

УО «Гродненский государственный медицинский университет»
Управление здравоохранения Гродненского облисполкома

ЭПИЛЕПСИЯ - КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ

(МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ)

Гродно, 2005

УДК 616.8 – 053.2

ББК. 56.12

О – 584

ЭПИЛЕПСИЯ - КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ (Методическое пособие для врачей).- Гродно: ГрГМУ, 2005.- 50 с.

Основное учреждение разработчик: УО «Гродненский государственный медицинский университет», кафедра неврологии; УЗ «Гродненская детская областная клиническая больница».

Авторы-составители: Е.В.Онегин, О.Е.Онегина, Г.С.Данилова.

Аннотация: данное методическое пособие разработано в помощь детским врачам неврологам, где представлены данные по классификации, клинике и лечению эпилепсии у детей. Пособие, составлено с использованием данных отечественных и зарубежных публикаций по неврологии детского возраста. Методическое пособие рекомендуется врачам неврологам, педиатрам, стажерам, студентам.

Рецензент: зав. кафедрой неврологии, д.м.н., профессор Я.Я.Гордеев

Утверждено и издается по решению Центрального научно-методического Совета Гродненского медицинского университета

Протокол № 2 от « 14 » октября 2005 года

Ответственный за выпуск: первый проректор д.м.н. И.Г.Жук

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ.....	4
2. КЛАССИФИКАЦИЯ ЭПИЛЕПСИИ	4
2.1 Международная классификация эпилептических припадков (1981г.).....	4
2.2 Международная классификация эпилепсий и эпилептических синдромов (Нью-Дели 1989г.)	6
3. ДИАГНОСТИКА ЭПИЛЕПСИИ	8
3.1. Клинические проявления генерализованных эпилептических припадков.	10
3.2 Клинические проявления парциальных эпилептических припадков.	11
4. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ	12
4.1 Показания к назначению противосудорожных средств.....	12
4.2 Основные принципы терапии эпилепсии у детей	13
4.3 Основные противосудорожные препараты, применяемые при лечении детей	17
4.4 Купирование эпилептического статуса	27
4.5. Основные принципы и методы лечения фармакорезистентных эпилепсий....	30
5. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	41
6. ПРИЛОЖЕНИЯ	42

1. ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия – хроническое органическое заболевание головного мозга, клинически проявляющееся спонтанно (беспричинно) наступающими судорожными и бессудорожными припадками с нарушением, в том числе с потерей, или без нарушения сознания. Распространенность эпилепсии среди детей высока и составляет в различных возрастных популяциях от 0,3% до 2% (в среднем 0,7-1,0%) [5, 6, 7].

В настоящее время, благодаря внедрению в клиническую практику значительного числа новых противосудорожных препаратов, увеличилась возможность выбора антиконвульсивных средств для успешного лечения различных форм эпилепсии. Необходимо отметить, что для подбора адекватного противоэпилептического средства (или их сочетания) требуются сведения не только о клинических особенностях приступа, которые могут выражаться в сложной (клинической) симптоматологии, но и о динамике течения заболевания. Кроме того, значение могут иметь механизм действия лекарственного препарата и место его приложения, взаимодействие с другими лекарственными (противоэпилептическими) средствами. Особенностью использования противоэпилептических препаратов (АЭП) в педиатрической практике является необходимость рутинного проведения профилактических и корригирующих мероприятий, позволяющих избежать нежелательных побочных эффектов при использовании антиконвульсантов в составе моно - и политерапии [2, 3, 5, 7].

2. КЛАССИФИКАЦИЯ ЭПИЛЕПСИИ

2.1 Международная классификация эпилептических припадков (1981г.)

I. Парциальные (фокальные, локальные) припадки

A. Простые парциальные припадки (без нарушения сознания)

1. Моторные припадки

- а) фокальные моторные без марша
- б) фокальные моторные с маршем (джексоновские)
- в) адверсивные
- г) постуральные
- д) фонаторные (вокализация или остановка речи)

2. Соматосенсорные припадки или припадки со специальными сенсорными симптомами (простые галлюцинации, например, вспышки пламени, звон)

- а) соматосенсорные
- б) зрительные
- в) слуховые
- г) обонятельные

- д) вкусовые
- е) с головокружением
- 3. Припадки с вегетативно-висцеральными проявлениями (сопровождаются эпигастральными ощущениями, потливостью, покраснением лица, сужением и расширением зрачков)
- 4. Припадки с нарушением психических функций (изменения высшей нервной деятельности); редко бывает без нарушения сознания, чаще проявляются как сложные парциальные припадки
 - а) дисфазические
 - б) дисмнестические (например, ощущение "уже виденного")
 - в) с нарушением мышления (например, мечтательные состояния, нарушение чувства времени)
 - г) аффективные (страх, злоба и др.)
 - д) иллюзорные (например, макропсия)
 - е) сложные галлюцинаторные (например музыка, сцены)

Б. Сложные парциальные припадки (с нарушением сознания, могут иногда начинаться с простой симптоматики).

- 1. Простой парциальный припадок с последующим нарушением сознания
 - а) начинается с простого парциального припадка (А.1 - А.4) с последующим нарушением сознания.
 - б) с автоматизмами
- 2. Начинается с нарушения сознания
 - а) только с нарушением сознания
 - б) с двигательными автоматизмами

В. Парциальные припадки с вторичной генерализацией (могут быть генерализованными тонико-клоническими, тоническими, клоническими)

- 1. Простые парциальные припадки (А), переходящие в генерализованные
- 2. Сложные парциальные припадки (Б), переходящие в генерализованные
- 3. Простые парциальные припадки, переходящие в сложные, а затем в генерализованные

II. Генерализованные припадки (судорожные и бессудорожные)

А. Абсансы

- 1. Типичные абсансы
 - а) только с нарушением сознания
 - б) со слабо выраженным клоническим компонентом
 - в) с атоническим компонентом
 - г) с тоническим компонентом
 - д) с автоматизмами
 - е) с вегетативным компонентом
- 2. Атипичные абсансы
 - а) изменения тонуса более выражены, чем при типичных абсансах
 - б) начало и (или) прекращение припадков происходит не внезапно, а постепенно

Б. Миоклонические припадки (единичные или множественные миоклонические судороги)

В. Клонические припадки

Г. Тонические припадки

Д. Тонико-клонические припадки

Е. Атонические (астатические) припадки

III. Неклассифицированные эпилептические припадки (припадки, которые нельзя включить ни в одну из вышеописанных групп из-за отсутствия необходимой информации, а также некоторые неонатальные припадки, например, ритмические движения глаз, жевательные, плавательные движения)

IV. ПРИЛОЖЕНИЕ.

Повторные эпилептические припадки зависят от различных факторов:

- 1) случайные припадки, наступающие неожиданно и без видимой причины;
- 2) циклические припадки, повторяющиеся через определенные интервалы (например, в связи с менструальным циклом, циклом сон-бодрствование);
- 3) приступы, спровоцированные несенсорными (усталость, алкоголь, эмоции и т.п.) и сенсорными (иногда их относят к "рефлекторным припадкам") факторами;
- 4) эпилептический статус - продолжительные припадки или припадки, повторяющиеся настолько часто, что между ними больной не приходит в сознание; различают эпилептический статус фокальных и генерализованных припадков; очень локализованные моторные припадки обозначаются термином "постоянная парциальная эпилепсия".

2.2 Международная классификация эпилепсий и эпилептических синдромов (Нью-Дели 1989г.)

1. Локализационно обусловленные формы (фокальные, локальные, парциальные) эпилепсий и эпилептических синдромов.

1.1. Идиопатические (с возраст-зависимым началом)

- 1.1.1. Доброкачественная детская эпилепсия с центрально-височными пиками
- 1.1.2. Детская эпилепсия с затылочными пароксизмами
- 1.1.3. Первичная эпилепсия при чтении

1.2. Симптоматические

- 1.2.1. Хроническая прогрессирующая постоянная парциальная эпилепсия детского возраста (синдром Кожевникова)
- 1.2.2. Синдромы, характеризующиеся припадками, вызываемыми специфическими провоцирующими факторами (включают парциальные припадки вследствие внезапного возбуждения или эмоционального воздействия)
- 1.2.3. Эпилепсия височной доли

- 1.2.4. Эпилепсия лобной доли
- 1.2.5. Эпилепсия теменной доли
- 1.2.6. Эпилепсия затылочной доли

1.3 КRYPTOгенные

2. Генерализованные эпилепсии и синдромы.

2.1. Идиопатические (с возраст-зависимым началом)

- 2.1.1. Доброкачественные семейные судороги новорожденных
- 2.1.2. Доброкачественные судороги новорожденных
- 2.1.3. Доброкачественная миоклоническая эпилепсия раннего возраста
- 2.1.4. Детская абсанс-эпилепсия (пикнолепсия)
- 2.1.5. Ювенильная абсанс-эпилепсия
- 2.1.6. Ювенильная миоклоническая эпилепсия (импульсивный малый припадок)
- 2.1.7. Эпилепсия с большими припадками при пробуждении
- 2.1.8. Другие генерализованные эпилепсии (не указанные выше)
- 2.1.9. Эпилепсии с припадками, вызванными специфическими видами провокации (рефлекторные припадки)

2.2. КRYPTOгенные или симптоматические

- 2.2.1. Синдром Уэста (инфантильные спазмы)
- 2.2.2. Синдром Леннокса-Гасто
- 2.2.3. Эпилепсия с миоклоническими абсансами
- 2.2.4. Эпилепсия с миоклонически - астатическими припадками

2.3. Симптоматические

- 2.3.1. Неспецифической этиологии
 - 2.3.1.1. Ранняя миоклоническая энцефалопатия
 - 2.3.1.2. Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с подавлением биоэлектрической активности на ЭЭГ
 - 2.3.1.3. Другие симптоматические генерализованные эпилепсии, не указанные выше
- 2.3.2. Специфические синдромы (включают заболевания, при которых припадки являются ранним и основным проявлением болезни)

3. Эпилепсии и эпилептические синдромы, где определение их фокальной или генерализованной природы затруднено

3.1. С генерализованными и фокальными припадками

- 3.1.1. Судороги новорожденных
- 3.1.2. Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества
- 3.1.3. Эпилепсия с непрерывными пик-волнами в медленной фазе сна
- 3.1.4. Приобретенная эпилептическая афазия (синдром Ландау-Клеффнера)
- 3.1.5. Другие формы, не указанные выше

3.2. Без несомненной генерализации или фокальности

4. Специальные синдромы

4.1. Припадки, связанные с определенной ситуацией

- 4.1.1. Фебрильные судороги

4.1.2. Изолированные единичные припадки или изолированный эпилептический статус

4.1.3. Припадки, имеющие место только при наличии острой метаболической или токсической ситуации

3. ДИАГНОСТИКА ЭПИЛЕПСИИ

Диагностика эпилепсии как хронического прогрессирующего заболевания головного мозга вызывает нередко большие трудности и налагает большую ответственность на врача. Диагностический алгоритм эпилепсии складывается из нескольких этапов (приложение 1). На первом этапе проводится диагностика припадка - приступа церебрального происхождения, характеризующегося преходящими двигательными, вегетативными, чувствительными или психическими феноменами, наступающими внезапно в результате временной дисфункции всего мозга либо тех или иных его отделов (Терминологический словарь по эпилепсии, 1975) из большого количества пароксизмальных состояний.

Далее следует дифференциальная диагностика эпилептических и неэпилептических (псевдоэпилептических) припадков основывающаяся на комплексной оценке анамнеза и клинико-электроэнцефалографических данных (табл. 1) [6].

Таблица 1.

