

УДК 616.853–0.53–07–08

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ЭПИЛЕПСИЙ У ДЕТЕЙ

Е.В. Онегин, к.м.н., доцент

Кафедра неврологии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В статье рассматриваются формы и причины не поддающихся лечению эпилепсий, алгоритм их диагностики и лечения, основанный на использовании данных отечественных и зарубежных публикаций. Приводится анализ возможных нарушений в лечении основными противосудорожными препаратами и их устранение.

Ключевые слова: эпилепсия, дети, фармакорезистентность, лечение.

The article describes the forms and causes of pharmacologically resistant epilepsies, an algorithm of their diagnostics and treatment based on the literature data of national and foreign publications. The analysis of possible mistreatments with basic anticonvulsants and their eradication are represented here.

Key words: epilepsy, children, pharmacological resistance, treatment

«Неподдающимися лечению», «некурабельными», «резистентными» эпилепсиями называются случаи заболевания, в которых тяжесть и частота припадков, неврологические и психиатрические симптомы или осложнения воздействия лекарств не поддаются удовлетворительной коррекции и неприемлемы для больного и (или) его близких [3, 4, 10].

Большинство «некурабельных эпилепсий» составляют резистентные к фармакотерапии. Эпилепсия у детей может считаться терапевтически резистентной в случаях отсутствия удовлетворительного контроля над припадками при наличии не менее двух попыток лечения потенциально эффективными традиционными и новыми антиконвульсантами (АЭП) в виде моно- и политерапии в максимальных дозах, не вызывающих непереносимых побочных эффектов [4, 10]. Понятие «резистентности» относится к конкретному препарату или к конкретной стратегии лечения. Чаще всего «резистентность» обусловлена неправильным выбором препарата, недостаточной дозой и началом лечения сразу с политерапии. При этом резистентность к неправильно выбранному препарату влечет нерациональную политерапию, а последняя – лекарственную непереносимость.

Резистентность можно условно подразделить на относительную и «абсолютную». Относительная резистентность («псевдорезистентность») связана с неправильным выбором препарата и дозы, с нарушением режима. «Абсолютная» резистентность соответствует критериям резистентности эпилепсии, согласно В.Ф. Bourgeois (1994) [1], которыми являются отсутствие эффекта от:

1) монотерапии одним из двух основных антиконвульсантов в максимально переносимых пациентом дозировках (табл. 1) [6];

2) политерапии в виде комбинации двух основных антиконвульсантов;

3) политерапии в виде комбинации одного основного антиконвульсанта с антиконвульсантом последнего поколения.

Таблица 1 – Базовые АЭП

Основные:	
Вальпроаты (депакин, конвульсофин)	
Карбамазепин (финлепсин, тегретол)	
Топирамат (топамакс)	
Добавочные (в педиатрической практике):	
Сукцинимиды (суксилеп)	
Бензодиазепины (клоназепам, клобазам)	
Ламотриджин (ламолеп, ламиктал)	

Как уже указывалось, понятие некурабельности является частично субъективным, поскольку включает компонент оценки своего состояния больным, поэтому в некоторых случаях могут оказаться эффективными методы нелекарственной терапии, включая аутогенную тренировку, методы биологической обратной связи и др. Однако главная роль в подавляющем большинстве случаев принадлежит фармакотерапии. Ведение больного, поступившего по поводу фармакорезистентности, должно следовать четкому плану [3, 9].

1. Выяснение причины некурабельности

Причины терапевтической резистентности [12]

Субъективные:

- 1) несоответствие антиконвульсанта форме эпилепсии и характеру припадков;
- 2) нерациональная политерапия;
- 3) частая замена антиконвульсанта до уточнения эффективности каждого из них;
- 4) недоучет соматического состояния больного;
- 5) необоснованная и неправильная попытка лечения всех форм эпилепсии одним препаратом;
- 6) нарушение режима лечения вследствие неправильного понимания родителями сущности эпилепсии и тактики её лечения.

