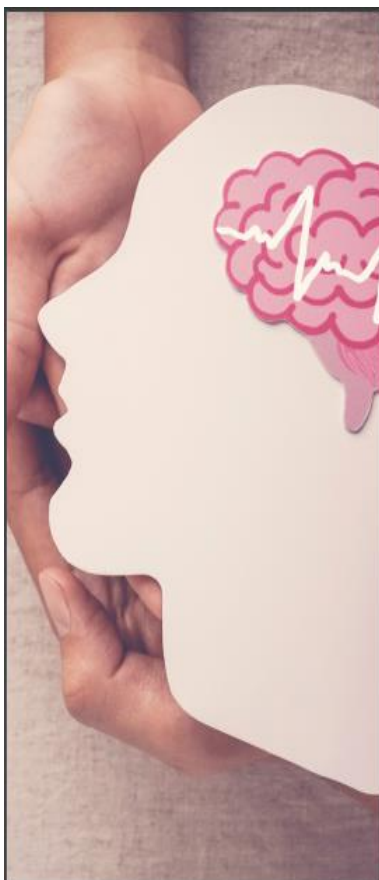
#### ДОСЛІДЖЕННЯ РИНКУ ТА СПОЖИВЧИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРЕПАРАТІВ ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНОЇ ДІЇ

*Дядюн Т.В.<sup>1</sup>, Сорока Ю.В.<sup>2</sup>, Грабіна М.Я.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

<sup>2</sup>Тернопільський національний медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

**Вступ.** Лікування фармакорезистентної епілепсії залишається не до кінця вирішеною проблемою медичної науки, незважаючи на постійний розвиток фармакотерапії цього захворювання і появу нових протиепілептичних препаратів



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ  
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ



# СЕРТИФІКАТ №041

Цим засвідчується, що

**Седоволоса Н. І.**

брав(ла) участь у Міжнародній науково-практичній конференції

**ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНІ ПРЕПАРАТИ: ВІД ДИЗАЙНУ МОЛЕКУЛИ  
ДО КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ**

20-21 жовтня 2022 р., м. Харків, Україна

Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ № 589 від 02 серпня 2021 р.

Ректор НФаУ, проф.

Проректор з науково-  
педагогічної роботи,  
проф.

Завідувач кафедри  
фармакології та  
фармакотерапії, проф.



Алла КОТВИЦЬКА

Інна ВЛАДИМИРОВА

Сергій ШТРИГОЛЬ

**Національний фармацевтичний університет**

Факультет медико-фармацевтичних технологій  
Кафедра фармакології та фармакотерапії  
Ступінь вищої освіти магістр  
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація  
Освітня програма Фармація

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
**Завідувач кафедри**  
**фармакології та**  
**фармакотерапії**

---

**Сергій ШТРИГОЛЬ**

«21» вересня 2022 року

**ЗАВДАННЯ**  
**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

**Наталія СЕДОВОЛОСА**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Аналіз побічних реакцій антиконвульсантів, що зареєстровані у м. Харкові та Харківській області», керівник кваліфікаційної роботи: Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ, д.мед.н., професор, затверджений наказом НФаУ від «14» жовтня 2022 року № 227.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: проведено аналіз асортименту антиконвульсантів на фармацевтичному ринку України та проаналізовано випадки побічних реакцій антиконвульсантів у м. Харкові та Харківській області за період 2017-2021 рр., і виявлено найбільш типові побічні реакції антиконвульсивних засобів. Робота складається зі вступу, основної частини (огляд літератури, матеріали та методи, власні дослідження), висновків, списку джерел літератури.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури з даної тематики; теоретичне обґрунтування актуальності та доцільності застосування, оцінки доступності на фармацевтичному ринку та аналіз асортименту антиконвульсантів; аналіз наявності препаратів для лікування цієї хвороби у медико-технологічних документах, що регламентують надання медичної допомоги хворим на епілепсію.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): в роботі представлено 8 таблиць та 7 рисунків.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ, професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	21.09.2022	21.09.2022
2	Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ, професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	03.10.2022	03.10.2022
3	Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ, професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	02.11.2022	02.11.2022
4	Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ, професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	01.12.2022	01.12.2022

7. Дата видачі завдання: «21» 09. 2022 року.

