УТВЕРЖДАЮ
Заместитель Министра здравоохранения
и социального развития
Российской Федерации
Стародубов В.И.
14 января 2005 г.

ПРОТОКОЛ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ

ЭПИЛЕПСИЯ

Протокол ведения больных «Эпилепсия» разработан под руководством Директора Департамента развития медицинской помощи и курортного дела Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации Р.А. Хальфина Российским Государственным Медицинским Университетом (Гусев Е.И., Гехт А.Б., Авакян Г.Н., Петрухин А.С., Лебедева А.В., Митрохина Т.В.), Научно-исследовательским институтом нейрохирургии РАМН (Коновалов А.Н., Степаненко А.Ю.), Санкт-Петербургской педиатрической академией (Гузева В.И.), Военно-медицинской академией (Одинак М.М.), Московской медицинской академией им. И.М. Сеченова (Вейн А.М., Яхно Н.Н., Воробьева О.Н., Зенков Л.Р., Воробьев П.А., Лукъянцева Д.В., Авксентьева М.В.), Московским медицинским стоматологическим университетом (Карлов В.А., Власов П.Н.), Московским научно-исследовательским институтом педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения и социального развития (Белоусова Е.Д.), Научно-исследовательским институтом педиатрии научного центра здоровья детей РАМН (Маслова О.И., Студеникин В.М.), Научно-исследовательским институтом психиатрии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Калинин В.В.), Санкт-Петербургским Государственным медицинским университетом (Скоромец А.А.).

I. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Протокол ведения больных «Эпилепсия» предназначен для применения в системе здравоохранения Российской Федерации. Данный протокол не распространяется на специализированное ведение больных в нейрохирургической клинике.

II. НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем протоколе использованы ссылки на следующие документы:

- Постановление Правительства Российской Федерации от 05.11.97 № 1387 «О мерах по стабилизации и развитию здравоохранения и медицинской науки в Российской

Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1997, № 46, ст. 5312.).

- Постановление Правительства Российской Федерации от 26.10.99 № 1194 «О Программе государственных гарантий обеспечения граждан Российской Федерации бесплатной медицинской помощью» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, №44, ст. 5322).

III. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Протокол ведения больных «Эпилепсия» разработан для решения следующих задач:

- Определение спектра диагностических и лечебных услуг, оказываемых больным эпилепсией.

- Определение алгоритмов диагностики и лечения эпилепсии.

- Установление единых требований к порядку профилактики, диагностики и лечения больных эпилепсией.

- Унификация расчетов стоимости медицинской помощи, разработка базовых программ обязательного медицинского страхования и тарифов на медицинские услуги и оптимизация системы взаиморасчетов между территориями за оказанную больным эпилепсией медицинскую помощь.

- Формирование лицензионных требований и условий осуществления медицинской деятельности.

- Определение формулярных статей лекарственных средств, применяемых для лечения эпилепсии.

- Осуществление контроля объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинском учреждении в рамках государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью.

Область распространения настоящего протокола – лечебно-профилактические учреждения всех уровней, включая специализированные неврологические и эпилептологические учреждения (кабинеты, отделения, центры).

В настоящем протоколе используется шкала убедительности доказательств данных:

A) Доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемому утверждению.

B) Относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение.

C) Достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств.

D) Достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного лекарственного средства в определенной ситуации.

E) Веские отрицательные доказательства: имеются достаточно убедительные доказательства того, чтобы исключить лекарственное средство или методику из рекомендаций.

IV. ВЕДЕНИЕ ПРОТОКОЛА

Ведение Протокола «Эпилепсия» осуществляется кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом ФУВ Российского Государственного медицинского университета.

V. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Эпилепсия представляет собой хроническое полиэтиологическое заболевание, проявляющееся повторными неспровоцированными (спонтанными) судорожными или другими припадками, потерей сознания, и сопровождающееся изменениями личности.

Наличие у больного только одного припадка не является основанием для постановки диагноза эпилепсия. Два припадка, возникшие в период 24 часа, рассматриваются как единое событие. Припадки, вызванные определенным стимулом, не являются неспровоцированными (спонтанными).

Эпилептическим припадком является клиническое проявление аномального и избыточного разряда нейронов мозга. Клиническая картина представлена внезапными и транзиторными патологическими феноменами, в числе которых возможны изменения сознания, двигательные, чувствительные, вегетативные, психические симптомы, отмеченные больным или наблюдателем (ILAE, 1989).

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний нервной системы. По данным различных исследований, заболеваемость эпилепсией в экономически развитых странах составляет в среднем от 40 до 70 человек на 100 тысяч населения, в развивающихся странах заболеваемость колеблется от 100 до 190 на 100 тысяч населения. Распространенность эпилепсии – 5-10 на 1000 человек. Не менее одного припадка в течение жизни переносят 5% населения. У 20-30% больных заболевание является пожизненным. В 1/3 случаев причина смерти больных связана с припадком. Заболеваемость эпилепсией среди мужчин выше, чем среди женщин; она наиболее высока среди детей первого года жизни, понижается после второго десятилетия и повышается при старении (Гусев Е.И., Бурд Г.С., 1994, Hauser W.A. et al., 1995). По сравнению с первой половиной 20 столетия значительно увеличилась заболеваемость парциальной эпилепсией среди пожилых (Гехт А.Б., 2000, Hauser W.A. et al., 1995).

Эпилепсия и эпилептические синдромы являются полиэтиологическим заболеванием, проявляющимся сочетанием как экзогенных, так и генетических факторов. Этиология в значительной мере зависит от возраста начала заболевания.

У новорожденных на первое место выходят различные инфекционные заболевания, нарушения метаболизма (такие, как недостаток витамина B6, гипогликемия, гипокальциемия), перинатальная гипоксия, интракраниальные кровоизлияния, крупные мозговые мальформации. У детей и подростков особое значение имеют фебрильные судороги, дисметаболические или дегенеративные заболевания, идиопатические и генетические синдромы, инфекции, дисплазии; у «молодых взрослых» – мезиальный темпоральный склероз, идиопатические и генетические синдромы, дегенерации, дисплазии, травматические повреждения головного мозга, опухоли. У взрослых более старшего возрас-

та среди причин эпилепсии преобладают травмы, дисметаболические нарушения, злоупотребление алкоголем, мезиальный темпоральный склероз, инфекции, дегенерации. В пожилом и старческом возрасте основными этиологическими факторами являются цереброваскулярные заболевания, воздействие алкоголя, использование некоторых лекарственных средств, опухоли, дегенерации (включая болезнь Альцгеймера).