Основные различительные признаки эпилептических припадков и псевдоэпилептических приступов (Л.Р.Зенков, 2003)

Признак	Псевдоэпилептические приступы	Эпилептические припадки
Провоцирующий фактор	Как правило	Может быть
Начало	Постепенное в течение минут	Внезапное
Частота	Очень высокая	Зависит от тяжести процесса
Продолжительность	Минуты и десятки минут	Обычно не >1 минуты
Аура	Дрожь, дурнота, шок	Характерная для локализации фокуса
Сознание	Может быть изменено, но не утрачено	Как правило, утрачено
Судороги	Асимметричные, аритмичные, не соответствуют топической нейрофизиологии	Ритмичные, симметричные, при фокальности соответствуют топической нейрофизиологии

Движения	Дикие, колотящие, беспорядочные рвущие, разбрасывающие, вращения, раскачивающиеся с признаками произвольности	Ритмичные симметричные тонические судорожно-клонические, миоклонические, непроизвольные
Дрожь всего тела	Характерна	Необычна
Глаза	Закрываются, при пассивном открывании стоят по линии прямого взора, плавающие движения координированы	Открыты, заведены за надбровные дуги, плавающие движения дискоординированы
Реакция зрачков на свет	Сохранена	Отсутствует, ослаблена
Вокализация	Эмоциональная речевая, более осмысленная, агрессивная, ненормативная	Автоматизмы, неартикулированные крики, персеверирующие обрывки речи
Неврологическая органическая симптоматика	Нет	Есть
Травматизм	Редко, незначительный	Нередко, иногда тяжелый
Упускание мочи	Иногда	Нередко
Вегетативное сопровождение	Нетипично	Всегда
Эмоциональное поведение	Обычно	Не типично
После припадка	Симптоматики нет	Парезы, сопор, кома, непреодолимый сон
Биохимические изменения	Нет	Есть
ЭЭГ во время приступа	Нарушений нет	Паттерн эпилептического припадка, связанная с припадком десинхронизация
ЭЭГ после припадка	Нарушений - нет	Эпилептиформная активность, δ -активность, подавление активности
Межприступная ЭЭГ	Обычно норма, могут быть изменения	Патологическая и эпилептиформная активность

При неэпилептическом характере припадков больной подвергается дообследованию на уточнение типа приступов (приложение 2) и соответствующему лечению. При эпилептических - уточняется их характер согласно принятой классификации эпилептических припадков, что имеет принципиальное значение для постановки диагноза и проведения адекватной противосудорожной терапии [3, 6, 7].

3.1. Клинические проявления генерализованных эпилептических припадков.

Генерализованные приступы - приступы, начальные клинические и электрофизиологические проявления которых свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс обоих полушарий мозга. Генерализованные эпилептические приступы в подавляющем большинстве случаев характеризуются потерей сознания. К генерализованным приступам относятся: **тонико-клонические, тонические, клонические, миоклонические, атонические приступы и абсансы** (табл. 2) [4].

Таблица 2.

Проявления генерализованных эпилептических приступов

Тип приступа	Состояние сознания	Проявления
Тонико-клонический	Нарушено	Внезапное падение, крик, глаза открыты и отведены вверх или в сторону напряжение и вытягивание конечностей с обеих сторон, затем - симметричное подергивание конечностей, прикус языка, непроизвольное мочеиспускание; после приступа - сон
Тонический	Нарушено	Глаза приоткрыты и отведены вверх, напряжение и вытягивание конечностей, либо - напряжение и сгибание рук в сочетании с напряжением и вытягиванием ног
Клонический	Нарушено	Симметричное подергивание конечностей
Миоклонический	Нарушено, редко - сохранено	Резкие внезапные, кратковременные (секунды) вздрагивания всем телом, либо - одной конечности или отдельных мышц
Атонический	Нарушено	Резкое внезапное падение, расслабление (обмякание) всего тела
Абсансы:		
- Типичные	Нарушено	Кратковременное (5-10 сек) замирание,

- Атипичные	Частично сохранено	застывание взора, внезапное прерывание речи и движений Замирание в течение 10-60 секунд, застывание взора, прекращение или автоматическое продолжение начатого действия
-------------	-----------------------	--

3.2 Проявления парциальных эпилептических припадков.

Парциальные приступы - приступы, начальные клинические и электрофизиологические проявления которых свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс одной или нескольких областей одного полушария мозга. Парциальные эпилептические приступы подразделяются на **простые и сложные**. Простые парциальные приступы протекают при сохранном сознании, тогда как сложные парциальные приступы характеризуются его нарушением (табл. 3) [4].

Таблица 3

Проявления парциальных эпилептических приступов

Тип приступа	Состояние сознания	Проявления
Простой парциальный	Сохранено	1) Подергивание мышц половины лица, части конечности, одной конечности или половины тела 2) непроизвольный поворот головы и глаз в сторону 3) внезапная остановка речи с полной невозможностью говорить 4) чувство покалывания, ползания мурашек в одной конечности или половине тела 5) внезапная кратковременная потеря зрения, светящиеся круги перед глазами, вспышки света 6) внезапно возникающий кратковременный шум в ушах, звон, скрежет 7) внезапно возникающие кратковременные ощущения какого-либо запаха или вкуса во рту
Сложный парциальный	Частично сохранено или нарушено	Период предвестников приступа (аура): кратковременные повторяющиеся от приступа к приступу различные ощущения (зрительные, слуховые, обонятельные и т.д.): автоматические движения (жевание, глотание, чмоканье, облизывание губ, педалирующие движения ногами, стереотипные движения руками и т.д.)

Формулировка диагноза эпилепсии (приложение 3) проводится с учетом принятых международных классификаций эпилептических припадков (1981г.) и эпилепсий и эпилептических синдромов (1989г.) с последующей шифровкой по МКБ 10 пересмотра (приложение 4) [6, 7].

4. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ

Целью лечения эпилепсии у детей является предотвращение развития судорожных и бессудорожных припадков посредством применения противоэпилептических препаратов (антиконвульсантов) с обеспечением их постоянной терапевтической дозировки и концентрации в крови. Особенностью эпилепсии можно считать то обстоятельство, что при лечении этого заболевания необходим длительный (многолетний) прием препаратов, препятствующих развитию припадков (не менее 2-х лет после прекращения эпилептических приступов). Возможные побочные эффекты, ассоциированные с применением традиционных и новых противоэпилептических средств, следует оценивать применительно к улучшению качества жизни и оптимизации ближайшего и отдаленного прогноза заболевания.

4.1 Показания к назначению противоэпилептических средств

Лечение, как правило, должно начинаться при наличии припадков, если существует угроза их повторения и развития эпилепсии как болезни [3, 7].

4.1.1. Абсолютные показания для назначения противоэпилептических средств

1. Диагностика эпилепсии как болезни.
2. Эпилептический статус любого припадка, инфантильные спазмы, гемиконвульсивные припадки.
3. Единичные судорожные припадки (были несколько раз), возникшие спонтанно или под влиянием небольших провоцирующих факторов.
4. Повторные припадки на фоне выраженных непрогрессирующих заболеваний головного мозга (например, врожденные пороки развития, последствия черепно-мозговых травм, воспалительных, сосудистых и других заболеваний).
5. Повторные и даже однократные припадки на фоне прогрессирующих мозговых расстройств (опухоль, абсцесс, наследственные болезни). При этом проводится также соответствующее лечение основной болезни.
6. Некоторые пароксизмальные состояния, относящиеся в основном к группе неэпилептических припадков, в случае выявления угрозы возникновения эпилепсии или атипичных начальных ее проявлений (обмороки, особенно конвульсивные, стереотипные ночные страхи, продолжительные

респираторно-аффективные припадки) — более подробно об этом написано в предыдущем разделе.

7. Повторные или однократные продолжительные фебрильные судороги.
8. Проникающие ранения головного мозга даже при отсутствии в прошлом припадков. Во всех подобных случаях сразу после травмы назначается предупредительное противоэпилептическое лечение.

4.1.2. Относительные показания к назначению противоэпилептических препаратов

1. Единичные кратковременные фебрильные судороги у нормально развивающихся детей при отсутствии специфических изменений на ЭЭГ и наследственной отягощенности по эпилепсии.
2. Однократный кратковременный судорожный припадок, возникший под влиянием выраженных внешних воздействий.
3. Наследственные доброкачественные судороги новорожденных, в том числе судороги 5-го дня, семейные судороги неясной этиологии, когда при самом тщательном изучении анамнеза, углубленном клиническом и параклиническом обследовании не выявляется ни провоцирующих факторов, ни органических признаков поражения нервной системы. Естественно, что их «доброкачественность» выявляется при длительном катамнестическом наблюдении.

При относительных показаниях, в основном речь идет о наличии однократного припадка, когда может проводиться тактика «выжидания», а окончательное решение о назначении противоэпилептических препаратов принимается лишь при последующем наблюдении за ребенком. Если же их было несколько (2-3 и более припадков), то, несмотря на принципиальную их доброкачественность следует назначать противоэпилептические препараты.

4.2 Основные принципы терапии эпилепсии у детей

Основные принципы терапии эпилепсии у детей базируются на восьми так называемых «правилах Менкеса», сформулированных J.H. Menkes (2000г.), которые необходимо учитывать при назначении АЭП в нейрорепедиатрии (приложение 5) [5, 6, 7].

1. Назначение адекватной для данных типов припадков и эпилептических синдромов терапии одним из препаратов первого ряда (монотерапия) (приложение 6, 7); лечение начинают с небольшой дозы и постепенно увеличивают ее до прекращения припадков или появления признаков передозировки. При недостаточном клиническом эффекте лечения уточняют диагноз, проверяют регулярность приема препарата (комплаенс), а также достижение максимальной переносимой дозы. Как правило, у 70% больных верно подобранная монотерапия обеспечивает адекватный контроль припадков.

- 1.1. Препаратами выбора при **парциальных припадках** (без вторичной генерализации или вторично-генерализованных) являются вальпроаты или карбамазепины. При резистентности к карбамазепинам и вальпроатам или их плохой переносимости применяют новые АЭП (топирамат, тиагабин, ламотриджин, габапентин) в качестве дополнительной терапии или монотерапии (если таковая предусмотрена инструкцией). Из перечисленных новых препаратов наиболее сильное противоэпилептическое действие (критерий эффективности - доля больных с 50%-ным уменьшением частоты припадков) в режиме дополнительной терапии при парциальной эпилепсии имеет топирамат; наилучшая переносимость (критерий - число отказов от лечения) отмечена у габапентина [2, 5].
 - 1.2. При **генерализованных припадках** - первично-генерализованных тонико-клонических, абсансах (особенно в сочетании с генерализованными припадками в рамках синдромов идиопатической генерализованной эпилепсии), миоклонических - препаратами выбора являются вальпроаты; карбамазепины и фенитоин противопоказаны при абсансах и миоклонических припадках. При простых абсансах препаратами выбора являются вальпроаты или этосуксимид. Атипичные абсансы, атонические и тонические припадки зачастую оказываются резистентными к лечению. В индивидуальных случаях может быть эффективен один из следующих препаратов: фенитоин, вальпроат, ламотриджин, клоназепам, этосуксимид, фенобарбитал, ацетазоламид и глюкокортикоиды или их сочетание. При миоклонических припадках препаратом выбора является вальпроат натрия, применяют также клоназепам, ламотриджин. При недостаточной эффективности или плохой переносимости традиционных АЭП применяют новые антиконвульсанты (например, ламотриджин или топирамат) [2, 5].
 - 1.3. При недифференцированных припадках следует применять препараты вальпроевой кислоты, вне зависимости от половой принадлежности и зрелости.
2. Только в случаях неэффективности правильно подобранной монотерапии (после не менее двух последовательных попыток применения препаратов в режиме монотерапии) возможно использования рациональной политерапии (речь идет о препаратах первого выбора, считающихся адекватными для конкретного типа эпилептических припадков). В ее проведении следует придерживаться определенных правил. Рациональная политерапия исходит из представлений о фармакодинамике, т.е. взаимодействия препарата с нейрональным субстратом на уровне мембран нейронов и синаптических образований, обуславливающего его специфический лечебный эффект или побочные действия (п. 4.2, приложение 11) [5, 8].

