



**Эпилепсия: диагностика и
лечение.**

Эпилептический статус.

ДИАГНОСТИКА ЭПИЛЕПСИИ (G40)

- ▶ Анамнеза и физикальное обследование + данные ЭЭГ, включая видео-ЭЭГ мониторинг + данные нейровизуализации (КТ, МРТ).
- ▶ Диагноз эпилепсии - прежде всего клинический! При отсутствии клинических признаков эпилепсии этот диагноз нельзя ставить даже при выявлении эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме.
- ▶ ЭЭГ: У взрослых пациентов встречаются как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. Умеренные неспецифические изменения ЭЭГ могут встречаться у большинства здоровых людей, тогда как у многих пациентов с эпилепсией отклонения на ЭЭГ между припадками отсутствуют. Диагностическая значимость ЭЭГ повышается при увеличении времени записи, при регистрации после депривации сна. Для некоторых пациентов единственным подтверждением диагноза является ЭЭГ, зарегистрированная амбулаторно или телеметрически с одновременной видеозаписью приступов.
- ▶ Для выяснения причины заболевания полезно определение **содержания глюкозы и кальция в сыворотке крови.**
- ▶ **КТ или МРТ** - необходимы при поздней эпилепсии с парциальными припадками, с наличием или отсутствием очаговой неврологической симптоматики и отклонений на ЭЭГ.

ДИФДИАГНОСТИКА

Заболевания, требующие проведения дифференциальной диагностики с припадками:

- ▶ Синкопы
- ▶ Сердечная аритмия
- ▶ Псевдоприпадки
- ▶ Гипервентиляция/панические атаки
- ▶ Транзиторные ишемические атаки
- ▶ Мигрень
- ▶ Нарколепсия
- ▶ Гипогликемия
- ▶ Вестибулярные нарушения

Наиболее важный из возможных диагнозов — **синкопальные состояния** и **псевдоприпадки** (симулируемые эпилептические припадки — бессознательно в случае истерии, или осознанно — при истинной симуляции).

Таблица 42-1. Дифференциальная диагностика эпилептических приступов

| | Эпилептический приступ | Обмороки | Панические атаки | Кардиологическая патология |
|---------------------------------|--|---|--|---|
| Анамнез | Указания на перенесённую ЧМТ, нейроинфекцию, инсульт, злоупотребление алкоголем или лекарственными средствами, наличие эпилепсии у родственников | Приём пациентом лекарственных средств, снижающих АД | Тревожное состояние пациента | Перенесённые или сопутствующие заболевания сердца |
| Провоцирующие факторы | Депривация сна, приём алкоголя, яркий мелькающий свет | Физическое напряжение, медицинские процедуры, изменение положения головы и движения в шее | Социальные стрессы | Физическое напряжение |
| Предшествующие симптомы | Короткие по длительности ощущения (уже виденного, различные запахи, дискомфорт в животе, расстройства чувствительности и др.) | Изменение зрения (потемнение в глазах), слабость | Различные опасения, дереализация, одышка, парестезии | Ощущение перебоев в сердце |
| Клинические проявления приступа | Судороги (тонические, клонические, тонико-клонические), автоматизированные движения, цианоз, прикус языка, непроизвольное мочеиспускание и др. | Бледность, могут быть лёгкие короткие мышечные подергивания или мышечное напряжение | Ажитация, быстрое дыхание, напряжение рук | Бледность, могут быть лёгкие короткие мышечные подергивания или мышечное напряжение |
| Симптомы после приступа | Дезориентация, мышечные боли, сон, очаговая неврологическая симптоматика, прикус языка | Чувство усталости | Чувство усталости | Чувство усталости |

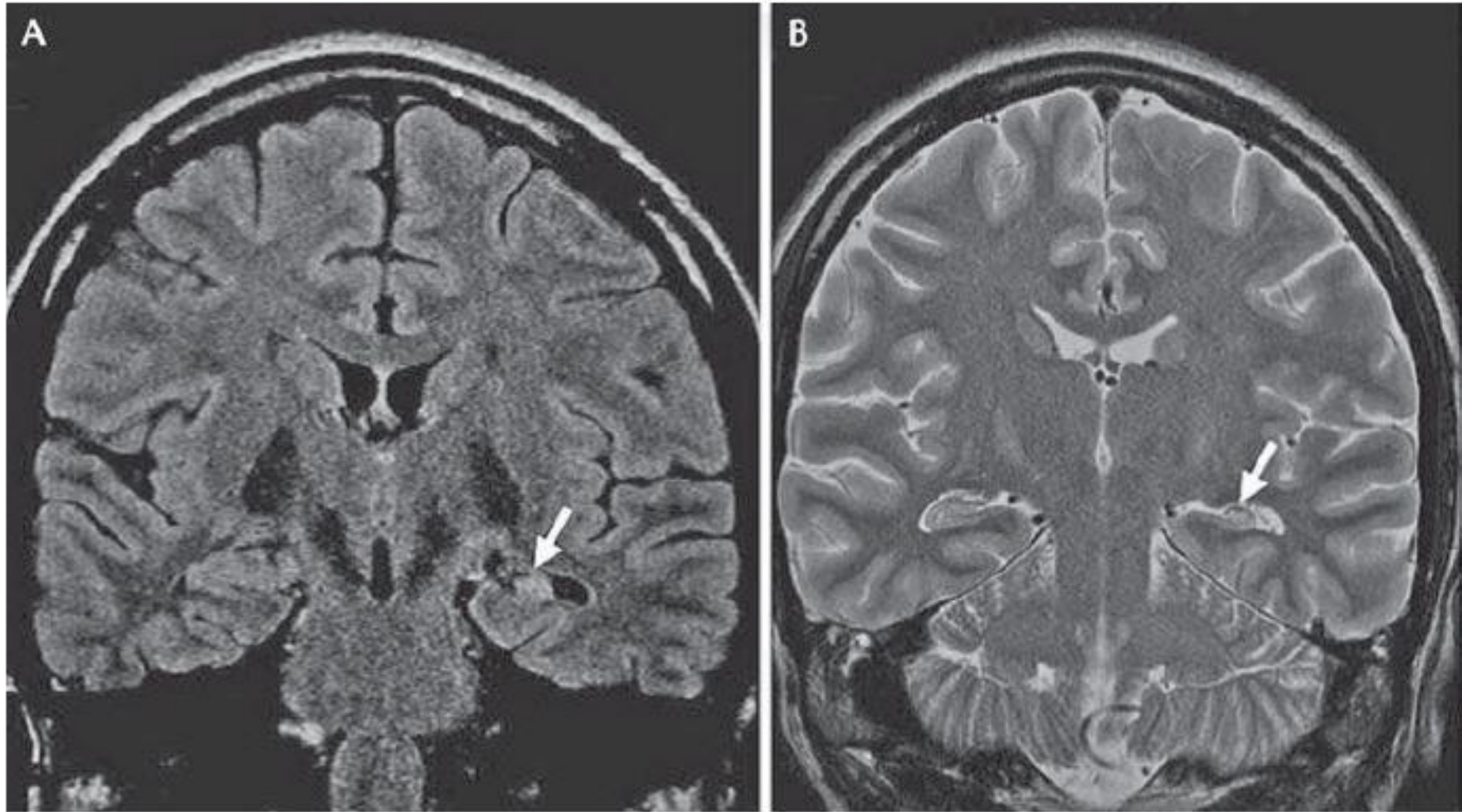


Fig. 10.1 Structural MRI of a patient with left temporal lobe epilepsy secondary to hippocampal sclerosis. A) Coronal FLAIR and (B) T2-weighted images showing increased signal and loss of internal structure of the left hippocampus (arrows). From Deblaere K, Achten E. Structural magnetic resonance imaging in epilepsy. *European Radiology* 2008; 18:119–29.

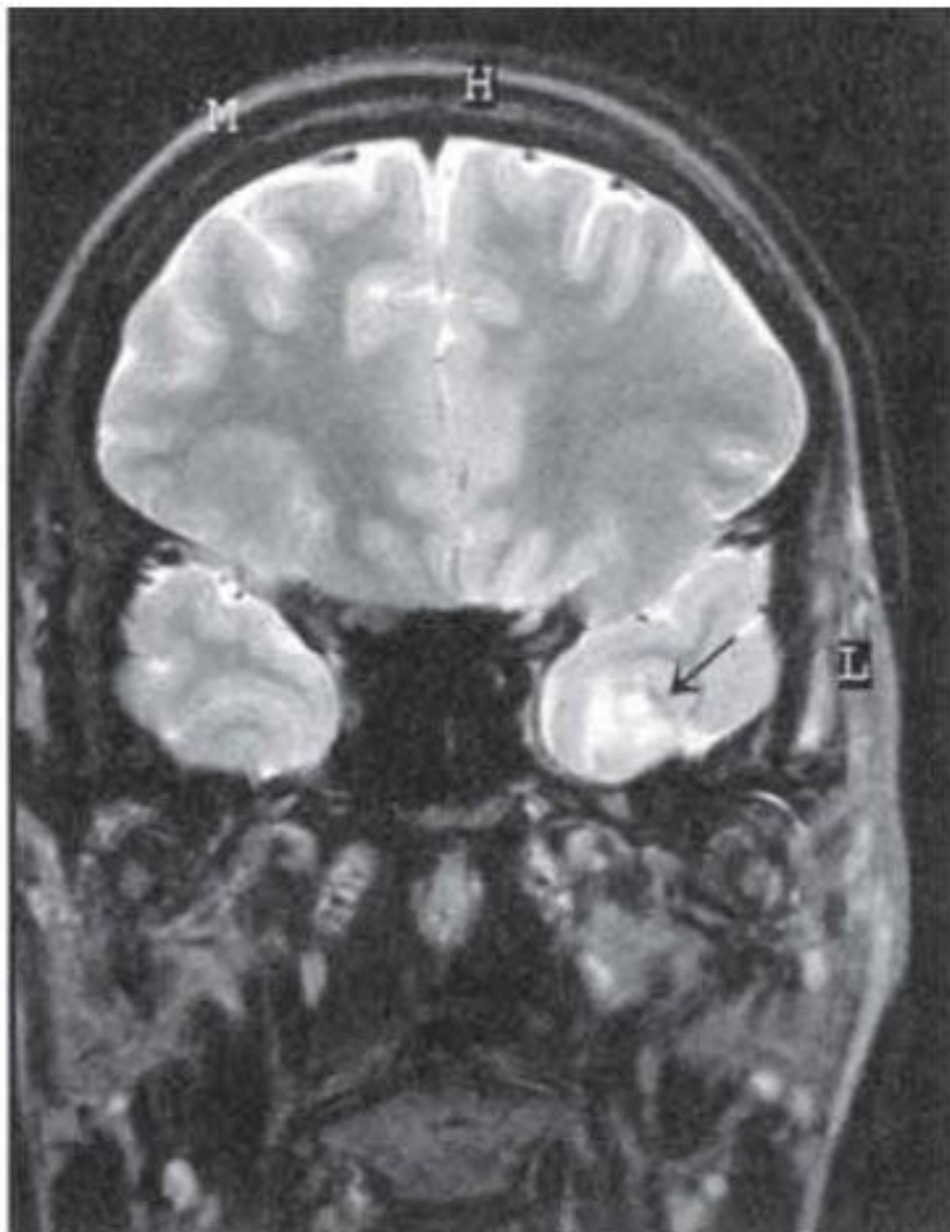


Рис. 10.2. МРТ головного мозга (корональный срез), поражение височной доли (указано стрелкой) играет роль эпилептогенного очага

ЭЭГ

- ▶ **Электроэнцефалография** — метод исследования функционального состояния головного мозга, основанный на регистрации его биоэлектрической активности через неповрежденные покровные ткани головы. Электроэнцефалография регистрирует **электрическую активность мозга, которая генерируется в коре, синхронизируется и модулируется таламусом и ретикулярными активирующими структурами.** Регистрация биоэлектрических потенциалов головного мозга производится путем записи специальным прибором — **электроэнцефалографом.**
- ▶ Записанная кривая - **электроэнцефалограмма (ЭЭГ).**
- ▶ Отведения ЭЭГ различают монополярные или биполярные.
- ▶ При **монополярном** отведении измеряются потенциалы между активной точкой на голове и относительно неактивной зоной, не дающей собственных ритмических колебаний (референтным электродом, чаще — ушным или наложенным на область сосцевидного отростка).
- ▶ При **биполярном** отведении измеряют разность потенциалов между двумя активными зонами мозга, например, затылочным и теменным отведением (О–Р). Для диагностических целей целесообразно использовать комбинацию моно- и биполярных отведений.
- ▶ ЭЭГ отражает суммарную активность большого количества клеток мозга и состоит из многих компонентов. Анализ электроэнцефалограммы позволяет выявить на ней волны, различные по форме, постоянству, периодам колебаний и амплитуде (вольтажу).

У здорового взрослого человека, находящегося в состоянии покоя, на ЭЭГ обычно выявляются:

1) **альфа-волны**, которые характеризуются частотой 8–13 Гц и амплитудой 30–100 мкВ. Они симметричные, синусообразной формы, лучше выражены при закрытых глазах пациента, преимущественно определяются в затылочно-теменной области. Эти волны нарастают и убывают спонтанно и обычно быстро исчезают, когда пациент сосредоточивает внимание или открывает глаза;

2) **бета-волны** с частотой колебаний более 13 Гц (чаще 16–30 Гц) и амплитудой до 15 мкВ на «нормальных» электроэнцефалограммах симметричны и особенно характерны для лобной области;

3) **дельта-волны**, имеющие частоту 0,5–3 Гц и амплитуду до 20–40 мкВ;

4) **тета-волны** с частотой 4–7 Гц и амплитудой в тех же пределах.