Объективные:

1. Ранние детские энцефалопатии
1. Ранняя миоклоническая энцефалопатия Айкарди.
2. Ранняя эпилептическая энцефалопатия Отахара.
3. Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (синдром Драве).
4. Эпилепсия с миоклоническо-астатическими приступами (синдром Дузе) в случае раннего начала.
- II. Другие формы эпилепсии и эпилептических синдромов
1. Хроническая прогрессирующая постоянная эпилепсия детского возраста (синдром Кожевникова и Расмуссена).
2. Прогрессирующие формы эпилепсии с миоклонусом.
3. Приобретенная эпилептическая афазия (синдром Ландау-Клеффнера).
4. Симптоматические эпилепсии при мальформациях и наследственных заболеваниях (нарушения обмена веществ, факотомозы и др.).

Пациенту, обратившемуся по поводу фармакорезистентной эпилепсии, следует провести повторное тщательное обследование (клиника, интенсивная ЭЭГ, ЯМР, ЭЭГ-видеомониторинг, ЭКГ, лабораторные исследова-

ния) с подробным уточнением анамнеза, особенно включая данные, полученные от близких, наблюдавших припадки. Клинические предикторы резистентности: симптоматическая (особенно мезиальная височная эпилепсия с левосторонней локализацией эпилептогенного очага), сочетание нескольких типов припадков, их асинхронность, высокая частота, серийность, задержка психического развития, психические расстройства, ранний дебют заболевания, эпилептический статус в анамнезе, срыв медикаментозной ремиссии. ЭЭГ нарушения, свидетельствующие о неблагоприятном течении заболевания: диффузные изменения ЭЭГ, высокий индекс эпилептиформной активности в фоновой записи, очаговая эпилептиформная активность с ее генерализацией в фоне и/или при гипервентиляции, полиморфизм эпилептиформных изменений, сочетание с диффузной медленной активностью, наличие нескольких независимых очагов [4]. В результате обследования возможны три исхода:

- 1) неэпилептические приступы (10-30%),
- 2) прогрессирующее макроструктурное поражение или метаболическое заболевание (2-10%),
- 3) фармакорезистентная хроническая эпилепсия (70-80%).

По литературным данным, в странах с хорошо поставленной эпилептологической помощью не менее 20-30% больных, проходящих систематическое противоэпилептическое лечение, страдают на самом деле неэпилептическими припадками. Особенно велика вероятность неправильного диагноза при резистентных к противоэпилептическому лечению припадках. При неэпилептическом характере припадков больной подвергается дообследованию на уточнение типа приступов и соответствующему лечению.

При подтверждении эпилептического характера приступов проводится дополнительное исследование МРТ для уточнения морфологического субстрата болезни и исключения прогрессирующего мозгового заболевания (неоплазма, энцефалит и др.). Повторно исследуется возможность генетического, метаболического заболевания и при его выявлении соответственно корректируется прогноз и делается попытка его патогенетического лечения. Это относится главным образом к заболеваниям младенческого и детского возраста. В большинстве рецессивно наследуемых метаболических и дисгенетических заболеваний патогенетическое лечение отсутствует, тем не менее, эти больные остаются в группе симптоматических фармакорезистентных эпилепсии и требуют подбора симптоматической противосудорожной терапии. Таким образом, первые два варианта припадков требуют соответствующего патогенетического лечения и симптоматической противоэпилептической терапии.

Третью группу составляют хронические симптоматические, связанные с резидуальными мозговыми нарушениями, корковым дисгенезом или неясной (при данном уровне диагностических возможностей) этиологии эпилепсии, к которым относится подавляющее большинство фармакорезистентных случаев, требующих лечения собственно эпилептических проявлений заболевания. Часть больных третьей группы получает нейрохирургическую помощь, часть – другие виды альтернативного лечения. Те пациенты, у которых неэффективно или невозможно альтернативное лечение эпилепсии, как правило, должны получать рациональную политерапию и требуют решения проблемы долгосрочной противосудорожной терапии. Следующие шаги в их лечении связаны с подбором фармакотерапии [1, 3, 5, 9, 13].