Теоретически нецелесообразно комбинировать препараты с одним и тем же преимущественным механизмом действия, целесообразно применять препараты с взаимодополнительными свойствами (приложение 8) [1, 2, 5, 7].

Если полезное фармакодинамическое взаимодействие является ожидаемым, то следует иметь в виду возможность и нежелательных взаимодействий в виде потенцирования побочных эффектов (особенно седативных). Так фармакодинамическое взаимодействие вальпроатов усиливает действие нейролептиков, антидепрессантов, наркотиков и снотворных. Аналогичные побочные психические эффекты дает комбинация тиагабина и вальпроата.

Таким образом, современная политерапия, являясь вынужденной мерой, должна исходить из известных на основании клинического опыта и действительно изученных, а не предполагаемых, нейрофармакологических механизмов взаимодействия лекарств, позволяющего априорно ожидать положительного эффекта. Во избежание трудноуправляемых и труднопредсказуемых эффектов сложного взаимодействия рекомендуется ограничиваться дуотерапией и в исключительном случае - комбинацией не более трех противосудорожных препаратов. 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 психических функций [1, 5].

2.1. При продолжении припадков на фоне монотерапии целесообразно своевременное назначение второго препарата. При хорошем клиническом эффекте возможна отмена первого препарата. Длительное лечение двумя препаратами осуществляют исключительно при невозможности проведения адекватной монотерапии. Кроме того, возможна постепенная замена первого дополнительного препарата (в случае его неэффективности) другим дополнительным препаратом.

2.2 Лечение тремя препаратами целесообразно только при неэффективности терапии двумя адекватными препаратами.

3. Частота приема АЭП определяется их временем полувыведения. Во всех случаях следует стремиться к минимально допустимой кратности приема конкретных препаратов (не более 2 раз в день). По современным представлениям, весьма целесообразным выглядит использование пролонгированных (так называемых «ретардных») форм АЭП, например депакина-хроно, финлепсина ретарда или тегретола ЦР. Хотя практическое использование пролонгированных форм антиконвульсантов в детской неврологии обычно сопряжено с рядом возрастных ограничений, в целом отмечается тенденция к их широкому и преимущественному применению. Количество побочных эффектов при назначении детям пролонгированных форм АЭП существенно уменьшается по сравнению с использованием их обычных (традиционных) форм. Имеющиеся данные подтверждают не только

лучшую переносимость, но и более высокую клиническую эффективность АЭП пролонгированного действия, что объясняется преимущественно достижением стабильной концентрации препаратов в плазме крови пациентов. Время приема антиконвульсантов определяется не только особенностями эпилептического синдрома (временем возникновения и особенностями развития приступов и т.д.), но и собственными характеристиками препаратов (побочные эффекты и т.п.). Так, например, фенобарбитал (и его производные), обладающие сравнительно длительным временем полувыведения, а также выраженным седативным эффектом, можно назначать однократно, в вечерние часы. Тем не менее, более предпочтительным является двукратный прием фенобарбитала, позволяющий избежать резких колебаний концентрации препарата в крови. Некоторые АЭП, особенно назначенные в высоких дозах, необходимо принимать 3 раза в день во избежание развития побочных эффектов. Известно, что у детей препараты метаболизируются быстрее, чем у взрослых. Поэтому при назначении лечения пациентам педиатрического возраста целесообразным является более частый прием АЭП и использование более высоких доз (в расчете на 1 кг массы тела).

4. Отмена АЭП должна быть постепенной, с обязательным учетом формы эпилепсии и ее прогноза, возможности возобновления припадков, индивидуальных и возрастных особенностей пациента (во внимание следует принимать как медицинские, так и социальные факторы). Отмену противоэпилептической терапии проводят, как правило, не менее чем через 2-3 года после полного прекращения припадков (рекомендуют также и срок до 5 лет), под контролем данных ЭЭГ-исследования.
5. Терапия должна быть «корректной» - необходим учет интересов больного и экономических аспектов лечения (баланс эффективности, побочных эффектов и стоимости препаратов).
6. Фармакорезистентность - продолжение припадков, несмотря на адекватное противоэпилептическое лечение, включая комбинированную терапию (минимум двумя препаратами, содержание которых в плазме соответствует или превышает необходимый терапевтический уровень), требует дополнительного обследования больного и решения вопроса о хирургическом лечении. Первичной целью хирургических методов лечения эпилепсии, является уменьшение выраженности эпилепсии и/или урежение эпилептических приступов. Другие альтернативные методы лечения эпилепсии у детей. Кетогенные диеты (КД) на сегодняшний день рассматриваются в качестве эффективного экспериментального лечения эпилептических синдромов [1, 2, 5, 6].
7. Определение концентрации АЭП в крови является одним из основных требований Международных стандартов ведения больных эпилепсией, приобретая особое значение при лечении пациентов педиатрического возраста. Мониторинг концентрации антиконвульсантов в крови считается

необходимым при использовании фенитоина (дифенина), карбамазепинов, препаратов вальпроевой кислоты, фенобарбитала, этосуксимида, а также примидона. В фармакотерапии эпилепсии указанный мониторинг приобрел столь большое значение в связи с тем, что для большинства упомянутых выше АЭП были выявлены статистически значимые корреляции между терапевтической эффективностью лекарственных средств и их концентрацией в крови обследуемых пациентов.

8. Лечение эпилепсии у детей (и подростков) требует знания особенностей фармакокинетики и фармакодинамики АЭП у этого переменного в возрастном отношении контингента (от рождения до 18 лет). В детской неврологии, наряду с чисто медицинскими проблемами, особую значимость приобретают контакт и сотрудничество с родителями пациента (и другими членами его семьи), разъяснение целей проводимого лечения, необходимости соблюдения регулярного приема препаратов, а также возможных проявлений побочных реакций. Трудности фармакотерапии эпилептических синдромов у пациентов педиатрического возраста сопряжены с этиологией эпилепсии, наличием сопутствующей патологии, возможностью взаимодействия АЭП с другими средствами, принимаемыми детьми для лечения соматических состояний, а также с возрастными особенностями абсорбции и метаболизма лекарственных препаратов. Выбор АЭП для детей определяется классификационной принадлежностью имеющихся припадков, анамнезом болезни, а также данными ЭЭГ-исследования. В детской неврологии основной целью является использование в контроле за припадками только одного (эффективного) антиконвульсанта, пригодного к использованию с учетом возраста пациента, а также обладающего наименьшим числом побочных эффектов. Имеются данные, подтверждающие целесообразность более широкого применения в педиатрической практике некоторых новых АЭП (в частности, ламотриджина и топирамата) [2, 5].

Не подлежит сомнению, что лечение эпилепсии не должно ограничиваться сугубо медицинскими мероприятиями, а включать и ряд социальных мер. В современной неврологии (и эпилептологии) одной из приоритетных целей является улучшение качества жизни и реабилитации пациентов, страдающих эпилепсией [2, 5, 6, 7]. Пациенты педиатрического возраста нуждаются в реабилитации в большей мере, поскольку детский возраст характеризуется отсутствием социальной зрелости и независимости.

4.3 Основные противозепилептические препараты, применяемые при лечении детей

Ниже представлены основные АЭП, используемые при лечении эпилепсии у детей: традиционные - вальпроаты, карбамазепины, фенобарбитал, примидон, этосуксимид, клоназепам, а также ряд новых препаратов, появившихся в

практике детской неврологии в конце 20-го и начале 21-го века, - ламотриджин, габапентин, топирамат [2, 5, 6].

Препараты вальпроевой кислоты (вальпроаты)

Оказывают противозепилептическое и миорелаксирующее действие. Механизм действия вальпроатов окончательно не изучен, но является многосторонним и оказывает влияние на различные звенья патогенеза эпилепсии.

Показания. Все формы эпилепсии. Препараты вальпроевой кислоты - антиконвульсанты широкого спектра действия, они эффективны при генерализованных и парциальных приступах, а также при трудно дифференцируемых припадках. Предполагается, что парентеральные формы вальпроатов показаны пациентам любого возраста при лечении всех разновидностей эпилептического статуса.

Противопоказания. Болезни печени (в стадии обострения), наличие в семейном анамнезе случаев тяжелого нарушения функции печени, порфирия, геморрагический диатез.

Взаимодействие. Вальпроаты часто увеличивают концентрацию в плазме крови активных метаболитов карбамазепина и ламотриджина, фенobarбитала, фенитоина (дифенина), примидона (но могут и уменьшать), иногда увеличивают концентрацию в плазме этосуксимида и примидона.

Побочные эффекты. Тремор, увеличение массы тела, выпадение волос (алопеция), анорексия, диспепсические явления, периферические отеки, сонливость, гипераммониемия (перечисленные побочные эффекты относят к дозозависимым). Возможны острый панкреатит, гепатотоксичность, тромбоцитопения, энцефалопатия.

Предостережения. Вальпроаты с осторожностью назначают при нарушениях функции печени и почек, тенденции к геморрагии, а также перед любыми оперативными вмешательствами. При этом следует контролировать картину крови (общий клинический и биохимический анализы крови).

Дозы и применение при эпилепсии. В педиатрической практике принимают внутрь, начиная с 15-20 мг/кг, поддерживающая доза - 30-50 мг/кг (иногда до 80 мг/кг в день). Частота приема - 3 раза в сутки. Пролонгированные («ретард») формы препаратов вальпроевой кислоты назначают детям с массой тела более 17кг (рекомендуемая частота приема -1-2 раза в сут). Терапевтическая концентрация в плазме крови у детей - 50-100 мг/мл (350-700 мкмоль/л).

Вальпроат натрия

***Депакин («Sanofi-SyntheLabo», Франция)**

Депакин Сироп 5,754г во флаконах по 150 мл. К флакону прилагается двойная дозировочная ложечка, большая емкость которой вмещает 200 мг Дипакина, а меньшая -100 мг.

Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций (ампулы), 400 мг.

***Депакин 300 энтерик** («*Sanofi-SyntheLabo*», Франция)

Таблетки, покрытые оболочкой, по 300 мг.

***Депакин Хроно** («*Sanofi-SyntheLabo*», Франция)

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, по 300 мг и 500 мг.

Вальпроевая кислота (*valproic acid*)

***Конвулекс** («*Cerot Pharmazeutika*», Австрия)

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, по 300 мг и 500 мг, раствор для приема внутрь (капли) 300мг/мл, сироп для детей 50 мг/мл.

Вальпроаткальция

***Конвульсофин** («*Arzneimittelwerk Dresden GmbH*», Германия, «*Pliva*», Хорватия)

Таблетки по 300 мг.

Габапентин (*gabapentin*)

Новый АЭП.

Показания. Монотерапия или дополнительная терапия при лечении пациентов старше 12 лет с парциальными припадками с вторичной генерализацией или без таковой. Дополнительная терапия парциальных припадков (в том числе с вторичной генерализацией) у детей от 3 до 12 лет.

Противопоказания. (!) Детский возраст - до 12 лет. Панкреатит, повышенная чувствительность к препарату. *Габапентин не применяют в виде монотерапии!*

Взаимодействие. Всасывание габапентина из ЖКТ уменьшается при одновременном применении с антацидными средствами. Циметидин уменьшает почечный клиренс габапентина.

Побочные эффекты. Сонливость, головокружение, слабость, головная боль, атаксия, тремор, диплопия, нистагм, амблиопия, дизартрия, судороги, тошнота, рвота, диспепсия, редко - панкреатит, ринит, фарингит, кашель, миалгия, увеличение массы тела, синдром Стивенса-Джонсона.

Предостережения. С осторожностью применяют при смешанных формах эпилепсии, включая абсансы, так как под влиянием габапентина возможно усиление их проявления.