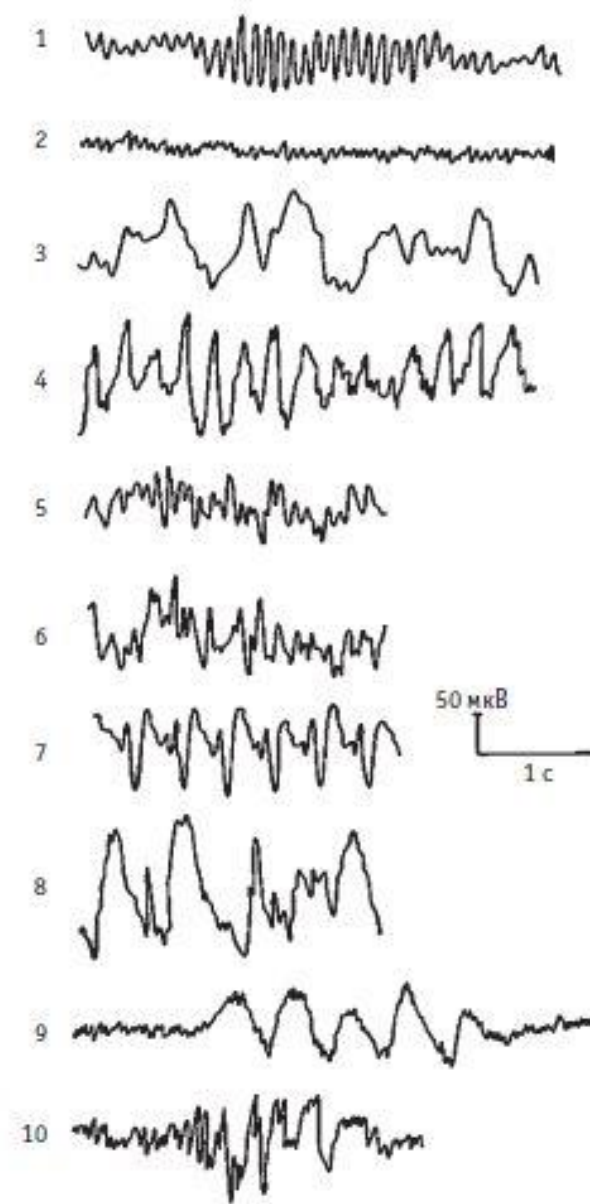
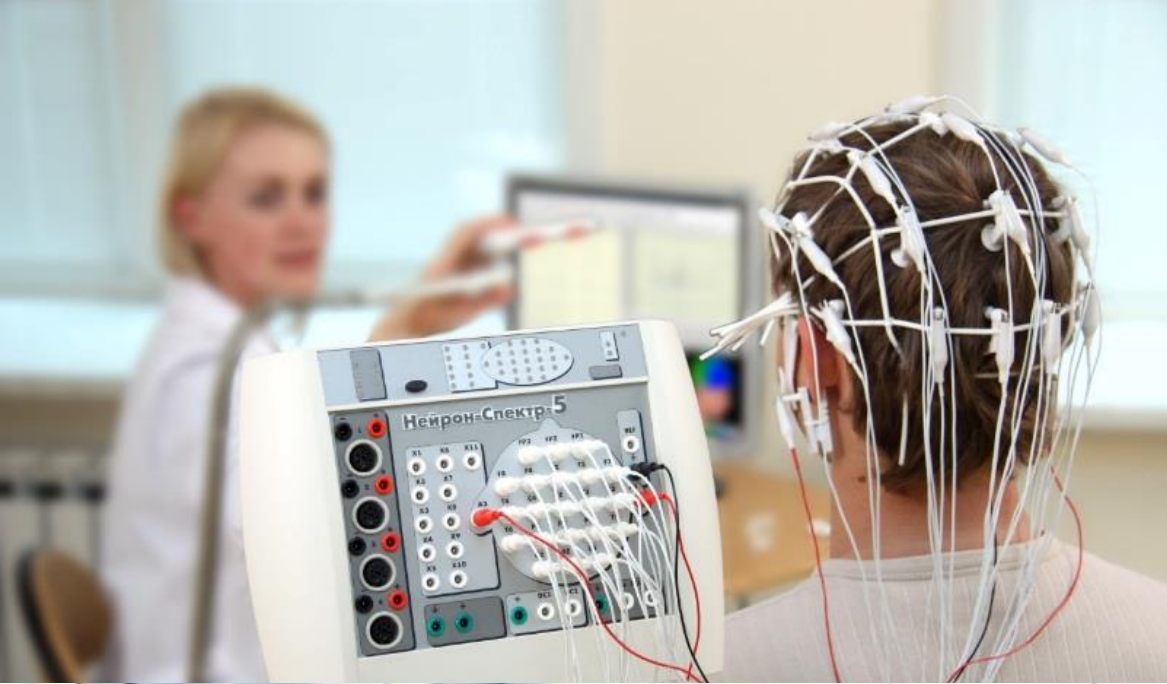


Рис. 16.14. Проявления биоэлектрической активности головного мозга на ЭЭГ:

1 — альфа-ритм; 2 — бета-ритм; 3 — дельта-ритм; 4 — тета-ритм; 5 — пики;
6 — острые волны; 7 — пик-волна; 8 — острая волна; 9 — пароксизм дельта-волн;
10 — пароксизм острых волн



- ▶ При выраженной альфа-активности дельта- и тета-ритмы у здорового взрослого человека практически не заметны, так как они перекрываются имеющим более **выраженную амплитуду альфа-ритмом**.
- ▶ Однако при угнетении альфа-ритма, обычно возникающем при **возбуждении пациента**, а также **в дремотном состоянии и при неглубоком сне** (1-я и 2-я стадии), **дельта- и тета-ритмы на ЭЭГ проявляются**, и амплитуда их может нарастать соответственно до 150 и 300 мкВ.
- ▶ При **глубоком сне** (3-я стадия) на ЭЭГ максимально регистрируется медленная активность. **Медленные волны** чаще проявляются в виде диффузных, реже локальных (в зоне патологического очага в мозге), ритмических колебаний, формирующихся во «вспышки».
- ▶ Уровень бодрствования влияет на характер ЭЭГ. В норме у спящего взрослого человека ритм биоэлектрической активности симметричен, при этом появляются нарастающие по амплитуде медленные волны и сонные веретена в теменных зонах.

Особенно значимым ЭЭГ-обследование оказывается при выявлении **эпилептической активности**, указывающей на предрасположенность к судорожным состояниям и проявляющейся следующими признаками:

1) острые волны (пики) — колебания потенциала, имеющие крутое нарастание и крутой спад, при этом острота волны обычно превышает амплитуду фоновых колебаний, с которыми они сочетаются. Острые волны могут быть единичными или групповыми, выявляются в одном или многих отведениях;

2) комплексы пик-волна, представляющие собой колебания потенциала, состоящие из острой волны (пики) и сопутствующей ей медленной волны. При эпилепсии эти комплексы могут быть единичными или следуют друг за другом в виде серий;

3) пароксизмальные ритмы — ритмы колебаний в форме вспышек высокой амплитуды разной частоты, обычны пароксизмальные ритмы тета- и дельта-колебаний или медленных волн 0,5–1,0 Гц.

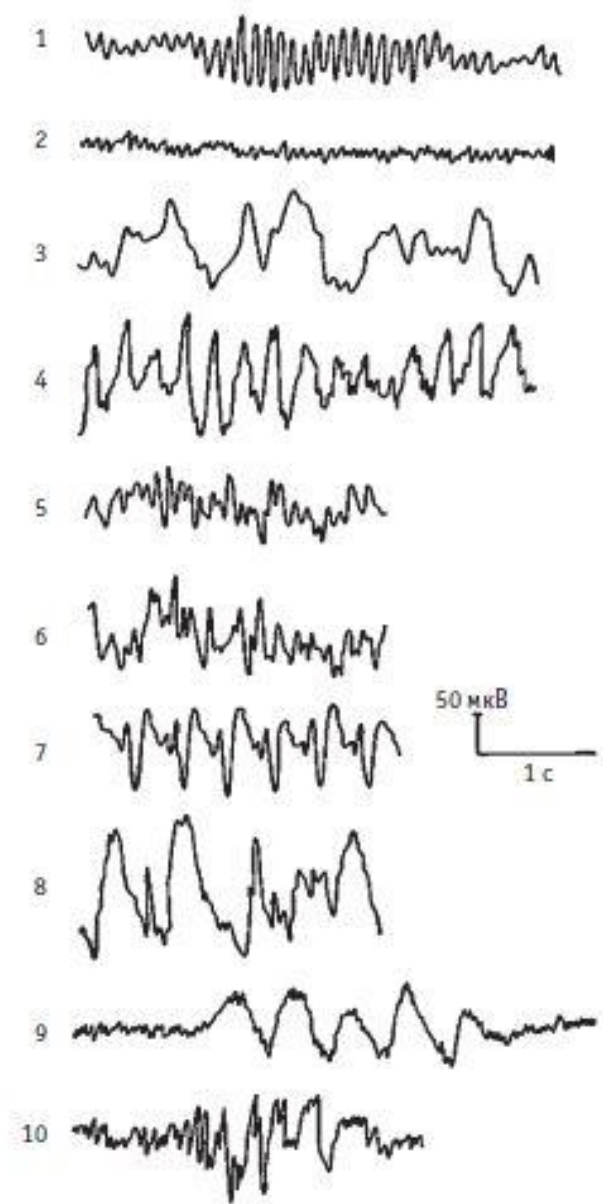


Рис. 16.14. Проявления биоэлектрической активности головного мозга на ЭЭГ:

1 — альфа-ритм; 2 — бета-ритм; 3 — дельта-ритм; 4 — тета-ритм; 5 — пики;
6 — острые волны; 7 — пик-волна; 8 — острая волна; 9 — пароксизм дельта-волн;
10 — пароксизм острых волн

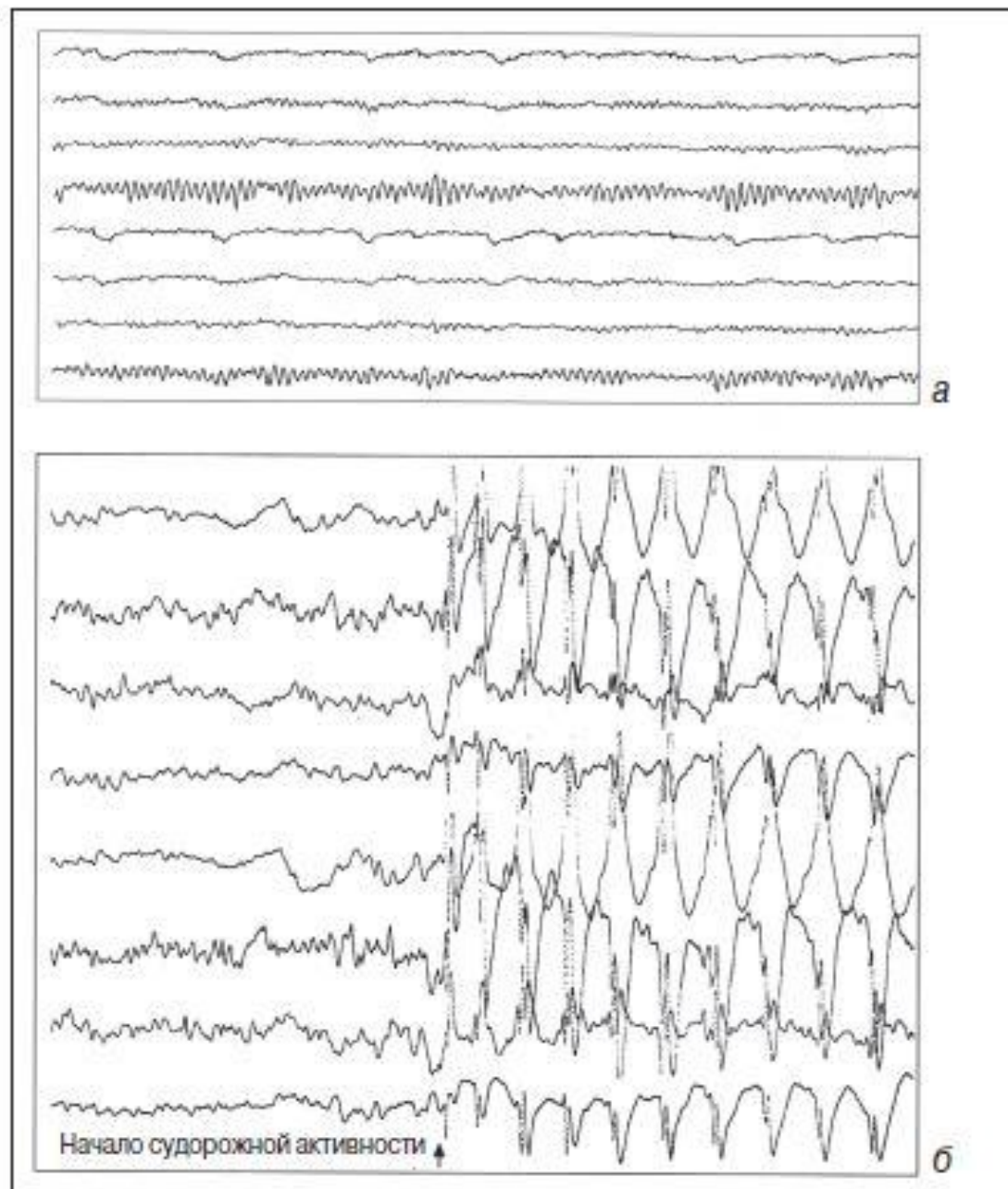
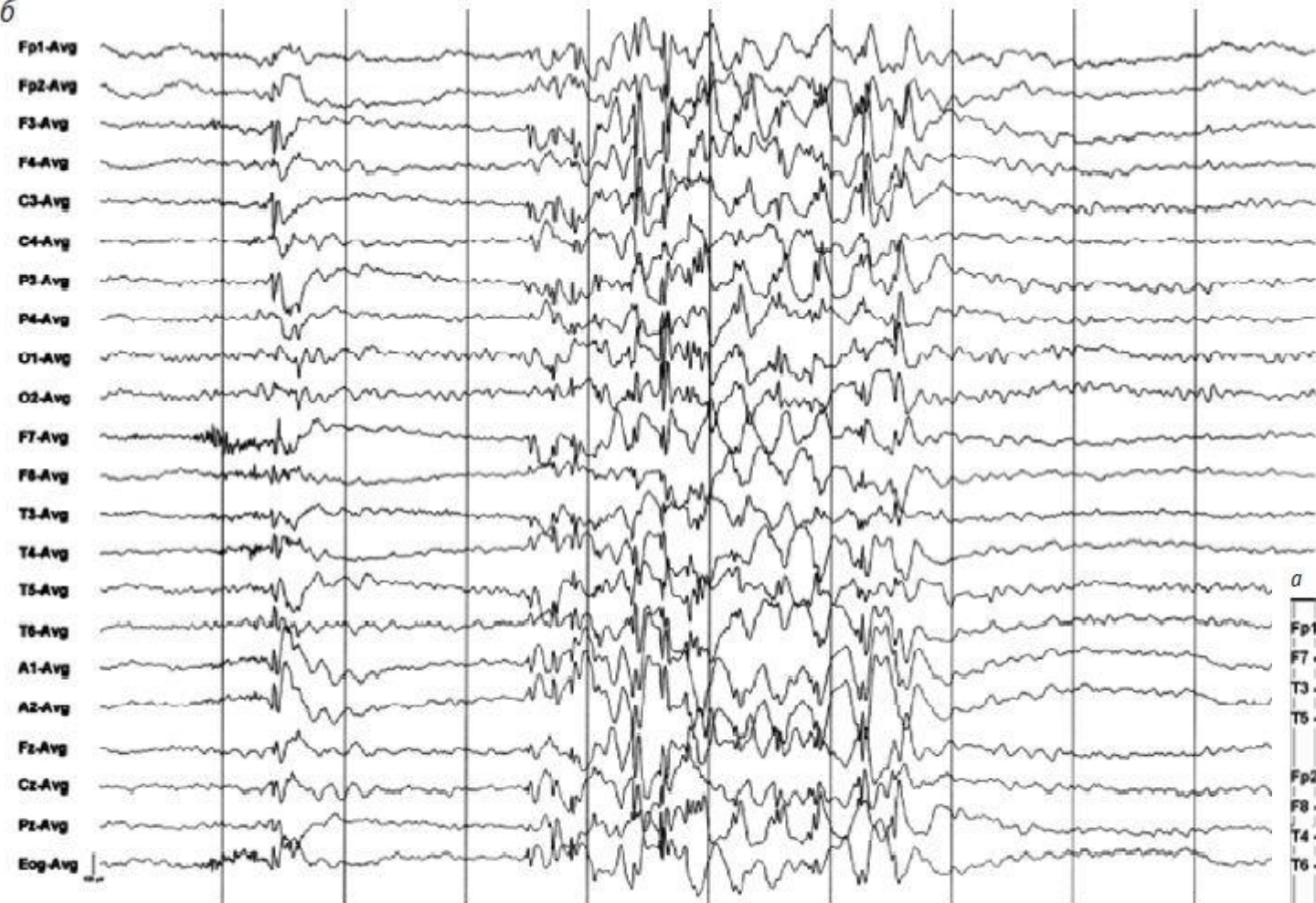


