

П.Н. Власов

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Внутривенные формы противэпилептических препаратов в России

В связи с появлением в России четырех форм антиэпилептических препаратов для внутривенного введения: вальпроат (депакин и конвулекс), лакосамид и левитирацетам — существенно расширились возможности оказания помощи пациентам в urgentных ситуациях, основным проявлением которых являются эпилептические припадки. Описаны химическая структура, механизм действия, показания/противопоказания, клиническая эффективность/переносимость, преимущества/недостатки и возможности применения этих препаратов в экстренной и плановой неврологии.

Ключевые слова: внутривенные антиэпилептические препараты; вальпроат натрия; лакосамид; левитирацетам; эпилептический статус; серия эпилептических припадков; кластерные приступы.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Власов ПН. Внутривенные формы противэпилептических препаратов в России. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(специальный выпуск 1):48–53.

Intravenous Antiepileptic Drugs in Russia

P.N. Vlasov

Division of Diseases of the Nervous System, Department of General Medicine A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Launching four intravenous antiepileptic drugs: valproate (Depakene and Convulex), lacosamide (Vimpat), and levetiracetam (Keppra) — into the Russian market has significantly broadened the possibilities of rendering care to patients in seizure emergency situations. The chemical structure, mechanisms of action, indications/contraindications, clinical effectiveness and tolerability, advantages/disadvantages, and adverse events of using these drugs in urgent and elective neurology are discussed.

Keywords: intravenous antiepileptic drugs; AEDs; sodium valproate; lacosamide; levetiracetam; status epilepticus; seizure clusters.

Contacts: Pavel Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

Reference: Vlasov PN. *Intravenous Antiepileptic Drugs in Russia*. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(1S):48–53.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1S-48-53>

Ургентные состояния, в основе которых лежит эпилептиформная активность нейронов коры головного мозга, включают: статус генерализованных судорожных припадков, статус миоклонических приступов, статус фокальных приступов, бессудорожный статус, серийные и кластерные эпилептические припадки. Следует различать острый симптоматический эпилептический статус (ЭС), развивающийся на фоне острого (или обострения хронического) церебрального поражения, и неконтролируемое учащение припадков при декомпенсации уже существующей эпилепсии — собственно ЭС. ЭС представляет собой качественно новое патологическое состояние [1]. По данным А.О. Rossetti и Д.Н. Lowenstein [2], ЭС занимает 2-е место среди всех ургентных неврологических состояний, его частота достигает 10–40 на 100 тыс. населения, 23–43% ЭС являются рефрактерными и в 10–20% случаев заканчиваются летально.

Все затяжные судорожные состояния представляют угрозу для жизни пациента. Их объединяет перманентная эпилептиформная активность нейронов, лежащая в основе всего патофизиологического каскада нарушений. Поэтому первоочередной задачей у таких пациентов является купирование пароксизмальной нейрональной активности.

До недавнего времени в Российской Федерации ургентные ситуации, проявляющиеся эпилептическими при-

падками, купировались на первом этапе внутривенным введением (в/в) раствора диазепама (реланиум, седуксен) с последующим переключением на средства для внутривенного наркоза. Таким образом, этап использования непосредственно антиэпилептического препарата (АЭП) пропускаться, и после введения диазепама, обладающего определенным спектром побочных свойств, при неэффективности последнего врач вынужден был использовать средства для наркоза. С появлением внутривенных форм вальпроатов (депакин и конвулекс) эффективность терапии эпилептического статуса существенно повысилась [1]. За последние несколько лет в России стали доступны четыре АЭП для в/в: вальпроат натрия (депакин для в/в, Sanofi, и конвулекс, Valenta), левитирацетам (ЛЕВ, кеппра, UCSB) и лакосамид (ЛКСМ, вимпат, UCSB). Данные АЭП для в/в существенно расширяют наши терапевтические возможности. В статье будут рассмотрены только препараты, имеющиеся в настоящее время в России.

Вальпроат (конвулекс для в/в инфузий, депакин для в/в инфузий)

Конвулекс. Форма выпуска — ампула 5 мл, содержащая вальпроат натрия.