Дозы и применение при эпилепсии. Детям старше 12 лет: 1-й день - 300 мг/сут в 3 приема, впоследствии суточную дозу ежедневно увеличивают на 300 мг до появления выраженного терапевтического эффекта (максимальная доза - 2,4 г/сут).

***Нейронтин** («*Pfizer*», США)

Капсулы по 0,1г, 0,3г, 0,4г, таблетки, покрытые оболочкой, по 0,6г, 0,8г.

Карбамазепин (*carbamazepine*)

Обладает противоэпилептическим, анальгезирующим, антидепрессивным, а также нормотимическим действием.

Показания. Парциальные припадки с вторичной генерализацией (или без таковой), первично-генерализованные тонико-клонические припадки (но не другие генерализованные припадки).

Противопоказания. Нарушения атриовентрикулярной проводимости, нарушения костно-мозгового кровотока, порфирия, одновременное применение ингибиторов MAO (ацетазолamid) и солей лития, абсансы, миоклонические припадки.

Побочные эффекты. Дозозависимые - диплопия, головокружение, головная боль, тошнота, сонливость, нейтропения, гипонатриемия, гипокальциемия, нарушения ритма сердца. Недозозависимые - кожные высыпания, агранулоцитоз, апластическая анемия, гепатотоксичность, синдром Стивенса-Джонсона, тромбоцитопения.

Предостережения. С осторожностью следует назначать детям при нарушениях функции печени и почек, аллергических реакциях, глаукоме. Необходим контроль за картиной крови (общий клинический и биохимический анализы крови).

Взаимодействие. Несовместим с ингибиторами MAO. Увеличивает гепатотоксичность изониазида. Снижает эффекты антикоагулянтов, противосудорожных средств (производные гидантоина или сукцинамиды), барбитуратов, клоназепама, примидона, вальпроевой кислоты. Фенотиазины, пимозид, тиоксантены усиливают угнетение ЦНС (снижается судорожный порог), циметидин, кларитромицин, дилтиазем, верапамил, эритромицин, пропексифен снижают метаболизм (возрастает риск токсического действия). Понижает активность кортикостероидов, эстрогенов, хинидина, сердечных гликозидов (индукция метаболизма). На фоне ингибиторов карбоангидразы возрастает риск нарушений остеогенеза.

Дозы и применение при эпилепсии. У детей начинать с 10-15 мг/кг, поддерживающая доза - 10-30 мг/кг в день. Обычные формы принимать 2-3 раза в день, ретардные - 1-2 раза в день.

***Карбамазепин** («*Valcanpharma*», Болгария)

Таблетки по 200 мг.

***Карбамазепин-Акри** («*Акрихин*», Россия)

Таблетки по 200 мг.

***Тегретол, тегретол-ЦР** («*Novartis Pharma AG*», Швейцария)

Таблетки по 200 мг и 400 мг, таблетки - ретард, покрытые оболочкой, по 200 мг и 400 мг.

Сироп для орального применения, 2%-ный раствор (1 мл = 20 мг), во флаконах по 100 мл.

***Финлепсин, финлепсин 200 ретард, финлепсин 400 ретард** («*Arzneimittelwerk Dresden GmbH*», Германия, «*Pliva*», Хорватия)

Таблетки по 200 мг, таблетки-ретард по 200 мг и 400 мг.

Клоназепам (*clonazepam*)

Препарат обладает противоэпилептическим, анксиолитическим, миорелаксирующим, а также снотворным действием.

Показания. Абсансы (хотя клоназепам не является средством выбора вследствие наличия побочных эффектов и вероятного привыкания к препарату). В качестве исходного или дополнительного лечебного средства при атипичных абсансах, атонических, миоклонических припадках.

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату, угнетение дыхательного центра, печеночная и/или почечная недостаточность, миастения, глаукома.

Побочные эффекты. Дозозависимые - утомляемость, седативное действие, сонливость, головокружение, атаксия, возбудимость, агрессивность, гиперкинезы, гиперсаливация, бронхорея, психозы, кожные высыпания, тромбоцитопения.

Предостережения. С особой осторожностью следует назначать детям при нарушении функций печени и почек, дыхания. При резкой отмене препарата возможно усугубление эпилептических припадков.

Взаимодействие. Усиливает влияние нейролептиков, анальгетиков, миорелаксантов. Циметидин пролонгирует эффект. Дифенин увеличивает вероятность возникновения больших судорожных припадков.

Дозы и применение при эпилепсии. В возрасте до 1 года начинать с 0,25 мг и увеличивать до 0,5-1 мг, 1-5 лет - до 1-3 мг, у детей 5-12 лет начинать с дозы 0,5 мг, доводя до 3-6 мг (в среднем 0,01-0,03 мг/кг/сут). Максимальная суточная доза - 0,05 мг/кг. Кратность приема - 3 раза в день.

Клоназепам («*Polfa*», Польша)

В таблетках по 0,5 мг и 2 мг.

***Антелепсин** («*ArzneimittelwerkDresden GmbH*», Германия, «*Pliva*», Хорватия)

Таблетки по 0,25 мг и 1 мг.

***Ривотрил** («*F. Hoffmann-La Roche Ltd.*», Швейцария)

Таблетки по 0,5 мг и 2 мг, раствор для инъекций (1 мг в 2 мл) в ампулах.

Ламотриджин (*lamotrigine*)

Противоэпилептический препарат, блокирующий потенциалзависимые натриевые каналы, стабилизирующий мембраны нейронов и ингибирующий высвобождение глутаминовой кислоты, играющей ключевую роль в возникновении эпилептических припадков.

Показания. 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).

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату, выраженные нарушения функции печени, печеночная недостаточность, возраст до 2 лет (с осторожностью назначают детям до 6 лет).

Побочные эффекты. Головная боль, головокружение, сонливость, нарушения сна, ощущение усталости, агрессивность, спутанность сознания, тошнота, дисфункция печени, лимфоаденопатия, лейкопения, тромбоцитопения, кожные высыпания, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, токсический некроз кожи.

Предостережения. Следует тщательно следить за возможными аллергическими проявлениями, а также контролировать показатели крови и функции печени, не допускать резкой отмены препарата (только при развитии выраженных побочных эффектов). С осторожностью назначать при любых нарушениях печени и почек, аллергических реакциях.

Взаимодействие. Другие противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота), индуцирующие систему цитохрома Р 450, а также парацетамол ускоряют элиминацию.

Дозы и применение при эпилепсии. При терапии ламотриджином и вальпроатом натрия в сочетании с другими антиэпилептическими препаратами или без них: 1-2-я недели - 0,15 мг/кг/сут, 3-4-я недели - 0,3 мг/кг/сут (давать в 1 прием), для достижения терапевтического эффекта дозу увеличивают на 0,3 мг/кг/сут через каждые 1-2 недели до поддерживающей дозы 1-5 мг/кг, но не более 200 мг/сут (в 1-2 приема); при терапии ламотриджином и антиэпилептическими препаратами, ингибирующими печеночные ферменты, в сочетании с другими АЭП или без них (за исключением вальпроата натрия): 1-2-я неделя – 0,6 мг/кг, 3-4-я недели - 1,2 мг/кг (в 2 приема), для достижения терапевтического эффекта дозу увеличивают на 1,2 мг/кг/сут через каждые 1-2 недели до поддерживающей дозы 5-15 мг/кг (в 2 приема), но не более 400 мг/сут.

***Ламиктал** («GlaxoSmithKline», Великобритания)

Таблетки по 25 мг, 50 мг, 100 мг, таблетки жевательные/растворимые по 5 мг, 25 мг, 100 мг.

***Веро-Ламотриджин** («Верофарм», Россия)

Таблетки по 25 мг и 50 мг.

Окскарбазепин (*oxcarbazepine*)

Новый АЭП.

Показания. Парциальные припадки с вторичной генерализацией или без таковой. Первично-генерализованные тонико-клонические припадки. В виде монотерапии или в комбинации с другими АЭП.

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату.

Побочные эффекты. Повышенная утомляемость, астения, головокружение, головная боль, сонливость, амнезия, апатия, атаксия, нарушение концентрации внимания, дезориентация, депрессии, эмоциональная

лабильность, нистагм, тремор, тошнота, гипонатриемия, кожные высыпания. Редко: ангионевротический отек, аритмия, АВ-блокада. Переносимость окскарбазепина лучше, чем карбамазепина, но гипонатриемия отмечается чаще.

Предостережения. Повышенная чувствительность к карбамазепину, беременность.

Дозы и применение при эпилепсии. У детей начальная доза - 8-10 мг/кг/сут (в 2 приема), средняя 30 мг/кг/сут. Дозу можно увеличивать с интервалами в 1 неделю (не более чем в 2 раза от начальной).

***Трилептал** («Novartis Pharma, S.A.», Швейцария)

Таблетки по 150 мг, 300 мг и 600 мг, суспензия для приема внутрь - 250 мл.

Топирамат (*Topiramate*)

Новый противоэпилептический препарат.

Показания. В составе политерапии при лечении пациентов с парциальными и генерализованными (тонико-клоническими) эпилептическими припадками, включая вторично-генерализованные. Предназначен также для монотерапии указанных эпилептических синдромов.

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату, возраст до 2 лет.

Побочные эффекты. Атаксия, нарушение концентрации внимания, спутанность сознания, головокружение, усталость, парестезии, сонливость и нарушение мышления. Реже встречаются - возбуждение, амнезия, анорексия, афазия, диплопия, эмоциональная лабильность, тошнота, нефролитиаз, нистагм, нарушения речи, извращение вкусовых ощущений, нарушения зрения, снижение массы тела.

Предостережения. У пациентов с умеренно или значительно выраженным поражением почек для достижения устойчивых концентраций в плазме может потребоваться 10-15 дней. У больных с предрасположенностью к нефролитиазу повышается риск образования конкрементов в почках.

Взаимодействие. Фенитоин и карбамазепин снижают содержание топирамата в плазме крови.

Дозы и применение при эпилепсии. При комплексной терапии: от 200 до 400 мг/сутки (в 2 приема), подбор дозы начинают не более чем с 50 мг, принимая препарат на ночь в течение 1 недели. В дальнейшем дозу увеличивают на 50 мг (с недельными интервалами), давая 2 раза в день, до достижения клинического эффекта. При монотерапии: стартовая доза - 0,5-1 мг/кг/сут, увеличение дозы на 0,5-1 мг/кг/сут в 2 приема с интервалом в 1-2 недели. Рекомендуемый начальный целевой диапазон - 3-6 мг/кг/сут. Мониторирование концентрации топирамата в крови не обязательно.

***Топамакс** («Janssen Cilag Farmaceutica LDA», Португалия)

Таблетки, покрытые оболочкой, по 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг и 400 мг.

Фенитоин (*phenytoin*)

Противоэпилептическое, противосудорожное, антиаритмическое и миорелаксирующее средство.

Показания. Генерализованные тонико-клонические, простые и комплексные парциальные, а также психомоторные припадки.

Противопоказания. Гиперчувствительность, нарушение функций печени и почек, сердечная недостаточность, кахексия, порфирия.

Побочные эффекты. Головокружение, возбуждение, головная боль, тремор, атаксия, нистагм, лихорадка, тошнота, рвота, изменения соединительной ткани (огрубение черт лица, контрактуры Дюпюитрена), кожные аллергические реакции (высыпания, зуд), синдром Стивенса-Джонсона, геморрагическая болезнь новорожденных, гепатотоксичность, диспепсия, гиперплазия десен, остеопатии, гипокальциемия, гипергликемия, мегалобластная анемия, лимфоаденопатия, периферическая нейропатия, гирсутизм.

Предостережения. Следует с осторожностью назначать при нарушении функций печени. Необходимо контролировать картину крови (общий клинический и биохимический анализы крови). Не рекомендуется вводить в одной дозе с другими препаратами (во избежание преципитации).