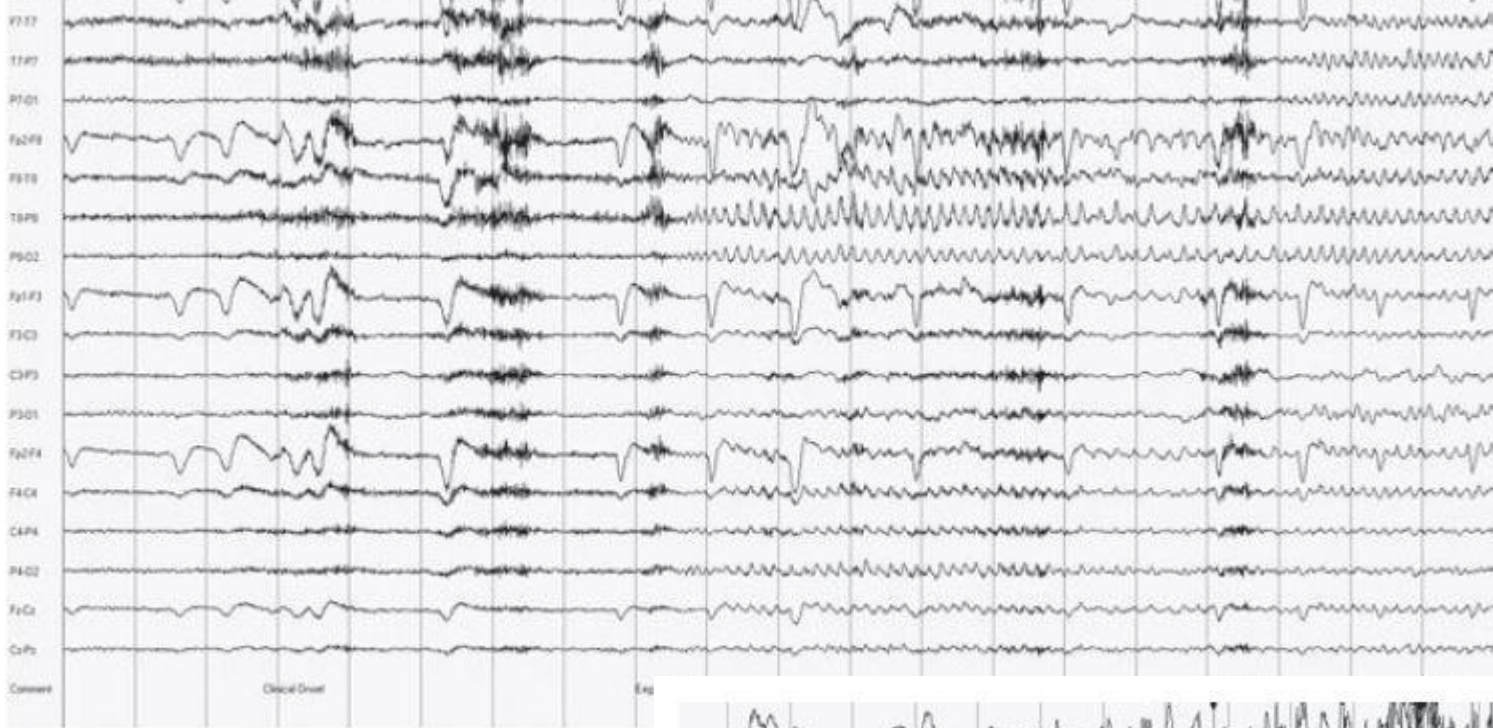
Рис. 10.1. ЭЭГ. а — норма; б — типичный пример детских абсансов (petit mal)



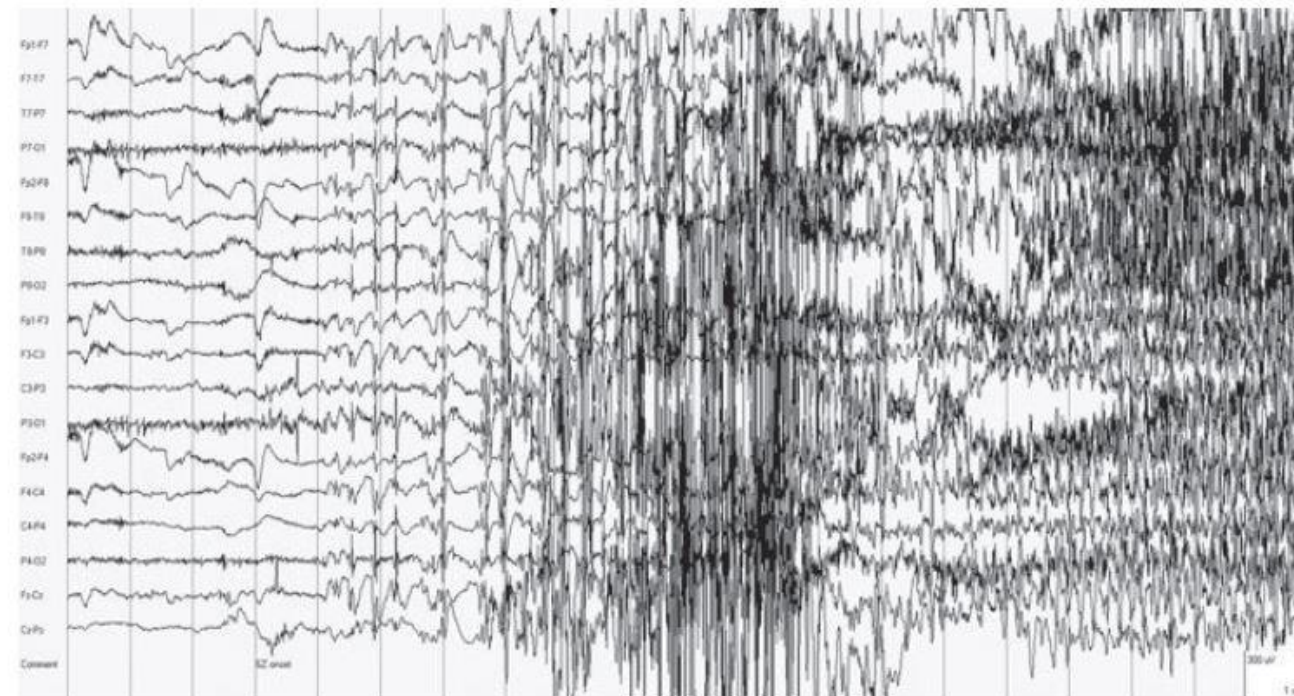
a



Рис. 16.15. ЭЭГ взрослого человека в норме (а)
и на фоне эпилептического приступа (б)



A



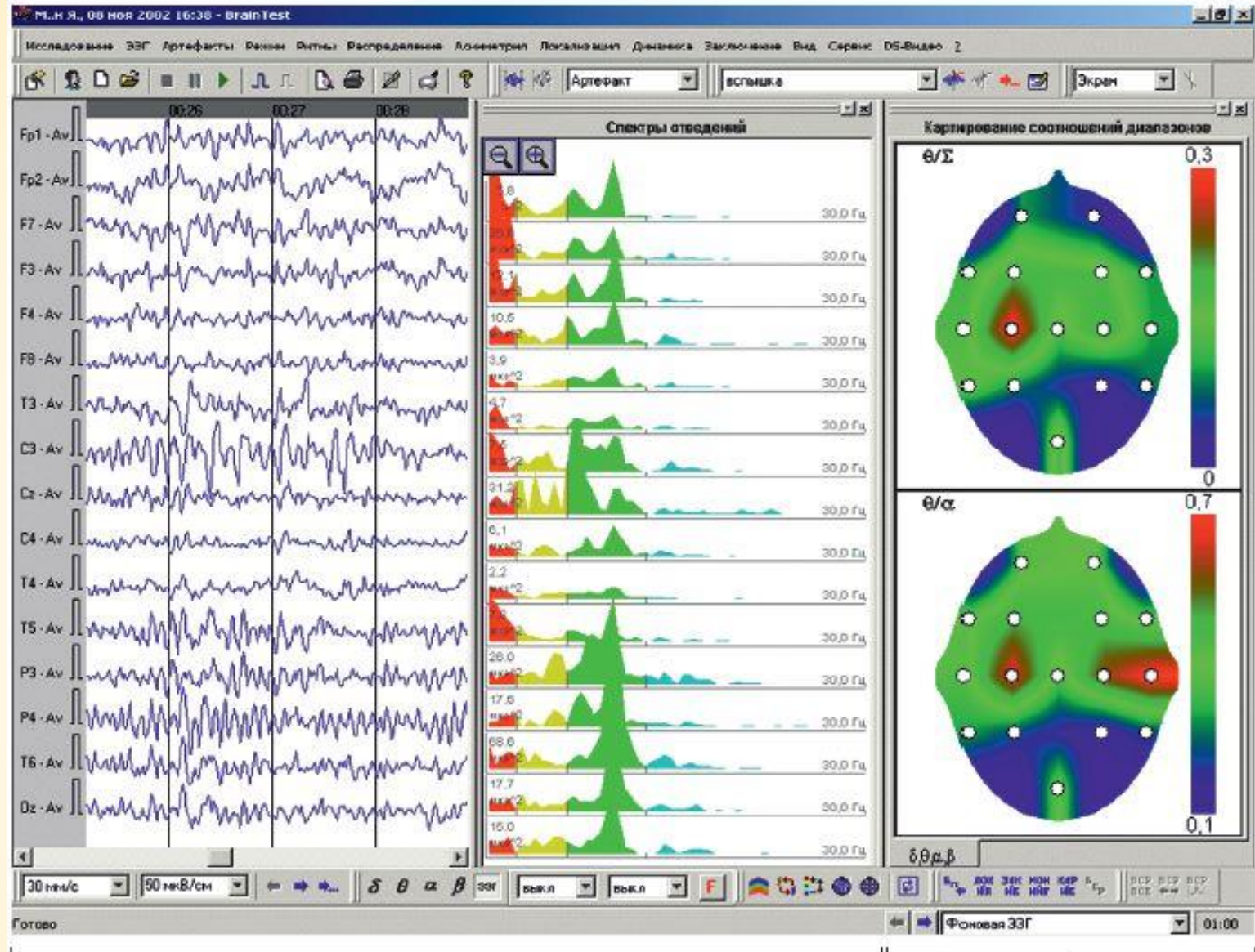
B

Fig. 9.7 Ictal pattern. A) Focal seizure. 20 s page. Five seconds after clinical onset, abrupt appearance of sharply contoured, rhythmic theta activity over the right temporal region spreading 8 s later into the left temporal area. B) Generalized seizure. At second 4, sudden appearance of diffuse polyspikes and low voltage fast activity, progressively obscured by irregular 2–3 Hz EMG correlated with myoclonic jerks followed by dense EMG artefact indicating tonic muscle activity.