Значительную роль в генезе идеопатических форм эпилепсии принадлежит генетическим факторам. На высокую значимость генетических факторов в генезе эпилепсий и эпилептических синдромов указывают: наследственная отягощенность по эпилепсии и судорогам, прослеживающаяся в семьях больных эпилепсией; высокая степень конкордантности по эпилепсии среди монозиготных близнецов; сцепленность отдельных форм эпилепсий и эпилептических синдромов с конкретными генами, а также взаимосвязь некоторых эпилептических синдромов с точечными мутациями митохондриального генома. У больных, имеющих хромосомные аберрации – трисомии по 21 хромосоме (синдром Дауна), в 2-15 % встречаются эпилептические нарушения, при трисомии по 13 или 22 хромосомам эпилептические припадки встречаются в 20-25% случаев, делеция части хромосомы 4 – в 70% случаев и ряд других хромосомных аберраций. Однако конкретная роль генетических факторов неизвестна (Темин П.А., Никанорова М.Ю., 1997).

Следует учитывать, что во многих случаях не одно, а два или более заболеваний могут быть причинами или факторами риска развития эпилепсии или эпилептических припадков.

Клиническая картина зависит от типа припадка, расположения эпилептогенного очага, которые определяются при клинико-неврологическом осмотре, на основании анамнестических данных, при нейрофизиологическом обследовании, нейровизуализации.

В клинической картине эпилепсии выделяют период припадка или приступа и межприступный период. Следует подчеркнуть, что в межприступном периоде неврологическая симптоматика может отсутствовать или определяться обусловливающим эпилепсию заболеванием.

Согласно Международной классификации эпилептических припадков (1981) они

делятся на три группы: парциальные (с локальным началом), генерализованные (без локального начала) и не классифицируемые.

В свою очередь *парциальные припадки* разделяют на:

- простые парциальные припадки, протекающие без потери или изменения сознания;
- сложные парциальные припадки (с изменением сознания);
- парциальные припадки с вторичной генерализацией (с потерей сознания);

Генерализованные припадки делятся на:

- абсансные припадки;
- миоклонические припадки;
- клонические припадки;
- тонические припадки;
- тонико-клонические припадки;
- атонические припадки.

Парциальные припадки

Клиническая картина простого парциального припадка зависит от расположения эпилептогенного очага. Припадок протекает без изменения или потери сознания, пациент сам рассказывает о своих ощущениях (в случае, если припадок не протекает во сне). Различают следующие парциальные припадки:

- с моторными признаками (клонические или тонические судороги в лице, ноге, руке контралатерально очагу);
- с соматосенсорными (ощущение онемения, прохождения «тока» в контралатеральных очагу конечностях или половине лица) или специфическими сенсорными симптомами (простые галлюцинации, например, звуки, вспышки света или молнии);
- с вегетативными симптомами или признаками (ощущения в эпигастральной области, бледность, потение, покраснение кожи, расширение зрачки и др);
- с психическими симптомами (афазия).

Сложные парциальные припадки

Сопровождаются изменением сознания: начало припадки может быть с простого

парциального припадка с последующим нарушением сознания или с нарушением сознания в припадке.

Сложные парциальные припадки часто начинаются с *ауры.* Под аурой понимают различные ощущения, которые возникают у больного в начале припадка. Наиболее часто встречающиеся следующие симптомы: тошнота или дискомфорт в области желудка, слабость или головокружение, головная боль, преходящие нарушения речи (афазия), онемение губ, языка, рук, ощущение сдавления в области горла, боли в груди или нарушения дыхания по типу нехватки воздуха, неприятные ощущения во рту, состояние сонливости, необычное восприятие всего окружающего, чувства, которые трудно описать, ощущение «никогда не виденного» и «уже виденного», слуховые пароксизмы (звон, шум в ушах), обонятельные пароксизмы, ощущения «жара», «комка» в горле и др. Наличие у больного ауры часто позволяют уточнить расположение эпилептогенного очага. Сложные парциальные припадки часто сопровождаются автоматизированными движениями, которые кажутся недостаточно целенаправленными и неадекватными; контакт с больным в это время невозможен.

Вторично-генерализованные тонико-клонические (тонические или клонические) эпилептические припадки

Вторичная генерализация припадка и потеря сознания может быть как после простого парциального припадка, так и после сложного парциального припадка. Кроме того, вторично-генерализованный припадок может начинаться с ауры, которая у одного и того же больного носит, как правило, стереотипный характер.

В зависимости от раздражения области мозга, с которой начинается эпилептический разряд, выделяют несколько основных видов ауры: вегетативную, моторную, психическую, речевую и сенсорную.

При генерализации приступа больной теряет сознание и падает. Падение сопровождается своеобразным громким криком, обусловленным спазмом голосовой щели и судорожным сокращением мышц грудной клетки. Появляются судороги, вначале тонические – туловище и конечности вытягиваются в состоянии напряжения, голова запрокидывается и иногда поворачивается в сторону, контралатеральную очагу, дыхание за-

держивается, вены на шее набухают, лицо становится бледным, с постепенно нарастающим цианозом, челюсти судорожно сжаты. Тоническая фаза припадка продолжается 15-20 с. Затем появляются клонические судороги в виде толчкообразных сокращений мышц конечностей, шеи, туловища. Во время клонической фазы припадка длительностью до 2-3 мин дыхание нередко бывает хриплым, шумным; изо рта выделяется пена, часто окрашенная кровью вследствие прикусывания языка или щеки. Частота клонических судорог постепенно уменьшается, и по окончании их наступает общее мышечное расслабление. В это период больной не реагирует даже на самые сильные раздражители, зрачки расширены, реакция их на свет отсутствует, сухожильные и защитные рефлексы не вызываются, нередко отмечается непроизвольное мочеиспускание.