2. Анализ возможных нарушений в лечении основными противосудорожными препаратами и их устранение

В первую очередь уточняется форма эпилепсии и выбирается из уже получаемых больным (или вновь назначается) препарат первого выбора, соответствующий данной форме (табл. 2) [12].

Таблица 2 – Выбор антиконвульсантов (Г.Г.Шанько и др., 2007)

Вид припадка	Антиконвульсант		
	Препарат первого выбора при отсутствии признаков формирующейся резистентности	Препарат первого выбора при наличии признаков формирующейся резистентности	Средства второго выбора
Тонический	Вальпроаты Топирамат	Вальпроаты	Карбамазепин Фенобарбитал Клоназепам
Тонико-клонический	Карбамазепин Вальпроаты Топирамат Фенобарбитал	Карбамазепин Вальпроаты	Ламотриджин
Атонический	Вальпроаты Фенобарбитал	Вальпроаты	Топирамат Карбамазепин
Миоклонический	Вальпроаты Топирамат	Вальпроаты	Клоназепам
Наличие парциального компонента	Карбамазепин	Карбамазепин	Вальпроаты Топирамат Ламотриджин
Полиморфные	Вальпроаты Топирамат	Вальпроаты Топирамат	Ламотриджин

Доза его наращивается до максимальной рекомендуемой терапевтической под контролем уровня препарата в плазме (табл. 3).

Таблица 3 – Характеристика основных антиэпилептических препаратов

Препараты	Дозировки (мг/кг/сут.)	Средние дозировки (мг/кг/сут.)	Концентрация в плазме крови (мкг/мл)	Кратность приема в сутки
Вальпроаты	15-100	30-40	50-130	3
Карбамазепин	10-30	20	4-12	3
Топирамат	3-10	5-7	Не определяется	2
Ламотриджин	2-10	5	Не определяется	2
Левитирацетам	20-60	30-40	Не определяется	2
Суксилеп	15-30	20-25	50-100	3
Вигабатрин	50-100	80	Не определяется	2
Фенобарбитал	2-10	3-5	15-40	2
Дифенин	3-10	4-6	10-30	2
Клоназепам	0,05-0,15	0,1	Не определяется	2-3

Неэффективность лечения часто зависит от недостаточной широты диапазона действия принимаемого препарата. Эксперты МПЭЛ и Европейской академии эпилепсии рекомендуют в любом случае начинать лечение с препаратов с наиболее широким терапевтическим диапазоном, каковыми в настоящее время являются препараты вальпроевой кислоты. Поскольку одной из причин резистентности является лекарственная непереносимость, оптимальной формой вальпроевой кислоты являются хроно-формы, наиболее успешной и широко применяемой из которых является Депакин хроно, не дающий приуроченных к приему пиков концентрации, вызывающих неблагоприятные побочные эффекты. Правило начинать лечение с вальпроата практически обяза-

тельно при лечении детей, поскольку при большинстве возраст-зависимых эпилепсий противопоказан карбамазепин, способный утяжелять припадки и сопутствующие психопатологические расстройства [3].

При неэффективности основных противосудорожных препаратов первого выбора пробуют препараты второго, третьего и дальнейшего выбора из числа стандартных и их комбинации (табл. 2).

Общее правило смены препаратов – назначение и наращивание дозы нового препарата без отмены предыдущего неэффективного (если только он не дается в токсической дозе). Только по достижении клинического эффекта предпринимается попытка медленного устранения предшествующего неэффективного препарата.

