

УО “ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ”
УЗ “ГРОДНЕНСКОГО ОБЛИСПОЛКОМА”

Е.В.Онегин, О.Е.Онегина

**АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ЭПИЛЕПСИЙ У ДЕТЕЙ**
(МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ)

Гродно, 2009

УДК 616.8 – 053.2
ББК. 56.12
О – 584

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ЭПИЛЕПСИЙ У ДЕТЕЙ (Методическое пособие).- Гродно: ГрГМУ, 2009. - 23 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.

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

Рецензент: д.м.н., профессор кафедры неврологии ГрГМУ Я.Я.Гордеев

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

Протокол № 4 от “ 07 ” апреля 2009 года

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

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	4
2. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ЭПИЛЕПСИЙ.....	5
2.1. Выяснение причины некурабельности.....	5
2.2. Анализ возможных нарушений в лечении основными противосудорожными препаратами и их устранение	7
2.2.1. Уточняется форма эпилепсии и выбирается препарат первого выбора	7
2.2.2. Доза его наращивается до максимальной рекомендуемой терапевтической под контролем уровня препарата в плазме	8
2.2.3. Начинать лечение с препаратов с наиболее широким терапевтическим диапазоном.....	8
2.2.4. При неэффективности основных противосудорожных препаратов первого выбора пробуют препараты второго, третьего и дальнейшего выбора из числа стандартных и их комбинации	8
2.2.5. Рациональная политерапия	9
2.3. Применение противосудорожных препаратов нового поколения.....	10
2.4. Использование консервативных нелекарственных методов и кетогенной диеты	11
2.4.1. Применение методов нелекарственной терапии:	11
2.4.2. Кетогенная диета.....	12
2.5. Отмена всей текущей противосудорожной терапии, полный пересмотр стратегии лечения, нейрохирургические и стимуляционные методы	12
2.5.1. Отмена всей текущей противосудорожной терапии:	12
2.5.2. Нейрохирургические и стимуляционные методы	12
3. ЛИТЕРАТУРА.....	14
4. ПРИЛОЖЕНИЕ	15

1. ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы и значимой медико-социальной проблемой. Показатель заболеваемости с учетом всей продолжительности жизни - 3% [12]. Эпилепсия оказывает влияние на все стороны жизни больного, и понимание этих проблем важно с медицинской и социальной точки зрения [11].

Важнейшей целью лечения эпилепсии является прекращение приступов с минимальными побочными эффектами противоэпилептической терапии [9, 12]. Продолжающиеся приступы негативно отражаются на когнитивных функциях и качестве жизни. Прекращение приступов позволяет уменьшить инвалидизацию и улучшить качество жизни больных [5]. Несмотря на то, что при адекватном лечении прогноз заболевания благоприятен у большинства больных эпилепсией [11], почти у 30% больных не удается достичь ремиссии [1, 4, 6], что ухудшает здоровье больных в целом и качество их жизни [5, 12].

«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.

Терапевтическая резистентность эпилепсии у детей может считаться в случаях отсутствия удовлетворительного контроля над припадками при наличии не менее двух попыток лечения потенциально эффективными традиционными и новыми антиконвульсантами (АЭП) в виде моно- и политерапии в максимальных дозах, не вызывающих непереносимых побочных эффектов.

Понятие «резистентности» относится к конкретному препарату или к конкретной стратегии лечения: неправильный выбор препарата, недостаточная доза, начало лечения сразу с политерапии. Резистентность к неправильно выбранному препарату влечет нерациональную политерапию, а последняя - лекарственную непереносимость.

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

1. монотерапии одним из двух основных антиконвульсентов в максимально переносимых пациентом дозировках (приложение А) [6];
2. политерапии в виде комбинации двух основных антиконвульсентов;
3. политерапии в виде комбинации одного основного антиконвульсанта с антиконвульсантом последнего поколения.

2. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ЭПИЛЕПСИЙ

План ведения больного, поступившего по поводу фармакорезистентности [3, 9]:

1. Выяснение причины некурабельности.
2. Анализ возможных нарушений в лечении основными противосудорожными препаратами и их устранение.
3. Применение противосудорожных препаратов третьего поколения.
4. Использование консервативных нелекарственных методов и кетогенной диеты.
5. Отмена всей текущей противосудорожной терапии, полный пересмотр стратегии лечения, нейрохирургические и стимуляционные методы.

2.1. Выяснение причины некурабельности

Проведение повторных тщательных обследований:

1. клиники,
2. интенсивной ЭЭГ,
3. ЯМР,
4. ЭЭГ-видеомониторинга,
5. ЭКГ,
6. лабораторных исследований,
7. подробное уточнение анамнеза (особенно включая данные, полученные от близких, наблюдавших припадки) (приложение Б, В).

Клинические предикторы резистентности [4]:

1. симптоматическая эпилепсия (особенно мезиальная височная с левосторонней локализацией эпилептогенного очага),
2. сочетание нескольких типов припадков,
3. их асинхронность,
4. высокая частота и серийность,
5. задержка психического развития,
6. психические расстройства,
7. ранний дебют заболевания,
8. эпилептический статус в анамнезе,
9. срыв медикаментозной ремиссии.

ЭЭГ нарушения свидетельствующие о неблагоприятном течении заболевания [4]:

1. диффузные изменения ЭЭГ,
2. высокий индекс эпилептиформной активности в фоновой записи,
3. очаговая эпилептиформная активность с ее генерализацией в фоне и/или при гипервентиляции,

4. полиморфизм эпилептиформных изменений,
5. сочетание с диффузной медленной активностью,
6. наличие нескольких независимых очагов.

Причины терапевтической резистентности [12]

Субъективные:

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

Объективные:

I. Ранние детские энцефалопатии

1. Ранняя миоклоническая энцефалопатия Айкарди.
2. Ранняя эпилептическая энцефалопатия Отахара.
3. Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (синдром Драве).
4. Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами (синдром Дузе) в случае раннего начала.

II. Другие формы эпилепсии и эпилептических синдромов.

1. Хроническая прогрессирующая постоянная эпилепсия детского возраста (синдром Кожевникова и Расмуссена).
2. Прогрессирующие формы эпилепсии с миоклонусом.
3. Приобретенная эпилептическая афазия (синдром Ландау-Клеффнера).
4. Симптоматические эпилепсии при мальформациях и наследственных заболеваниях (нарушения обмена веществ, факоматозы и др.).

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%).

По литературным данным в странах с хорошо поставленной эпилептологической помощью не менее 20-30% больных, проходящих систематическое противосудорожное лечение, страдают на самом деле неэпилептическими припадками. При неэпилептическом характере припадков больной подвергается дообследованию на уточнение типа приступов и соответствующему лечению.

При подтверждении эпилептического характера приступов проводится:

1. дополнительное исследование МРТ для уточнения морфологического субстрата болезни и исключения прогрессирующего мозгового заболевания

(неоплазма, энцефалит и др.);

2. исследуется возможность генетического, метаболического заболевания и при его выявлении соответственно корректируется прогноз и делается попытка его патогенетического лечения.

Эти больные остаются в группе симптоматических фармакорезистентных эпилепсии и требуют подбора симптоматической противосудорожной терапии.

Фармакорезистентная хроническая эпилепсия (третья группа) - связана с резидуальными мозговыми нарушениями, корковым дисгенезом или неясной (при данном уровне диагностических возможностей) этиологией, к которой относится подавляющее большинство фармакорезистентных случаев, требующих решения проблемы подбора долгосрочной противосудорожной терапии [1, 3, 5, 9, 13].

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

2.2.1. Уточняется форма эпилепсии и выбирается препарат первого выбора (см. таблицу 2.1 [12]).

Таблица 2.1 - Выбор антиконвульсантов

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

2.2.2. Доза его наращивается до максимальной рекомендуемой терапевтической под контролем уровня препарата в плазме (см. таблицу 2.2 [6]).

Таблица 2.2 - Характеристика основных антиэпилептических препаратов

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

2.2.3. Начинать лечение с препаратов с наиболее широким терапевтическим диапазоном

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 [3].