Клинические проявления при парциальной эпилепсии зависят от локализации эпилептогенного очага (височная, теменная, затылочная доли и т.д.)

Эпилептические синдромы, обусловленные наличием очага эпилептической активности в *височной доле*, характеризуются простыми и сложными парциальными припадками, а также вторично генерализованными припадками или комбинацией их (у 50% больных). Для приступов этой локализации характерно:

- начало припадка с ауры (в 75% случаев);
- замедленное развертывание судорог;
- преобладание тонической фазы с большим участием верхней половины тела, в частности, лицевой мускулатуры, часто с преобладанием с одной стороны;
- *обычны послеприступные изменения* сознания и амнезия с постепенным восстановлением сознания и памяти.

В 30-60% заболеванию предшествуют (за несколько лет или даже 10-20 лет) фебрильные судороги.

Учитывая анатомическое расположение эпилептогенного очага, выделяют две клинические формы припадков у больных височной эпилепсией (Wieser H-G., Williamson P.,1993):

- амигдало-гиппокампальные (медиобазальные лимбические или ринэнефалические) припадки;

- латеральные (неокортикальные) височные припадки.

Наиболее характерными проявлениями амигдало-гиппокампальных припадков являются нечеткие, "странные" ощущения, или ощущение дискомфорта, или чувство тошноты, поднимающееся вверх из эпигастральной области. Это ощущения могут сопровождаться

- вегетативными реакциями, такими, как урчание в животе, отрыжка, бледность, «приливы к лицу», покраснение лица, задержка дыхания, расширение зрачков;

- психическими симптомами, такими, как страхи, паника, ощущение «уже виденного» (deja-vu) и никогда не виденного (jamais-vu);

- обонятельными и вкусовыми галлюцинациями и иллюзиями.

По мнению Delgado-Escueta A. et al., (1982), для амигдало-гиппокампальной височной парциальной эпилепсии характерны сложные парциальные припадки с изолированным нарушением сознания: выключение сознания с застыванием и внезапным прерывание двигательной и психической активности.

Неокортикальные височные припадки встречаются гораздо реже амигдало-гиппокампальных. Как правило, также являются сложными парциальными припадками. Припадки часто начинаются со звуковых галлюцинаций или иллюзий, сопровождающихся головокружением; расстройствами речи в случае расположения эпилептогенного фокуса в доминантном полушарии. Вкусовые галлюцинации могут свидетельствовать о распространении возбуждения на париетальную или роландическую зону. Обонятельные галлюцинации отражают вовлечение орбитальной фронтальной коры.

Кроме того, для неокортикальной височной эпилепсии характерны припадки с выключением сознания и с медленным падением без судорог (Delgado-Escueta A. et al., 1982).

Следует отметить, что у многих пациентов клиническое разграничение амигдало-гиппокампальной и неокортикальной парциальной эпилепсии затруднено из-за широкой иррадиации возбуждения и сложности выявления эпилептогенного очага. Некоторые авторы считают, что эпигастральная аура характерна и для амигдало-гиппокампальной, и для неокортикальной височной парциальной эпилепсии (Мухин

К.Ю., Петрухин А.С. 2000, Ebner A. 1994, Engel J.1994).

Более 70% всех больных височной эпилепсией становятся резистентными к терапии (Гусев Е.И., с соавт. 1999, Гехт А.Б. с соавт. 2000, Engel J. 1994, 1996, Wolf P.1994), поэтому при ведении этих пациентов встает вопрос о возможности хирургического лечения. При этом высокую значимость приобретают признаки, которые могут свидетельствовать о *латерализации* очага. Так во время приступов, исходящих из височной доли, имеется раннее ипсилатеральное отклонение головы и глаз, сопровождаемое последующим (в начале периода вторичной генерализации) контралатеральным отклонением. Возможно, ранний ипсилатеральный поворот головы является "негативным" компонентом. Отмечается ассоциация ипсилатеральных автоматизмов с контралатеральной постуральной дистонией (Wieser H-G., Williamson Peter D.1993).

Другим важным «локализационным» симптомом является нарушение речи. Например, по мнению Yen Der-Jen и соавт. 1996, 90% больных с речевыми автоматизмами имеют эпилептогенный фокус в височной доле *недоминантного полушария.* Однако здесь тоже существуют некоторые трудности, даже когда установлено доминирующее полушарие. Отсутствие речи может быть результатом и нарушения сознания, и наличием в этот момент у пациента галлюцинаций, и проблемами с памятью (Wieser H-G., Williamson Peter D 1993).

Определенную значимость для латерализации имеют односторонние тонико-клонические судороги (включая и паралич Тодда), четко латерализованные соматосенсорные проявления, четко латерализованные визуальные феномены, иктальная и постиктальная дисфазия (Wieser H-G., Williamson Peter D. 1993).

При локализации очага в *лобной доле* существует ряд общих клинических особенностей припадков: они нередко возникают во время сна, имеют тенденцию к серийности. Иногда парциальные припадки, характерные для лобной эпилепсии, ошибочно диагностируются как психогенные.

Обычно припадки лобной доли – это кратковременные простые парциальные и/или сложные парциальные припадки. Для них характерны:

- минимальная степень или отсутствие постприпадочной спутанности;

- быстрая вторичная генерализация припадка (более частая при лобной эпилепсии, чем при височной эпилепсии);
- выраженные двигательные проявления, которые являются тоническими или постуральными;
- сложные автоматизмы с жестикуляцией, которые обычно бывают в начале развития припадков;
- частое падение больного (при билатеральных разрядах) (Карлов В.А., 2002, Engel J., 1994);
- недержание мочи.

Выделяют следующие клинические варианты припадков при эпилепсии лобной доли:

- Припадки дополнительной моторной зоны.

Могут быть простыми и сложными парциальными, могут включать постуральные феномены (феномен Магнуса-Клейна), вокализацию или внезапную остановку речи при расположении очага в доминантном полушарии; часто возникает вторичная генерализация.

- Припадки цингулярные.

Сложные парциальные припадки, проявляющиеся различными автоматизмами мимики и жестов, эмоционально-аффективные по типу панических атак, вегетативно-висцеральные с выраженным вегетативным компонентом; может возникать вторичная генерализация.