Расширению возможностей ЭЭГ в определении функционального состояния мозга и некоторых его патологических состояний, прежде всего эпилептической активности, **способствуют специальные провокационные пробы:**

- ▶ проба с гипервентиляцией — глубокие дыхательные движения с частотой 20 в минуту, ведущие к алкалозу и сужению сосудов мозга;
- ▶ **проба со световым раздражителем — фотостимуляция** с помощью мощного источника света (стробоскопа);
- ▶ проба со звуковым раздражителем.
- ▶ Так, реакции пациента на фотостимуляцию говорят о том, что обследуемый по крайней мере воспринимает свет. Если фотостимуляция провоцирует появление на ЭЭГ патологических волн, стоит думать о наличии повышенной возбудимости корковых структур. Более продолжительная фотостимуляция может спровоцировать появление на **ЭЭГ истинных судорожных разрядов**, а при особенно высокой готовности к судорожным состояниям иногда развиваются отчетливые миоклонические подергивания мышц лица, шеи, плечевого пояса, рук, которые могут переходить в генерализованные истинные мышечные судороги (фотопароксизмальная реакция).

При топоселективном картировании электрической активности мозга в процессе анализа многоканальной ЭЭГ имеется возможность трансформировать результаты обследования в числовую форму в виде спектра мощности электрогенеза коры полушарий большого мозга. Затем полученные данные **представляются в виде карты распределения мощности различных видов электрической активности мозга**. На карте особенности электрической активности в различных участках коры мозга воспроизводятся в условном цвете, а при черно-белом изображении — в виде штриховки; при этом каждой величине мощности (когерентности) соответствует свой цвет или плотность штриховки.



а

б

ЭЭГ и ее топоселективная картограмма в норме:

а — монополярные ЭЭГ-отведения (по международной системе «10–20»); Oz — окципитальные; P — парietальные; C — центральные; T — темпоральные; F — фронтальные; Gr — нижние лобные; нечетные цифровые индексы соответствуют электродам над левым полушарием мозга, четные — над правым; б — распространение активности 10 Гц на картограмме.

Лечение ЭПИЛЕПСИИ (G40)

Общая тактика лечения больных эпилепсией:

- Исключение факторов, **способствующих возникновению приступов** (недосыпание, физическое и умственное перенапряжение, гипертермия).
 - Правильная **диагностика** типа эпилептических приступов и формы эпилепсии.
 - Назначение **адекватной лекарственной терапии**.
 - Внимание к образованию, трудоустройству, отдыху больных, социальным проблемам больного эпилепсией.
 - Выявление тех причин приступов, которые **поддаются лечению** (эпилептогенные зоны в мозге, например, в области гиппокампа).
- 2001 - леветирацетам (кепра)
 - 1996 - топирамат (топамакс)
 - 1994 - габитрил (тиагабин)
 - 1993 - фелбамат (талокса)
 - 1990 - ламотриджин (ламиктал, ламолеп)
 - 1988 - вигабатрин (сабрил)
 - 1975 - клоназепам
 - 1972 - клобазам (фризиум)
 - 1962 - карбамазепин (финлепсин, тегретол)
 - В 1912 году Хауптманн предложил использовать **фенобарбитал**, им лечили следующие 25 лет. Однако он вызывал умственную заторможенность, которая являлась следствием лечения, а не болезни.
 - **Бромиды** - были выраженные побочные эффекты: седация, депрессия, кожные высыпания, гастроинтестинальные расстройства. На протяжении более 60 лет бромидами лечили эпилепсию. Считалось, что седация не дает развиваться припадку, т.е. это основной противосудорожный эффект.

НЕОБХОДИМОСТЬ

- ▶ Современная фармакотерапия эпилепсии позволяет **в 70–80% случаев** добиться полного отсутствия припадков или существенного уменьшения частоты приступов.
- ▶ Продолжительность лечения определяется **формой эпилепсии, возрастом больных и их индивидуальными особенностями.**
- ▶ **Рецидивы** после отмены фармакотерапии встречаются в **20–25%** случаев у детей и в 30–40% случаев у взрослых. Наиболее вероятно практическое выздоровление при идиопатических формах эпилепсии. Сравнительно низкий риск рецидива отмечается при генерализованных идиопатических эпилепсиях с абсансами детского и юношеского возраста.
- ▶ При формах эпилепсии с низким риском возникновения рецидива вопрос об отмене лечения можно ставить **после 2 лет ремиссии.** При формах эпилепсии с известным высоким риском рецидива обсуждение отмены лечения возможно только через 5 лет ремиссии.

Основные принципы лекарственной терапии эпилепсии следующие:

- ▶ 1. Назначение адекватной для данных типов приступов и синдромов эпилепсии терапии **одним из препаратов** (монотерапия!); лечение **начинают с небольшой дозы и постепенно увеличивают её до прекращения приступов или появления признаков передозировки**. При недостаточном эффекте уточняют диагноз, проверяют регулярность приёма препарата, а также выявляют, достигнута ли максимально переносимая доза. При применении большинства основных ПЭП необходимо **мониторирование их концентрации в крови**.
- ▶ 2. У больного с впервые диагностированной эпилепсией лечение может быть начато как с **традиционных** (как правило, вальпроевая кислота или карбамазепин), так и с **новых ПЭП**, зарегистрированных для применения в режиме монотерапии (леветирацетам, тапирамат, ламотриджин, окскарбазепин). В целом при выборе между новыми и традиционными препаратами нужно принимать во внимание индивидуальные особенности больного (пол, возраст, сопутствующие заболевания, социальные факторы), учитывая также, что **новые ПЭП, как правило, лучше переносятся, в то время как традиционные дешевле**.

Основные принципы лекарственной терапии эпилепсии следующие (2):

- ▶ 3. Частота приёма препаратов **зависит от периода их полувыведения.** Следует стремиться к **минимально возможной при лечении конкретным препаратом частоте приёма (не более 2 раз в день).** Целесообразно применение **продолгованных форм (более стабильная концентрация в плазме).** У пожилых пациентов метаболизм ряда противоэпилептических препаратов снижен. Аналогичные дозы лекарств создают более высокую концентрацию в крови у пожилых (по сравнению с пациентами молодого возраста), что обуславливает необходимость начала лечения с малых доз и их тщательного титрования.
- ▶ 4. Только при неэффективности правильно подобранной монотерапии возможна **политерапия.** Как правило, политерапия целесообразна после **не менее чем 2 последовательных попыток применения препаратов в режиме монотерапии.**
- ▶ 5. Необходимо принимать во внимание возможное неблагоприятное взаимодействие препаратов (как нескольких противоэпилептических при политерапии, так и противоэпилептических и других, параллельно принимаемых больным)

Основные принципы лекарственной терапии эпилепсии следующие (3):

- ▶ 6. **Отмену препарата необходимо проводить постепенно**, с обязательным учётом формы эпилепсии и её прогноза, возможности возобновления приступов, индивидуальных особенностей пациента (следует принимать во внимание как медицинские, так и социальные факторы). Отмену противоэпилептической терапии проводят, как правило, не менее чем **через 2-3 года (рекомендуют также срок до 5 лет) после полного прекращения приступов.**
- ▶ 7. Приём ПЭП при беременности и кормлении грудью. Эпилепсия, за исключением редких случаев, не является противопоказанием для беременности и родов. Беременные должны находиться под совместным наблюдением **лечащего эпилептолога и акушера-гинеколога.** С одной стороны, прекращение приёма препаратов может вызвать нарастание тяжести и частоты приступов, что крайне неблагоприятно для плода и беременной; с другой стороны, женщины должны быть информированы о возможности тератогенного действия противоэпилептических препаратов. Желательна подготовка к беременности, оптимизация противоэпилептической терапии до её наступления. Одним из противоэпилептических препаратов, наиболее показанных в лечении женщин детородного возраста и обладающих наименьшим тератогенным действием, является **ламотриджин.**

Основные принципы лекарственной терапии эпилепсии следующие (4):

- ▶ При беременности [с первых её дней (лучше до наступления) на протяжении 1 триместра] на фоне приёма ПЭП рекомендуют **приём фолиевой кислоты** (5 мг в день), а также дополнительное обследование (определение α -фетопротеина и ультразвуковое исследование плода). Грудное вскармливание возможно при приёме большинства противоэпилептических препаратов в терапевтических дозах. Необходимо наблюдение у педиатра и эпилептолога.
- ▶ 8. Следует с осторожностью относиться к назначению воспроизведённых препаратов (**дженерики**) у больных эпилепсией и избегать перевода с оригинальных препаратов на дженерики, с одних дженериков на другие, так как даже при небольших фармакокинетических различиях возможно возобновление приступов.
- ▶ 9. Необходим **учёт интересов больного** (баланс эффективности, побочных эффектов и стоимости лекарств).
- ▶ 10. **Фармакорезистентность** - продолжение приступов, несмотря на адекватное противоэпилептическое лечение, включая комбинированную терапию минимум 2 ПЭП, содержание которых в плазме соответствует или превышает необходимый терапевтический уровень, - требует дополнительного обследования больного и решения вопроса о хирургическом лечении эпилепсии.

ПЭП

Противоэпилептические препараты:

- **Барбитураты – фенобарбитал (ФБ)**
- Производные гидантоина – фенитоин
- **Иминостильбены – карбамазепин (КБЗ)**
- **Производные бензодиазепина – клоназепам (КНЗ)**
- Сукцинамиды – этосуксимид
- **Вальпроаты (ВК)**

Новые противоэпилептические препараты:

- Вигабатрин
- **Ламотриджин (ЛМТ)**
- **Топирамат (ТПМ)**
- Тиагабин
- **Габапентин (ГБП)**
- **Леветирацетам (ЛВТ)**

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Современные экспериментальные исследования позволили выявить три механизма действия ПЭП:

- ▶ блокада систем возбуждающих аминокислот в результате снижения проницаемости ионных каналов с **ингибированием реакции высвобождения глутамата**;
- ▶ **стимуляция тормозного сигнала** вследствие повышения реакции **высвобождения ГАМК** и активности тормозного комплекса ГАМК_A-рецептор/канал Cl⁻;
- ▶ **воздействие на ионные каналы** (селективные активаторы калиевых каналов и блокаторы **кальциевых каналов Т-типа**), сопровождающееся **стабилизацией мембран нейронов**.
- ▶ действие препаратов, связанное с **ингибированием быстрых (потенциалзависимых) натриевых каналов**, не вызывает каких-либо нарушений в нормальном нейроне, но подавляет способность ненормально разряжающихся нейронов к патологической залповой импульсации.

| Механизм действия | Ламотриджин | Фенобарбитал | Этосуксимида | Топирамат | Фенитоин | Окскарбазепин | Карбамазепин | Леветирацетам | Вальпроевая кислота | Тиагабин |
|---|-------------|--------------|--------------|-----------|----------|---------------|--------------|---------------|---------------------|----------|
| Воздействие на Na ⁺ -каналы | + | + | | + | + | + | + | | + | |
| Усиление ГАМКергического торможения | | + | | + | + | | + | + | + | + |
| Воздействие на Ca ⁺⁺ -каналы | | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| Снижение глутаматзависимого возбуждения | + | + | | + | + | + | + | | | |
| Блок синаптических пузырьков SV2A | | | | | | | | + | | |

Влияние на микросомальные ферменты печени:

- **Индукторы** – барбитураты, фенитоин, карбамазепин
- **Низкий спектр индукции** – ламотриджин, топирамат, окскарбазепин
- **Не индукторы** – этосуксимид, габапентин, леветирацитам, прегабалин, вальпроаты (ингибиторы ферментов печени)

Рациональные сочетания:

- **Вальпроат + Карбамазепин**
- **Вальпроат + Ламотриджин**
- **Вальпроат + Топирамат**
- **Фенобарбитал + фенитоин**

Не рекомендуются сочетания:

- **Фенобарбитал + примидон**
- **Фенобарбитал + бензобарбитал**
- **Вальпроат + фенобарбитал**
- **Карбамазепин + фенитоин**
- **Карбамазепин + ламотриджин**
- **Фенитоин + ламотриджин**

Table 16-6

CHOICES OF ANTIEPILEPTIC DRUGS BY TYPE OF ADULT SEIZURE DISORDER

| SEIZURE TYPE | INITIAL CHOICE | SECOND LINE |
|---|--------------------------|---|
| Generalized tonic-clonic | Valproate, phenytoin | Lamotrigine, levetiracetam, carbamazepine, oxcarbazepine |
| Myoclonic | Valproate | Topiramate, levetiracetam, zonisamide |
| Focal (with or without secondary generalized) | Carbamazepine, phenytoin | Valproate, lamotrigine, oxcarbazepine, levetiracetam, lacosamide, |
| Absence | Valproate | Ethosuximide |
| Status epilepticus | Diazepines | Phenytoin, fosphenytoin, propofol, levetiracetam |

