

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 противоэпилептических 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-азиатическими приступами (синдром Дузе) в случае раннего начала.

#### **II. Другие формы эпилепсии и эпилептических синдромов.**

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

#### ***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
<b>Тонический</b>	Вальпроаты Топирамат	Вальпроаты	Карбамазепин Фенобарбитал Клоназепам
<b>Тонико-клонический</b>	Карбамазепин, Вальпроаты Топирамат Фенобарбитал	Карбамазепин, Вальпроаты	Ламотриджин
<b>Атонический</b>	Вальпроаты Фенобарбитал	Вальпроаты	Топирамат Карбамазепин
<b>Миоклонический</b>	Вальпроаты Топирамат	Вальпроаты	Клоназепам
<b>Наличие парциального компонента</b>	Карбамазепин	Карбамазепин	Вальпроаты Топирамат Ламотриджин
<b>Полиморфные</b>	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
<b>Вальпроаты</b>	15-100	30-40	50-130	3
<b>Карбамазепин</b>	10-30	20	4-12	3
<b>Топирамат</b>	3-10	5-7	Не определяется	2
<b>Ламотриджин</b>	2-10	5	Не определяется	2
<b>Леветирацетам</b>	20-60	30-40	Не определяется	2
<b>Суксилеп</b>	15-30	20-25	50-100	3
<b>Вигабатрин</b>	50-100	80	Не определяется	2
<b>Фенобарбитал</b>	2-10	3-5	15-40	2
<b>Дифенин</b>	3-10	4-6	10-30	2
<b>Клоназепам</b>	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]

<b>Рациональные комбинации</b>	<b>Нерекомендуемые комбинации</b>
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
• Zonizamid	- 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<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup>-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 P 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 и нутрициологии. - 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.Brauwer // 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"> <li>Фенобарбитал (новорожденным и первых месяцев жизни)</li> <li>Иминостильбены (карбамазепин)</li> <li>Вальпроаты (калий и натриевая соли вальпроевой кислоты)</li> <li>Бензодиазепины (клоназепам)</li> </ol> <p>Препараты второго поколения</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Барбитураты: пралимал, бензобарбитал</li> <li>Гитантоины: фенобарбитал до 4-х лет использовать редко</li> <li>Сукцимиды: этосуксимид</li> </ol> <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

автоматизмами						
Комплексные парциальные припадки, переходящие во вторично генерализованные припадки		Обл. б-цы, республиканский центр, рай. и гор. б-цы	То же		Биохимический ан. крови: глюкоза, калий, натрий, кальций + КТ или МРТ головного мозга	То же
Генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы Доброкачественная миоклоническая эпилепсия раннего детского возраста	G40.3	Неврологические отделения гор. рай., обл. б-цы	Общий ан. крови Общий ан. мочи Нейросонография Электроэнцефалография	1 1 1 1	Биохимический ан. крови: глюкоза, калий, натрий, кальций КТ или МРТ головного мозга	Вальпроаты: кальций соль вальпроевой кислоты 300 мг по 10-30 мг/кг/сут. или натриевая соль вальпроата в той же дозировке, продолжительность лечения 2-3 мес. по исчезновению миоклонических приступов
Неонатальные судороги (семейные)		То же	То же		То же	Фенобарбитал по 3 мг/кг/сут. в течение 2-3 мес. по исчезновению судорог. При недостаточной эффективности добавляются бензодиазепины (клоназепам) 0,1-0,2 мг/кг/сут.
Детские эпилептические абсансы [пикнолепсия]  Ювенильная: абсанс-эпилепсия – миоклоническая эпилепсия [импульсивный малый припадок, petit mal]		Рай. (гор.) б-цы  Обл. б-цы, респуб. центр	Общий ан. крови Общий ан. мочи Электроэнцефалография  То же	1 1 1	Биохимический ан. крови: глюкоза, калий, натрий, кальций  То же + КТ или МРТ головного мозга	Вальпроаты: кальций соль вальпроевой кислоты 300 мг по 10-30 мг/кг/сут. или натриевая соль вальпроата в той же дозировке, продолжительность лечения 2-3 мес. по исчезновению миоклонических приступов Препаратом второго выбора является этосуксимид в капсулах по 100 мг, 15-30 мг/кг/сут. до 12 лет после исчезновения приступов  То же
Эпилепсия с боль-шими судорожны-ми припадками [grand mal] при		Неврологические отделения гор., рай., обл. б-цы	То же		То же	Вальпроаты: кальций соль вальпроевой кислоты 300 мг по 10-30 мг/кг/сут. или натриевая соль вальпроата в той же дозировке или (при неэффективности) этикетимиды (этимидин) 10-15 мг/кг/сут. или иминостильбены

пробуждении						(карбамазепин 10-20 мг/кг/сут., до 2-3 лет после 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 по 5 мг/кг/сут. в течение 1-2 лет после последнего припадка Детям после 3-4 лет вальпроаты (преимущественно кальциевую соль вальпроевой кислоты по 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 по 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 1 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 <sub>6</sub> 30-40 мг 4-6 нед.
Синдром Леннокса-Гастро		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 60 мг/сутки или бензодиазепин (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, старшая доза 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 (K, Ca, Mg, Na), глюкоза, мочеви на КЩС Исследование глазного дна ЭхоЭГ Р-графия черепа Люмбальная пун кция 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