- Припадки лобного полюса.

Простые и сложные парциальные припадки, которые проявляются адверсией глаз и головы в контралатеральную очагу сторону, короткие автоматизмы без ауры с очень быстрой вторичной генерализацией.

- Припадки орбито-фронтальные.

Сложные парциальные припадки, проявляющиеся автоматизмами мимики и жестов (часто – непроизвольный смех), обонятельными галлюцинациями и иллюзиями, вегетативно-висцеральным компонентом; часто бывает вторичная генерализация.

- Припадки дорсолатеральные.

Простые и сложные парциальные припадки, проявляющиеся адверсией головы и глаз с преимущественно тоническим компонентом, афатические (в случае расположения очага в доминантном полушарии).

- Припадки моторной коры.

Простые моторные парциальные припадки, частая вторичная генерализация.

- Кожевниковский синдром, который характеризуется простыми парциальными или вторично-генерализованными припадками и появляющимися позже миоклоническими гиперкинезами.

В целом, по данным Ferrier et al. (1998), около 18% больных эпилепсией лобной доли являются резистентными к терапии и могут быть кандидатами для хирургического лечения.

Для эпилептических синдромов, связанных с локализацией очага в *теменной доле,* характерны простые парциальные припадки, состоящие из положительных и отрицательных соматосенсорных признаков и симптомов.

Для перироландической области характерно:

- ощущение «опускания внутри живота» или тошноты, изредка это ощущается как боль или как поверхностное жжение – дизестезия. Иногда имеет место неопределенное, но сильное, эпизодически возникающее, болезненное ощущение.

- отрицательные соматосенсорные признаки, включающие гипостезию, ощущение, «как будто часть тела отсутствует», потерю восприятия части или половины тела (асоматогнозия, особенно частая при вовлечении недоминантного полушария) (Engel J., 1993).

Кроме того, могут присоединяться:

- головокружение или дезориентация в месте (поражение нижней части теменной доли);

- рецептивные или кондуктивные речевые нарушения (предположительно – за счет вовлечения теменной доли доминантного полушария);

- вращательные или постуральные движения; и/или зрительные галлюцина-

ции, характерные уже для височно-теменно-затылочного перехода (Engel J. 1993).

Припадки, характерные для поражения *затылочной доли,* обычно простые парциальные (но не всегда), включающие в себя различные *зрительные проявления*. Это могут быть:

- простые зрительные ощущения: *отрицательные* (скотома, гемианопсия, амавроз) или, чаще, *положительные* (искры или вспышки, фотопсии) (визуальное поле контралатерально к пораженной затылочной коре);
- зрительные иллюзии или галлюцинации, более характерные для височно-теменно-затылочного перехода.

Кроме того, припадки затылочной доли могут включать в себя *моторные признаки*, такие, как клонические или тонические контралатеральные (или иногда ипсилатеральные) повороты глаз и головы, или только глаз (окулоклонические отклонения), пальпебральные толчки или принудительное закрытие век.

Кроме того, могут отмечаться *невизуальные сенсорные признаки*, такие, как ощущения «колебания глаз» или головная боль (включая мигрень). Эпилептическая активность может распространяться на другие отделы головного мозга и проявляться припадками височной доли, теменной доли или лобной доли. Припадки могут генерализоваться (Engel J., 1993).

Эпилептические припадки при *локализации очага в других областях*.

- Припадки, исходящие из *перироландической области,* могут начинаться или в прецентральной (лобной), или в постцентральной (теменной) извилине.

Эти простые парциальные припадки с моторными и/или сенсорными проявлениями. В припадок вовлекаются части тела пропорционально их проекции в прецентральной и постцентральной извилинах. Моторные и/или сенсорные проявления припадка включают тонические или клонические движения, покалывание, чувство прохождения электрического тока, желание переместить часть тела, ощущение перемещаемой части тела и/или потери мышечного тонуса.

Моторные и сенсорные проявления в контралатеральных верхних конечностях отмечаются при вовлечении середины и верхней части перироландической области.

Для вовлечения в припадок парацентральной дольки характерны сенсорные и/или моторные проявления припадка в контралатеральной нижней конечности, латерализованные ощущения в гениталиях, и/или тонические движения ипсилатеральной ноги.

Часто при припадках перироландического происхождения развивается паралич Тодда (послеприпадочный парез) и вторичная генерализация.

- Припадки, исходящие из *оперкулярной области,* могут происходить из лобного, париетального или височного отделов оперкулярной области.

Для локализации эпилептогенной зоны в оперкулярной области характерны жевательные движения, слюнотечение, глотание, эпигастральные ощущения со страхом и/или вегетативными проявлениями. Довольно часто бывают простые парциальные припадки, особенно с клоническими судорогами в лице. Вторичные сенсорные признаки включают гипостезию, особенно рук.

- Припадки, исходящие из зоны *височно-теменно-затылочного* перехода, обычно обусловлены вовлечением в процесс нескольких долей.

Обычно это простые парциальные припадки, состоящие из зрительных иллюзий или сформированных галлюцинаций. Иллюзии обычно включают:

- ощущение изменение размеров (макропсия или микропсия);
- ощущение изменения расстояния до предметов;
- ощущение склонности объектов к перемене места;
- искажение объектов или ощущение внезапного изменения формы предметов (метаморфопсия, более обычна при вовлечении недомининантного полушария).

Сформированные *визуальные галлюцинации* включают сложные зрительные ощущения, например, какие-то красочные сцены различной сложности (в некоторых случаях сцена искажена или видится меньшей, или иногда больной видит собственное изображение (аутоскопия).

Если в процесс включается несколько областей мозга, то галлюцинации могут включать слуховые и, иногда, обонятельные или вкусовые проявления.

Кроме того, при локализации эпилептогенной зоны в области височно-теменно-затылочного перехода может возникать головокружение.

Наличие речевых нарушений предполагает вовлечение в припадок доминантного полушария.

Часто при поражении височно-теменно-затылочного перехода развиваются сложные парциальные припадки, возможно, из-за распространения возбуждения к медиальным отделам височной доли (Engel J. 1993).