Взаимодействие. Биотрансформацию препарата ускоряют фенобарбитал и карбамазепин, замедляют изониазид и его производные; левомецетин, кумарины, ацетилсалициловая кислота могут усиливать побочные эффекты.

Дозы и применение при эпилепсии. Детям назначают начиная с 5 мг/кг/сут, поддерживающая доза - 4-8 мг/кг/сут, максимальная доза - 300 мг/сут. Терапевтическая концентрация в плазме крови - 10-20 мкг/мл.

***Дифенин (Россия).** Таблетки с содержанием 0,117г дифенина и 0,032 г натрия гидрокарбоната.

Препараты группы барбитуратов (фенобарбитал и др.)

Фенобарбитал (phenobarbitali)

Обладает противоэпилептическим, седативным, снотворным и миорелаксирующим действием.

Показания. Все виды эпилептических припадков, кроме абсансов.

Противопоказания. Печеночная, почечная (или сочетанная) недостаточность, миастения, гиперчувствительность.

Побочные эффекты. Утомляемость, усталость, ощущение разбитости, астения, бессонница, атаксия, нистагм, гиперкинезы, возбудимость, агрессивность, ухудшение памяти, дефицит фолатов, гипотония, кожная сыпь, эксфолиация, токсический эпидермальный некролиз, гепатотоксичность, гипокальциемия, остеомалация, неонатальные кровотечения, рахит (у детей 1-2-го года жизни).

Предостережения. Следует назначать препарат с осторожностью при нарушениях функций печени и/или почек, органов дыхания. Следует

контролировать картину крови, а также функции печени и почек. *Резкое прекращение приема препарата недопустимо!*

Взаимодействие. Ацетазоламид ослабляет эффект фенобарбитала (тормозит реабсорбцию в почках), седативные средства - усиливают (могут приводить к угнетению дыхания). Фенитоин, производные вальпроевой кислоты повышают содержание фенобарбитала в сыворотке. Фенобарбитал снижает в крови уровень непрямым коагулянтов, кортикостероидов, гризеофульвина, эстрогенов.

Дозы и применение при эпилепсии. Детям назначают из расчета 3-5 мг/кг/сут (в 2 приема). Дозы повышают и снижают медленно. Терапевтическая концентрация в плазме крови -15-40 мкг/мл.

***Фенобарбитал (Россия)**

Таблетки по 5 мг, 50 мг и 100 мг, 0,2% раствор для приема внутрь (во флаконах по 100 мл).

Бензобарбитал (Benzobarbital)

Препарат обладает противосудорожным, снотворным, седативным действием, в организме метаболизируется до фенобарбитала.

Показания. Различные формы эпилепсии (судорожные и полиморфные припадки).

Противопоказания. Гиперчувствительность, порфирия, анемия, бронхиальная астма, дыхательная недостаточность, декомпенсация сердечной деятельности, нарушение функции печени и почек, сахарный диабет, гипертиреоз, надпочечниковая недостаточность, гиперкинезы, депрессивные состояния.

Побочные эффекты. Нарушение функции печени и почек, угнетение дыхания, бронхоспазм, гипотония, тромбоцитопения, анемия, тромбоз, головная боль, головокружение, слабость, подавленность, светобоязнь, кахексия, аллергические реакции, лекарственная зависимость, привыкание.

Предостережения. С осторожностью назначается при нарушениях функции почек и печени. Требуется контроль картины крови, функций печени и почек. Желательно избегать назначения препарата детям 1-2-го года жизни.

Взаимодействие. Усиливает эффект анальгетиков, анестетиков, гипнотиков, средств для наркоза, нейролептиков, транквилизаторов, трициклических антидепрессантов, снижает - парацетамола, антикоагулянтов, тетрациклинов, гризеофульвина, глюкокортикоидов, минералокортикоидов, сердечных гликозидов, хинидина, витамина Д, ксантинов.

Дозы и применение при эпилепсии. Детям обычно назначают внутрь из расчета 4-6 мг/кг/сут (в 2-3 приема). Дозы для детей: 3-6 лет - 25-50 мг (100-150 мг/сут), 7-10 лет - 150-300 мг/сут, 11-14 лет - 100 мг на прием (300-400 мг/сут), старше 14 лет -150 мг (450 мг/сут). Высшая разовая доза -150 мг, высшая суточная доза - 450 мг.

***Бензонал («Асфарма», Россия)**

Таблетки по 50 мг и 100 мг.

Примидон (*pirimidone*)

Противоэпилептический препарат. В печени частично трансформируется в фенобарбитал и фенилэтилмалонамид.

Показания. Эпилепсия различного генеза, большие судорожные припадки; менее эффективен при очаговых, миоклонических, акинетических приступах.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т.ч. к барбитуратам), печеночно-почечная недостаточность, анемия, лейкопения.

Побочные эффекты. Сонливость, головокружение, головная боль, апатия, беспокойство, тошнота, рвота, анемия, лейкопения, лимфоцитоз, аллергические реакции. Редко - нистагм, атаксия, «волчаночный» синдром, артралгии, психотические реакции, мегалобластная анемия, лекарственная зависимость.

Предостережения. В случае развития мегалобластной анемии следует прекратить прием и начать лечение фолиевой кислотой и/или витамином В12.

Взаимодействие. Усиливает (взаимно) эффект карбамазепина, дифенина и других противосудорожных средств.

Дозы и применение при эпилепсии Детям назначают по 12-25 мг/кг/сут в 2 приема (поддерживающая доза); начинают с назначения 125 мг (однократно), затем каждые 3 дня дозу увеличивают на 125 мг (для детей до 9 лет) до достижения необходимого эффекта. Максимальная суточная доза для детей - 1г (в 2 приема).

***Гексамидин (Россия)**

Таблетки по 125 мг и 250 мг.

Этосуксимид (*ethosuximide*)

Противосудорожное, миорелаксирующее, анальгезирующее средство.

Показания. Различные варианты малых припадков первичной и вторичной генерализации, в ряде случаев - при миоклонических приступах.

Противопоказания. Гиперчувствительность, печеночная и почечная недостаточность.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, снижение аппетита, икота, боли в животе, диарея, похудание, головные боли, головокружение, раздражительность, эйфория, фотофобия, кожная сыпь, гирсутизм, нарушение сна, состояние тревоги, невозможность концентрации внимания, агрессивность, редко - нарушение кроветворения (нейтропения, агранулоцитоз, эозинофилия, панцитопения, апластическая анемия), альбуминурия, микрогематурия, лекарственная системная красная волчанка, паркинсонизм, миопия. В отдельных случаях параноидально-галлюцинаторные симптомы, развитие больших эпилептических припадков.

Предостережения. Желательно периодическое определение препарата в плазме крови для корректировки дозы (терапевтическая концентрация этосуксимида в крови - 50 -100мкг/мл).

Взаимодействие. Замедляет биотрансформацию дифенина в печени, повышает его концентрацию в крови, (может развиваться нистагм, атаксия,

гиперплазия десен). Карбамазепин ускоряет метаболизм и снижает содержание этосуксимида в плазме. Значимо изменяет уровень препарата (уменьшает или увеличивает) вальпроевая кислота. Риск развития токсических эпизодов повышает изониазид.

Дозы и применение при эпилепсии. Назначается внутрь, детям 3-6 лет - 250 мг/сут в 1 прием, детям 6 лет и старше - 500 мг/сут (в 1-2 приема). Дозу увеличивают постепенно, 1 раз в 4-7 дней. Максимальная доза - 1,5 г, оптимальная суточная доза для детей - 20 мг/кг.

***Суксилеп** («Jenapharm GmbH», Германия)

Капсулы по 250 мг.

4.4 Купирование эпилептического статуса

Под эпилептическим статусом (ЭС) понимают состояние эпилептического припадка продолжительностью более 30 минут или повторными припадками, между которыми больной не приходит в сознание [3, 6].

Эпилептический статус

1. Новорожденность

* статус новорожденных

2. Младенчество и детство

* статус эпилептических энцефалопатий

* синдром Уэста

* фебрильный эпилептический статус

* статус миоклонических синдромов и эпилепсии

* статус детской эпилепсии Кожевникова

* статус при парциальной доброкачественной роландической эпилепсии

* электроэнцефалографический с непрерывными комплексами спайк-волна в медленно-волновом сне

* эпилептическая афазия (Ландау-Клеффнера)

* эпилептический мутизм

3. Детство и взрослый возраст

* статус тонико-клонических припадков

* статус абсансов

* статус парциальных и парциальных комплексных припадков с моторными симптомами

* статус парциальных и парциальных комплексных припадков с моторными симптомами при нарушениях мозгового кровообращения с периодическими латерализованными эпилептическими разрядами

* статус парциальных и парциальных комплексных припадков с психотическими симптомами и автоматизмами

* эпилепсия Кожевникова

* несудорожный простой парциальный статус

* миоклонический статус в коме

- * миоклонический статус при инфекционных и прионовых энцефалопатиях (болезнь Крейцфельдта-Якоба, подострый склерозирующий панэнцефалит)
- * миоклонический статус при токсических и постаноксических синдромах

Непосредственную угрозу жизни представляет ЭС **генерализованных судорожных припадков**, требующий проведения неотложной терапии. Эффективность ургентной терапии при ЭС непосредственно зависит от скорейшего ее начала. Она может быть реально оказана в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также (при наличии возможности) в нейрореанимационных отделениях. В ходе проведения неотложного лечения при ЭС препараты вводят внутривенно, ректально, а при необходимости - энтерально (через назогастральный зонд в желудок).

Статус больших тонико-клонических припадков. Это наиболее частая форма статуса, характеризующаяся судорожным синдромом, расстройством дыхания и гемодинамики, нарушениями гомеостаза. В начальной стадии статуса возрастает метаболизм и кровоток, что сопровождается накоплением в циркулирующей крови и в мозге молочной кислоты с развитием ацидоза. Вследствие эндокринных поломок развивается гипергликемия, гипернорадреналинемия, увеличивается частота сердечных сокращений и артериальное давление, нарастает гипертермия, увеличивается бронхиальная и слюнная секреция, нередко возникает рвота. Подобное состояние при неэффективности терапии в течение часа приводит к срыву компенсаторных механизмов и гомеостаза мозга, нарушается мозговой кровоток, снижается артериальное давление. Результатом кардиореспираторных нарушений является развитие церебральной ишемии, увеличивается внутричерепное давление и в конечном итоге возникает отек мозга.

Лечение эпилептического статуса должно начинаться немедленно там, где больного застанет служба скорой помощи, продолжаться в машине скорой помощи, далее в реанимационном отделении больницы и заканчиваться в неврологическом отделении. Каждый этап обладает определенными возможностями и в связи с этим решает до некоторой степени различные задачи. Вместе с тем, первичной и главной задачей лечения является прекращение эпилептических мозговых разрядов как можно раньше (приложение 9) [5, 6].

На первом этапе необходимо предупреждение или устранение возможности механической асфиксии вследствие западения языка или аспирации рвотных масс, далее поддержать сердечную деятельность и, наконец, если это возможно, блокировать судороги.

В начальной стадии статуса взрослому больному вводят внутривенно или ректально 10 мг диазепама (2-4 мл 0,5% раствора в 20 мл 5% глюкозы), детям препарат вводится в дозе 0,2-0,3 мг/кг. При продолжении припадков, спустя 15 мин от первого введения, дозу следует повторить.

Вместо диазепама можно вводить ректально или внутримышечно клоназепам (свежеприготовленная смесь 1 мл (1 мг) раствора клоназепама с 1

мл воды для инъекций в дозе 1-2 мг в течение 30 сек взрослым, и 0,25-0,5 мг - детям с повторениями до четырех раз).