В лечении фармакорезистентных эпилепсий на определенном этапе приходится использовать нескольких антиконвульсантов (чаще двух) с учетом их фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, т.е. переходить к рациональной политерапии [3]. В основу политерапии должны быть положены следующие рациональные принципы [1]:

- 1) преимуществами обладают комбинации антиконвульсантов с различными механизмами действия;
- 2) доза первого из назначенных препаратов должна быть адаптирована с учетом возможных лекарственных взаимодействий при комбинации со вторым препаратом (например, вальпроат натрия ингибирует метаболизм многих препаратов, что приводит к возникновению токсических реакций вследствие значительного увеличения концентрации первого препарата);
- 3) взаимодействие ферментно-индуцируемых препаратов (карбамазепин, фенитоин, фенobarбитал), с точки зрения влияния на концентрацию в крови, в значительной степени не предсказуемы;
- 4) не следует применять более 3 препаратов.

Л.Р.Зенков и А.Г.Прутыко в 2003 году предложили основные рекомендуемые и нерекомендуемые комбинации препаратов, полученные на основании клинического опыта (табл. 4) [1].

Таблица 4 – Рациональные комбинации антиконвульсантов

Рациональные комбинации	Нерекомендуемые комбинации
вальпроат+карбамазепин	вальпроат+фенobarбитал
вальпроат+окскарбазепин	вальпроат+гексамидин,
вальпроат+ацетазоламид	бензонал
вальпроат+клоназепам	карбамазепин+фенитоин
вальпроат+ламотриджин	карбамазепин+ламотриджин
вальпроат+тиагабин	ламотриджин+фенитоин
вальпроат+топамакс	фенobarбитал+гексамидин
вигабатрин+ламотриджин	бензонал
вигабатрин+тиагабин	
фенobarбитал+фенитоин	

Рациональная политерапия исходит из представлений о фармакодинамике, т.е. целесообразно комбинировать препараты с одним и тем же преимущественным механизмом действия, целесообразно применять препараты с взаимодополнительными свойствами. Если полезное фармакодинамическое взаимодействие является ожидаемым, то следует иметь в виду возможность и нежелательных взаимодействий в виде потенцирования побочных эффектов (особенно седативных). При учете этих аспектов рациональная политерапия позволяет не только более эффективно подавлять припадки, но и достигать этого на более низких дозировках препаратов и, соответственно, при меньших побочных эффектах и с лучшими результатами в отношении когнитивных и пси-

хических функций. Во избежание трудноуправляемых и труднопредсказуемых эффектов сложного взаимодействия рекомендуется ограничиваться дуотерапией и в исключительном случае – комбинацией не более трех противосудорожных препаратов.

3. Применение противосудорожных препаратов третьего поколения

При неуспехе традиционных препаратов, прежде всего карбамазепина и вальпроатов, добавляют новейшие препараты (топамакс, вигабатрин, ламотриджин, тиагабин, окскарбазепин), основные принципы их применения остаются теми же самыми [5, 8, 9, 13]. При этом предполагается, что после трех неудавшихся попыток терапии для полного контроля эпилептических приступов шанс с любым дополнительным препаратом находится в лучшем случае в пределах 5-10% [2]. В РБ наибольшее распространение получили два препарата – топитрамат и ламотриджин [12].

Из перечисленных новых препаратов наиболее сильное противосудорожное действие (критерий эффективности – доля больных с 50%-м уменьшением частоты припадков) в режиме дополнительной терапии при парциальной эпилепсии имеет топирамат; наилучшая переносимость (критерий – число отказов от лечения) отмечена у габапентина [8, 10].

Топирамат (торговое название Топамакс, Janssen-Cilag) – сульфат-замещенный моносахарид Д-фруктозы, антиконвульсант нового поколения – действует на все механизмы эпилептогенеза: блокирует Na^+ – и Ca^{2+} -каналы, блокирует карбоангидразу, потенцирует эффекты ГАМК. В 70-80% выводится из организма в неизменном виде. Слабо влияет на концентрацию других антиконвульсантов: уровень вальпроатов снижается на 11%. Карбамазепины и дифенин несколько снижают концентрацию топамакса в плазме крови. Показания к применению топамакса – различные виды припадков при терапевтической резистентности или угрозе ее возникновения как в режиме дополнительной терапии, так и при переводе на монотерапию [1, 9, 12].