Table 16-7

CHOICES OF ANTIEPILEPTIC DRUGS IN CHILDHOOD SEIZURE DISORDERS

| SEIZURE TYPE | INITIAL CHOICE | SECOND | THIRD |
|--------------------------|--------------------------|---|-------------------------------------|
| Generalized tonic-clonic | Valproate, carbamazepine | Lamotrigine, oxcarbazepine | Phenytoin |
| Myoclonic | Valproate, levetiracetam | Lamotrigine | Phenobarbital, clobazam |
| Absence | Valproate | Topiramate, levetiracetam, ethosuximide | Lamotrigine |
| Focal | Carbamazepine, phenytoin | Valproate, levetiracetam, oxcarbazepine | Lamotrigine, vigabatrin, topiramate |
| Infantile spasms | ACTH, vigabatrin, | Valproate | Lamotrigine |
| Lennox-Gastaut | Valproate | Topiramate, lamotrigine | Levetiracetam |

| GENERIC NAME | TRADE NAME | USUAL DOSAGE | | PRINCIPAL THERAPEUTIC INDICATIONS | SERUM HALF-LIFE, H | EFFECTIVE BLOOD LEVEL, ^a μG/ML |
|--|------------|---------------------|------------------------|--|--------------------|---|
| | | CHILDREN, MG/KG | ADULTS, MG/D | | | |
| Major antiepileptic used as monotherapy | | | | | | |
| Valproic acid | Depakote | 30–60 | 1,000–3,000 | Generalized tonic-clonic, partial, absence, myoclonic | 6–15 | 50–100 |
| Phenytoin | Dilantin | 4–7 | 300–400 | Generalized tonic-clonic, partial, absence, myoclonic | 12–36 | 10–20 |
| Carbamazepine | Tegretol | 20–30 | 600–1,200 ^b | Generalized tonic-clonic, partial | 14–25 | 4–12 |
| Oxcarbazepine | Trileptal | 10–40 | 900–2,400 | Partial | 1–5 | — |
| Phenobarbital | Luminal | 3–5 (8 for infants) | 90–200 | Generalized tonic-clonic, partial | 40–120 | 15–40 |
| Lamotrigine | Lamictal | 0.5 | 300–500 | Generalized, partial | 15–60 | 2–7 |
| Levetiracetam | Keppra | 20–60 | 500–3,000 ^b | Partial, myoclonic | 6–8 | — |
| Adjuvant and special-use anticonvulsants | | | | | | |
| Topiramate | Topamax | — | 400 | Generalized tonic-clonic, atypical absence, myoclonic, partial | 20–30 | — |
| Lacosamide | Vimpat | — | — | — | — | — |
| Zonisamide | Zonegren | — | — | — | — | — |
| Primidone | Mysoline | 10–25 | 750–1,500 ^b | Generalized tonic-clonic, partial | 6–18 | 5–12 |
| Ethosuximide | Zarontin | 20–40 | 750–1,500 | Absence | 20–60 | 50–100 |
| Methsuximide | Celontin | 10–20 | 500–1,000 | Absence | 28–50 | 40–100 |
| ACTH | — | 40–60 Units daily | — | Infantile spasms | — | — |
| Clonazepam | Klonopin | 0.01–0.2 | 2–10 | Absence, myoclonus | 18–50 | 0.01–0.07 |
| Anticonvulsants for status epilepticus (initial loading or continuous infusion doses shown)^c—phenytoin and phenobarbital used in doses higher than shown above | | | | | | |
| Diazepam | Valium | 0.15–2 | 2–20 | Status epilepticus | — | — |
| Lorazepam | Ativan | 0.03–0.22 | 2–20 | Status epilepticus | — | — |
| Midazolam | Versed | — | 0.1–0.4 mg/kg/h | Status epilepticus | — | — |
| Propofol | Diprivan | 2.5–3.5 | 2–8 mg/kg/h | Status epilepticus | — | — |
| Fosphenytoin | Cerebyx | 30–50 mg | 1,000–1,500 | Status epilepticus | — | 10–20 |

ЛЕЧЕНИЕ ПО ПРОТОКОЛУ РБ

1. Объем оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях:

- **Обязательная диагностика:** ОАК, ОАМ, БАК (глюкоза, общий белок, общий билирубин, мочевины, натрий, калий, хлор, АСТ, АЛТ, серологическое исследование на сифилис), ЭЭГ, ЭКГ, ЭхоЭС, консультация врача-офтальмолога (глазное дно, острота зрения, поля зрения).
- **Дополнительная (по медицинским показаниям):** МРТ/КТ ГМ с ангиопрограммой, консультация врача-психиатра-нарколога, консультация врача-терапевта (ВОП), консультация других врачей-специалистов.

2. Объем оказания медицинской помощи в стационарных условиях:

- **РАЙОННЫЕ Обязательная диагностика:** ОАК, ОАМ, БАК (глюкоза, общий белок, общий билирубин, мочевины, натрий, калий, хлор, АСТ, АЛТ, серологическое исследование на сифилис), ЭЭГ, ЭКГ, ЭхоЭС, консультация врача-офтальмолога (глазное дно, острота зрения, поля зрения).
- **Дополнительная (по медицинским показаниям):** Исследование СМЖ на белок, цитоз, клеточный состав, глюкоза, хлориды, РОГК, ЭхоКГ, МРТ/КТ ГМ с ангиопрограммой, консультация врача-психиатра-нарколога.
- **ОБЛАСТНЫЕ, РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Обязательная диагностика:** аналогично районным + МРТ/КТ ГМ с ангиопрограммой.
- **Дополнительная (по медицинским показаниям):** аналогично районным + суточное ЭЭГ мониторинг, видео ЭЭГ мониторинг, мониторинг концентрации антиконвульсантов в крови, консультация: психолога, врача-нейрохирурга, врача-психиатра-нарколога.
- Таблица та же. Далее то же. Нейропротекторная терапия: этилметилгидроксипиридина сукцинат, метилэтилпиридинола гидрохлорид, глицин.

- **Критерий эффективности лечения – уменьшение приступов на 50% и более.**
- При неэффективности максимальной терапевтической дозы АС в режиме монотерапии вместо него необходимо **назначить другое средство – препарат первой или второй линии, имеющий иной механизм действия.** Назначение нового ПЭП следует начинать постепенно, достигая уровень клинически эффективной дозы (через 2-4 недели). Затем проводят постепенную отмену предыдущего ПЭП.
- При неэффективности монотерапии вторым ПЭП при сохранении приступов назначают **комбинацию 2ух ПЭП.**
- При плохой переносимости первого назначенного АС в режиме монотерапии **вторая монотерапия обязательна.**
- При хорошей переносимости и неэффективности первого адекватно назначенного в режиме монотерапии ПЭП возможен **переход на комбинированную терапию 2умя средствами.**
- Длительное лечение 2умя ПЭП осуществляют исключительно при **невозможности адекватной монотерапии.**
- **Лечение тремя ПЭП** целесообразно только при неэффективности **терапии двумя адекватными средствами.**

| Тип приступов | ПЭП 1-ой линии | ПЭП 2-ой линии | Дополнительные ПЭП (добавление к другим ПЭП, назначенным в монотерапии или сочетание препаратов при неэффективности монотерапии) |
|-------------------------------------|----------------|-----------------------------------|---|
| Генерализованные тонико-клонические | ВК, ЛМТ | КБЗ, ЛВТ | ТПМ |
| Абсансы атипичные | ВК | КНЗ, ФБ, ЛМТ, ЛВТ, ТПМ | |
| Абсансы типичные | ВК | ЛМТ | ВК+ЛМТ |
| Миоклонические | ВК | ТПМ, ЛВТ, ацетазоламид (диуретик) | ВК+ТПМ |
| Фокальные | КБЗ, ЛМТ | ВК, ЛВТ | ВК, КБЗ, ГБП, ЛМТ |
| Неклассифицируемые | ВК | ЛМТ | |

- ▶ При отсутствии ЭП в течение 2-5 лет проводят постепенную отмену ПЭП: **на 1/8-1/4 от суточной дозы в течение 1-2 месяцев, под контролем ЭЭГ.**
- ▶ При **фармакорезистентной форме** эпилепсии пациента направляют на врачебную консультацию в РНПЦ неврологии и нейрохирургии.
- ▶ При **рефрактерной форме эпилепсии с частыми приступами**, ведущими к выраженной стойкой утрате трудоспособности: врачебный консилиум в РНПЦ неврологии и нейрохирургии для решения вопроса **о хирургическом лечении.**

| | |
|---|-----------------------------------|
| Сложные парциальные приступы | КБЗ + ВК |
| Парциальные приступы (сложные, простые, вторичногенерализованные) | КБЗ + ГБП |
| Генерализованные приступы | ВК + ЛМТ |
| Абсансы | ВК + КНЗ ВК + ТПМ ТПМ + ЛМТ |
| Рефрактерная форма | ТПМ + ЛМТ |

Фармакорезистентные эпилепсии

- ▶ Доля больных с ФР формами эпилепсий, приводимая различными авторами, **составляет от 20 до 30%**. Возможно, такой разброс объясняется увеличением количества новых ПЭП, разработанных в последние годы: топирамат, леветирацетам, ламотриджин и др. Теоретически «неуправляемость» или резистентность приступов определяют как **персистирование приступов, несмотря на лечение максимально толерантными дозами всех имеющихся в распоряжении противоэпилептических препаратов в монотерапии и во всех возможных комбинациях**. Данное определение весьма сложно использовать на практике. Существует довольно большое количество ПЭП и ещё большее число их возможных комбинаций.
- ▶ Даже при возможно кратких сроках применения каждого из препаратов и каждой комбинации лекарств необходим десяток лет, чтобы удовлетворить вышеописанное определение.
- ▶ В настоящее время наиболее часто используют следующее определение: **ФР - невозможность достичь полного или почти полного контроля над приступами с помощью адекватно подобранных ПЭП**. ФР считают установленной в случае отсутствия достаточного эффекта при применении препаратов первого ряда (карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенитоина/«новых» противоэпилептических средств) в монотерапии и в комбинации в максимально переносимых дозах и с приемлемыми для пациента побочными эффектами.
- ▶ Многие аспекты проблемы ФР эпилепсии до настоящего времени не уточнены, в частности, остаётся неясным, предопределено ли развитие резистентности уже во время первого приступа или она развивается через какое-то время.

Констатация ФР важна для применения нефармакологических методов лечения, клиницистам – более жесткая стратегия консервативного лечения.

Отсутствие ремиссии при применении 2 базовых АЭП не означает, что ремиссия не может быть достигнута в дальнейшем, однако последующая терапия должна быть более «агрессивной», включая раннее использование «рациональной политерапии».

У пациентов с очевидной лекарственной резистентностью можно добиться значительного улучшения! Ответ на добавление ранее неиспользованных АЭП отмечен у 25% пациентов: у 8% - ремиссия, у 17% - снижение частоты приступов более 50%.

Причины низких концентраций АЭП:

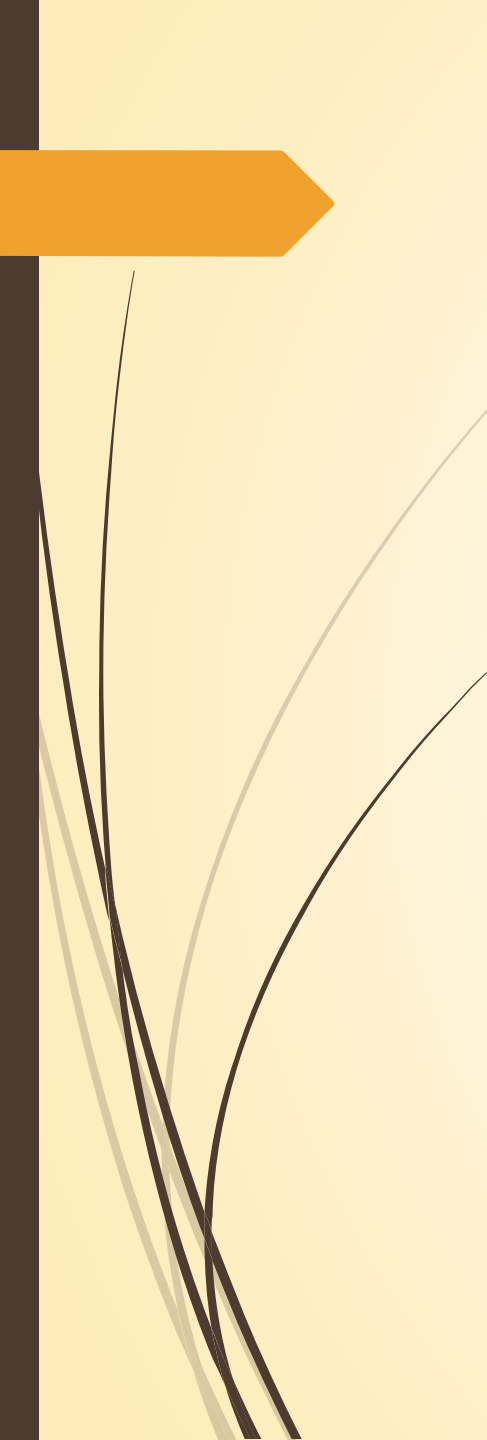
- ▶ неадекватная скорость наращивания дозы АЭП
- ▶ нарушение комплаентности
- ▶ нарушение всасывания АЭП
- ▶ лекарственные взаимодействия
- ▶ замена оригинального препарата на генерический. Старт терапии с генерика.
- ▶ Беременность

ФР эпилепсии:

- ▶ **«абсолютная», «истинная»** - любые комбинации препаратов, включая новейшие, в дозировках, обеспечивающих максимальную терапевтическую концентрацию в плазме неэффективны. Непереносимость АЭП.
- ▶ **«относительная» = «псевдорезистентность»** - связана с неудачным набором препаратов, их дозировок (более 50%) и комбинаций, нарушением режима приема, несоблюдением необходимой продолжительности лечения.
- ▶ **Ошибочно установленный диагноз эпилепсии – от 10 до 40 % пациентов с диагнозом ФР.**

Фенобарбитал — производное барбитуровой кислоты.