Депакин. Форма выпуска — лиофилизированный порошок во флаконах по 400 мг с растворителем (вода для

инъекций) 4 мл. Раствор готовится непосредственно перед использованием.

Структура и механизм действия. Действующее вещество – вальпроат натрия. Является АЭП широкого спектра действия. Обладает множественным механизмом действия, главным образом посредством повышения содержания ГАМК в ЦНС. Биодоступность близка к 100%. Относится к фермент-ингибирующим АЭП; замедляя метаболизм ферментов печени, может способствовать повышению концентрации других АЭП.

Показания/противопоказания. Показанием к применению препарата является невозможность перорального использования АЭП при всех типах припадков. Противопоказания: индивидуальная непереносимость вальпроата натрия, острый гепатит, хронический гепатит, случаи тяжелого гепатита у пациента или в его семье, особенно вызванные лекарственными препаратами, нарушения функции поджелудочной железы, тромбоцитопения, геморрагический диатез, порфирия, дети в возрасте до 3 лет. Побочные явления чаще развиваются в раннем детском возрасте.

Дозирование

Конвулекс. При необходимости быстрого достижения и поддержания высокой концентрации в плазме рекомендуетсся струйное в/в 15 мг/кг за 5 мин. Через 30 мин начать инфузию со скоростью 1 мг/кг/ч. В качестве инфузионного раствора можно использовать изотонический раствор натрия хлорида, 5% раствор глюкозы, раствор Рингера. Средние суточные дозы составляют 20 мг/кг у взрослых и пожилых больных, 25 мг/кг у подростков, 30 мг/кг у детей. Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 2500 мг.

Депакин. Доза устанавливается в соответствии с возрастом и массой тела пациента: внутривенно струйно 400–800 мг или внутривенно капельно из расчета 25 мг/кг/сут. Препарат совместим с физиологическим раствором, 5, 10, 20, 30% раствором глюкозы, раствором натрия бикарбоната. Объем раствора должен быть доведен до 500 мл.

В России накоплен достаточный собственный опыт применения вальпроата натрия для в/в как у детей, так и у взрослых пациентов [3–6]. Такие свойства препарата, как высокая эффективность при всех типах приступов, хорошая переносимость, отсутствие седативного эффекта, влияния на проводящую систему сердца, воздействия на показатели

гемодинамики и функцию внешнего дыхания, позволяют считать его средством выбора на догоспитальном и госпитальном этапах терапии ЭС/серии припадков.

Ланосамид

Структура и механизм действия. Ланосамид (ЛКСМ) является правовращающим (R) энантиомером модифицированной аминокислоты (2-ацетамидо-N-бензил-3-метоксипропионамид). Препарат обладает принципиально новым механизмом действия – увеличивает медленную инактивацию Na⁺-каналов, тем самым селективно стабилизирует патологическую гипервозбудимость нейронных мембран и подавляет эпилептические разряды, не влияя на нормальную передачу возбуждения в мозге. Выявлено также влияние ЛКСМ на протеин CRMP2 (collapsin-response mediator protein 2) и ослабление им эффекта нейротрофического фактора. Препарат не вступает в существенные фармакокинетические взаимодействия с другими АЭП.

Показания/противопоказания. ЛКСМ является средством дополнительной терапии при фокальной эпилепсии с парциальными и вторично-генерализованными приступами у пациентов старше 16 лет. Противопоказания: атрио-вентрикулярная блокада II или III степени и индивидуальная гиперчувствительность к действующему веществу или компонентам лекарственной формы.

Дозирование. Лечение ЛКСМ для в/в может быть начато с 200 мг/сут при двукратном применении. Раствор вводится за 15–60 мин 2 раза в сутки. Препарат выпускается в виде раствора, содержащего 10 мг ЛКСМ в 1 мл раствора, во флаконе емкостью 20 мл. В качестве растворителя можно использовать 0,9% раствор натрия хлорида, 5% раствор декстрозы и раствор Рингера лактат. Биоэквивалентность препарата при пероральном введении и в/в доказана, поэтому переход от перорального приема к в/в или наоборот можно осуществлять одновременно [7]. ЛКСМ хорошо переносится: при применении нагрузочной дозы 200 мг практически не наблюдалось головокружения, сонливости, тошноты и диплопии.