Ламотриджин (торговое название Ламолеп – Гедон Рихтер, Ламиктал – Glaxo Smith Kline) блокирует потенциалзависимые натриевые каналы, стабилизирует мембраны нейронов и ингибирует высвобождение глутаминовой кислоты. Другие противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин, вальпроовая кислота), индуцирующие систему цитохрома P 450, ускоряют элиминацию. Парциальные, комплексные парциальные и генерализованные (первично и вторично) припадки, включая тонико-клонические припадки, а также атонические приступы, абсансы, резистентные к терапии другими антиконвульсантами, припадки, связанные с синдромом Леннокса-Гасто (детям старше 2 лет) [1, 9, 12].

4. Использование консервативных нелекарственных методов и кетогенной диеты

Применение методов нелекарственной терапии (психотерапии, релаксации-концентрации, медитации, регулируемого дыхания, поведенческой, семейной терапии, биологической обратной связи и др.) эпилепсии определяется необходимостью оказания помощи больным с истинной фармакорезистентностью, а также возможностью улучшить результат лечения при минимальных фармакологических нагрузках. К ним обычно прибегают, когда фармакотерапия оказывается unsuccessful, хотя психофизиологические методы следует в той или иной мере применять во всех случаях эпилепсии, что позволяет вести больных на минимальных дозах, с оптимальным

качеством жизни и минимизировать вероятность перехода в фармакорезистентную форму.

Психофизиологические методы регуляции функциональной активности мозга учитывают современные представления о механизмах эпилептогенеза. Поскольку эпилептические припадки реализуются в основном нормальными нейронами, вовлечение которых в эпилептические разряды зависит от их функционального состояния, модулируя функциональную активность мозга, можно менять течение припадков и болезни.

Так, при первичном вовлечении специфических зон коры одни виды стимуляции будут способствовать развитию припадков (рефлекторные припадки), другие – их тормозить. Тормозными, как правило, являются произвольные волевые акты, реализующие нормальные функции соответствующей области. При эпилептическом вовлечении неспецифических систем подавлению припадков могут способствовать поведенческие и психофизиологические воздействия, активирующие или тормозящие те или иные подсистемы регуляции уровня функциональной активности [3, 9].

Способствуют припадкам ограничение социальных контактов, бездеятельность, монотонная фиксация внимания, релаксированное состояние, утомление, дефокусировка зрения, закрывание глаз, страх, депрессия, психический стресс. Среди больных эпилепсией чаще отмечается неблагоприятная психосоциальная семейная обстановка (чаще всего алкоголизм родителей, неполная семья, насильственные методы воспитания).

Интересный образ жизни, активная деятельность способствуют урежению припадков.

В каждом случае эпилепсии необходима попытка применения как дополнительного (а в некоторых случаях и единственного) подхода, метода нелекарственного воздействия на течение процесса.

Единственным диетическим методом лечения эпилепсии, имеющим систематическое научное обоснование и разработанные принципы практического применения, является кетогенная диета [3, 6, 9]. Положительный эффект в виде значительного сокращения числа и облегчения тяжести припадков при резистентных к любым методам консервативной терапии эпилепсиях способствовал включению этого метода в стандартные программы лечения многих эпилептологических и нейропедиатрических центров.

Диета может применяться с годовалого возраста. Противопоказанием у детей является наличие или анамнез заболеваний печени, почек, метаболических нарушений, врожденных ошибок метаболизма, текущих энцефалопатий, у взрослых – дополнительно диабет, заболевания сердца, цереброваскулярные и липидные заболевания. Диета обычно проводится с сохранением базовой противосудорожной фармакотерапии.

