

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	5
Список сокращений и условных обозначений	6
Глава 1. Определение и классификация эпилепсии и эпилептических приступов	7
Описательная терминология эпилептических приступов (клинические рекомендации по лечению эпилепсии у взрослых и детей)	12
Глава 2. Фармакологическое действие антиэпилептических препаратов	18
2.1. Основные принципы и правила фармакотерапии эпилепсии	18
2.2. Классификация противосудорожных препаратов	19
2.3. Основные антиэпилептические препараты. Общая характеристика	22
Бензобарбитал	22
Бензодиазепины: диазепам, клобазам, клоназепам, мидазолам	23
Диазепам (Diazepam)	24
Клобазам (Clobazam)	25
Клоназепам (Clonazepam)	27
Мидазолам (Midazolam)	28
Бриварацетам (Brivaracetam)	29
Вальпроевая кислота и вальпроат натрия	31
Вигабатрин® (Vigabatrin)	34
Зонисамид (Zonisamide)	35
Карбамазепин (Carbamazepine)	38
Клоназепам (Clonazepam)	40
Лакосамид (Lacosamide)	42
Ламотриджин (Lamotrigine)	44
Леветирацетам (Levetiracetam)	48
Окскарбазепин (Oxcarbazepine)	50
Перампанел (Perampnol)	52

Прегабалин (Pregabalin)	53
Руфинамид (Rufinamide)	54
Стирипентол® (Stiripentol)	57
Сультиам® (Sultiam)	58
Топирамат (Topiramate)	59
Фелбамат® (Felbamate)	60
Фенитоин (Phenitoin)	61
Фенобарбитал (Phenobarbital)	63
Этосуксимид (Ethosuximide)	65
Глава 3. Фармакологический подход к выбору антиэпилептического препарата в зависимости от типа эпилептического припадка	67
3.1. Фармакотерапия впервые выявленных фокальных приступов	70
3.2. Фармакотерапия впервые выявленных генерализованных тонико-клонических судорог	70
3.3. Фармакотерапия впервые выявленных абсансов	71
3.4. Фармакотерапия миоклонической эпилепсии	72
Глава 4. Схемы фармакотерапии энцефалопатии младенческого и детского возраста	73
4.1. Синдром Веста	73
4.2. Синдром Леннокса–Гасто	76
4.3. Синдром Ландау–Клеффнера	77
4.4. Эпилепсия с электрическим статусом медленного сна	79
4.5. Синдром Отахара	80
4.6. Синдром Драве	80
Глава 5. Эпилептический статус, фармакологические подходы к лечению у детей	84
Глава 6. Кетогенная диета	90
Список литературы	93

Глава 2

Фармакологическое действие антиэпилептических препаратов

2.1. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И ПРАВИЛА ФАРМАКОТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ

Фармакотерапия является основным методом лечения эпилепсии. Знание принципов терапии эпилепсии, механизмов действия и путей метаболизма препаратов, рекомендуемых при различных типах приступов и эпилепсии, а также учет возможных нежелательных явлений и индивидуальных особенностей пациента позволяет оптимизировать лечение эпилепсии и добиться максимального терапевтического эффекта при минимуме побочных эффектов. В большинстве случаев дебют эпилепсии начинается в детском возрасте, поэтому лечение в данной возрастной группе имеет основополагающее значение, при этом дозы АЭП всегда должны рассчитываться в зависимости от веса ребенка [6, 13].

Основные принципы рациональной терапии эпилепсии следующие.

1. Терапию АЭП следует начинать только после установления точного диагноза эпилепсии. Недопустимо профилактическое лечение эпилепсии и назначение терапии при патологических изменениях ЭЭГ у пациента при отсутствии эпилептических приступов, кроме отдельных ситуаций, когда допустима превентивная терапия при наличии эпилептиформной активности на ЭЭГ у ребенка, например при верифицированном диагнозе туберозного склероза.
2. Лечение рекомендуется начинать после второго приступа судорожного пароксизма. При наличии у пациента семейных случаев эпилепсии, высоком риске развития повторного эпилептического

приступа: очаговой симптоматике, эпилептиформной активности на ЭЭГ, структурных изменениях головного мозга, выявленных при нейровизуализации, — возможно начало лечения после первого судорожного синдрома.