2.2.4. При неэффективности основных противоэпилептических препаратов первого выбора пробуют препараты второго, третьего и дальнейшего выбора из числа стандартных и их комбинации

(см. таблицу 2.1 [12]).

Общие правила смены препаратов:

1. назначение и наращивание дозы нового препарата без отмены предыдущего неэффективного (если только он не дается в токсической дозе).
2. только по достижении клинического эффекта предпринимается попытка медленного устранения предшествующего неэффективного препарата.

2.2.5. Рациональная политерапия

Использование нескольких антиконвульсантов (чаще двух) с учетом их фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, применяются препараты с взаимодополнительными свойствами, что 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 [3].

В основу политерапии должны быть положены следующие рациональные принципы [1]:

1. преимуществами обладают комбинации антиконвульсантов с различными механизмами действия (табл. 2.3) [1];
2. доза первого из назначенных препаратов должна быть адаптирована с учетом возможных лекарственных взаимодействий при комбинации со вторым препаратом (например, вальпроат натрия ингибирует метаболизм многих препаратов, что к возникновению токсических реакций вследствие значительного увеличения концентрации первого препарата);
3. взаимодействие ферментно-индуцируемых препаратов (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал) с точки зрения влияния на концентрацию в крови, в значительной степени не предсказуемы;
4. не следует применять более 3 препаратов.

Таблица 2.3 Рациональные комбинации антиконвульсантов [1]

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	
фенобарбитал+фенитоин	

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 рекомендуется ограничиваться дуотерапией и в исключительном случае - комбинацией не более трех противосудорожных препаратов.

2.3. Применение противосудорожных препаратов нового поколения

При неуспехе традиционных препаратов, прежде всего карбамазепина и вальпроатов, добавляют новейшие препараты (табл. 2.4), основные принципы их применения остаются теми же самыми [5, 8, 9, 13]. При этом предполагается, что после трех неудавшихся попыток терапии для полного контроля эпилептических приступов шанс с любым дополнительным препаратом находится в лучшем случае в пределах 5-10% [2].

Таблица 2.4 - V поколение АЭП (1990-2000)

V поколение АЭП (1990-2000)	
• Lamotrigin (Lamolep)	- Гедеон Рихтер
• Gabitril (Tiagabin)	- Sanofi
• Topiramate (Топамакс)	- Janssen-Cilag
• Felbamate (Taloxa)	- Schering Plough
• Gabapentin (Neurontin)	- Parke-Devis
• Oxcarbazepin (Trileptal)	- Novartis
• Zonisamide	- Elan
• Levetiracetam (Кепра)	- UCB.

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 [8, 10].

Топирамат (торговое название Топамакс, Janssen-Cilag) – сульфат-замещенный моносахарид Д-фруктозы, антиконвульсант нового поколения.

Механизм действия - на все механизмы эпилептогенеза: блокирует Na⁺ и Ca²⁺-каналы, блокирует карбоангидразу, потенцирует эффекты ГАМК. В 70-80% выводится из организма в неизменном виде. Слабо влияет на концентрацию других антиконвульсантов: уровень вальпроатов снижается на 11%. Карбамазепины и дифенин несколько снижают концентрацию топамакса в плазме крови.

Показания к применению - различные виды припадков при терапевтической резистентности или угрозе ее возникновения, как в режиме дополнительной терапии, так и при переводе на монотерапию [1, 9, 12].

Ламотриджин (торговое название Ламолеп - Гедеон Рихтер, Ламиктал - Glaxo Smith Kline).

Механизм действия - блокирует потенциалзависимые натриевые каналы,

стабилизирует мембраны нейронов и ингибирует высвобождение глутаминовой кислоты. Другие противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота), индуцирующие систему цитохрома Р 450 - ускоряют элиминацию.

Показания к применению - парциальные, комплексные парциальные и генерализованные (первично и вторично) припадки, включая тонико-клонические припадки, а также атонические приступы, абсансы, резистентные к терапии другими антиконвульсантами, припадки, связанные с синдромом Леннокса-Гасто (детям старше 2 лет) [1, 9, 12].