На высокую эффективность ЛКСМ при ЭС и эпизодах кластерного течения указывают результаты ретроспективного исследования [8]. Всего ретроспективно проанализировано 48 urgentных ситуаций (65% – ЭС и 35% – кла-

Таблица 1. Основные характеристики вальпроата натрия для в/в

Депакин (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий)	Конвулекс (раствор для инфузий)
При невозможности перорального приема Альтернативная терапия ЭС Внутривенная форма биоэквивалентна пероральной Переход с в/в на пероральное введение и обратно осуществляется с сохранением дозы и кратности приема Обладает фермент-ингибирующими (цитохром Р450) свойствами	
Лиофилизат 400 мг разбавляют водой для инъекций 4 мл непосредственно перед введением	Готовый раствор 5 мл
Внутривенно струйно 400–800 мг за 5 мин или внутривенно капельно из расчета 25 мг/кг/сут *	Максимально быстрое струйное введение возможно из расчета 15 мг/кг за 5 мин. Через 30 мин начать инфузию со скоростью 1 мг/кг/ч *
Максимальная суточная доза – 2500 мг. Средняя суточная доза составляет: 20 мг/кг у взрослых и пожилых больных, 25 мг/кг у подростков, 30 мг/кг у детей	

Примечание. * – при сочетании с индукторами цитохрома Р450 скорость инфузии увеличивается до 2 мг/кг/ч.

стерных эпизодов). В 32% случаев регистрировался бессудорожный ЭС, в 36% – генерализованный судорожный и в 32% – фокальный. К кластерным приступам относились припадки, которые регистрировались с частотой: 2 генерализованных судорожных приступа или 3 фокальных без вторичной генерализации на протяжении 1 ч. Бессудорожный ЭС диагностировался при регистрации постоянных эпилептиформных паттернов, длительностью >30 мин, без моторных проявлений. Авторы применяли капельное в/в 200 мг ЛКСМ в течение 15–60 мин. Использование ЛКСМ при ЭС в качестве первого или второго АЭП привело к купированию статуса в 100% случаев, в качестве третьего – в 81%, а в качестве четвертого и на более позднем этапе – в 75%! ЛКСМ оказался эффективным при бессудорожном [8, 9] и рефрактерном бессудорожном ЭС [10]. Отмечена высокая эффективность ЛКСМ при хорошей переносимости (всего 2 случая зуда и сыпи из 48 наблюдений). Наш небольшой опыт применения препарата при серии и ЭС симптоматических вторично-генерализованных судорожных приступов указывает на высокую эффективность ЛКСМ при данных состояниях [11]. По данным N.V. Fountain и соавт. [12], нагрузочная доза ЛКСМ может составлять 200–300 мг – в/в переносилось практически без побочных явлений.

Имеются сообщения о высокой эффективности ЛКСМ при рефрактерном ЭС, как энтеральном [13], так и суперрефрактерном, при в/в (С.О. Айвазян, 2010, неопубликованные данные). В анализе, включавшем 19 исследований по применению ЛКСМ при рефрактерном ЭС, сделан вывод его о высокой эффективности и хорошей переносимости. Всего проанализировано 136 случаев (у 50% пациентов – бессудорожный статус, у 31% – фокальный и у 19% – судорожный). Наиболее часто применялась нагрузочная доза 200–400 мг за 3–5 мин. Суммарная эффективность составила 56% (76/136). Побочные эффекты отмечены у 25% (34/136) пациентов: легкая седация (25 случаев), ангионевротический отек (1), кожные аллергические реакции (2), артериальная гипотензия (4), зуд (1), атриовентрикулярная блокада и пароксизмальная асистолия (1) [14].

Леветирацетам

Структура и механизм действия. Леветирацетам (ЛЕВ) является производным пирролидона (S-энантиомер- α -этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамида), влияет на внутринейрональную концентрацию ионов Ca^{2+} , частично восстанавливает токи через ГАМК- и глицин-зависимые каналы, сниженные цинком и β -карболинами. Один из предполагаемых механизмов основан на доказанном связывании с гликопротеином синаптических везикул SV2A. Относится к группе неметаболизирующихся АЭП и не меняет концентрацию сопутствующих АЭП.