3. Необходимо использовать по возможности принцип монотерапии одним АЭП-препаратом первой линии выбора для лечения эпилепсии. Если при применении одного препарата не достигается положительный эффект, осуществляют постепенный переход на препарат второй линии выбора для данной формы заболевания. При этом наращивание дозы второго препарата ведется без отмены первого, второй препарат доводится до эффективной терапевтической или максимально рекомендуемой индивидуально переносимой дозы, а затем первый препарат медленно отменяется с возвратом к монотерапии. Если монотерапия альтернативным препаратом оказывается неэффективной, применяется комбинация двух, в крайнем случае трех препаратов.
4. Выбор АЭП осуществляется с учетом типа эпилептического приступа и формы эпилепсии, высокой эффективности и низкой токсичности препарата.
5. Препарат назначается с малой дозы, постепенно увеличивается до достижения терапевтической эффективности или до появления первых признаков побочных явлений.
6. АЭП применяются в адекватных возрастных дозировках с учетом фармакокинетических и фармакодинамических особенностей АЭП.
7. Необходим длительный регулярный прием АЭП после последнего приступа без снижения эффективной дозы!

Выполнение вышеперечисленных принципов антиэпилептической терапии позволяет добиться значительного терапевтического эффекта.

2.2. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Противоэпилептические препараты (антиконвульсанты) — обширная группа препаратов с различными механизмами действия, которые используются для терапии судорожных приступов и их эквивалентов. АЭП являются основным компонентом в лечении эпилепсии, а также применяются в комплексной терапии болевых нейропатических синдромов, мигрени, в психиатрической практике, болезни Паркинсона.

Эффективность противоэпилептической терапии зависит от типа приступов, возраста пациента, фармакокинетических свойств АЭП, межлекарственного взаимодействия и генетических особенностей пациента.

В настоящее время хорошо известны АЭП, которые подразделяются по «поколениям»: классические (старые), базовые и нового поколения [10].

1. Антikonвульсанты I поколения — классические (старые) АЭП: фенobarбитал, бензобарбитал; фенитоин; этосуксимид; диазепам, клоназепам, мидазолам, нитразепам, клобазам.
2. Антikonвульсанты II поколения (базовые): вальпроевая кислота (Депакин*, Конвулекс*), карбамазепин.
3. Антikonвульсанты III поколения (нового поколения): бриварацетам, вигабатрин, габапентин, зонисамид; карбамазепины второго и третьего поколения (окскарбазепин, эсикарбазепин); лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, перампанел, прегабалин, ретигабин, руфинамид, стирипентол®, тиагабин, топирамат.

Общим механизмом действия антikonвульсантов считается избирательное подавление деятельности патологически активных нейронов эпилептического очага или торможение распространения патологической импульсации с эпилептогенного очага на другие отделы мозга. Многие препараты действуют одновременно на несколько звеньев патогенеза патологического возбуждения. Снижение возбудимости нейронов в эпилептогенном очаге происходит за счет усиления ГАМК-ергической системы или угнетения процессов возбуждения ЦНС за счет блокады возбуждающей глутаматной системы.

Основные механизмы действия АЭП представлены в табл. 2.1.

1. Средства, усиливающие тормозные эффекты в ЦНС (повышающие эффективность ГАМК-ергической системы):
 - барбитураты: фенobarбитал, бензобарбитал, примидон;
 - бензодиазепины: диазепам, клоназепам, лоразепам, клобазам;
 - средства, влияющие на метаболизм ГАМК в ЦНС: вигабатрин, тиагабин, габапентин.
2. Блокаторы потенциалзависимых натриевых каналов: фенитоин, карбамазепин, ламотриджин, лакосамид.
3. Средства, угнетающие действие возбуждающих глутаматных NMDA/AMPA рецепторов: фелбамат®, перампанел.
4. Средства, блокирующие нейрональные низкопороговые кальциевые каналы (Т-типа): этосуксимид.
5. Средства, обладающие комбинированным действием: вальпроевая кислота, топирамат, фелбамат®, зонисамид.