Диета считается эффективной при всех типах припадков. Используется в лечении резистентных к фармакотерапии эпилепсий, являющихся исходом тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества, ранней эпилептической энцефалопатии, синдрома Уэста, при синдроме Леннокса-Гастро и инфантильных спазмах, криптогенной миоклонико-астатической эпилепсии. Улучшение, соответствующее сокращению числа припадков >50%, наблюдается у 50-75% пациентов. Около половины из давших улучшение дают сокращение числа припадков >75%, в некоторых сериях 100% ремиссия составляет до 64%. У некоторых пациентов на фоне кетогенной диеты удается сохранить ремиссию при полной отмене противосудорожных препаратов. Как у детей, так и у взрослых отме-

чается улучшение когнитивных и других психических функций, социальной адаптации, возрастает качество жизни. Продолжительность кетогенной диеты, по данным публикаций, варьирует от 3 до 36 месяцев, причем в большинстве случаев речь идет о продолжающемся лечении.

5. Отмена всей текущей противосудорожной терапии, полный пересмотр стратегии лечения, нейрохирургические и стимуляционные методы

Когда все перечисленные выше консервативные подходы исчерпаны и не дали успеха, в условиях стационара целесообразно постепенно отменить все противосудорожные средства, что нередко дает определенный парадоксальный положительный эффект. Парадоксальный положительный эффект объясняется тем, что не поддающиеся лечению припадки побуждают врача наращивать дозы и количества применяемых средств, что увеличивает тревогу больного, психологическую зависимость от лекарств (необходимость следить за расписанием приема, страх вызвать ухудшение при пропуске, нарушения режима сна из-за сложной схемы лечения). Неизбежная полипрагмазия приводит к непредсказуемым неблагоприятным эффектам фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия. Весь этот комплекс факторов ведет к усугублению эпилептических процессов в мозге и способствует учащению приступов. В этих случаях отмена фармакологического лечения уже по механизму психологической десенситизации ведет к улучшению состояния [3, 9].

В случае, если существенного ухудшения состояния больного при отмене не произошло после более или менее длительного перерыва, делается попытка возобновления лечения, начиная с монотерапии и далее.

Если же все консервативные методы оказываются неэффективными, а форма заболевания отвечает определенным показаниям, применяется хирургическое лечение. Если оно по каким-либо причинам невозможно, остается ограничиться только «минимальной противоэпилептической терапией»: избавлением, к примеру, больного от больших тонико-клонических припадков при сохранении более мягких форм или предотвращением перехода заболевания в статусную форму. И всегда следует помнить, что мозг, представляющий собой динамическую систему, даже в случае видимого полного успеха, оставляет надежду на возможную благоприятную динамику с течением времени по пока еще неизвестным нам механизмам.

Хирургическому лечению подлежат больные с частыми тяжелыми припадками или тяжелыми когнитивными и поведенческими нарушениями, не поддающимися консервативному (в основном фармакологическому) лечению. Это около 30% из не поддающихся терапии эпилепсии оказавшихся резистентными к любым лекарствам. По согласованным установкам ведущих экспертов МПЭЛ, рекомендуемый срок хирургического вмешательства – не более 2 лет безуспешного фармакологического лечения [3, 5, 9, 13]. Целью хирургического вмешательства является полное прекращение припадков или существенное снижение их частоты и тяжести, улучшение социально-трудовой и педагогической адаптации и качества жизни при минимальных негативных последствиях, в любом случае расчетно менее значимых, чем прогнозируемое улучшение состояния больного.

Хирургическое лечение эпилепсии может быть условно подразделено на два основных направления. Во-первых, вмешательства по поводу макроструктурных нарушений, требующих, независимо от сопровождаю-

щих их эпилептических приступов, нейрохирургического лечения: опухоли, сосудистые мальформации, абсцессы, геморагии и др. Второе направление – это нейрохирургические операции, производимые прямо по поводу эпилептических припадков или других тяжелых симптомов эпилептического заболевания с целью их прекращения или облегчения. Этот второй аспект собственно и подразумевается понятием «хирургическое лечение эпилепсии».