2.4. Использование консервативных нелекарственных методов и кетогенной диеты

2.4.1. Применение методов нелекарственной терапии:

Виды психофизиологических методов - психотерапия, релаксация-концентрация, медитация, регулируемое дыхание, поведенческая и семейная терапия, биологическая обратная связь и др. [3, 9].

Цели:

1. преодоление истинной фармакорезистентности,
2. оптимизация качества жизни и минимизирование вероятности перехода эпилепсии в фармакорезистентную форму.

Показания:

1. улучшение результата лечения при минимальных фармакологических нагрузках,
2. фармакорезистентность.

Механизм регуляции функциональной активности мозга:

1. при первичном вовлечении специфических зон коры (рефлекторные припадки) - тормозными, являются произвольные волевые акты, реализующие нормальные функции соответствующей области;
2. при вовлечении неспецифических систем подавлению припадка могут способствовать поведенческие и психофизиологические воздействия, активирующие или тормозящие те или иные подсистемы регуляции уровня функциональной активности.

Факторы влияющие на частоту припадков:

1. способствуют учащению припадков: ограничение социальных контактов, бездеятельность, монотонная фиксация внимания, релаксированное состояние, утомление, дефокусировка зрения, закрывание глаз, страх, депрессия, психический стресс;
2. способствуют урежению припадков - интересный образ жизни, активная деятельность.

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

2.4.2. Кетогенная диета

Единственный диетический метод лечения эпилепсии, имеющий научное обоснование и разработанные принципы практического применения, при резистентных к любым методам консервативной терапии эпилепсиях [3, 6, 9].

Диета может применяться с годовалого возраста, обычно с сохранением базовой противосудорожной фармакотерапии.

Противопоказания:

1. у детей - наличие или анамнез заболеваний печени, почек, метаболических нарушений, врожденных ошибок метаболизма, текущих энцефалопатий;
2. у взрослых - дополнительно диабет, заболевания сердца, цереброваскулярные и липидные заболевания.

Эффективность:

1. при всех типах припадков - сокращение числа припадков >50%, наблюдается у 50-75% пациентов (около половины из давших улучшение дают сокращение числа припадков >75%);
2. отмечается улучшение когнитивных и других психических функций, социальной адаптации, возрастает качество жизни.

Продолжительность кетогенной диеты варьирует от 3 до 36 месяцев.

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

2.5.1. Отмена всей текущей противосудорожной терапии:

Показание – когда все перечисленные выше консервативные подходы исчерпаны и не дали успеха [3, 9].

Методика:

1. в условиях стационара постепенно отменяются все противосудорожные средства, что нередко дает определенный парадоксальный положительный эффект по механизму психологической десенситизации;
2. если существенного ухудшения состояния больного при отмене не произошло после более или менее длительного перерыва, делается попытка возобновления лечения, начиная с монотерапии и далее.

Механизм парадоксального положительного эффекта:

1. наращивание дозы и количества применяемых средств, 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);
2. неизбежная полипрагмазия приводит к непредсказуемым неблагоприятным эффектам фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия.

2.5.2. Нейрохирургические и стимуляционные методы

Показания - частые тяжелые припадки или тяжелые когнитивные и поведенческие нарушения, не поддающиеся консервативному (в основном

фармакологическому) лечению (по согласованным установкам ведущих экспертов МПЭЛ) - не более 2 лет [3, 5, 9, 13].

Целью хирургического вмешательства является:

1. полное прекращение припадков или существенное снижение их частоты и тяжести,
2. улучшение социально-трудовой и педагогической адаптации и качества жизни при минимальных негативных последствиях, чем прогнозируемое улучшение состояния больного.

Направления хирургического лечения:

1. по поводу макроструктурных нарушений, требующих, независимо от сопровождающих их эпилептических приступов, нейрохирургического лечения: опухоли, сосудистые мальформации, абсцессы, геморрагии и др.
2. производимые прямо по поводу эпилептических припадков или других тяжелых симптомов эпилептического заболевания с целью их прекращения или облегчения («хирургическое лечение эпилепсии»).