таблица 2.1. Классификация антikonвульсантов [10]

Химическая группа	Препараты	Механизм действия
Иминостильбены	Карбамазепин	Блокада Na ⁺ -каналов
Вальпроаты	Вальпроевая кислота	Блокада Na ⁺ -каналов. Антагонист NMDA-рецепторов, ингибитор ГАМК-трансферазы
Фенилтриазины	Ламотриджин	Блокада Na ⁺ -каналов. Подавляет высвобождение глутамата
Гидантоины	Фенитоин	Блокада Na ⁺ -каналов
Сульфатзамещенные моносахариды	Топирамат	Блокада Na ⁺ -каналов. Повышает активность ГАМК _A -рецепторов, антагонист рецепторов глутамата
Барбитураты	Фенobarбитал, бензобарбитал	Повышает активность ГАМК _A -рецепторов
Бензодиазепины	Диазепам, клоназепам, нитразепам, клобазам	Повышает активность ГАМК _A -рецепторов
Производные пирролидиндиона	Этосуксимид	Блокаторы Ca ²⁺ -каналов Т-типа
Производные пирролидона	Леветирацетам	Связывается с синаптическим везикулярным белком 2A (SV2A) на секреторных мембранах везикул в пресинаптических нейронах, влияя на кальцийзависимое высвобождение нейротрансмиттеров
Структурный аналог ГАМК	Габапентин	Повышает активность ГАМК _A -рецепторов, блокатор вольтажзависимых Ca ²⁺ -каналов

Глава 4

Схемы фармакотерапии энцефалопатии младенческого и детского возраста

Термин «эпилептическая энцефалопатия» охватывает разнообразную по этиологии группу расстройств, которые включают генетические дефекты ионных каналов, пороки развития головного мозга и последствия черепно-мозговых травм и др. Общим для эпилептических энцефалопатий является лекарственная устойчивость, полиморфизм типов припадков, когнитивные нарушения или нарушения развития. Задержка развития при эпилептической энцефалопатии может наблюдаться до начала приступов, в некоторых случаях она совпадает с началом приступов и патологическими изменениями на ЭЭГ [17].

Терапевтический эффект большинства АЭП в лечении эпилептических энцефалопатий, особенно ранних форм, невысокий, и во многих случаях не удается достигнуть контроля судорожных приступов и коррекции когнитивных нарушений. Успех терапии часто определяется этиопатогенезом заболевания.

4.1. СИНДРОМ ВЕСТА

Определение. Синдром Веста — это возрастзависимый эпилептический синдром, характеризующийся триадой симптомов: инфантильными спазмами, гипсаритмией на межприступной ЭЭГ, регрессом или задержкой психомоторного развития. Согласно современным представлениям для постановки диагноза достаточно наличие двух из трех критериев. Российский клинический протокол терапии синдрома Веста разработан группой ведущих неврологов РФ на VIII Балтийском конгрессе детских неврологов 2018 г.

Схемы фармакотерапии

I. Гормональная терапия. Адренокортикотропный гормон[®] и его синтетический аналог тетракозактид (в РФ не зарегистрированы). Дозы адренокортикотропного гормона[®] и тетракозактида эквивалентны.

Схемы терапии *адренокортикотропным гормоном*[®]:

- 0,6–0,8 мг (равно 0,6–0,8 мл) ежедневно (США);
- 0,1 мг (0,1 мл) адренокортикотропного гормона[®] ежедневно (Япония);
- 0,25 мг (0,25 мл) в сутки или 0,5 мг (0,5 мл) тетракозактида (Синактен депо[®]) каждый второй день (Финляндия);
- 0,5 мг (0,5 мл) каждый второй день (Великобритания).

Преднизолон/метилпреднизолон

Разработано два варианта терапии.

- Пульсовая терапия высокими дозами препарата: 20–30 мг/кг в сутки в течение нескольких дней внутривенно.
- Пероральный прием препарата более длительный: 3 мг/кг в сутки — 2 нед, затем 2 мг/кг в сутки — 2 нед, затем 1 мг/кг в сутки — 2 нед, затем 0,5 мг/кг в сутки — 2 нед, затем отмена. Продолжительность курса — 56 сут.

Возможны комбинации этих методов терапии. Схема введения препарата: метилпреднизолон — внутривенно, капельно, медленно, через инфузомат 1 раз в сутки от 3 до 5 сут в дозе 25–30 мг/кг в сутки с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 2 мг/кг в сутки в течение 2 нед, затем в дозе 1,5 мг/кг в сутки — 1 мес, затем 1 мг/кг в сутки — 1 мес, далее уменьшение еженедельной дозы каждую последующую неделю на 25% до отмены препарата. Общая продолжительность курса около 3 мес.