Современные стандарты ведения больных эпилепсией, разработанные Всемирной Противоэпилептической Лигой (1997) (Epilepsia, 1997), предусматривают использование **Международной классификации эпилепсий и эпилептических синдромов** (1989), а также **Международной классификации эпилептических припадков** (1981) в качестве основы постановки диагноза и выбора тактики лечения больных. При клиническом обследовании больных особое внимание должно быть обращено на тщательный сбор анамнеза с описанием деталей припадка, проведенной терапии, ее эффективности и побочных явлений, выявление неврологических и психиатрических нарушений, а также повреждений, обусловленных припадками. Особое внимание должно быть обращено на повторяемость припадков, наличие различных их типов, хронобиологические особенности (приуроченность к определенному времени суток, фазе менструального цикла и т.д.), наличие ауры, первые объективные признаки развития припадка, последовательность и вариабельность симптомов, изменение сознания во время припадка, состояние пациента после припадка.

Международная классификация эпилепсий и эпилептических синдромов была принята в 1989 г. Международной Противоэпилептической Лигой. Классификация эпилепсии основана на двух принципах. Первый состоит в определении, является ли парциальная эпилепсия фокальной или генерализованной. Согласно второму принципу, выделяют идиопатическую, симптоматическую или криптогенную эпилепсию. Выделяют следующие типы эпилепсий:

- Локализационно обусловленные (фокальные, локальные, парциальные) эпилепсии:
  - идиопатические (первичные);
  - симптоматические (вторичные);

- криптогенные.

- Генерализованные эпилепсии:

- идиопатические (в том числе детская абсансная эпилепсия и ювенильная абсансная эпилепсия);

- симптоматические или криптогенные.

- Недетерминированные эпилепсии.

- Особые синдромы.

Диагностика характера парциальной эпилепсии и эпилептического синдрома, в соответствии с классификацией, основана на результатах клинического, электроэнцефалографического обследования с учетом данных других методов (нейропсихологии, магнитно-резонансной томографии и т.д.).

При обследовании пациента с подозрением на парциальный характер припадков необходимо ответить на следующие вопросы:

- Имеется ли у больного парциальная эпилепсия и если да, то какова ее причина?

Наличие парциальных эпилептических припадков устанавливается по данным анамнеза, клинического осмотра и результатам лабораторных и инструментальных методов исследования; при этом необходимо исключить другие заболевания, которые могут симулировать парциальные эпилептические припадки.

- Какой тип парциальных эпилептических припадков и парциальной эпилепсии имеется у больного?

- Какова тяжесть клинических симптомов?

- Есть ли факторы, вызывающие прогрессирование эпилептического процесса?

- Каков ближайший и отдаленный прогноз и возможности его улучшения с помощью медикаментозной терапии или оперативного вмешательства?

Лабораторные и инструментальные исследования

Электроэнцефалография занимает одно из ведущих мест в диагностике парциальной эпилепсии. Данная проблема неоднократно обсуждалась на заседаниях комиссий и групп экспертов Всемирной Противоэпилептической Лиги (Epilepsia, 1997, D.G.A.

Kasteleijn-Nolst Trenite et al., 1999). Приблизительно у 50% больных парциальной эпилепсией в межприступном периоде регистрируется нормальная электроэнцефалограмма. При использовании функциональных проб (гипервентиляции, фотостимуляции и депривации сна) у 90% больных удается выявить изменения электроэнцефалограммы (Зенков Л.Р., 1996). При отсутствии изменений электроэнцефалограммы после применения функциональных нагрузок следует провести повторное обследование или мониторинг электроэнцефалограммы. ***Отсутствие эпилептической активности не снимает диагноза эпилепсии.***

Электроды должны располагаться по системе “10-20”; необходимо наложение не менее 21 электрода и использование не менее 16 каналов записи (особенно при обследовании больных парциальной эпилепсией); параллельно могут использоваться другие каналы для мониторирования электрокардиограммы, дыхания, миограммы, движений глаз. Следует применять как моно, так и биполярные (продольные и поперечные) отведения. Продолжительность записи качественной электроэнцефалограммы должна быть не менее 30 мин. Уменьшение времени регистрации существенно снижает вероятность выявления патологической активности. Определенные требования предъявляются к проведению функциональных нагрузок. Так, гипервентиляция с параллельной регистрацией электроэнцефалограммы должна осуществляться не менее 3 мин; 2 мин записи обязательны после окончания гипервентиляции. При подозрении на абсансные формы эпилепсии и отсутствии изменений при гипервентиляции нагрузку следует повторить. Необходимо также использование фотостимуляции, она должна проводиться сериями стимуляции с различной частотой, начиная с 1 Гц. Рекомендуются следующие частоты – 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 60, 50, 40, 30, 25. Серия стимуляции каждой частотой продолжается не более 10 с (5 с с открытыми, 5 с с закрытыми глазами). При появлении эпилептиформных изменений на электроэнцефалограмме функциональные пробы прекращаются. Большое диагностическое значение имеет пролонгированный мониторинг (LTME) (video-EEG, ambulatory EEG), позволяющий на протяжении длительного времени мониторировать электроэнцефалограмму в сопоставлении с клинической картиной. Метод считается обязательным для эпилептических центров. Все большее распро-

странение приобретает использование интракраниальных электродов, сфеноидальных электродов.

В стандартах Международной Противоэпилептической Лиги рекомендуется применение таких нейрофизиологических тестов, как зрительные вызванные потенциалы (на вспышку и шахматный паттерн) у больных парциальной эпилепсией.

Нейроимиджинг также является одним из основных звеньев диагностики. Он нацелен на выявление патологического процесса, постановку синдромального и этиологического диагноза, определение прогноза, тактики лечения.

Методы нейроимиджинга:

- компьютерная томография (в настоящее время признается адекватным только для выявления опухолей, кальцификатов);
- магнитно-резонансная томография (метод выбора, показан всем больным парциальной эпилепсией, кроме не вызывающих сомнения случаев идиопатической эпилепсии (производятся фронтальные, саггитальные и коронарные срезы).