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН**

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Видача завдання на кваліфікаційну роботу, складання календарного плану виконання роботи.	вересень 2022 р.	<b>виконано</b>
2	Визначення теми роботи, мети і завдання дослідження; встановлення об'єкту та предмету дослідження.	вересень 2022 р.	<b>виконано</b>
3	Пошук, аналітичне опрацювання та накопичення інформаційних джерел, практичних матеріалів у традиційних бібліографічних системах та в мережі Інтернет.	жовтень 2022 р.	<b>виконано</b>
4	Аналіз асортименту антиконвульсантів на фармацевтичному ринку України	жовтень 2022 р.	<b>виконано</b>
5	Аналіз побічних реакцій антиконвульсантів у м. Харків та Харківській області за період 2017-2021 рр. та виявлення найбільш типових побічних реакцій.	листопад 2022 р.	<b>виконано</b>
6	Аналіз, узагальнення та систематизація одержаних знань, навичок та інформації; оцінка наукової новизни та практичного значення роботи.	грудень 2022 р.	<b>виконано</b>
7	Підготовка рукопису та оформлення кваліфікаційної роботи.	грудень 2022 р.	<b>виконано</b>

Здобувач вищої освіти \_\_\_\_\_

Наталія СЕДОВОЛОСА

Керівник кваліфікаційної роботи \_\_\_\_\_

Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 239**  
**по Національному фармацевтичному університету**  
**від 01 листопада 2022 року**

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
5.	Седоволоса Наталія Ігорівна	Аналіз побічних реакцій антиконвульсантів, що зареєстровані у м. Харкові та Харківській області	Analysis of adverse reactions of anti-convulsant drugs registered in the city of Kharkiv and Kharkiv region	проф. Деримедвідь Л.В.	проф. Міщенко О. Я.

**ПІДСТАВА:** службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

З оригіналом згідно:

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій \_\_\_\_\_ О.І. Набока



**ВИСНОВОК**

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу  
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі  
здобувача вищої освіти**

№ 111033 від «4» січня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Седоволосої Наталії Ігорівни, 5 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Аналіз побічних реакцій антикон-вульсантів, що зареєстровані у м. Харкові та Харківській області / Analysis of adverse reactions of anti-convulsant drugs registered in the city of Kharkiv and Kharkiv region», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,  
професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

**4%**

**23%**

**ВІДГУК**

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти  
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

**Наталії СЕДОВОЛОСОЇ**

**на тему: «Аналіз побічних реакцій антиконвульсантів, що зареєстровані  
у м. Харкові та Харківській області»**

**Актуальність теми.** Епілепсія є поширеним неврологічним захворюванням, частота захворюваності на епілепсію за даними ВООЗ складає 23-190 випадків на 100 000 населення, а кількість неспровокованих судом становить 33-198 випадків на 100 000 населення. Частота нових випадків захворювання на рік складає у світовому масштабі у середньому 0,04%. За даними статистики Кожний двадцятий мав протягом життя мав хоча б один епілептичний напад. Метою фармакотерапії епілепсії є ефективний контроль судом та підтримання гарної якості життя, що багато в чому визначається безпекою лікування, у тому числі й побічними ефектами антиконвульсантів.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.**

Отримані у роботі данні моніторингу побічних ефектах антиконвульсантів у Харківському регіоні виявили найбільш типові побічні реакції цих препаратів та гендерні особливості побічних ефектів препаратів. Отримана інформація може бути врахована як при вдосконаленні змісту навчальних дисциплін та модифікації освітньо-професійних програм підготовки фармацевтів, так і становитиме інтерес для практичної медицини. Висновки є обґрунтованими та зрозумілими, вони відповідають цілям та завданню дослідження.

**Оцінка роботи.** Огляд літератури написаний логічно, з дотриманням вимог наукового стилю мовлення, у тексті наведено посилання використану літературу. Вибрані методи дослідження є загальноприйнятими, адекватними цілям та завданням. Отримано достатньо емпіричних даних для аналізу.



Проведено аналіз та узагальнено результати власних досліджень у порівнянні з даними наукової літератури, висвітлено подальші перспективи та напрямки роботи. Висновки відповідають завданням дослідження, адекватно відображають та узагальнюють фактичні результати, логічно випливають із отриманих даних. Кваліфікаційна робота відповідає вимогам щодо викладу, обсягу, структури, графічного матеріалу, ілюстрацій, посилань на джерела літератури.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.** Здобувач вищої освіти Наталія СЕДОВОЛОСА у повному обсязі виконала кваліфікаційну роботу. Робота виконана у відповідності до вимог, що висуваються до кваліфікаційних робіт у НФаУ, та може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Науковий керівник \_\_\_\_\_

Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

«09» грудня 2022 р.

**РЕЦЕНЗІЯ**

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності  
226 Фармація, промислова фармація**

**Наталії СЕДОВОЛОСОЇ**

**на тему: «Аналіз побічних реакцій антиконвульсантів, що зареєстровані  
у м. Харкові та Харківській області»**

**Актуальність теми.** Епілепсія – це розлад мозкової діяльності, що характеризується стійкою схильністю до виникнення епілептичних нападів, а також нейробіологічними, когнітивними, психологічними і соціальними наслідками цього стану. За статистикою ВООЗ, у світі від епілепсії страждає близько 65 млн людей. За оцінками, у глобальних масштабах епілепсія щорічно діагностується у 2,4 млн людей. Для фармакотерапії епілепсій базовими препаратами є антиконвульсанти, дія яких заснована на пригніченні збудливості нейронів епілептичного вогнища або на гальмуванні іррадіації патологічної імпульсації з епілептогенного вогнища на інші відділи мозк. Враховуючи те, що ці засоби у більшості випадков використовують упродовж усього життя, проблема безпеки їх використання є досить актуальною.