Отсутствие эффекта от гормональной терапии через 2 нед ее применения служит поводом для отказа от нее.

Дексаметазон

- 0,3–0,5 мг/кг в сутки внутримышечно, 10 инъекций ежедневно; затем 5 инъекций через день и 5 инъекций через 2 дня в тех же дозах [49].
- 2 мг/кг в сутки в течение 1 нед, затем 1 мг/кг в сутки 2 нед, затем 0,5–1,0 мг/кг в сутки 1 раз в 2 дня в течение 1 мес [12].

Гидрокортизон

- Гидрокортизон в стартовой дозе 10 мг/кг в сутки, разделенной на 3 приема во время еды: в 6.00, 9.00, 12.00. Далее снижение дозы препарата по 2 мг/кг в сутки каждые 2 нед (8, 6, 4 и 2 мг/кг в сут-

ки). При достижении положительного эффекта поддерживающая терапия в дозе 2 мг/кг в сутки продолжается от 1 до 3 мес.

Дополнительная терапия во время гормонального лечения: калия аспарагинат + магния аспарагинат (Панангин[®]), ингибиторы протонной помпы, алюминия фосфат (Фосфалюгель[®]) ежедневно (Протокол гормональной терапии синдрома Веста гидрокортизоном Института детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки).

1. Препараты калия — калия аспарагинат + магния аспарагинат: 1/4–1/2 таблетки в сутки.
2. Ингибиторы протоновой помпы / блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов или антациды — эзомепразол (с 1 года): 10 мг 1 раз в сутки до 4 нед или по показаниям (диспепсические явления у ребенка), алюминия фосфат (с рождения) до 6 мес: 1/4 пакетика 6 раз в сутки после кормления, с 6 мес: 1/2 пакетика 2–4 раза в сутки перед едой.
3. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) — крайне редко, только по назначению кардиолога при наличии артериальной гипертензии, так как разрешены с 18 лет.
4. Колекальциферол (Витамин Д3[®]) — 3–4 капли в сутки.

II. Антиэпилептическая терапия. Вигабатрин (Сабрил[®]) (в РФ не зарегистрирован).

Начальная доза — 50 мг/кг в сутки с увеличением дозы на 50 мг/кг в сутки каждые 48 ч, максимально — до 200 мг/кг в сутки.

Поддерживающая доза — 100–150 мг/кг в сутки, разделенная на два приема [13].

Отмечена высокая эффективность одновременного применения вигабатрина и гормональной терапии (преднизолона или тетракозактида), чем монотерапии гормонами — 72% и 57% соответственно.

Другие антиэпилептические препараты.

Производные вальпроевой кислоты: 30–40 мг/кг в сутки.

Топирамат: 5–10 мг/кг в сутки в дополнительной терапии эпилепсии при отсутствии эффекта от гормональной терапии вигабатрина.

При резистентных приступах: комбинация указанных базовых АЭП с бензодиазепинами: клоназепамом — 0,25–2 мг/сут, клобазамом — 1 мг/кг в сутки или фенobarбиталом — 5–15 мг/кг в сутки, а также с этосуксимидом (Суксилепом[®]) — 15–30 мг/кг в сутки.

Другие препараты. *Иммуноглобулины.* МНН: иммуноглобулин человека нормальный. Препарат вводится в течение 5 дней. В связи с отсутствием прямых показаний для введения иммуноглобулинов требуется решение врачебного консилиума.

4.2. СИНДРОМ ЛЕННОКСА–ГАСТО

Определение. Синдром Леннокса–Гасто — возрастзависимая эпилептическая энцефалопатия, характеризующаяся: 1) частыми полиморфными типами приступов в виде тонических приступов, атипичных абсансов и эпизодов статусов тонических судорог или абсансов; 2) выраженными когнитивными нарушениями; 3) медленной пик-волновой биоэлектрической активностью головного мозга (менее 2,5–3 Гц): острая медленная волна в интериктальном периоде на ЭЭГ, «с пробегами» быстрой активности 10–20 Гц, нередко ассоциированными с тоническими приступами, и резистентностью к терапии [10]. Согласно ILAE (2017) синдром Леннокса–Гасто представляет генерализованную эпилепсию и «может иметь структурную, генетическую и другие этиологии».