Эффективность:

1. прекращение всех эпилептических приступов после адекватной хирургической операции составляет не менее 70-75%, с риском инвалидизации приблизительно 2-3% и с риском смертности ниже 1%;
2. при фокальных эпилепсиях - менее 50%, и в этих случаях преимущества хирургического вмешательства более проблематичны [1].

Если нейрохирургическое лечение по каким-либо причинам невозможно:

1. ограничиваются только «минимальной противозепилептической терапией»;
2. 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.

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

3. ЛИТЕРАТУРА

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

4. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Базовые АЭП [6]

Основные:

Вальпроаты (депакин, конвульсофин)
Карбамазепин (финлепсин, тегретол)
Топирамат (топамакс)

Добавочные (в педиатрической практике):

Сукцинимиды (суксилеп)
Бензодиазепины (клоназепам, клобазам)
Ламотриджин (ламолеп, ламиктал).

Приложение Б

Подробное уточнение анамнеза

1. Тщательный сбор анамнеза (для уточнения возможной этиологии заболевания):

- сведения о заболеваемости эпилепсией или наличии судорог у родственников;
- хронические заболевания матери;
- заболевания матери во время беременности (краснуха, цитомегалия, токсоплазмоз, бактериальные инфекции и др.);
- прием матерью во время беременности лекарственных препаратов;
- особенности течения беременности и родов;
- особенности раннего развития ребенка;
- возраст начала настоящего заболевания.

2. Детальное описание первого пароксизма:

- поведение больного перед началом приступа;
- начало приступа (внезапное, постепенное);
- наличие ауры;
- время возникновения пароксизма (сон, бодрствование);
- течение приступа (положение головы, глаз, движение конечностей, изменение мышечного тонуса, изменение цвета лица, размеров, зрачков);
- наличие стереотипных движений (автоматизмов);
- состояние сознания в момент приступа;
- окончание приступа (внезапное, постепенное);
- продолжительность пароксизма;
- поведение больного после приступа (спутанность, дезориентация, сон).

3. Характер приступов:

- генерализованные,
- парциальные:
 - простые,
 - сложные,
 - парциальные с вторичной генерализацией.

4. Частота приступов.

5. Время возникновения приступов (сон, первые часы после пробуждения, бодрствование).

Приложение В

Характерные признаки для эпилепсии:

1. Внезапность и в большинстве случаев спонтанность и неожиданность возникновения припадков, которые наступают без видимых провоцирующих факторов или последние крайне слабо выражены (кроме относительно редко встречаемой рефлекторной эпилепсии).
2. Глубокое угнетение или потеря сознания с последующей амнезией при подавляющем большинстве генерализованных и части вторично-генерализованных припадков, особенно возникающих во время сна.
3. Прогрессиентность течения и нередко полиморфизм припадков, особенно при отсутствии адекватной терапии.
4. Наличие в ряде случаев аналогичных состояний и эпилепсии в семье и близких родственниках (наследственная отягощенность).
5. Отсутствие грубых очаговых признаков поражения головного мозга.
6. Наличие на ЭЭГ в большинстве случаев специфических для эпилепсии изменений: комплексы пик-волна, острая-медленная волна, множественные пики и острые волны, особенно проходящие пароксизмально в виде вспышек, резко отличающихся по форме от фоновой кривой.
7. Наличие в некоторых случаях изменений в эмоционально-волевой сфере и нарушений психики в межприступном периоде.