**Теоретичний рівень роботи.** Автором роботи проведено аналіз теоретичного матеріалу з питань асортименту антиконвульсантів, їх фармакодинаміки та умов раціонального застосування. Наведено коректні посилання використані джерел літератури. Теоретичні положення кваліфікаційної роботи пов'язані з реальними практичними завданнями та проблемами у сфері безпеки використання антиконвульсантів.

**Пропозиції автора з теми дослідження.** Враховуючи те, що ¼ усіх випадків побічних реакцій антиконвульсантів виникає в перші 2-4 тижні терапії, доцільно з'акцентувати увагу як пацієнтів, так і лікарів на ретельне

моніторингу стану хворих у ці строки. Також потрібно проводити більш ретельний контроль біохімічних та гематологічних показників на тлі використання антиконвульсантів.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.**

Отримана інформація може бути врахована як при вдосконаленні змісту навчальних дисциплін та модифікації освітньо-професійних програм підготовки фармацевтів, так і становитиме інтерес для практичної медицини.

Висновки є обґрунтованими та зрозумілими, вони відповідають цілям та завданням дослідження.

**Недоліки роботи.**

Позитивно характеризуючи кваліфікаційну роботу в цілому, необхідно звернути увагу на деякі недоліки: наявні поодинокі технічні та стилістичні помилки. Огляд літератури перевищує на 1 сторінку рекомендований обсяг. У списку літератури є поодинокі похибки щодо оформлення іноземних джерел літератури. Однак зазначені недоліки, що не належать до змісту кваліфікаційної роботи, по суті не зменшують загальну високу позитивну оцінку.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Кваліфікаційна робота Наталії СЄДОВОЛОСОЇ виконана у відповідності до вимог, що висуваються до кваліфікаційних робіт у НФаУ, та може бути рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ.

Рецензент \_\_\_\_\_

проф. Оксана МІЩЕНКО

«16» грудня 2022 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Витяг**

**з протоколу № 9**

**« 23 » грудня 2022 року**

**м. Харків**

**засідання кафедри фармакології та фармакотерапії**

**ПРИСУТНІ:** зав. каф., проф. Штриголь С.Ю., проф. Кіреєв І.В., проф. Деримедвідь Л.В., проф. Щокіна К.Г., проф. Бутко Я.О., доц. Белік Г.В., доц. Жаботинська Н.В., доц. Матвійчук А.В., доц. Рябова О.А., доц. Савохіна М.В., доц. Куценко Т.О., доц. Таран А.В., доц. Степанова С.І., ас. Кононенко А.В., ас. Толмачова К.С., ас. Цеменко К.В., Арусханян Р.С., Дещенко В.І., Мілька І.О., Близнюк Д.С., Беркут А.І., Поліщук С.А., Штурмай Л.В., Стібиш М.В., Лещенко Є.А., Шахбазян А.А., Демченко Н.О., Седоволоса Н.І., Василенко К.О., Антонюк-Луцишина Л.С., Ярова Л.І., Колодяжна В.О., Просяник В.В., Маленко (Камко) А.А., Харун С.С., Якутко Н.О., Баран А.О., Федорченко Д.М., Черкашина Т.М., Шпак Т.В.

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

Розгляд кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти для подання робіт до Екзаменаційної комісії.

**СЛУХАЛИ:**

Здобувача вищої освіти Седоволосу Наталію Ігорівну зі звітом про проведену наукову діяльність за темою кваліфікаційної роботи: «Аналіз побічних реакцій антиконвульсантів, що зареєстровані у м. Харкові та Харківській області».

**УХВАЛИЛИ:**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Седоволоса Наталія Ігорівна допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри фармакології  
та фармакотерапії, проф. \_\_\_\_\_

Штриголь С.Ю.

Секретар кафедри фармакології  
та фармакотерапії, ас. \_\_\_\_\_

Кононенко А.В.

## НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

### ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Наталія СЕДОВОЛОСА до захисту кваліфікаційної роботи  
за галуззю знань 22 Охорона здоров'я  
спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація  
освітньою програмою Фармація  
на тему: «Аналіз побічних реакцій антиконвульсантів, що зареєстровані у м. Харкові та Харківській області»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Ольга НАБОКА /

#### Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Наталія СЕДОВОЛОСА у повному обсязі виконав кваліфікаційну роботу. За актуальністю, методичним рівнем, теоретичному та практичному значенню, об'єму виконаних досліджень кваліфікаційна робота відповідає вимогам і пропонується до захисту в Екзаменаційній комісії.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

«09» грудня 2022 р.

#### Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої Наталія СЕДОВОЛОСА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри  
фармакології та фармакотерапії

\_\_\_\_\_

Сергій ШТРИГОЛЬ

«23» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

\_\_\_\_\_ /Олег ШПИЧАК/