При невозможности внутривенного введения препаратов можно использовать внутримышечное и сублингвальное введение мидазолама (5- 10 мг взрослым, 0,15-0,3 мг/кг детям). Через 15 мин возможно повторное внутривенное введение 0,15-,3 мг/кг со скоростью < 4 мг/мин. Следует отметить, что мидазолам несколько меньше угнетает кардиореспираторные функции и меньше аккумуляруется при повторном введении.

Продолжение припадков более 30 мин является неблагоприятным признаком и требует тщательного мониторингования состояния больного в отделении интенсивной терапии и реанимации.

В связи с кратковременным противоэпилептическим действием бензодиазепинов, повторную дозу следует вводить в комбинации с более пролонгированным препаратом - фенитоином (15-18 мг/кг при скорости введения не более 50 мг/мин).

Вместо фенитоина можно вводить раствор фенобарбитала в дозе 10 мг/кг со скоростью 100 мг/мин. Кроме положительных противосудорожных и нейропротекторных свойств он оказывает угнетающее действие на функциональную активность мозга, дыхание и вазодвигательный центр.

Параллельно с противосудорожной терапией проводятся диагностические исследования по установлению этиологии статуса. Ведется контроль кардиореспираторной функции, противогипоксическая терапия, коррекция рН крови назначением натрия гидрокарбоната. Артериальная гипотония требует внутривенного назначения дофамина (2-5 мкг/кг/мин).

Очень опасным и прогностически неблагоприятным симптомом является гипертермия. Для ее купирования необходимо проводить охлаждение больного, а также гипернацию в виде капельных вливаний литических коктейлей. В случае симптоматического статуса, протекающего с явлениями отека мозга, применяют маннитол, лазикс.

Если эпилептические разряды не прекращаются, больной переводится на управляемый наркоз тиопенталом натрия или гексеналом под миорелаксантами и искусственной вентиляцией в течение 12-24 часов после последнего клинического припадка.

В реанимационном отделении осуществляется дальнейшая экспресс-диагностика эпилептического статуса, т.е. устанавливается основное заболевание, вызвавшее данное состояние.

По мере купирования проводится поддерживающая пероральная противоэпилептическая терапия, которая может быть начата введением через назогастральный зонд соответствующих препаратов с учетом предыдущего лечения.

После окончания судорог, нормализации дыхания, кровообращения и основных параметров гомеостаза, а также восстановления сознания, больной переводится в неврологическое отделение. На этом этапе проводят

профилактику рецидивов эпилептического статуса, предупреждение психических расстройств, окончательную стабилизацию гомеостаза, лечение легочных осложнений, терапию асептического синдрома.

Тактика, аналогичная описанной выше, применяется также при купировании эпилептического статуса **сложных парциальных припадков** у детей и подростков.

В повседневной практике эпилептический статус абсансов успешно купируется введением диазепама (седуксена).

При эпилептическом статусе **миоклонических припадков** (у пациентов с миоклонус-эпилепсией) зачастую назначение диазепама не позволяет достичь стойкого эффекта. В таких случаях следует прибегнуть к использованию препаратов вальпроевой кислоты (при отсутствии соответствующих форм вальпроатов для парентерального введения их вводят в желудок через назогастральный зонд в сочетании с большими дозами ноотропила, который назначается внутривенно - до 100 мг/сут). Не менее эффективной является комбинация клоназепама с вальпроатом натрия.

Из изложенного очевидно, что лечение эпилептического статуса должно быть дифференцированным, в зависимости от этапов, отличающихся целями и объемом лечебных мероприятий. Следует отметить, что наиболее резистентными к терапии являются тоническая и клоническая формы генерализованного эпилептического статуса, а также парциальный эпилептический статус с летальным исходом от 3% до 60%.

4.5. Основные принципы и методы лечения фармакорезистентных эпилепсий

«Неподдающиеся 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 [1, 6].

Большинство «некурабельных эпилепсий» составляют резистентные к фармакотерапии. 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. Причем 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 ситуации, когда любые комбинации препаратов, в том числе, новейших, в дозировках, обеспечивающих

максимальную терапевтическую концентрацию в плазме, неэффективны (приложение 10) [1].

Как уже указывалось в начале, 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 [1, 6].

1. Выяснение причины некурабельности.

Пациенту, обратившемуся по поводу фармакорезистентной эпилепсии, следует провести повторное тщательное обследование (клиника, интенсивная ЭЭГ, ЯМР, ЭЭГ-видеомониторинг, ЭКГ, лабораторные исследования) с подробным уточнением анамнеза, особенно включая данные, полученные от близких, наблюдавших припадки. В результате возможны три исхода:

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

Первые два варианта требуют соответствующего патогенетического лечения. Все больные третьей группы находятся на политерапии и требуют решения проблемы долгосрочной противосудорожной терапии [1, 2, 6].

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 (приложение 1, 2) 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. Следует отметить, что в большинстве рецессивно наследуемых метаболических и дисгенетических заболеваний патогенетическое лечение отсутствует, о чем следует достаточно определенно уведомить родителей больного. Эта правдивая констатация избавит их от непродуктивных поисков несуществующего лечения,

часто сопряженного со значительными расходами. Тем не менее, эти больные остаются в группе симптоматических фармакорезистентных эпилепсии и требуют подбора соответствующей симптоматической противоэпилептической терапии.

Наконец, 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. Следующие шаги в их лечении связаны с подбором фармакотерапии.

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 (приложении 6, 7). Доза его наращивается до максимальной рекомендуемой терапевтической под контролем уровня препарата в плазме. 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 обязательно при лечении детей, поскольку при большинстве возраст-зависимых эпилепсий противопоказан карбамазепин, могущий утяжелять припадки и сопутствующие психопатологические расстройства [1].

При достижении успеха делается попытка отмены лишних препаратов, стремясь к моно-, дуотерапии, иногда с добавлением бензодиазепа в режиме интермиттирующей терапии с учетом группирования припадков.

При неэффективности основных противоэпилептических препаратов первого выбора пробуют препараты второго, третьего и дальнейшего выбора из числа стандартных и их комбинации (приложение 6). Следует отметить оживление интереса в последнее время к противосудорожной активности ацетазоламида (Диакарб), который нередко назначают при эпилепсии в качестве препарата, снижающего внутричерепное давление по поводу в большинстве случаев несуществующей ликворной гипертензии - по 1 т. через 1-3 дня и соответственно в ничтожной среднесуточной дозе. С целью лечения эпилепсии диакарб следует применять в дозе 10-15 мг/кг/день [1].

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 2 и более препаратов, т.е. переходить к политерапии. При этом обязательно следует учитывать их фармакокинетическое взаимодействие, т.е. влияние их друг на друга в отношении концентрации в крови (приложение 8). Основным фактором здесь является активация (индукция) или блокирование (ингибция) ферментов печени, разрушающих противосудорожный препарат. Индукторами ферментов печени, вызывающими снижение фармакологически активной концентрации противосудорожного препарата, являются карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин. Ингибитором ферментов печени является вальпроевая кислота и, соответственно, присоединение ее к терапии ведет к повышению концентрации другого препарата. Рациональная политерапия исходит из представлений о фармакодинамике, т.е. нецелесообразно 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 психических функций. Во избежание трудноуправляемых и труднопредсказуемых эффектов сложного взаимодействия (приложение 11) 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 (вигабатрин, ламотриджин, тиагабин, топамакс, окскарбазепина) [2, 5, 6].

4. Использование консервативных нелекарственных методов и кетогенной диеты.

Применение методов нелекарственной терапии (психотерапии, релаксационно-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 неуспешной, 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 припадка (рефлекторные припадки), другие - их тормозить. Тормозными, как правило, являются произвольные волевые акты, реализующие нормальные функции соответствующей области. Например, заинтересованное участие в какой-либо визуальной активности - рисование, рассматривание картины и др. может препятствовать развитию затылочно-долевого разряда. При эпилептическом вовлечении неспецифических систем подавлению припадка могут способствовать поведенческие и психо-физиологические воздействия, активирующие или тормозящие те или иные подсистемы регуляции уровня функциональной активности [1, 6].

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. Они могут быть подавлены индивидуальными для каждого пациента приемами: трение конечности или определенной области тела, обычно той, с которой начинается приступ, сжатие рук в кулаки, занятия музыкой, рисованием, моделированием.

В традиционной восточной медицине применяется иглоукалывание, дающее, по китайским источникам, 92-95% улучшений. Снижение частоты эпилептических приступов наблюдается у пациентов, практикующих йогическую медитацию [1].

К рационально обоснованным методам относится биологическая обратная связь (БОС). Тренировка с помощью БОС по ЭЭГ и медленному потенциалу мозга приводит не только к урежению (иногда к прекращению) припадков, но и к нормализации психосоциальных показателей. БОС по уровню выдыхаемого углекислого газа для обучения больного диафрагмальному дыханию с контролируемым ритмом, обеспечивающим стабилизацию уровня CO_2 в крови,

также приводит к существенному снижению частоты эпилептических припадков.

Наиболее близкими к БОС являются методики релаксации и аутогенной тренировки. Пациента обучают методу и инструктируют использовать его или как способ общей регуляции своего состояния, или, чаще, в момент, когда он ощущает приближение или начало приступа, что позволяет в первом случае предотвратить, а во втором - облегчить его протекание. Релаксация комбинируется с десенситизацией: по достижении должного уровня релаксации под контролем психотерапевта больному предлагается представить себе ощущения возникновения приступа и связанной с этим тревоги, что позволяет ему осознанно и без страха ожидания относиться к приступам, что в свою очередь приводит к уменьшению их количества и тяжести [1].

Используется также Павловское условное обучение, когда ребенку или представляются определенные награды (интересные экскурсии, развлечения, конфеты) в бесприступный период, или применяются наказания (в виде лишения каких-либо удовольствий) при наблюдении у больного поведения, о котором известно, что оно вызывает припадок. Например, ребенку может быть сказано, что увлекательная поездка во время каникул будет возможна, только если у него не будет припадков.

Более специфичными являются методики обучения именно таким приемам, которые подавляют припадок у больного, но им недостаточно осознаются или не вполне используются. Это особенно эффективно в случаях рефлекторной эпилепсии. Применение этих методов требует анализа поведения и психического состояния больного и окружающих перед, во время и после приступа, сопоставления этих данных с результатами исследования ЭЭГ, желательно во время приступа, или ауры, с достаточно точной идентификацией специфических систем мозга, вовлеченных в эпилептическую активность, и соответствующим выбором специфических методов их активации.

Важна также индивидуальная групповая психотерапия, микросоциальная и семейная терапия, направленные на оптимизацию социально-психологической адаптации. Объединение больных со сходными проблемами позволяет избавиться от чувства негативной исключительности, а обмен опытом социальной адаптации рождает оптимизм, который сам по себе является антиконвульсантом.

Методами рациональной семейной терапии корректируется микросоциальная среда больного, предусматривающая ее дестрессирование, сбалансированное отношение к больному, исключаящее гиперопеку, а с другой стороны, желательно в неявной форме, ограничивающее избыточные требования и насильственные методы обучения и воспитания. Больному следует разъяснить сущность заболевания, акцентировать неверность взгляда на болезнь как негативно дискриминирующую, подчеркнуть решающую роль правильного отношения больного к болезни и ее лечению.

Важно обеспечить пациенту позитивную социально-психологическую активность - коллективные формы физкультуры (однако исключая переутомление), студии творческого развития, несектантские формы религиозной активности, путешествия, туризм - словом, интересную жизнь. В ряде случаев может быть полезной специализированная арт-терапия (занятие искусством по специальной программе).

Формулируются более специфические приемы подавления эпилептической активности, индивидуально диктуемые каждым конкретным случаем, на основе выявленных при опросе и обследовании больного и соответствующей ориентации поведенческой и психотерапии.