Показания/противопоказания. Используется в монотерапии и в качестве препарата дополнительной терапии при лечении парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой, миоклонических судорог, первично-генерализованных судорожных тонико-клонических припадков. Противопоказаниями являются повышенная чувствительность к ЛЕВ или другим производным пирролидона/любым компонентам препарата, нарушение толерантности к фруктозе. Ограничения использования в детском возрасте следует уточнять в соответствии с инструкцией по применению (показания постоянно расширяются).

Дозирование. Лечение ЛЕВ для в/в может быть начато с 15-минутной инфузии (2000–4000 мг). Основные фармакокинетические параметры при разных дозах соответствуют таблетированным формам ЛЕВ. Препарат выпускается в виде раствора во флаконах. Один 5-миллилитровый флакон раствора содержит 500 мг ЛЕВ (100 мг/мл). Из концентрата готовится раствор объемом не менее 100 мл. В качестве растворителя можно использовать 0,9% раствор натрия хлорида, 5% раствор декстрозы и раствор Рингера лактат. Внутривенные и пероральные дозы биоэквивалентны. Препарат хорошо переносится: наиболее частыми нежелательными явлениями были головокружение, сонливость, головная боль и постуральное головокружение.

В/в ЛЕВ подтвердило его линейный фармакокинетический профиль как при 5-минутной (1500–2500 мг), так и 15-минутной (2000–4000 мг) инфузии, основные фармакокинетические параметры при в/в соответствовали параметрам при пероральном применении [15, 16].

Проведенное в Испании мультицентровое исследование эффективности ЛЕВ в качестве дополнительной терапии ЭС включало 40 пациентов с преобладающим фокальным судорожным статусом (90%). Средняя эффективность ЛЕВ составила 57,5% через 14,4 ч после применения. Если препарат использовали в качестве третьего-четвертого АЭП последовательно после бензодиазепаина, вальпроата, фенитоина, то его эффективность составила 46,1%, а если после бензодиазепаина или в качестве первого АЭП, то она достигала 78,5%. Показано, что ЛЕВ высокоэффективен на ранних этапах терапии и, соответственно, менее эффективен при позднем применении [17].

В практической работе на этапе установившегося ЭС для его купирования применяют различные препараты, такие как фенитоин, вальпроат натрия и ЛЕВ. Одно из последних исследований эффективности терапии ЭС, когда на втором этапе применяли фенитоин, вальпроат или ЛЕВ для в/в, опубликовано в 2011 [18]. Из 279 представленных случаев 187 были ретроспективными, остальные – проспективными. Каждый сравниваемый АЭП назначали в 1/3 случаев. Вальпроат оказался неэффективным у 25,4% пациентов, фенитоин – у 41,4% и ЛЕВ – у 48,3%. На Лондонском конгрессе (2012) был представлен метаанализ 98 публикаций, посвященных эффективности применения внутривенного фенобарбитала, фенитоина, вальпроата, ЛЕВ и ЛКСМ при бензодиазепин-резистентном (фактически установившемся) статусе [19]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что вальпроат может быть рекомендован в качестве препарата выбора при бензодиазепин-резистентном ЭС, фенобарбитал оказался несколько менее эффективным, чем вальпроат, и его переносимость была значительно хуже. ЛЕВ оказался менее эффективен при идеальной переносимости, следовательно, вальпроат и ЛЕВ отличаются высокой эффективностью и лучшей переносимостью [19].

Все многообразие состояний, при которых внутривенные формы АЭП могут быть применены при уже существующей эпилепсии, ограничено **ургентными и плановыми ситуациями**, в которых невозможен пероральный прием АЭП.