Лучшие результаты хирургического лечения эпилепсии сегодня имеют место у пациентов с односторонней мезотемпоральной лобной эпилепсией вследствие гиппокампального склероза, а также в тех случаях, когда по магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаруживаются отчетливые локальные повреждения. Прекращение всех эпилептических приступов после адекватной хирургической операции в этих случаях составляет не менее 70-75%, с риском инвалидизации приблизительно 2-3% и с риском смертности ниже 1%. При фокальных эпилепсиях без видимых повреждений при МРТ эффективность намного ниже – обычно менее 50%, и в этих случаях преимущества хирургического вмешательства более проблематичны [1].

У родителей тех детей, у которых неэффективно ни медикаментозное, ни нейрохирургическое лечение, все-таки существует надежда на развитие науки об эпилепсии, на разработку новых эффективных противосудорожных средств и на применение альтернативных методов лечения.

Литература

1. Белоусова Е.Д., Харламова Д.А., Айвазян С.О., Зенков Л.Р. и др. Рациональная политерапия у детей с медикаментозно-резистентными эпилепсиями // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии.-2007.-№1.- С.60-65.
2. Волф П. Фармакорезистентность при эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии.- 2005.-№12. – С.55-56.
3. Зенков Л.Р., Притыко А.Г. Фармакорезистентные эпилепсии: Руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 208 с.
4. Карлов В.А. Фармакорезистентность и толерантность при эпилепсии// Журнал неврологии и психиатрии.- 2008.-№10. – С.75-78.
5. Международная конференция «Эпилепсия – диагностика, лечение, социальные аспекты»/ Под ред. Е.И.Гусева, А.Б.Гехт. – Москва, 2005. -240 с.
6. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы / Справочное руководство.- Москва, 2005. – 145 с.
7. Никанорова М.Ю., Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю. Эпилепсия у детей и подростков: Руководство для родителей. – Москва, 2005. – 32 с.
8. Формулярный подход к назначению эпилептических препаратов в нейрорепедиатрии / Методическое пособие для врачей / Под ред. Акад. РАМН, проф. А.А.Баранова. – Москва, 2003. – 28 с.
9. Эпилепсия: Сборник лекций II Республиканской школы по неврологии для молодых специалистов (22-23 ноября 2003г., Брест-Витебск-Гомель-Гродно-Минск-Могилев). – 2003. – 168 с.
10. Шалкевич Л.В. Фармакорезистентность эпилепсии детского возраста: причины формирования и пути преодоления / Проблемы детской неврологии: Международный рецензируемый сборник научных трудов, посвященный 75-летию Белорусской медицинской академии последипломного образования и 25-летию кафедры детской неврологии/ Под ред. Г.Я.Хулупа, Г.Г.Шанько.- Минск: Харвест, 2006.- С.126-136.
11. Шанько Г.Г., Барановская Н.Г., Ивашина Е.Н., Шалкевич Л.В. Классификация, диагностика и лечение эпилепсии у детей (Пособие для врачей). – Минск, 2003. – 77 с.
12. Шанько Г.Г. Современные проблемы лечения эпилепсии у детей / Проблемы детской неврологии: Международный рецензируемый сборник научных трудов, посвященный республиканской конференции «Актуальные вопросы диагностики, реабилитации заболеваний нервной системы у детей», Вып.2 / Под ред. Г.Г.Шанько, К.У.Вильчука.- Минск: БелМАПО, 2007.- С.5-12.
13. Guerhni R., Arzimanglou A., Brauwer O. Принципы лечения эпилепсии у детей // Медицинская панорама.- 2003.- № 10. – С.44-47.

Поступила 29.01.09