Отраслевые стандарты обследования и лечения детей в стационарных условиях

Наименование нозологических форм заболеваний	Шифр по МКБ-10	Уровень оказания помощи	Объемы оказания медицинской помощи			
			Обследование			Лечение
			обязательное	кратность	дополнительное (по показаниям)	
1	2	3	4	5	6	7
Эпилепсия	G40	Неврологические отделения гор. рай., обл. б-ц	Общий ан. крови Общий ан. мочи Электроэнцефалография	1 1 1	Биохимический ан. крови: глюкоза, калий, натрий, кальций КТ или МРТ головного мозга	<p>Препараты первого поколения в возрастных дозировках</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Фенобарбитал (новорожденным и в первых месяцах жизни) 2. Иминостильбены (карбамазепин) 3. Вальпроаты (калий и натриевая соли вальпроевой кислоты) 4. Бензодиазепины (клоназепам) <p>Препараты второго поколения</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Барбитураты: препараты бензобарбитал 2. Гитантоины: фенобарбитал до 4-х лет использовать редко 3. Сукцимиды: этосуксимид <p><u>Основные принципы лечения:</u></p> <p>В основном одним препаратом - монотерапией</p> <p>При неэффективной монотерапии проводить замену другим препаратом из другой химической группы</p> <p>Начинать лечение с минимальных доз (с постепенной адаптацией к препарату в течение 1-2 нед.)</p> <p>Непрерывность и длительность</p>
Локализованная (фокальная) (парциальная) идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными приступами	G40.0	Рай., гор. б-цы	То же		Биохимический ан. крови: глюкоза, калий, натрий, кальций	<p>Иминостильбены (карбамазепин 10-20 мг/кг/сут. или клоназепам в дозе 0,1-0,2 мг/кг/сут.)</p> <p>При соматической патологии - вначале бензобарбитал 4-6 мг/кг/сут.</p>

припадками с фокальным началом. Доброкачественная детская эпилепсия с пиками на ЭЭГ в центрально- височной области		Обл. б- цы, Республиканский центр	То же		То же + КТ или МРТ головного мозга	То же
Детская эпилепсия с пароксизмальной активностью на ЭЭГ в затылочной области		Обл. б- цы, Республиканский центр, рай., гор. б-цы	То же		Биохимический ан. крови: глюкоза, калий, натрий, кальций + КТ или МРТ головного мозга	Иминостильбены (карбамазепин 10-20 мг/кг/сут. или клонидин в дозе 0,1-0,2 мг/кг/сут.) При соматической патологии - вначале бензобарбитал 4-6 мг/кг/сут.
Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками. Приступы без изменения сознания Простые парциальные припадки, переходящие во вторично генерализованные припадки	G40.1	Рай. и гор. б-цы	То же		Биохимический ан. крови: глюкоза, калий, натрий, кальций	То же
		Обл. б- цы, Республиканский центр	То же		То же + КТ или МРТ головного мозга	То же
Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками. Приступы с изменением сознания, часто с эпилептическим	G40.2	Рай. и гор. б-цы	То же		Биохимический ан. крови: глюкоза, калий, натрий, кальций	То же
		Обл. б- цы, Республиканский центр	То же		То же + КТ или МРТ головного мозга	То же

пробуждении						(карбамазепин 10-20 мг/кг/сут., до 2-3 лет исчезновения припадков)
Неспецифические эпилептические припадки: - тонические - клонические - тонико-клонические - атонические		Неврологические отделения гор., рай., обл. б-цы	То же		Обследование дополнительное по уровню оказания помощи + детям до года нейросонография	Детям до 3-х лет в основном бензодиазепины (клоназепам по 0,05 мг/кг/сут.) в течение 1,5-2 лет после последнего припадка Можно фенобарбитал 5 мг/кг/сут. в течение 1-2 лет после последнего припадка Детям после 3-4 лет вальпроаты (преимущественно кальциевую соль вальпроевой кислоты 10-30 мг/кг/сут.) до 2-3 лет после исчезновения припадков В ряде случаев (особенно при припадках во сне) можно начинать лечение с иминостильбенов: карбамазепин по 10 мг/кг/сут. Продолжительность приема до 3-5 лет после последнего припадка Иногда при дневных припадках и соматической патологии можно начинать лечение с фенобарбитала по 2-3 мг/кг/сут. в течение 2-3 лет после последнего припадка
- миоклонические		То же	То же		То же	В основном вальпроаты (дозировку и продолжительность лечения см. выше)
Другие виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов. Эпилепсия с: - миоклоническими абсансами - миоклоническими астатическими	G40.4	Неврологические отделения гор., рай., обл. б-цы	То же		То же	Вальпроаты (преимущественно кальциевую соль вальпроевой кислоты 20-40 мг/кг/сут.) продолжительность лечения до 2-3 лет после исчезновения припадков Этосуксимид по 20 мг/кг/сут. При эффективности - 1, 2-3 лет после исчезновения припадков. При от