Острые ситуации. Декомпенсация эпилепсии, сопровождающаяся резким внезапным учащением (серия/кластер/продормальная стадия ЭС) фокальных и генерализованных эпилептических приступов. Следует помнить о том, что у определенной группы пациентов наблюдается исклю-

Таблица 2. Основные характеристики ЛЕВ и ЛКСМ для в/в

ЛЕВ (концентрат для приготовления раствора для инфузий)	ЛКСМ (раствор для инфузий)
В качестве временной альтернативы при невозможности перорального приема Внутривенная форма биоэквивалентна пероральной Переход с в/в на пероральное введение и обратно осуществляется с сохранением дозы и кратности приема Практически отсутствие лекарственных взаимодействий и хорошая переносимость	
Монотерапия с 16 лет	
Дополнительная терапия у детей с 4 лет	Дополнительная терапия с 16 лет
Концентрат разбавляют растворителем до объема не менее 100 мл	Не требует растворения перед введением
Внутривенно капельно в течение 15 мин 2 раза в сутки	Внутривенно капельно в течение 15–60 мин 2 раза в сутки
Титрация с 500–1500 мг	Начало титрации с 200 мг

чительно серийное или кластерное течение заболевания. Кроме того, серия/кластер может развиваться у любого пациента, страдающего эпилепсией, при декомпенсации заболевания и воздействии эндогенных (инфекция, соматическое заболевание) и экзогенных (употребление алкоголя, пропуск приема АЭП, депривация сна) влияний. Для серийного течения характерно учащение приступов на протяжении определенного времени (обычно 1 день) с определенной регулярностью, в промежутке между приступами функции ЦНС и состояние сознания у пациента полностью восстанавливаются. Кластерное течение подразумевает существенное увеличение частоты приступов за определенный промежуток времени (обычно 1 или несколько дней), которое превышает фоновую частоту приступов у данного пациента. При так называемой продромальной стадии ЭС происходит постепенное нарастание частоты приступов. Ситуации, в которых наблюдаются повторные приступы и/или остаточные расстройства сознания, нарушенное поведение между приступами, а также эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), длительностью >10 мин, следует расценивать как угрозу развития ЭС.

Во всех случаях (серия, кластер, продромальная стадия ЭС) следует продолжать пероральный прием исходного АЭП, который дополняется применением внутривенной формы АЭП. При этом важно учитывать показания/противопоказания к назначению каждого конкретного АЭП.

При учащении приступов следует соблюдать этапность оказания медицинской помощи: на дому, в машине скорой медицинской помощи (СМП), в приемном отделении, неврологическом отделении, блоке интенсивной терапии/реанимационном отделении.

При фокальных приступах наряду с исходно применяющимся базисным АЭП показано введение в схему лечения одного из следующих средств: диазепама, вальпроата (депакин для в/в или конвулекс), ЛЕВ или ЛКСМ. На практике многое будет зависеть от наличия/отсутствия препарата в арсенале врача. При оказании помощи на дому и в машине СМП определенным преимуществом будет обладать вальпроат для в/в или диазепам (который имеется у врачей бригады СМП). ЛКСМ и ЛЕВ будут использоваться в неврологическом отделении или в отделении интенсивной терапии. В этих отделениях могут быть дополнительно применены мидазолам (дормикум, флормидал) и пропофол (диприван).

При генерализованных судорожных (тонико-клонических) припадках на догоспитальном этапе применяют вальпроат для в/в или диазепам. ЛКСМ и ЛЕВ следует использовать в неврологическом отделении/блоке интенсивной терапии.

При неконтролируемом учащении миоклонических припадков средствами выбора являются вальпроат, ЛЕВ и диазепам. При пик-волновом ступоре средством первой очереди является вальпроат.

При назначении АЭП для в/в следует помнить: если обострение заболевания наступило без явной декомпенсации, будет правильно в качестве второго (третьего) препарата назначить АЭП либо с другим механизмом действия, либо с отсутствием взаимодействия с другими АЭП из группы неметаболизирующихся. Кроме того, если ранее пациент получал фермент-индуцирующие АЭП, то поддерживающая скорость введения препарата будет выше.

Применение внутривенных форм АЭП в плановых ситуациях. При проблемах с глотанием, патологии желудочно-кишечного тракта, психических нарушениях, операциях и других подобных ситуациях пациента можно одномоментно перевести с перорального АЭП на внутривенную форму. Если ранее АЭП применялся в качестве монотерапии, проводят одномоментную его замену на внутривенную форму АЭП. Если пациент получал АЭП в составе битерапии с длительным периодом полувыведения базового АЭП, то на короткое время в/в АЭП базовый препарат дополнительно не вводится, а дополнительный АЭП (вальпроат, ЛЕВ, ЛКСМ) может быть использован внутривенно. Если основной АЭП в составе битерапии является препаратом с коротким периодом полужизни, следует вводить его в той же дозе ректальным способом в форме раствора или сиропа, капель, а дополнительный препарат – внутривенно.