Магнитно-резонансная томография необходима при:

- припадках с парциальным (клинически и/или электроэнцефалографическим) началом в любом возрасте;
- припадках с неклассифицируемым началом или видимо генерализованными припадками в первые годы жизни или у взрослых;
- наличии стабильного очагового неврологического и/или нейропсихологического дефекта;
- резистентной к лечению препаратами I ряда парциальной эпилепсии;
- возобновлении на фоне терапии или изменении паттерна припадков.

Абсолютно необходимым является выполнение магнитно-резонансной томографии при плановом обследовании:

- больных с парциальными или вторично-генерализованными припадками и видимо генерализованными припадками резистентными к лечению.
- больных с прогрессирующим неврологическим и/или нейропсихологическим дефицитом.

По показаниям больным парциальной эпилепсией также проводятся лабораторные тесты:

- гематологические (общий анализ крови, фолиевая кислота/B_{12}, пиридоксин, свертываемость крови и др.);
- анализ мочи;
- биохимические (электролиты, альбумин, иммуноглобулины, кальций, трансаминазы, щелочная фосфатаза, гормоны щитовидной железы, фосфаты, магний, билирубин, мочевина, глюкоза, креатинин, амилаза, железо, церулоплазмин, лактаты, пролактин, порфирины);
- серологические;
- скрининг нарушений метаболизма.

При необходимости в план обследования включают:

- ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных сосудов;
- 24-часовой мониторинг электрокардиограммы;
- анализ ликвора.

Принципы рационального ведения больных с эпилепсией подразумевают одновременное решение нескольких задач. Лечение эпилепсии должно быть направлено на:

- коррекцию причины, вызвавшей эпилепсию;
- прекращение или уменьшение количества припадков;
- улучшение “качества жизни”;
- улучшение прогноза;

Принципы медикаментозной терапии эпилепсии[1]

Назначение адекватной для данного типа припадка и синдрома эпилепсии терапии одним (монотерапия!) из препаратов I ряда; лечение начинают с небольшой дозы и постепенно увеличивают ее до прекращения припадков или появления признаков передозировки. При недостаточном эффекте уточняется диагноз (с учетом типа припадков и формы эпилепсии – по классификациям Всемирной Противоэпилептической Лиги, 1989), проверяется регулярность приема препарата, а также достигнута ли максимально

[1] По: Гусев Е.И. 2000, Walance H. et al., 1997, Wolf P., 1994, Leppik I.E., 1990, Reynolds E.H., 1997):

переносимая доза и определяется концентрация препарата в крови. (Как правило, у 70% больных правильно подобранная монотерапия обеспечивает адекватный контроль припадков.)

Препараты выбора при парциальных припадках (без вторичной генерализации или вторично-генерализованных) – вальпроаты и карбамазепины. В целом, при парциальных припадках ряд препаратов (вальпроаты, карбамазепины, фенитоин, фенобарбитал) обладают достаточной эффективностью, однако фенобарбитал и фенитоин не являются препаратами выбора вследствие побочных явлений. При резистентности к карбамазепинам и вальпроатам или плохой переносимости их применяют новые противоэпилептические препараты (топирамат, леветирацетам, ламотриджин, окскарбазепин) в качестве дополнительной терапии или в монотерапии (если таковая предусмотрена инструкцией к конкретному препарату). Новые противоэпилептические препараты применяют в качестве монотерапии с начала лечения, если последние зарегистрированы для приема в качестве монотерапии и если на основании клинической картины заболевания врач считает это целесообразным. По данным мета-анализа, из перечисленных новых препаратов наиболее сильное противоэпилептическое действие (критерий эффективности – доля больных с 50% уменьшением частоты припадков) в режиме дополнительной терапии при парциальной эпилепсии оказывает леветирацетам и топирамат. Лучшая переносимость отмечена при лечении леветирацетамом и ламотриджином (Privitera MD, 1999).

При генерализованных припадках – первично-генерализованных тонико-клонических, абсансах (особенно в сочетании с генерализованными припадками в рамках синдромов идиопатической генерализованной эпилепсии), миоклонических – препаратами выбора являются вальпроаты. Важно помнить, что карбамазепины и фенитоин противопоказаны при абсансах и миоклонических припадках. При простых абсансах препаратами выбора являются вальпроаты или этосуксимид. Атипичные абсансы, атонические и тонические припадки часто резистентны к лечению. В индивидуальных случаях может быть эффективен один из следующих препаратов – фенитоин, вальпроат, ламотриджин, клоназепам, этосуксимид, фенобарбитал, ацетазоламид и кортикосте-

роиды – или их сочетание. При миоклонических припадках препаратами выбора являются вальпроаты. Применяют также клоназепам, ламотриджин (особенно у молодых женщин).

- При недиффиренцированных припадках следует применять вальпроаты.
- Только при неэффективности правильно подобранной монотерапии возможна политерапия. Как правило, политерапия целесообразна после не менее чем двух последовательных попыток применения препаратов в режиме монотерапии. При плохой переносимости первого назначенного в режиме монотерапии препарата вторая монотерапия обязательна. В то же время, при хорошей переносимости и неэффективности первого адекватно назначенного в режиме монотерапии препарата возможен переход на комбинированную терапию (два препарата). Длительное лечение двумя препаратами осуществляют исключительно при невозможности адекватной монотерапии. Лечение тремя препаратами целесообразно только при неэффективности терапии двумя адекватными препаратами (Brodie M.J., Dichter M.A. 1997).
- Необходимо принимать во внимание возможно неблагоприятное взаимодействие препаратов.
- Отмена препарата – постепенная, с обязательным учетом формы парциальной эпилепсии и ее прогноза, возможности возобновления припадков, индивидуальных особенностей пациента (следует принимать во внимание как медицинские, так и социальные факторы). Отмена противоэпилептической терапии проводится, как правило, не менее, чем через 2-3 года (многие авторы увеличивают этот срок до 5 лет) после полного прекращения припадков.
- Необходим учет интересов больного (баланс эффективности, побочных эффектов и стоимости препаратов).
- Фармакорезистентность – продолжение припадков, несмотря на адекватное противоэпилептическое лечение, включая комбинированную терапию минимум двумя препаратами, содержание которых в плазме соответствует или превышает необходимый терапевтический уровень – требует дополнительного обследования больного и решения вопроса о хирургическом лечении эпилепсии. У больных, резистентных к консерватив-

ному лечению (не более 10-15% всех больных) рассматривается вопрос о хирургическом лечении. Под хирургическим лечением эпилепсии понимается любое нейрохирургическое вмешательство, первичной целью которого является уменьшение выраженности эпилепсии (Коновалов А.Н., Гусев Е.И. и др. 2001, Wolf P. 1994).