припадками						эффекта отменить ч 40 дн. приема
Синдром Уэста. Детские спазмы. Салаамов тик (судороги)		Неврологические отделения обл. б-ц и Республиканского центра	Общий ан. крови Общий ан. мочи Электроэнцефалография Нейросонография	1 1 2 1	Биохимический ан. крови: глюкоза, калий, натрий, кальций Исследование цереброспинальной жидкости на вирус простого герпеса КТ или МРТ головного мозга	Большие дозы кальция соли вальпроевой кислоты (до 80-100 мг/кг/сут. выше), при прекращении приступов давать е мес., уменьшая дозу. Тетракозапид с 0,1 повышая дозу на 0,1 до оптимальной (не 1,0 мл) 1 раз в 3-5 дней продолжительности лечения до 4-6 мес. с клоназепамом в дозе 0,05 мг/кг/сут. или кальциевой солью вальпроевой кислоты. Витамин В ₆ 30-40 мг 4-6 нед.
Синдром Леннокса-Гасто		То же	То же		То же + Исследование иммуноглобулинов в крови	Большие дозы кальция соли вальпроевой кислоты (см. выше), иминостильбены (карбамазепин 10-20 мг/кг/сут.), бензодиазепины (в основном клоназепам в дозе 0,05-0,1 мг/кг/сут. возможно сочетание нескольких препаратов)
Симптоматическая ранняя миоклоническая энцефалопатия		То же	То же		То же	Кальциевая соль вальпроевой кислоты в дозе 40-80 мг/кг и бензодиазепины (клоназепам) в дозе 0,1 мг/кг/сут.
Эпилептический статус grand mal (судорожных приступов)	G41.0	Рай. б-цы гор., обл., респуб. (центры) б-цы, клиники НИИ	Общий ан. крови Общий ан. мочи Биохимический ан. крови: электролиты (К, Са, Mg, Na), глюкоза, мочевины КЩС Исследование глазного дна ЭхоЭГ Р-графия черепа Люмбальная пункция ЭЭГ	2 2 2 2 1 1 1 1 1	КТ или МРТ головного мозга	Антиконвульсанты: диазепам 0,5% р-р - 1,5 мг/кг/сут. в/м или натрия оксипропионат 80-150 мг/кг в/в медленно; производные барбитуратов (тиопентал натрия) - 0,1-0,25 мг/кг или 0,1 мл на 1 кг массы в/в медленно; гексобарбитал 1% в/в медленно в дозе 10-15 мг/кг до 5 лет, старше 5 лет - 15-20 мг/кг, но не более 400 мг Газовый наркоз (за

						азота с кислородом Мочегонные: салур (фуросемид 1% р-р мг/кг в/в или в/м), осмодиуретики (ма 10-20% 0,5-1,5 г/кг капельно) Глюкокортикоиды (дексаметазон 0,3 мг/кг/сут. в/в) Хлоралгидрат 3% р gestum: до года 25-3 5 лет 30-50 мл, 5-14 60 мл (после очистительной кли
Эпилептически й статус petit mal (малых припадков)	G41.1	Рай. б-цы гор., обл., респуб. (центры) б-цы, клиники НИИ	Общий ан. крови Общий ан. мочи Биохимический ан. крови: электролиты (К, Са, Mg, Na), глюкоза, мочевиная КЩС Исследование глазного дна ЭхоЭГ Р-графия черепа Люмбальная пункция ЭЭГ	2 2 2 2 1 1 1 1 1	То же	То же
Сложный парциальный эпилептически й статус	G41.2	То же	То же	1	То же	То же