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 [1, 3, 6]. Кетогенная диета рассчитана на то, чтобы, полностью удовлетворяя энергетические потребности организма, обеспечить энергетический метаболизм, аналогичный таковому при голодании. При полном голодании в организме происходит переключение на производство энергии за счет окисления кетонов вместо глюкозы. Вследствие этого уже на третий день к мозговому субстрату в качестве горючего поступают на 80% кетоновые тела. Наиболее вероятным биохимическим агентом лечебного эффекта является главное кетонное тело - бета-гидроксибутират. Показано его высокоэффективное антиэпилептическое действие, связанное с блокированием глутаматных рецепторов гиппокампа, возбудительная активность которых наиболее тесно связана с экспериментальным эпилептогенезом. Кроме того, бета-гидроксибутират может потенцировать ГАМК-опосредованные тормозные потенциалы. Этот эффект достигается переходом на питание преимущественно жирами и в малой части протеинами при почти полном исключении углеводов. Наряду с большим числом работ, отмечающих помимо подавления припадков протекторную роль кетогенной диеты в отношении эксцитотоксического разрушения нейронов при экспериментальных припадках. В свете этих данных объясняется эффективность кетогенной диеты в отношении эпилепсии развивающегося мозга (эпилептические энцефалопатии младенчества) и ее благоприятное действие при эпилепсиях, связанных с корковым дисгенезом.

Впервые кетогенная диета была применена в 1920 г. **К.М.У.Паег**, показавшим ее эффективность при лечении эпилепсии у детей. 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 нейрорепедиатрических центров.

Диета может применяться с годовалого возраста. Противопоказанием у детей является наличие или анамнез заболеваний печени, почек, метаболических нарушений, врожденных ошибок метаболизма, текущих энцефалопатии, у взрослых - дополнительно диабет, заболевания сердца, цереброваскулярные и липидные заболевания. Назначению диеты предшествует полное клинико-лабораторное обследование с записью ЭКГ, ЭЭГ, и, если перечисленных заболеваний и нарушений не обнаруживается, проводится согласование начала диеты с родителями или ответственными за больного лицами или с самим взрослым пациентом в плане их экономической и психологической готовности принять условия выполнения кетогенной диеты. Пациент и его семья получают печатную инструкцию и проходят три начальных часовых урока по обучению правилам поведения и проведения диеты. Диета обычно проводится с сохранением базовой противосудорожной фармакотерапии. В связи с повышенным риском непереносимых побочных эффектов диеты в комбинации с вальпроатами и топираматом, эти препараты исключаются не менее чем за месяц до начала диеты и в течение ее. Исключаются также содержащие углеводы медикаменты. Терапевтическая команда состоит из невролога, диетолога, сестры, при лечении старших детей и взрослых - психолога, включающихся вместе или порознь в зависимости от этапа проведения диеты. Начало диеты проводится в стационаре.

Первые 3 дня - полное голодание (вода разрешается) для достижения кетонурии 4+. По достижении кетоза начинается диетическое питание в соответствии с рассчитанной по идеальному весу для данного пациента потребностью в калориях, наращивающееся шагами по 1/3 разовой потребности за каждые две еды. Диета должна быть точно рассчитана и составлена квалифицированным и специализирующимся в данной области диетологом, и покрывать полностью энергетические и белковые потребности. Соотношение жиры/(белки+углеводы) должно составлять точно 4/1. Количество воды (включая любые жидкости) относится к числу потребляемых калорий как 1:1. Обязательно даются точно рассчитанные добавки витаминов, фосфора и кальция.

В период госпитализации проводится регулярный мониторинг уровня сахара в крови на гипогликемию, измеряются сывороточные кетоны, пациент или (и) члены семьи обучаются пользоваться кетоновыми полосками для домашнего мониторинга дважды в день уровня кетонов в моче и вести его дневник, так же как и дневник припадков. Отрабатываются приемлемые для пациента варианты меню, которого он придерживается после выписки. Продукты для каждой еды отмериваются по весам, соответственно содержанию в каждом калорий и питательных веществ.

После выписки пациент амбулаторно наблюдается через 2 недели, месяц и затем каждый месяц или два, если не требуется чаще. Диета продолжается в зависимости от того, насколько точно удается соблюдать стабильный уровень кетонов по показателям в моче, насколько выражен терапевтический эффект и

нежелательные побочные явления. Если не удастся удерживать кетоны на требуемом уровне, что, очевидно, связано с неспособностью строго выполнять условия диеты, она прекращается. Прекращается диета также, если в течение 2 месяцев ее соблюдения нет сдвигов в частоте и тяжести припадков. Вначале ежемесячно, затем реже проводят биохимические исследования на общий белок, печеночные функции, липиды с особым вниманием на холестерол, триглицериды, отношение холестерол/высокоплотный липопротеин, измеряемые до первой еды.

Диета считается эффективной при всех типах припадков. Используется в лечении резистентных к фармакотерапии эпилепсии, являющихся исходом тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества, ранней эпилептической энцефалопатии, синдрома Уэста, при синдроме Леннокса-Гасто 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 отмечается 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, припадки, по-видимому, не зависят от проводимой терапии, 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. Кроме того, значительные изменения в нейротрансмиттерных и мембранно-канальных системах, освобожденных от постоянного интенсивного воздействия нейроактивных веществ, могут сместить

патологическое динамическое равновесие между возбуждающими и тормозными механизмами в сторону снижения эпилептической готовности [1, 6].

«Полезность» такой попытки определяется еще и тем, что на чистом фоне начало повторного цикла подбора препаратов может оказаться более простым и эффективным. Следует только помнить о возможности возникновения эпилептического статуса при отмене противосудорожной терапии, поэтому такие попытки допустимо осуществлять только после взвешивания всего комплекса клинической картины и в условиях стационара.

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 противозепилептической 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 неуспеха, оставляет надежду на возможную благоприятную динамику с течением времени по пока еще неизвестным нам механизмам.

Хирургическому лечению подлежат в основном больные, в отношении которых медикаментозные и другие методы лечения оказываются недостаточно эффективными, чтобы свести тяжесть клинических проявлений к уровню, приемлемому для больного и его близких (в случае детей с тяжелыми нарушениями психических функций). Это около 30% из не поддающихся терапии эпилепсии оказавшихся резистентными к любым лекарствам [1, 2, 6].

Хирургическое лечение эпилепсии может быть условно подразделено на два основных направления. Во-первых, вмешательства по поводу макроструктурных нарушений, требующих, независимо от сопровождающих их эпилептических приступов, нейрохирургического лечения: опухоли, сосудистые мальформации, абсцессы, геморрагии и др. В этих случаях активность хирурга направлена на устранение или коррекцию патологических структурных изменений, а эффект в отношении припадков оказывается сопутствующим следствием хирургической операции. 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». Хотя провести четкую грань между этими двумя аспектами в частных случаях оказывается иногда весьма проблематично.

Хирургическому лечению подлежат больные с частыми тяжелыми припадками или тяжелыми когнитивными и поведенческими нарушениями, не поддающимися консервативному (в основном фармакологическому) лечению. Решение о хирургическом лечении принимается при явно выраженном, осознанном и информированном желании или согласии больного и родственников в случае его неполной вменяемости или несовершеннолетия. Решение принимается после всестороннего обсуждения с ними перспектив и рисков, связанных с продолжением консервативного ведения больного или хирургического лечения.

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.

Сроки операции определяют из основного положения: чем раньше от момента признания консервативной некурабельности эпилепсии проведена операция, тем лучше прогноз в плане эффективного подавления припадков, реабилитации и адаптации больного. Стремление проводить операцию на возможно более раннем этапе заболевания определяется известным патофизиологическим фактом прогрессивного развития болезни, а также (особенно в младенческом и детском возрасте) стремлением минимизировать патогенное воздействие эпилептического процесса на формирование когнитивных, моторных, коммуникативных и других высших психических функций. По согласованным установкам ведущих экспертов МПЭЛ, рекомендуемый срок хирургического вмешательства - не более 2 лет безуспешного фармакологического лечения [1].

5. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зенков Л.Р., Притыко А.Г. Фармакорезистентные эпилепсии: Руководство для врачей. - М.: МЕДпресс-информ, 2003. - 208 с.
2. Международная конференция «Эпилепсия – диагностика, лечение, социальные аспекты» / Под ред. Е.И.Гусева, А.Б.Гехт. - Москва, 2005. -240 с.
3. Неврология детского возраста /Учеб. пособие для ин-тов (фак.) усоверш. врачей / Под общ. ред. Г.Г.Шанько, Е.С.Бондаренко. - Мн.: Выш. шк., 1990. - 495 с.
4. Никанорова М.Ю., Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю. Эпилепсия у детей и подростков: Руководство для родителей. - Москва, 2005. - 32 с.
5. Формулярный подход к назначению эпилептических препаратов в нейрорепедиатрии (Методическое пособие для врачей) / Под ред. Акад. РАМН, проф. А.А.Баранова. - Москва, 2003. - 28 с.
6. Эпилепсия: Сборник лекций II Республиканской школы по неврологии для молодых специалистов (22-23 ноября 2003г., Брест-Витебск-Гомель-Гродно-Минск- Могилев). - 2003. - 168 с.
7. 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.
8. Guerhni R., Arzimanglou A., Brauwer O. Принципы лечения эпилепсии у детей//Медицинская панорама.-2003.- № 10 – С.44-47.

6. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Схема диагностического алгоритма пароксизмальных состояний



Этиопатогенетическая классификация припадков (Г.Г. Шанько, 1990)

1. Эпилептические.
2. Аноксические.
3. Токсические.
4. Метаболические.
5. Психогенные.
6. Гипнические.
7. Неопределенного генеза

Примерная формулировка диагноза эпилепсии (Г.Г.Шанько, 2003).

Эпилепсия, локализованная форма, симптоматическая, проявляющаяся редкими вторично-генерализованными тонико-клоническими припадками.

Эпилепсия, генерализованная форма, идиопатическая, проявляющаяся частыми простыми типичными абсансами.

Эпилепсия, генерализованная форма, криптогенная (или вероятно симптоматическая), проявляющаяся синдромом Уэста.

Эпилепсия, генерализованная форма, симптоматическая, проявляющаяся ранней миоклонической энцефалопатией.

Эпилепсия, генерализованная форма, симптоматическая, ранняя миоклоническая энцефалопатия.

В случае специфических синдромов вначале указывается основное заболевание, а затем характер эпилептического синдрома.

Артериовенозная аневризма больших размеров полюса лобной доли, догеморрагический период, умеренно выраженный гипертензионный синдром, сложные парциальные тонические припадки.

Фенилкетонурия с выраженной задержкой психомоторного развития, редкими генерализованными клоническими припадками и частыми неустойчивыми миоклониями.

В подобных случаях шифруется основное заболевание, которое ассоциируется с припадками, возможен и дополнительный шифр, однако это не эпилепсия в истинном ее понимании.

Эпилепсия по МКБ-10

G40 Эпилепсия

Исключены:

синдром Ландау-Клеффнера (F80.3)

судорожный припадок БДУ (R56.8)

эпилептический статус (G41.-)
паралич Тодда (G83.8)

G40.0 Локализованная (фокальная, парциальная) идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными припадками с фокальным началом

Доброкачественная детская эпилепсия с пиками на ЭЭГ в центрально-височной области

Детская эпилепсия с пароксизмальной активностью на ЭЭГ в затылочной области

G40.1 Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками

Приступы без изменения сознания

Простые парциальные припадки, переходящие во вторично генерализованные припадки

G40.2 Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками

Приступы с изменением сознания, часто с эпилептическим автоматизмом

Комплексные парциальные припадки, переходящие во вторично генерализованные припадки

G40.3 Генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы

Доброкачественная (ые):

- миоклоническая эпилепсия раннего детского возраста
- неонатальные судороги (семейные)

Детские эпилептические абсансы [пикнолепсия] переходящие

Эпилепсия с большими судорожными припадками [grand mal] при пробуждении

Ювенильная:

- абсанс-эпилепсия
- миоклоническая эпилепсия [импульсивный малый припадок, petit mal]

Неспецифические эпилептические припадки:

- атонические
- клонические
- миоклонические
- тонические

- тонико-клонические

G40.4 Другие виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов

Эпилепсия с:

- миоклоническими абсансами
- миоклоно-астатическими припадками

Детские спазмы

Синдром Леннокса-Гасто

Салаамов тик

Симптоматическая ранняя миоклоническая энцефалопатия

Синдром Уэста

G40.5 Особые эпилептические синдромы

Эпилепсия парциальная непрерывная [Кожевникова]

Эпилептические припадки, связанные с

- употреблением алкоголя
- применением лекарственных средств
- гормональными изменениями
- лишением сна
- воздействием стрессовых факторов

При необходимости идентифицировать лекарственное средство используют дополнительный код внешних причин (класс XX).