Базовые АЭП: первой и второй линии — топирамат, вальпроевая кислота.

Дополнительные АЭП: сукцинимиды, ламотриджин, карбамазепин, леветирацетам, бензодиазепины, гидантоины, руфинамид.

Топирамат: начальная доза — 12,5 мг/сут, затем медленное титрование с увеличением дозы на 12,5 мг еженедельно. Поддерживающая доза — 75–350 мг/сут (3–10 мг/кг в сутки) и выше в 2 приема.

Вальпроевая кислота: назначают с постепенным увеличением до 900–2500 мг/сут (40–80 мг/кг в сутки) и выше до максимально переносимой дозы. Вальпроаты особенно эффективны при миоклонических приступах, атипичных абсансах и генерализованных судорожных приступах.

При недостаточном эффекте в зависимости от преобладания тех или иных приступов возможны базовые комбинации АЭП:

- топирамат + вальпроаты;
- вальпроаты + сукцинимиды;
- вальпроаты или топирамат + ламотриджин;
- вальпроаты + карбамазепин.

Сукцинимиды: 500–1000 мг/сут (20–35 мг/кг в сутки) в 3 приема.

Ламотриджин: начальная доза 12,5 мг/сут с постепенным повышением дозы по 12,5 мг 1 раз в нед. Средние дозы препарата — 75–200 мг/сут (3–7 мг/кг в сутки) в 2 приема.

При тонических приступах, резистентных к лечению базовыми АЭП, возможно добавление карбамазепина к базовым АЭП, например комбинация: вальпроат + карбамазепин. В этих случаях карбамазепин назначается в небольших или средних дозах.

- Карбамазепин: средние дозы — 100–600 мг/сут (10–20 мг/кг в сутки) в 2 приема.

- Леветирацетам: 1000–3000 мг/сут (30–60 мг/кг в сутки), может быть эффективен при миоклонических и генерализованных судорожных приступах.
- Клобазам: 10–30 мг/сут (0,5–1 мг/кг в сутки).
- Дифенин*: 75–200 мг (3–7 мг/кг в сутки) в 2 приема.
- Руфинамид: схема титрации руфинамида у детей с 1 года до 4 лет с терапией вальпроатами и без таковой представлена ниже (табл. 4.1).

Таблица 4.1. Схема терапии руфинамидом у детей с 1 года до 4 лет при синдроме Леннокса–Гасто

Статус терапии иновенолом* (руфинамидом)	Пациенты без терапии вальпроатами	Пациенты с терапией вальпроатами
Стартовая доза	10 мг/кг в сутки	10 мг/кг в сутки
Доза титрации	↑ на 10 мг/кг в сутки 1 раз в течение 3 сут	↑ на 10 мг/кг в сутки 1 раз в течение 3 сут
Максимальная доза	45 мг/кг в сутки	30 мг/кг в сутки

* Суточную дозу разделяют на 2 приема с равными промежутками.

Наиболее частая комбинация при резистентных приступах: топирамат + вальпроаты + сукцинимиды или клобазам.

Дополнительная терапия: сукцинимиды, ламотриджин, карбамазепин, леветирацетам, бензодиазепины, гидантоины.

Другие препараты: гормональная терапия (кортикостероиды), иммуноглобулины, тиреотропин-релизинг-гормон.

Немедикаментозная терапия: кетогенная терапия, стимуляция блуждающего нерва, оперативное вмешательство.

4.3. СИНДРОМ ЛАНДАУ–КЛЕФФНЕРА

Определение. Синдром Ландау–Клеффнера — редкое заболевание, характеризующееся триадой симптомов: афазией и эпилептиформными разрядами на ЭЭГ, нарушением поведения. Заболевание манифестирует в возрасте 3–7 лет. Возможны различные варианты дебюта заболевания: с нарушением поведения, с речевыми расстройствами и эпилептическими припадками. Речевые расстройства представлены парафазиями, персеверациями. Может быть нарушено восприятие звуков, что ведет к развитию слуховой агнозии. Поведенческие нарушения проявляют-