- **Механизм действия:** Взаимодействует с барбитуратным участком ГАМК_A-бензодиазепин-барбитуратного рецепторного комплекса и повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору (ГАМК), в результате повышается длительность периода раскрытия нейрональных каналов для входящих токов ионов хлора и увеличивается поступление ионов хлора в клетку. Увеличение содержания ионов хлора внутри нейрона влечет за собой гиперполяризацию клеточной мембраны и понижает ее возбудимость. В результате усиливается тормозное влияние ГАМК и угнетение межнейронной передачи в различных отделах ЦНС.
- Показано, что при терапевтических концентрациях **фенобарбитал усиливает ГАМКергическую передачу, тормозит глутаматергическую нейротрансмиссию**, особенно опосредованную глутаматными альфа-амино-5-метилизоксазол-4-пропионат (AMPA)-рецепторами. В высоких концентрациях **влияет на ток ионов натрия и блокирует ток ионов кальция** через клеточные мембраны (каналы L- и N-типов).
- **Оказывает противозепилептическое, седативное, снотворное и миорелаксирующее действие.**
- **ФК:** При пероральном приёме медленно всасывается 75-85% препарата. Хорошо проходит через плаценту. **Метаболизируется в печени.** Выводится почками.
- **Применение:** Эффективен при всех типах приступов, за исключением абсансов (Абсансы атонические! - да)

- 
- **Доза:** Перорально начиная с 90 мг в вечернее время или 2 раза в день. Суточная доза у взрослых - 90-250 мг. Дозы медленно повышают и медленно снижают.
 - **Побочные эффекты:** Мозжечковые симптомы (нистагм), сонливость у взрослых, избыточная двигательная активность у детей, умственная тупость. Противопоказан в I триместре беременности (**возможно тератогенное действие**). На время лечения следует прекратить грудное вскармливание (проникает в грудное молоко и может вызвать угнетение ЦНС у грудных детей). При длительном применении — поражение печени (желтушность склер или кожи), дефицит фолатов, гипокальциемия, остеомалация, нарушение либидо, импотенция. Вызывает привыкание (выявляется примерно через 2 нед лечения), лекарственную зависимость (психическую и физическую), синдром отмены и «отдачи».
 - Усиливает метаболизм ЛС, биотрансформирующихся в печени (за счет активации микросомальных ферментов окисления) и **снижает эффект: непрямых антикоагулянтов, в т.ч. варфарина, кортикостероидов, хлорамфеникола, метронидазола, доксициклина, ТЦА, эстрогенов, салицилатов, парацетамола и др.**

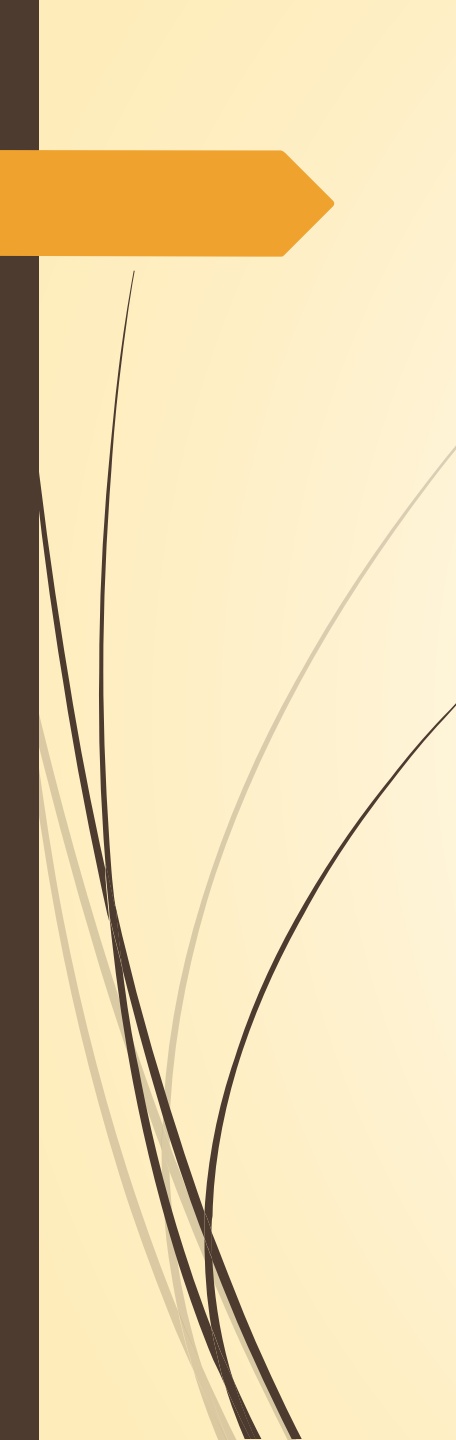
Карбамазепин (финлепсин/финлепсин ретард 200 мг, 400 мг, зептол 200 мг, 400 мг) — производное иминостильбена.

- ▶ **Механизм действия:** Блокирует натриевые каналы мембран гиперактивных нервных клеток, снижает влияние возбуждающих нейромедиаторных аминокислот (глутамата, аспартата), усиливает тормозные (ГАМКергические) процессы и взаимодействие с центральными аденозиновыми рецепторами. Антиманиакальные свойства обусловлены угнетением метаболизма дофамина и норадреналина.
- ▶ Оказывает действие - анальгезирующее, антипсихотическое, противозепилептическое, противосудорожное, нормотимическое, тимолептическое.
- ▶ **ФК:** При пероральном приёме медленно всасывается приблизительно 75-85% препарата. После однократного приёма 200 мг карбамазепина Стах в плазме достигается через 12 ч, после приёма ретардированной формы - через 24 ч. **При приёме таблеток ретард 2 раза в сутки суточные колебания концентрации активного вещества весьма небольшие.** Метаболизируется в печени с образованием более 32 метаболитов, некоторые из которых обладают противозепилептической активностью. Основной фермент, обеспечивающий биотрансформацию, - цитохром P450. T1/2 составляет в среднем 16-24 ч. Большая часть выводится с мочой.
- ▶ **Применение:** Эффективен при парциальных приступах, генерализованных тонико-клонических приступах (но не другие генерализованные приступы). Неэффективен при лечении абсансов, может даже обострять их.

- **Доза:** Перорально начиная с **200 мг/сут** с постепенным **увеличением на 200 мг/нед** до достижения поддерживающей дозы **800 - 1200 мг. Максимальная доза - 1600 мг / сут. Частота приёма - 3 раза в сутки.** Целесообразно применение ретардных форм 1-2 раза в сут. **Не рекомендован как препарат 1-ой линии у пациентов старше 60 лет.** Сроки установления постоянного уровня препарата в крови — 7–8 дней в условиях регулярного приема.
- **Побочные эффекты:** Первые симптомы острой интоксикации — **тошнота, рвота, анорексия, головокружение, нечеткость зрения, диплопия, нистагм, атаксия, мидриаз.**
- Головокружение, возбуждение, галлюцинации, депрессия, агрессивное поведение, активация психоза, головная боль, диплопия, нарушения аккомодации, помутнение хрусталика, нистагм, конъюнктивит, шум в ушах, изменение вкусовых ощущений, нарушения речи (дизартрия, невнятная речь), аномальные произвольные движения, периферический неврит, парестезии, мышечная слабость и симптомы пареза, **AV-блокада**, застойная сердечная недостаточность, гипер- или гипотензия, тромбоз эмболии, дисфункция почек, интерстициальный нефрит, тошнота, рвота, повышение уровня печеночных ферментов, желтуха, гепатит, **остеомалация, нарушение сексуальных функций, умеренная лейкопения, тромбоцитопения**, нарушения кроветворения, **гипонатриемия**, мультиорганные реакции гиперчувствительности замедленного типа, эксфолиативный дерматит, волчаночноподобный синдром (кожная сыпь, крапивница, гипертермия, боли в горле, суставах, слабость), синдром Стивенса-Джонсона, Лайелла, анафилактические реакции.
- **Противопоказания:** гиперчувствительность (в т.ч. к трициклическим антидепрессантам), **AV-блокада, гепатопатии, гематопатии, нарушения моторики ЖКТ, атерогенная дислипидемия.**
- Увеличивает гепатотоксичность изониазида. Снижает эффекты антикоагулянтов, **противосудорожных средств** (производные гидантоина или сукцинимиды), **барбитуратов, клоназепама, примидона, вальпроевой кислоты.** Понижает активность кортикостероидов, эстрогенов и эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов, хинидина, сердечных гликозидов (индукция метаболизма).

Вальпроат натрия (депакин хроно 300 мг, 500 мг, депакин сироп 5,7% 150 мл, депакин хроносфера гранулы 100 мг, 250 мг, 500 мг, энкорат хроно 200 мг, 300 мг, 500 мг, энкорат 200 мг, 300 мг)

- ▶ **Механизм действия:** Действие препарата объясняют **блокадой Na^+ - и Ca^{2+} -каналов и увеличением концентрации ГАМК**. Полагают, что вальпроевая кислота ингибирует ГАМК-трансаминазу (фермент, расщепляющий ГАМК) и повышает активность декарбоксилазы глутаминовой кислоты (фермент, участвующий в синтезе ГАМК).
- ▶ **Фармакологическое действие** - противосудорожное, миорелаксирующее, седативное.
- ▶ **Фармакокинетика:** При пероральном приёме хорошо всасываются, несколько замедляется при приёме после еды. Связывание с белками плазмы крови - приблизительно 90%. Метаболизм происходит преимущественно в печени. Выводятся с мочой в виде глюкуронида. Ингибирует микросомальные ферменты (цитохромы) печени, поэтому её применение вызывает увеличение концентрации в крови других противосудорожных препаратов (фенобарбитала, ламотриджина, активного метаболита карбамазепина). При регулярном приёме равновесная концентрация достигается на 3-4-й день лечения. $T_{1/2}$ составляет 15-17 ч.
- ▶ **Применение:** Широкий спектр. Препарат выбора при лечении генерализованных эпилепсий, абсансов.
- ▶ **Доза:** При монотерапии начальная доза обычно составляет 5–10 мг/кг, которую затем постепенно повышают каждые 4–7 дней из расчета 5 мг вальпроевой кислоты/кг до дозы, необходимой для достижения контроля над приступами эпилепсии. Средние суточные дозы для взрослых и пациентов пожилого возраста (масса тела от 60 кг и выше) — в среднем **20 мг вальпроевой кислоты/кг (1200–2100 мг)**. Суточная доза может быть разделена на **1–2 приема, предпочтительно во время еды**.

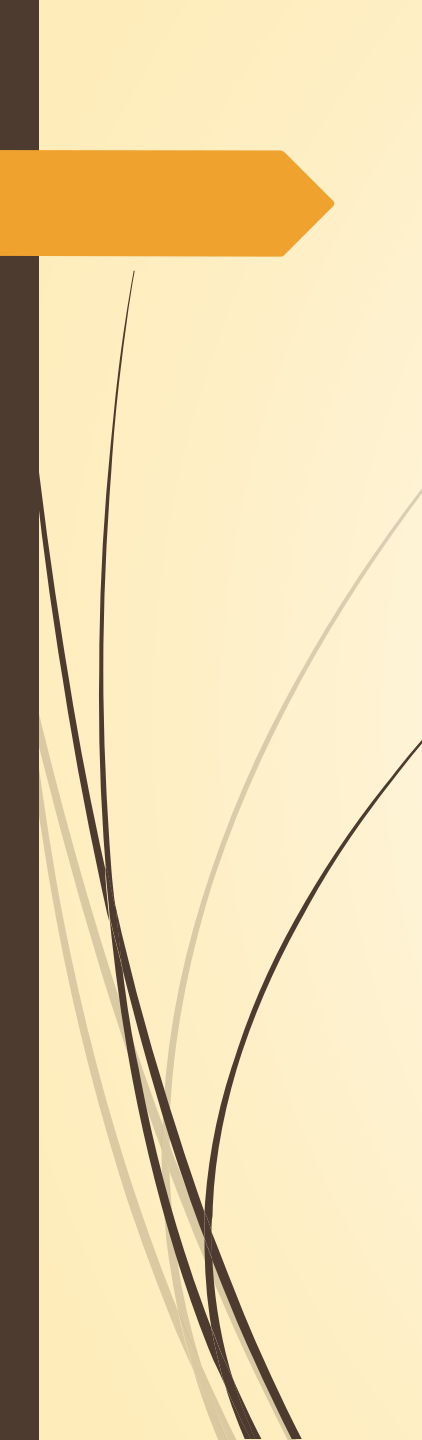
- 
- ▶ **Побочные эффекты:** Симптомы острой интоксикации: диспептические явления, сонливость или апатия, нистагм, атаксия, тремор, галлюцинации.
 - ▶ Имеющиеся клинические данные продемонстрировали бóльшую частоту **возникновения малых и тяжелых пороков развития**, в частности врожденных дефектов нервной трубки, черепно-лицевых деформаций, пороков развития конечностей и ССС, гипоспадий, а также множественных пороков развития, затрагивающих разные системы органов, у детей, родившихся у матерей, принимавших во время беременности вальпроевую кислоту, по сравнению с их частотой при приеме во время беременности ряда других ПЭП.
 - ▶ В связи с возможностью развития **дисменореи, аменореи, поликистозных яичников, увеличения концентрации тестостерона в крови** возможно снижение фертильности у женщин. У мужчин вальпроевая кислота может **уменьшать подвижность сперматозоидов и нарушать фертильность**. Установлено, что эти нарушения фертильности являются обратимыми после прекращения лечения.
 - ▶ Тошнота, рвота, диарея, боль в желудке, изменения десен (главным образом гиперплазия десен), стоматит, **анорексия или повышение аппетита, нарушения функций печени, сонливость, тремор, нистагм, экстрапирамидные расстройства, ступор, головная боль, головокружение**, парестезии, периферические отеки, кровотечения, гипонатриемия, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, обратимая и необратимая глухота, непроизвольное мочеиспускание, реакции гиперчувствительности, например крапивница, зуд; преходящее (обратимое) и/или дозозависимое патологическое выпадение волос (алопеция), синдром неадекватной секреции АДГ, гиперандрогения, состояние спутанности сознания, галлюцинации, агрессивность, ажитация, нарушение внимания, депрессия (при комбинировании вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами).

Ламотриджин (ламиктал, ламотрикс, ламотрин, ламолеп 25 мг, 50 мг, 100 мг, ламиктал 5 мг таб. жев.)

- **Механизм действия:** Блокирует натриевые каналы пресинаптической мембраны, уменьшает выброс в синаптическую щель глутамата и аспартата.
- **ФК:** При пероральном приёме быстро и полностью всасывается. Связывание с белками - 55%. T_{1/2} составляет около 30 ч. **Фармакологическое действие** - противоэпилептическое.
- **Применение:** Эффективен в лечении различных типов приступов, включая парциальные, генерализованные приступы и абсансы.
- **Доза:** начальная доза **25 мг** 1 раз в сутки в течение 2 нед, в дальнейшем **50 мг** 1 раз в сутки в течение 2 нед, затем дозу увеличивают на 50–100 мг каждые 1–2 нед до достижения оптимального терапевтического эффекта. Поддерживающая доза — 100–200 мг/сут в 1 или 2 приема (некоторым пациентам требуется доза 500 мг/сут).


Пациентам, получающим натрия вальпроат, начальная доза — 25 мг через день в течение 2 нед, затем — 25 мг ежедневно в течение следующих 2 нед, после этого дозу увеличивают максимально на 25–50 мг/сут каждые 1–2 нед до достижения оптимального терапевтического эффекта. Поддерживающая доза — 100–200 мг/сут в 1 или 2 приема.