В заключение следует отметить, что в настоящее время в России при оказании этапной помощи пациентам с ЭС/кластером/серией приступов бригадой СМП применяются бензодиазепины и вальпроаты для в/в. Фактически применение их на этапе СМП при недостаточной эффективности приводит к тому, что в стационар пациент поступает уже с резистентным ЭС. В стационаре (нейрореанимационное отделение, блок интенсивной терапии) в дополнение к бензодиазепинам и вальпроатам могут быть назначены ЛКСМ или ЛЕВ либо внутривенный наркоз.

Таблица 3. Основные благоприятные/неблагоприятные свойства имеющихся в России препаратов для в/в

Препарат	Благоприятные свойства	Неблагоприятные свойства
Диазепам	Введение начальной дозы 10 мг за 5 мин. Быстрый эффект	Кратковременность действия, депрессия дыхательного центра, снижение уровня бодрствования, возможно снижение АД
Вальпроат	Широкий спектр эффективности. Относится к группе ингибиторов микросомальных ферментов печени, может повышать концентрацию некоторых лекарственных средств. Введение начальной дозы 1000 мг за 5 мин	Повышенная чувствительность к вальпроату. Применять с осторожностью при тяжелых соматических заболеваниях в стадии субкомпенсации (заболевания печени, поджелудочной железы, тромбоцитопения)
ЛЕВ	Широта действия. Хорошая переносимость, простота применения. Относится к группе неметаболизирующихся АЭП, не влияет на фармакокинетику сопутствующих препаратов. Введение начальной дозы до 1500 мг у взрослых пациентов за 15 мин	Повышенная чувствительность к пирролидонам. Для детей младше 4 лет не установлены безопасность и эффективность
ЛКСМ	Эффективность при фокальных с/без вторичной генерализации приступах. Отсутствие значимых взаимодействий с другими АЭП. Введение начальной дозы 200 мг за 15 мин	Индивидуальная гиперчувствительность к основному веществу. Атриовентрикулярная блокада II–III степени (удлиняет интервал P–Q)

Примечание. АД – артериальное давление.

В Российской Федерации вальпроат доказал высокую эффективность при ЭС. Официально ЛКСМ и ЛЕВ фирмами-производителями не заявлены в качестве альтернативных средств терапии ЭС, однако уникальный механизм действия, отсутствие выраженного седативного эффекта и минимальные

лекарственные взаимодействия позволяют рассматривать их в качестве высокоперспективных при данном состоянии. Требуется проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований с большой выборкой для оценки сравнительной эффективности вальпроата, ЛКСМ и ЛЕВ для в/в.