Взаимодействие препаратов в большинстве случаев обусловлено влиянием на систему микросомальных ферментов печени (индукцией или ингибированием). Также возможно взаимодействие противоэпилептических препаратов с другими лекарствами, например, оральными контрацептивами (Patsalos P.N., 1998).

Важно подчеркнуть, что принцип монотерапии является ведущим принципом терапии парциальной эпилепсии. Политерапия увеличивает риск развития побочных эффектов и взаимодействия препаратов. Многие препараты имеют взаимный антагонизм, и одновременное их применение может значительно ослабить эффект каждого. Применение 3 противоэпилептических препаратов может быть осуществлено лишь в единичных случаях при резистентных формах эпилепсии и должно быть строго аргументировано (Walance H. et al., 1997,Wolf P., 1994).

Определение концентрации противоэпилептических препаратов в крови является одним из основных требований Международных Стандартов ведения больных эпилепсией. Большое значение мониторинг приобрел в связи с тем, что для большинства антиконвульсантов были выявлены значимые корреляции между действием препарата и его уровнем препарата в крови пациентов (Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б. и др 2000, Vestal R.E., Parker B.M.1997).

Частота приема противоэпилептических препаратов обычно определяется их фармкокинетическими особенностями. Следует стремиться к минимально возможной при лечении конкретным препаратом частоте приема (не более 2 раз в день). Целесообразно применение пролонгированных форм. Имеются данные о лучшей переносимости и более высокой эффективности препаратов пролонгированного действия за счет стабильной концентрации в плазме крови. Время приема препарата определяется как особенностями заболевания (временем развития припадков и т.д.), так и характеристиками препарата (в т.ч. побочными эффектами). Некоторые препараты, особенно в высоких

дозах, нужно принимать 3 раза в день во избежание побочных эффектов. **У детей** метаболизм препаратов происходит быстрее, поэтому при лечении детей целесообразны более частый прием препаратов и применение более высоких (в расчете на 1 кг массы тела) доз. У **пожилых** пациентов снижен метаболизм ряда противоэпилептических препаратов. В сравнении со взрослыми пациентами молодого возраста аналогичные дозы препаратов создают более высокую их концентрацию в крови у пожилых, что обусловливает необходимость начала с малых доз и тщательного титрования дозы.

Прием противоэпилептических препаратов при беременности и кормлении грудью

Эпилепсия, за исключением редких случаев, не является противопоказанием для беременности и родов. Беременные должны находиться под совместным наблюдением лечащего эпилептолога и акушера-гинеколога. С одной стороны, прекращение приема противоэпилептических препаратов может вызвать нарастание тяжести и частоты припадков, что крайне неблагоприятно для плода и для беременной; с другой – женщины должны быть информированы о возможности тератогенного действия противоэпилептических препаратов. Желательна подготовка к беременности, оптимизация противоэпилептической терапии (с учетом потенциально тератогенного действия препаратов) до ее наступления. Одним из препаратов с наименьшим тератогенным действием является ламотриджин. При беременности (с первых ее дней, а лучше до ее наступления, на протяжении I триместра) на фоне приема противоэпилептических препаратов рекомендуется прием фолиевой кислоты (5 мг/сут), а также дополнительное обследование (определение α-фетопротеина и ультразвуковое исследование плода). Грудное вскармливание возможно при приеме большинства противоэпилептических препаратов в терапевтических дозах. Необходимо наблюдение у педиатра и эпилептолога.

Лечение эпилепсии у пожилых требует знания особенностей фармакокинетики и фармакодинамики противоэпилептических препаратов у этой возрастной группы. Наряду с медицинскими проблемами важны также сотрудничество с семьей пациента, разъяснение целей лечения, необходимости регулярного приема препаратов, информация о возможных побочных реакциях. Доказана более высокая частота, летальность и

тяжесть течения эпилептических статусов у пожилых больных, особенно при неадекватном лечении эпилепсии. Трудности фармакотерапии эпилепсии у пожилых связаны с заболеваниями, вызывающими ее, сопутствующей патологией, взаимодействием противоэпилептических препаратов с другими средствами, принимаемыми больным вследствие соматических расстройств, возможной у пожилых гипоальбуминемией и возрастными изменениями абсорбции лекарств. Все это осложняется специфической фармакокинетикой, необычной чувствительностью к лекарствам. Важно контролировать концентрацию противоэпилептических препаратов (в том числе свободную фракцию) в крови. Начальная доза противоэпилептических препаратов должна быть несколько уменьшена у пожилых. Следует учитывать возможность взаимодействия противоэпилептических и других препаратов, параллельно принимаемых пожилыми. Не следует назначать фенобарбитал из-за седативного влияния и индукции ферментов печени, а также фенитоин. Препараты выбора – вальпроаты и карбамазепины (особенно целесообразно назначение пролонгированных форм для обеспечения регулярности приема и поддержания постоянного уровня концентрации в крови). Необходимо помнить о возможности гипонатриемии и нарушении ритма сердца при применении карбамазепинов, тремора – при применении вальпроатов. Целесообразно применение новых препаратов – ламотриджина, леветирацетама, окскарбазепина.

Аггравация (ухудшение или усугубление частоты) припадков возможна при применении ряда противоэпилептических препаратов; об этом необходимо помнить при лечении больных (см. формулярные статьи, Приложение №4).

При установлении у больного **фармакорезистентной** эпилепсии требуется решение вопроса о хирургическом лечении (подобных больных не более 10—15%). Результаты хирургического лечения зависят от правильности выбора пациентов, поэтому необходимо использовать строгий протокол для отбора больных. Если пациенту не показано хирургическое лечение, то необходимо рассмотрение других методов лечения, например, стимуляции вагуса.