Пациентам, принимающим ПЭП, индуцирующие печеночные ферменты (**фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон**) в сочетании с другими противоэпилептическими препаратами или без них (за исключением натрия вальпроата), начальная доза — 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 нед, в дальнейшем — 100 мг/сут в 2 приема в течение 2 нед. Затем дозу увеличивают максимально на 100 мг каждые 1–2 нед до достижения оптимального терапевтического эффекта. Поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта — 200–400 мг/сут в 2 приема. Некоторым пациентам может понадобиться доза 700 мг/сут для достижения желаемого эффекта.

- 
- **Побочные эффекты:**
 - Вальпроаты снижают скорость метаболизма и удлиняют его средний $T_{1/2}$ до 70 ч. Противозептические ЛС — индукторы, а также парацетамол — ускоряют глюкуронизацию ламотриджина и его метаболизм; при одновременном применении средний $T_{1/2}$ ламотриджина снижается приблизительно в 2 раза (до 14 ч).
 - Прием комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела, вызывает **приблизительно двукратное повышение клиренса ламотриджина** (после его приема внутрь).
 - **Головная боль, повышенная утомляемость**, головокружение, сонливость или бессонница, раздражительность, агрессивность, тремор, тревожность, спутанность сознания, диплопия, **нечеткость зрительного восприятия**, конъюнктивит, нарушение равновесия. Лейкопения, тромбоцитопения. Тошнота, рвота. **Аллергические реакции:** кожные высыпания, чаще макулопапулезные (обычно в течение первых 8 нед терапии), проходящие после отмены препарата, реакции гиперчувствительности (лихорадка, лимфаденопатия, отек лица, гематологические нарушения, включая анемию, нарушение функций печени, редко — ДВС-синдром и полиорганная недостаточность); редко — злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Топирамат (топамакс капс. 25 мг, 50 мг, топирол таб. 25 мг, 50 мг, 100 мг)

- **Механизм действия:** сочетающий блокаду натриевых и кальциевых каналов, ингибирование каинатных глутаматных рецепторов и активацию ГАМК-рецепторов, а также ингибирование изоферментов карбоангидразы.
- **ФК:** При пероральном приёме всасывается быстро и почти полностью (81%). Незначительно связывается с белками плазмы крови (13-17%). **Фармакокинетика носит линейный характер, поэтому не требуется обязательного контроля содержания препарата в крови.** Метаболизируется в печени, выводится преимущественно с мочой. Хорошо проходит через гематоэнцефалический, плацентарный барьер, проникает в грудное молоко.
- **Фармакологическое действие - противоэпилептическое.**
- **Применение:** Применяют при генерализованных тонико-клонических приступах, абсансах (атипичные), миоклонических приступах.
- **Доза:** Монотерапия должна начинаться с разовой **дозы 25 мг** на ночь в течение 1 недели. Дозу повышают на **25-50 мг/сутки с 1-2 недельным** интервалом до достижения эффективной дозы. **Суточная доза делится на 2 приема.** Рекомендуемая доза составляет **100 мг/сутки. Максимальная суточная доза составляет 500 мг.** У отдельных пациентов с рефрактерными формами эпилепсии эффективная доза составляет 1000 мг/день.

- 
- ▶ **Побочные эффекты:** Повышенная утомляемость, атаксия, нарушение мышления и концентрации внимания, эмоциональная лабильность, спутанность сознания, головокружение, парестезия, гипестезия, сонливость; редко — возбуждение, амнезия, афазия, депрессия, диплопия и другие нарушения зрения, конъюнктивит, нистагм, нарушение речи, извращение вкусовых ощущений. **Анорексия, гингивит, тошнота. Уменьшение массы тела, боль в животе, озноб, лейкопения, диспноэ, отек, носовое кровотечение, нефролитиаз, гематурия, прурит, тиннит, дисменорея, ослабление либидо, импотенция.**
 - ▶ **Фенитоин и карбамазепин понижают содержание топирамата в крови.** Топирамат уменьшает AUC дигоксина (на 12%), уровень фенитоина в плазме и эффективность пероральных контрацептивов.
 - ▶ **Одновременное применение с препаратами, предрасполагающими к нефролитиазу, может увеличивать риск образования камней в почках.**

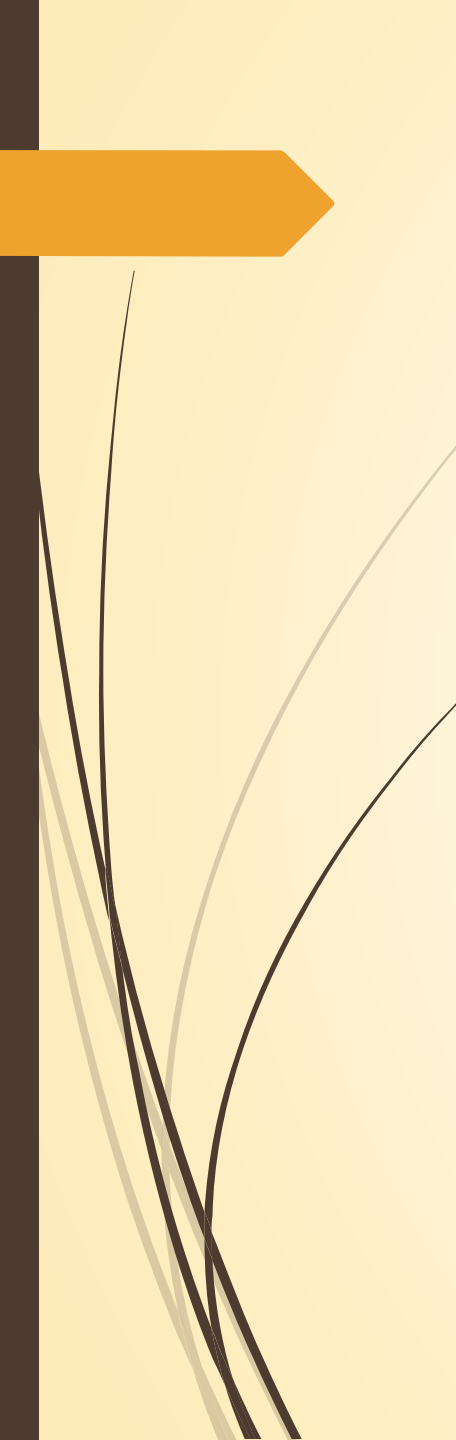
Клоназепам (антелепсин, ривотрил 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг)

- **Механизм действия:** Связывается с ГАМК_A-рецепторным комплексом, потенцируя тормозные эффекты ГАМК на постсинаптической мембране. Он увеличивает частоту открытия хлорных каналов и усиливает ток хлора внутрь нейронов. В результате мембрана нейронов гиперполяризуется и усиливается процесс торможения, подавляется нейрональная активность и снижается судорожная готовность. **Влияет на вольтаж-зависимые натриевые каналы.**
- **ФК:** При пероральном приёме хорошо всасывается. Связывание с белками плазмы крови - 47%. Метаболизируется в печени с формированием 5 метаболитов, выводится почками.
- **Клоназепам оказывает противозепилептическое, анксиолитическое, миорелаксирующее и снотворное действие.**
- **Применение:** Применяют при абсансах.
- **Доза:** Начальная доза для взрослых должна не превышать **1.5 мг/сут в 3 приема**. Дозу можно увеличивать на 0.5 мг 1 раз в 3 дня либо до прекращения приступов, либо до возникновения нежелательных явлений, препятствующих дальнейшему повышению дозы. Поддерживающая доза подбирается индивидуально в зависимости от эффекта; обычно - **3-6 мг/сут**. Максимальная суточная доза у взрослых - **20 мг**. Для пациентов пожилого возраста рекомендуется начальная доза не более 0.5 мг. **Суточную дозу следует делить на 3 равных приема. Если дозы делятся не поровну, то наибольшую дозу нужно принимать перед отходом ко сну. На подбор дозы уходит обычно 1-3 нед.** После этого суточную дозу можно принимать однократно, вечером.

- ▶ **Побочные эффекты:** угнетение ЦНС — **сонливость** (около 50%) и **атаксия** (около 30%), в некоторых случаях уменьшающиеся со временем; **нарушения поведения** (25%), наиболее вероятные у пациентов с психическими нарушениями в анамнезе; **нарушения зрения** (в т.ч. нечеткость зрения, нистагм, диплопия), патологические движения глазных яблок, афония, хорееформные подергивания, дизартрия, дисдиадохокinez, головная боль, гемипарез, **мышечная слабость**, тремор, головокружение, вялость, повышенная утомляемость, дезориентация, снижение скорости реакций и концентрации внимания; спутанность сознания, депрессия, амнезия, галлюцинации, истерия, инсомния, психоз, суицидальные попытки, парадоксальные реакции (острое возбуждение, раздражительность, нервозность, агрессивное поведение, тревога, нарушения сна, ночные кошмары и др.). Сердцебиение, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия. **Ринорея, бронхорея, угнетение дыхания** (особенно при в/в введении, у пациентов с сопутствующей патологией органов дыхания или одновременном приеме других ЛС, угнетающих дыхание). Нарушение слюноотделения (гиперсаливация или сухость во рту), болезненность десен, анорексия/повышение аппетита, тошнота, диарея/запор, энкопрез, гастрит, гепатомегалия. Преходящее выпадение волос, гирсутизм.
- ▶ **Аллергические реакции:** кожная сыпь, отек лодыжек и лица. Лихорадка, мышечная боль, повышение или понижение массы тела, преходящее повышение уровня АЛТ и АСТ в крови, обезвоживание, лимфаденопатия, дизурия, **энурез**, никтурия, задержка мочеиспускания, изменение либидо.
- ▶ **В период лечения клоназепамом недопустимо употребление алкогольных напитков.**
- ▶ **Риск возникновения лекарственной зависимости** возрастает при использовании больших доз и с увеличением продолжительности приема, а также у пациентов с лекарственной и алкогольной зависимостью в анамнезе. При необходимости прекращения лечения клоназепамом отмену следует проводить постепенно, путем снижения дозы, чтобы уменьшить риск синдрома отмены. При этом необходимо одновременное назначение другого противоэпилептического средства.

Леветирацетам (пирроцет, летирам, левипил 250 мг, 500 мг, 1000 мг)

- ▶ **Механизм действия:** не известен. Один из предполагаемых механизмов основан на доказанном связывании с **гликопротеином синаптических везикул**, содержащихся в сером веществе головного и спинного мозга. Считается, что таким образом реализуется противосудорожный эффект, который выражен в противодействии гиперсинхронизации нейронной активности.
- ▶ Исследования in vitro показали, что леветирацетам влияет на внутринейрональную концентрацию ионов Ca^{2+} , частично тормозя ток Ca^{2+} через каналы N-типа и снижая высвобождение кальция из внутринейрональных депо. Кроме того, леветирацетам частично восстанавливает токи через ГАМК- и глицинзависимые каналы, сниженные цинком и β -карболинами.
- ▶ **ФК:** При пероральном приёме практически полностью всасывается; связывается с белками менее чем на 10%, проходит через ГЭБ. Не метаболизируется в печени, выделяется с мочой в неизменённом виде (70% препарата) или в виде неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ - 6-8 ч, у пожилых - 10-11 ч.
- ▶ **Применение:** При лечении парциальных припадков, миоклонических приступов, первично-генерализованных судорожных (тонико-клонических), абсансов (атипичных). Оказывает позитивное влияние на когнитивные функции.

- 
- ▶ **Доза:**
 - ▶ **Как монотерапия** - лечение следует начинать с **суточной дозы 500 мг, разделенной на 2 приема (по 250 мг 2 раза в сутки)**. Через 2 нед доза может быть увеличена до начальной терапевтической — **1000 мг** (по 500 мг 2 раза в сутки). Максимальная суточная доза составляет **3000 мг** (по 1500 мг 2 раза в сутки).
 - ▶ **В составе дополнительной терапии** - Лечение следует начинать с **суточной дозы 1000 мг, разделенной на 2 приема (по 500 мг 2 раза в сутки)**. В зависимости от клинической реакции и переносимости препарата, суточная доза может быть увеличена **до максимальной — 3000 мг** (по 1500 мг 2 раза в сутки). Изменение дозы на 500 мг 2 раза в сутки может осуществляться каждые 2–4 нед.
 - ▶ **Побочные эффекты:** астения/усталость, головокружение, боль в животе, диарея, диспепсия, рвота, тошнота, сыпь, сонливость, головная боль, судороги, нарушение равновесия, головокружение, летаргия, тремор, анорексия, депрессия, враждебность/агрессивность, тревога, бессонница, нервозность, раздражительность, назофарингит.

Габапентин (габагамма, тебантин, габавест, капс 100 мг, 300 мг, 400 мг)

- ▶ **Механизм действия:** не выяснен. Имеет структурное сходство с ГАМК, но не меняет радиолигандное связывание ГАМК с ГАМК_A или ГАМК_B рецепторами, не метаболизируется в ГАМК или агонист ГАМК-рецепторов и не ингибирует захват или разрушение ГАМК.
- ▶ **ФК:** Связывание с белками плазмы — менее 3%. Выводится путем почечной экскреции. T_{1/2} — 5–7 ч и не зависит от дозы и последующего многократного приема доз. Пациентам с ослабленной функцией почек, пожилым людям и находящимся на гемодиализе необходима коррекция дозы.
- ▶ **Применение:** парциальные приступы.
- ▶ **Доза:** Взрослые и подростки (старше 12 лет): эффективные дозы при эпилепсии (в клинических исследованиях) **от 900 до 3600 мг/сут.** Лечение начинается с титрования дозы препарата, как описано в Таблице 3, либо с дозы 300 мг 3 раза в день в 1-й день. Затем, в зависимости от индивидуальной переносимости и эффективности доза может увеличиваться на 300 мг/день каждые 2-3 дня до максимальной дозы 3600 мг/сут. Для некоторых пациентов бывает необходимо более медленное титрование габапентина. Наиболее короткий срок достижения дозы 1800 мг/сут - 1 неделя, 2400 мг/сут - 2 недели, 3600 мг - 3 недели.
- ▶ **Побочные эффекты:** Симптомы вазодилатации, увеличение массы тела, сонливость, головокружение, атаксия, нистагм (дозозависимый), повышенная утомляемость, тремор, дизартрия; редко - тошнота, рвота, боль в животе, повышение аппетита, головная боль, амнезия, депрессия, миалгия, артралгия.
- ▶ С осторожностью следует применять у больных с почечной недостаточностью.