G40.6 Припадки grand mal неуточненные (с малыми припадками [petit mal] или без них)

G40.7 Малые припадки [petit mal] неуточненные без припадков grand mal

G40.8 Другие неуточненные формы эпилепсии

Эпилепсия и эпилептические синдромы, не определенные как фокальные или генерализованные

G40.9 Эпилепсия неуточненная

Эпилептические:

- конвульсии БДУ
- приступы БДУ
- припадки БДУ

G41 Эпилептический статус

G41.0 Эпилептический статус grand mal (судорожных припадков)

Тонико-клонический эпилептический статус

Исключена: Эпилепсия парциальная непрерывная [Кожевникова] (G40.5)

G41.1 Эпилептический статус *petit mal* (малых припадков)

Эпилептический статус абсансов

G41.2 Сложный парциальный эпилептический статус

G41.8 Другой уточненный эпилептический статус

G41.9 Эпилептический статус неуточненный

Приложение 5.

Правила Менкеса при назначении АЭП

1. Выбор препарата (препаратов) определяется типом приступов и потенциальной токсичностью АЭП.
2. Лечение эпилепсии следует начинать с одного препарата, увеличивая его дозировку до тех пор, пока приступы не прекратятся (или пока не проявится токсическое действие препарата). Если назначенное средство не приводит к контролю над приступами, его постепенно отменяют (по мере назначения другого препарата и увеличения его дозы).
3. Изменения в дозе препарата (препаратов) следует осуществлять постепенно, обычно не чаще, чем раз в 5-7 дней.
4. Маловероятно, что контроль над приступами будет достигнут при использовании менее известного средства, когда препарат выбора не подошел. Зато вероятность необычных побочных реакций при назначении нового или редко используемого препарата весьма велика.
5. Добившись контроля над приступами следует придерживаться сохранения назначенного препарата в течение длительного времени.
6. У пациентов, принимающих фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин и этосуксимид, чрезвычайно важны уровни антиконвульсантов в крови. Эти концентрации нужно часто мониторировать, особенно у пациентов, не отвечающих на проводимую терапию (или с признаками лекарственной интоксикации).
7. Известно, что на фоне лечения АЭП нередко развивается гематологическая патология и нарушения функции печени, которым предшествует так называемая «асимптоматическая» фаза, которую можно выявить лабораторными и инструментальными методами исследования.
8. Антиэпилептические препараты нужно отменять с осторожностью и постепенно. Резкая отмена препарата, особенно если речь идет о барбитуратах, является наиболее частой причиной развития эпилептического статуса.

Приложение 6.

Противоэпилептические средства (Г.Г.Шанько и др., 2003).

А. Препараты первого выбора

1. Барбитураты:
 - фенобарбитал
2. Иминостильбены:
 - карбамазепин (финлепсин, тимонил, тегретол и др.)
3. Бензодиазепины:
 - антелепсин (клоназепам)
4. Вальпроаты:
 - натриевая соль: ацедипрол (конвулекс, депакин и др.)
 - кальциевая соль: конвульсофин
 - магниевая соль: дипромал

Б. Препараты второго выбора

1. Барбитураты:
 - гексамедин (примидон)
 - бензонал (бензобарбитал)
2. Гидантоины:
 - дифенин (фенитоин)
3. Сукцинимиды:
 - суксилеп (этосуксимид)

Приложение 7.

Выбор антиконвульсантов (Г.Г.Шанько и др., 2003).

Форма припадков	Средства 1 выбора	Средства 2 выбора
Простые и сложные парциальные	Карбамазепин	Бензонал, вальпроаты
Псевдоабсансы	Вальпроаты	Этосуксимид
Вторично генерализованные	Карбамазепин, вальпроаты	Бензонал
Генерализованные: тонические, клонические, миоклонические	Вальпроаты	Фенобарбитал, гексамедин
Атонические, миоклоноастатические,	Вальпроаты	Фенобарбитал, бензодиазепины,

миоклонические		этосуксимид
Абсансы	Вальпроаты	Этосуксимид
Синдром Уэста	Синактен-депо, вальпроаты	Бензодиазепины
Синдром Леннокса-Гасто	Вальпроаты	Бензодиазепины
Ночная эпилепсия	Карбамазепин	
Эпилепсия пробуждения	Вальпроаты	Фенобарбитал
Трудно поддающиеся лечению	Карбамазепин, вальпроаты	Барбитураты, бензодиазепины
Припадки -у новорожденных -у грудных детей -у детей 2-3 лет	Фенобарбитал Фенобарбитал, бензодиазепины Бензодиазепины	Бензонал Барбитураты, карбамазепин, вальпроаты
Фебрильные судороги	Фенобарбитал, бензодиазепины	Карбамазепин
Припадки при соматической патологии: -парциальные -генерализованные	Бензонал Фенобарбитал, гексамедин	Карбамазепин (осторожно) Вальпроаты или бензодиазепины (осторожно)

Приложение 8.

**Основные рекомендуемые и нерекомендуемые комбинации препаратов,
полученные на основании клинического опыта
(Л.Р.Зенков, А.Г.Притыко, 2003)**

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

АЭП для купирования эпилептического статуса (А.А.Баранова, 2005)

Диазепам (*diazepam*) Является средством первого выбора, эффективен при всех видах ЭС. Детям вводится внутривенно со скоростью 2,5 мг/мин из расчета 0,2-0,3 мг/кг. При необходимости (отсутствие эффекта) может вводиться повторно через 10-20 минут. Возможны также внутривенный капельный способ введения диазепама (100 мг диазепама с 500 мл 5 %-го р-ра глюкозы) со средней скоростью 40 мл/ч и ректальное введение 5-10 мл специального раствора. Недостатки препарат: сравнительно короткая длительность действия, риск снижения артериального давления, угнетения дыхания, а также сердечной деятельности.

Фенитоин (*phenytoin*) Препарат второго выбора, применяемый при отсутствии купирования ЭС в течение 30 минут. При внутривенном введении детям дозировка составляет 20 мг/кг, со скоростью не более 2,5 мг/мин. При отсутствии форм для внутривенного введения может назначаться через назогастральный зонд (после измельчения таблеток) в дозе 20-25 мг/кг. Повторное введение фенитоина допускается не ранее чем через 24 часа, с обязательным мониторингом уровня содержания препарата в крови (до 20 мкг/мл). Недостатки препарата: отсроченное начало действия, нелинейная фармакокинетика; риск развития аритмий (требуется мониторинг ЭКГ), противопоказан к применению у пациентов с атриовентрикулярной блокадой II-III степени, синдромом слабости синусового узла.

Тиопентал натрия (*thiopental sodium*) При ЭС является препаратом третьего выбора. Применяется в виде медленного внутривенного введения (3-10 мг/кг в зависимости от состояния и возраста пациента). Пациентам педиатрического возраста можно вводить ректально: детям в возрасте до 3 лет назначается из расчета 40 мг на 1 год жизни, в возрасте 3-7 лет по 50 мг на 1 год жизни. Недостатки препарата: имеется выраженная тенденция к кумуляции, снижается мозговой кровоток, противопоказан при порфирии, возможно развитие толерантности.

Мидазолам (*midazolam*) Препарат может применяться при лечении всех форм ЭС. Детям вводится внутримышечно (в отличие от диазепама, фенитоина и тиопентала натрия) или ректально по 0,15-0,3 мг/кг массы тела.

***Дормикум** («F. Hoffmann-La Roche», Швейцария) Таблетки по 15 мг, раствор для инъекций (1 мл = 5 мг) в амп. по 1 и 3 мл.

Вальпроат натрия (*valproate sodium*) Внутривенное применение предусмотрено при всех формах ЭС. Парентеральную форму депакина вводят внутривенно, устанавливая дозу в соответствии с возрастом и массой тела

пациента (около 25 мг/кг/сут), обычно 150-200 мг в течение 3-5 минут с последующим наблюдением и повторным введением препарата в количестве до 1500-2000 мг/сут. Поддерживающую дозу детям вводят медленно (4 раза в сутки) или в виде постоянной инфузии (из расчета 0,5-1 мг/кг/сут).

После купирования ЭС пациент может быть переведен на пероральную форму препарата. Внутривенная доза вальпроата натрия эквивалентна пероральной.

***Депакин** («Sanofi-Synthelabo», Франция) Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для внутривенных инъекций, флаконы по 400 мг.

Приложение 10.

Формы и причины не поддающихся лечению эпилепсии (Л.Р.Зенков, 2003)

1. Эпилептические энцефалопатии младенчества и детства:
 - а) припадки новорожденных при аномалиях развития, пре- и перинатальных поражениях, внемозговых тяжелых поражениях сердца, легких, печени, нарушениях метаболизма
 - б) ранняя эпилептическая энцефалопатия с паттерном «вспышка-подавление»
 - в) ранняя миоклоническая энцефалопатия
 - г) синдромы Уэста и Леннокса-Гасто
 - д) хроническая прогрессирующая *epilepsia partialis continua* (синдром Кожевникова) детского возраста
 - е) синдром эпилептической афазии Ландау-Клеффнера
2. Резистентные к лекарственной терапии симптоматические эпилепсии:
 - а) вследствие дизонтогенетических церебральных нарушений
 - б) вследствие резидуально-органических нарушений с фокальными припадками с нарушением сознания и вторично-генерализованными припадками
 - в) при текущих неврологических поражениях (рассеянный склероз, панэнцефалиты, прионовые заболевания и др.)
3. Непереносимость противосудорожных лекарств, обусловленная неврологической или соматической патологией (гемато- и гепатопатии, поражение почек, прогрессирующие церебральные заболевания)
4. Нерациональная полипрагмазия
5. Нарушения лечения, режима, социально-семейное неблагополучие
6. Неэпилептические припадки

Приложение 11

Антиконвульсанты, которые могут агgravировать некоторые эпилептические синдромы (R.Guerhni, 2002)

Препарат	Синдром	Вероятное ухудшение
Вальпроаты	Минимальный риск агgravации при всех синдромах	

Карбамазепин	Абсансные эпилепсии Ювенильная миоклоническая эпилепсия Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии Роландическая эпилепсия	Абсансы, миоклонии Миоклонии Продолжительные спайк-волны в фазу медленного сна Негативный миоклонус
Фенитоин	Абсансные эпилепсии Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии	Абсансы Мозжечковые синдромы
Фенобарбитал	Абсансные эпилепсии	Абсансы (на высоких дозах)
Бензодиазепины	Синдром Леннокса-Гасто	Тонические приступы
Вигабатрин	Абсансные эпилепсии Эпилепсии с миоклониями	Абсансы Миоклонии
Габапентин	Абсансные эпилепсии Эпилепсии с миоклониями	Абсансы Миоклонии
Ламотриджин	Тяжелая миоклоническая эпилепсия Ювенильная миоклоническая эпилепсия	Миоклонии (при высоких дозировках) Миоклонии