ЛИТЕРАТУРА

- Карлов ВА. Эпилептический статус. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. С. 483–511. [Karlov VA. Epilepticheskiy status. Epilepsiya u detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin. Moscow: Meditsina; 2010. P. 483–511.]
- Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol*. 2011;10(10):922–30. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70187-9.
- Лебедева АМ, Карлов ВА, Сидоров АМ и др. Опыт применения инъекционной формы вальпроевой кислоты (конвулекс) у больных с серийными эпилептическими приступами и эпилептическим статусом на догоспитальном этапе. Спецвыпуск «Эпилепсия». *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;(1S)53–9. [Lebedeva AV, Karlov VA, Sidorov AM, et al. Experience in using injectable valproic acid (convulex) in patients with serial epileptic seizures and status epilepticus at the prehospital stage. Special issue "Epilepsy". *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(1S)53–9.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2500>
- Карлов ВА, Андреева ОВ. Современные представления об эпилептическом статусе и возможности терапии с использованием инъекционной формы вальпроата (конвулекса). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(11):7–12. [Karlov VA, Andreeva OV. Modern conceptions on the status epilepticus and possibilities of treatment with injection form of valproate (convulex). *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(11):7–12.]
- Холин АА, Ильина ЕС, Лемешко ИД и др. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества. Опыт применения инъекционной формы конвулекса при младенческом эпилептическом статусе (наблюдение из практики). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(2 приложение 3):17–24. [Kholin AA, Il'ina ES, Lemeshko ID, et al. Zlokachestvennye migriruyushchie partial'nye pristupy mladenchestva. Opyt primeneniya in'ektsionnoi formy konvuleksa pri mladencheskom epilepticheskom statuse (nablyudenie iz praktiki). *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(2 Suppl 3):17–24.]
- Холин АА, Воронкова КВ, Пылаева ОА, Петрухин АС. Эффективность и безопасность внутривенного применения вальпроатов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(2 приложение 3):55–9. [Kholin AA, Voronkova KV, Pylaeva OA, Petrukhin AS. Effektivnost' i bezopasnost' vnutrivennogo primeneniya val'proatov. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(2 prilozhenie 3):55–9.]
- Krauss G, Ben-Menachem E, Mameniskiene R, et al. Intravenous lacosamide as short-term replacement for oral lacosamide in partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2010;51(6):951–7. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02463.x. Epub 2009 Dec 22.
- Hofler J, Unterberger I, Dobeberger J, et al. Intravenous lacosamide in status epilepticus and seizure clusters. *Epilepsia*. 2011;52(10):e148–e152. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03204.x>.
- Kellinghaus C, Berning S, Besselmann M. Intravenous lacosamide as successful treatment for nonconvulsive status epilepticus after failure of first-line therapy. *Epilepsy Behav*. 2009;14(2):429–31. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.12.009. Epub 2009 Jan 6.
- Koubeissi MZ, Mayor CL, Estephan B, et al. Efficacy and safety of intravenous lacosamide in refractory nonconvulsive status epilepticus. *Acta Neurol Scand*. 2011;123(2):142–6. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01430.x. Epub 2010 Oct 10.
- Власов ПН, Камелькова ЕГ, Дрожжина ГР. Эффективность и переносимость лакосамида для внутривенного введения при urgentных неврологических ситуациях. Спецвыпуск Эпилепсия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;(1S):60–3. [Vlasov PN, Kamelkova EG, Drozhzhina GR. Efficacy and tolerance of intravenous lacosamide in urgent neurological situations. Special issue Epilepsy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(1S):60–3.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2501>.
- Fountain NB, Krauss G, Isojarvi J, et al. Safety and tolerability of adjunctive lacosamide intravenous loading dose in lacosamide-naive patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2013;54(1):58–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03543.x>.

13. Tilz C, Resch R, Hofer T, Eggers C. Successful treatment for refractory convulsive status epilepticus by non-parenteral lacosamide. *Epilepsia*. 2010;51(2):316–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02256.x>.
14. Höfler J, Trinka E. Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. *Critical Review and Invited Commentary. Epilepsia*. 2013;54(3):393–404. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12058>.
15. Ramael S, De Smedt F, Toubanc N, et al. Single-dose bioavailability of levetiracetam intravenous infusion relative to oral tablets and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of levetiracetam intravenous infusion compared with placebo in healthy subjects. *Clinical Therapeutics*. 2006;28(5):734–44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.05.004>.
16. Ramael S, Daoust A, Otoul C, et al. Levetiracetam intravenous infusion: a randomized, placebo-controlled safety and pharmacokinetic study. *Epilepsia*. 2006;47(7):1128–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00586.x>.
17. Aiguabella M, Falip M, Villanueva M, et al. Efficacy of intravenous levetiracetam as an add-on treatment in status epilepticus: a multicentric observational study. *Seizure*. 2011;20(1):60–4. DOI: [10.1016/j.seizure.2010.10.009](http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2010.10.009). Epub 2010 Dec 10.
18. Alvarez M, Januel J-M, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment: Comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia*. 2011;52(7):1292–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03056.x>.
19. Yasiry ZSY. The outcome of antiepileptic drug therapy in benzodiazepine-resistant status epilepticus: a review of published cases and trials. *Epilepsia*. 2012;53(Suppl 5):30(p098).