Таблица расчёта дозировки - исходный подбор дозы

| День 1 | День 2 | День 3 |
|---------------------|----------------------|----------------------|
| 300 мг 1 раз в день | 300 мг 2 раза в день | 300 мг 3 раза в день |

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Оперативное лечение эпилепсии - любое нейрохирургическое вмешательство, первичной целью которого является уменьшение выраженности эпилепсии. Пациентам с трудно курабельной эпилепсией, не чувствительным к адекватной противосудорожной терапии, все чаще рекомендуется нейрохирургическое вмешательство. В этой связи определенным интересом представляют пациенты, у которых четко выделен очаг, вызывающий припадки. Наиболее часто хирургическое лечение эпилепсии у взрослых проводится при одном из вариантов височной эпилепсии - мезиальном темпоральном склерозе.

В целом при планировании хирургического лечения эпилепсии необходимо **тщательное предоперационное обследование:**

- ▶ видео-ЭЭГ регистрация приступов;
- ▶ клинические и ЭЭГ -признаки наличия фокальной/региональной области эпилептогенеза (для резекционной хирургии) или генерализованной эпилептической активности на ЭЭГ во время приступа (для каллозотомии);
- ▶ достоверные данные о локализации эпилептогенной зоны, включая анатомические особенности и характер распространения (МРТ - тип, локализация, степень поражения);
- ▶ определение (возможного) функционального дефекта в результате операции с использованием нейропсихологического тестирования и/или функционального картирования, фармакологических тестов.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ (2)

Характер оперативного вмешательства определяется данными предоперационного обследования конкретного больного. **Применяют следующие типы оперативных вмешательств:**

- ▶ Хирургическое удаление эпилептогенной ткани мозга: кортикальная топэктомия, лобэктомия, мультилобэктомия, гемисферэктомия; селективные операции- амигдало-гиппокампэктомия.
- ▶ Каллозотомия и функциональное стереотаксическое вмешательство.
- ▶ Вагус-стимуляция (введение особого прибора, обеспечивающего специальные режимы стимуляции блуждающего нерва).

Существуют строгие показания к каждому виду вмешательств. Хирургические вмешательства проводят только в специализированных нейрохирургических клиниках. Необходима команда высококвалифицированных специалистов, включающая нейрохирургов, неврологов-эпилептологов, нейрорадиологов, нейропсихологов, нейрореаниматологов, нейрофизиологов, врачей других специальностей.

ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ПРИСТУПЕ ЭПИЛЕПСИИ: ЧТО ДЕЛАТЬ?

- ▶ По возможности следует **смягчить падение человека**.
- ▶ **Желательно убрать предметы, которыми человек может непроизвольно травмироваться во время приступа:** горячее, твердые предметы, острые и так далее.
- ▶ Необходимо посмотреть **на часы, чтобы засечь время начала припадка**.
- ▶ По возможности желательно зафиксировать голову или подложить под неё **что-то мягкое**. Для этого можно положить её себе на колени и мягко придерживать или же положить под неё свернутый валиком свитер, кофту, куртку.
- ▶ Если приступу сопутствует обильное слюноотделение, то голову **желательно повернуть на бок, чтобы человек не подавился слюной**.
- ▶ Если во время приступа зубы не сомкнуты, между ними можно **положить платок или другую ткань, чтобы избежать повреждения зубов**.

- ▶ Когда судороги закончились, но человек ещё не пришел в сознание, следует удерживать его, **не давать вставать и ходить.**
- ▶ Пока он находится без сознания, следует **повернуть голову на бок, чтобы исключить произвольное западение корня языка, а также исключить вероятность захлебнуться слюной или рвотными массами в случае рвоты.**
- ▶ После того, как человек начал приходить в себя, нужно задать ему несколько вопросов, чтобы убедиться, **что он находится в сознании: как его зовут, какой день недели, месяц, год.**
- ▶ Если человек вам не знаком, посмотрите, есть ли у него медицинский браслет или другой опознавательный знак с указанием диагноза и телефонами людей, которым можно позвонить в экстренной ситуации.

Первая медицинская помощь при приступе эпилепсии позволяет устранить возможные риски. Припадок, хоть и выглядит со стороны страшно, непосредственной угрозы жизни человека не несет. Самая большая опасность – это травмы головы при ударах о землю или расположенные рядом твердые предметы.



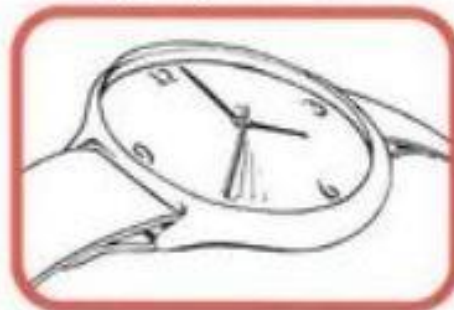
Положить голову на подушку, снять очки



Ослабить тугую одежду



Перевернуть набок



Отследить длительность припадка



Ничего не класть больному в рот



Поискать ID браслет с информацией



Не фиксировать тело больного в припадке



Когда человек придет в сознание...



предложите ему помощь

ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ПРИСТУПЕ ЭПИЛЕПСИИ: ЧТО НЕ ДЕЛАТЬ?

- ▶ **Нельзя пытаться разжать зубы человека во время припадка.** Так можно повредить эмаль или слизистую оболочку полости рта. Никакой практической пользы это не несет: во время судорожной фазы все мышцы, включая отвечающие за язык напряжены, и зажать он не может. Во время второй фазы достаточно повернуть голову на бок.
- ▶ **Нельзя силой удерживать человека во время приступа.** Он не ощущает боли и может случайно повредить мышцы или связки. Достаточно придержать голову или подложить под неё что-то мягкое.
- ▶ **Нельзя переносить или передвигать человека во время припадка.** Это может быть причиной травмы. Исключение – когда место является угрозой для жизни: край обрыва, проезжая часть, вода.
- ▶ **Нельзя пытаться напоить человека во время приступа, давать ему какие-то лекарства.**
- ▶ **Нельзя бить по лицу, кричать, тормошить, стараясь привести в чувства.**
- ▶ **Нельзя делать искусственное дыхание или непрямой массаж сердца.**

КОГДА ВЫЗВАТЬ СМП?

- ▶ Если приступ произошел **впервые**.
- ▶ Если есть вероятность, что **это не** эпилептический припадок.
- ▶ Если у больного **высокая температура**.
- ▶ Если больной во время припадка **ударился головой**.
- ▶ Если припадок длится **более 5-7 минут**.
- ▶ Если после окончания судорог он **не приходит в сознание** в течение получаса.
- ▶ Если в течение часа после первого начался **второй приступ**.
- ▶ Если приступ случился у **ребенка или беременной женщины**.
- ▶ Если у больного **затруднено дыхание**.

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС (G41.0)

- ▶ **Эпилептический статус** - любой приступ, длящийся **не менее 30 минут**, или **интермиттирующая приступная активность такой же или большей продолжительности, во время которой не восстанавливается сознание**. Статус может возникать как осложнение эпилепсии или быть ее манифестным проявлением. Нарастающее кислородное голодание мозга в этих случаях приводит к его отеку и может стать причиной смерти, тогда как единичный эпилептический припадок с обычным течением не представляет существенной опасности для больного.
- ▶ ЭС развивается как при симптоматических (чаще), так и при идиопатических формах эпилепсии. ЭС может быть следствием **несоблюдения пациентом режима, резкого снижения дозы противосудорожного препарата (особенно бензодиазепинов и барбитуратов), перехода с оригинальных на воспроизведённые препараты (дженерики), неадекватной терапии, инфекционных заболеваний с лихорадкой**. Кроме того, эпилептический статус может развиваться при органическом поражении ЦНС, как острым, так и хроническом.
- ▶ В среднем частота развития эпилептического статуса составляет 28 случаев на 100 000 населения и максимальна у детей и пациентов с деменцией. Около 5% взрослых больных и 20% детей, страдающих эпилепсией, имели в анамнезе ЭС. Смертность при эпилептическом статусе в отсутствие специализированной помощи составляет до 50%, а при адекватном лечении 5-12%.

- ▶ **Наиболее частым и тяжёлым считают тонико-клонический эпилептический статус.**
- ▶ **Эпилептический статус** - неотложное состояние, при котором необходимо быстрое и интенсивное лечение, которое может предотвратить значительное повреждение мозга и смертность. Прогноз эпилептического статуса во многом зависит от его этиологии, а также от своевременности и адекватности проводимых терапевтических мероприятий. Продолжительный эпилептический статус генерализованных тонико-клонических приступов может привести к необратимым структурным изменениям в коре головного мозга.

Классификация эпилептического статуса:

1. Генерализованный эпилептический статус:

- ▶ судорожный: тонико-клонический, тонический, клонический, миоклонический;
- ▶ бессудорожный: статус абсансов (пик-волновой ступор).

2. Парциальный эпилептический статус:

- ▶ статус простых парциальных приступов: соматомоторный (джексоновский), сома то сенсорный, при эпилепсии Кожевникова;
- ▶ афатический;
- ▶ статус сложных парциальных приступов (психомоторный).

3. Статус псевдоэпилептических приступов.

В настоящее время также применяется классификация эпилептического статуса [Шорвон, 2001], основанная на возрастных особенностях, которые присущи течению различных форм эпилепсии.

- ▶ **Эпилептический статус, встречающийся в детском и взрослом возрасте:**
- ▶ эпилептический статус тонико-клонических приступов;
- ▶ эпилептический статус абсансов;
- ▶ эпилептический статус при эпилепсии Кожевникова;
- ▶ эпилептический статус при коме;
- ▶ специфические формы эпилептического статуса у больных с умственной отсталостью;
- ▶ формы эпилепсии с миоклоническим эпилептическим статусом;
- ▶ эпилептический статус простых парциальных приступов;
- ▶ эпилептический статус сложных парциальных приступов.
- ▶ **Эпилептический статус, встречающийся только у взрослых:**
- ▶ эпилептический статус абсансов с поздним дебютом « <поздний статус абсансов») .

ЛЕЧЕНИЕ ЭС ПО ПРОТОКОЛУ РБ

- ▶ Мероприятия по **предупреждению аспирации, травмы головы и туловища.**
- ▶ Обеспечение проходимости ВДП, подача кислорода через назальный зонд со скоростью 2-4 л/мин.
- ▶ Установка **назогастрального зонда, мочевого катетера.**
- ▶ **Коррекция гиповолемии:** натрия хлорид, электролиты (натрия ацетат/натрия хлорид/калия хлорид) (ацесоль); электролиты (натрия хлорид/калия хлорид/кальция хлорид) (Рингер); раствор глюкозы 40%; пациентам с алкогольной зависимостью, истощенным пациентам, беременным – раствор глюкозы 40% с тиамином.

Ранний период судорожного ЭС (первые 5-20 минут)

ПЭП: **диазепам** в/в; снотворные средства: **мидазолам** в/м.

Вторая фаза лечения судорожного ЭС (20-40 минут)

ПЭП: **вальпроевая кислота** в/в.

Рефрактерный ЭС (40 и более минут) – третья фаза терапии

Повторно **вальпроевая кислота** в/в.
При отсутствии эффекта от проводимого лечения перевод на ИВЛ: препараты для **общей анестезии: тиопентал, пропофол** в/в; снотворные средства: **мидазолам** в/в не менее 24 часов.

Во время введения тиопентала или пропофола продолжают терапию ПЭП: **фенитоин, фенобарбитал, вальпроевая кислота энтерально (через зонд).**

Суперрефрактерный судорожный ЭС

Препараты для общей анестезии: **тиопентал, пропофол, кетамин** в/в; снотворные средства **мидазолам** в/в.
В качестве ПЭП: 2 средства 2-й и 3-й линии в высоких дозах. (КБЗ, ЛВТ, ТПМ). ГСП.
Нейропротекторная терапия: **магния сульфат** в/в.

- ▶ **Абсансный ЭС (G41.1):** ПЭП: диазепам в/в, однократно, вальпроевая кислота в/в при отсутствии эффекта с последующим введением препарата через 3 часа, затем каждые 6 часов.
- ▶ **Сложный парциальный ЭС (G41.2):** ПЭП: диазепам в/в, вальпроевая кислота в/в, энтерально ПЭП.
- ▶ **Рефрактерный сложный парциальный ЭС, обусловленный аутоиммунным энцефалитом:** ГСП. Плазмаферез. Иммуноглобулины: иммуноглобулин человека нормальный в/в. Витамины: тиамин. Нейропротекторная терапия: этилметилгидроксипиридина сукцинат, метилэтилпиридинола гидрохлорид. Противоотечная терапия: плазмозамещающие и перфузионные растворы: растворы с осмодиуретическим действием: маннитол, сормантол; мочегонные средства: фуросемид.
- ▶ **По показаниям:** при АГ: клонидин, урапидил; при подозрении на инфекцию дыхательных или мочевыводящих путей – АБ.

- ▶ **Диазепам (реланиум, седуксен)** 0,5% 2-4 мл на физ. растворе в/в. При неэффективности – по-вторное введение через 5 мин.
- ▶ **Мидазолам (дормикум)** 0,2-0,4 мг/кг болюсом, затем титрование 0,1-0,2 мг/кг/час.
- ▶ **Тиопентал** 3-5 мг/кг болюс с последующим титрованием 1-3 мг/кг/час.
- ▶ **Фенитоин в дозе 15-20 мг/кг.** Фенобарбитал в дозе 10-30 мг/кг.
- ▶ **Пропофол (диприван, рекофол)** 2 мг/кг с последующим титрованием 6-12 мг/кг/час.
- ▶ **Вальпроевая кислота (конвулекс)** в/в струйно в течении 5 минут 15 мг/кг, в/в инфузию можно начать через 30 минут после струйного введения (из расчета 1 мг/кг/ч), для этого содержимое 1 ампулы 500 мг разводят в 500 мл 0,9% натрия хлорида или 5% глюкозы.