Цель хирургического лечения эпилепсии состоит в том, чтобы снизить частоту приступов, минимизировать побочные эффекты и улучшить качество жизни больного

(Коновалов А.Н., Гусев Е.И. и др. 2001, Wolf P. 1994).

У больного должны быть определены показания для проведения хирургического лечения:

- Должен быть установлен диагноз эпилепсии, тип припадков согласно Международной Классификации эпилепсий и эпилептических припадков (ILAE 1989).

- Частота и тяжесть припадков должны негативно отражаться на социальной адаптации пациента (в значительной мере мешать пациенту нормально обучаться в школе, препятствовать его семейной или профессиональной жизни).

- Должна быть документировна история течения эпилепсии на фоне коррекции медикаментозной терапии с мониторированием противоэпилептических препаратов в крови.

- Должна быть установлена фармакорезистентность эпилепсии с использованием адекватно подобранного противоэпилептического лечения в предельно допустимых дозах с максимально переносимыми побочными эффектами.

- Должна быть четко установленная локализация очага эпилептической активности с помощью современных средств нейрофизиологии (электроэнцефалограмма со скальповыми электродами, видео-электроэнцефало-мониторинг, электроэнцефалограмма со сфеноидальными электродами при необходимости, электроэнцефалограмма с использованием внутричерепных методов регистрации при необходимости) и нейроимиджинга (магнитно-резонансная томография с саггитальными, фронтальными, коронарными срезами).

- Планируемое оперативное вмешательство не должно захватывать области, отвечающие за витальные или особенно важные функции (например, речь). Это, возможно, установить при использовании одного или нескольких следующих методов: специальное нейропсихологические обследование, одиночная позитронно-эмиссионная компьютерная томография (SPECT) и позитронно-эмиссионная томография (РЭТ). У некоторых пациентов может быть необходима временная инактивация ограниченных областей мозга фармакологическими средствами (интракаротидный селективный амобарбиталовый тест или тест Wada).

- Должна быть произведена оценка психиатрического состояния пациента с использованием соответствующих признанных методик. Все пациенты проходят стандартное полное нейропсихологическое исследование. Исследуются особенности поведения, наличие психопатологических изменений, амнестических синдромов.

Кроме того, продолжительность болезни должна быть не менее двух лет. Нет никаких строгих возрастных пределов для возможного оперативного лечения, но обычно оперируются пациенты в возрасте от 1 до 60 лет. Пациенты вне этой возрастной группы – исключение.

Противопоказаниями для проведения оперативного лечения являются:

- Наличие психоза.
- Глубокое слабоумие.
- Наличие «псевдоэпилептических» приступов.
- Негативное отношение к приему антиконвульсантов.

Прогноз эпилепсии определяется степенью тяжести заболевания. Больные с хорошим эффектом от медикаментозной терапии (ремиссия или уменьшение количества припадков) имеют удовлетворительный прогноз. У больных с малоэффективной и неэффективной медикаментозной терапией прогноз намного менее благоприятный.

К неблагоприятным факторам прогноза относят:

- Частые (резистентные к терапии) полиморфные эпилептические припадки.
- Наличие структурных очагов в головном мозге и корковая локализация эпилептогенного очага.
- Плохая переносимость противоэпилептических препаратов.
- Грубые интеллектуально-мнестические расстройства, которые не позволяют больному самостоятельно контролировать режим приема и дозы противоэпилептических препаратов.

Улучшение прогноза возможно при соблюдении регулярности приема противоэпилептических препаратов.

Во многих странах мира на лечение парциальной эпилепсии расходуется до 1-2% всех средств здравоохранения.

Наиболее реальными способами решения данной проблемы являются ранняя диагностика и лечение заболевания, то есть:

- установление диагноза эпилепсии;
- определение этиологии эпилепсии;
- активное взаимодействие с больным;
- единая цель лечения у больного и врача;
- монотерапия;
- альтернативная монотерапия;
- комбинированная терапия;
- пересмотр диагноза и схемы лечения;
- раннее обсуждение хирургического лечения.

Данные об отдельных лекарственных препаратах приведены в разделе “Формулярные статьи лекарственных средств” (см. Приложение №4).

VI. ХАРАКТЕРИСТИКА ТРЕБОВАНИЙ

6.1 Модель пациента

Синдром: парциальная симптоматическая (предположительно симптоматическая, криптогенная) эпилепсия

Стадия: любая

Фаза: диагностики и подбора терапии

Осложнение: без осложнений

Код по МКБ-10: G40

6.1.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Наличие у больного 2-х и более неспровоцированных приступов (припадков), по описанию похожих на эпилептические и позволяющих заподозрить наличие и распространение эпилептической активности из какой-либо зоны головного мозга.

6.1.2 Порядок включения пациента в протокол

Пациент включается в протокол при наличии сведений о приступах (припадках).

6.1.3 Требования к диагностике амбулаторно-поликлинической

Код медицинской услуги	Название медицинской услуги	Кратность выполнения
01.23.001	Сбор анамнеза и жалоб при патологии центральной нервной системы и головного мозга	1
01.23.002	Визуальное исследование при патологии центральной нервной системы и головного мозга	1

Код медицинской услуги	Название медицинской услуги	Кратность выполнения
01.23.003	Пальпация при патологии центральной нервной системы и головного мозга	1
01.23.004	Исследования чувствительной и двигательной сферы при патологии центральной нервной системы и головного мозга	1
02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1
02.12.001	Исследование пульса	1
02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1
05.23.001	Электроэнцефалография	1
13.30.001	Патопсихологическое обследование	1
05.23.002	Ядерно-магнитное резонансное исследование центральной нервной системы и головного мозга	По потребности
06.23.004	Компьютерная томография головы с контрастированием структур головного мозга	По потребности

6.1.4 Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

Сбор анамнеза и жалоб собирается как у пациента, так и у свидетелей приступа и родственников больного.

Особый акцент при сборе анамнеза:

- на наследственность – наличие эпилепсии и иных заболеваний, проявляющихся неврологическими пароксизмальными расстройствами среди кровных родственников (отягощенная наследственность более характерна для идиопатических синдромов эпилепсии, либо для тяжелых фармакорезистентных форм парциальной эпилепсии);

- на наличие в анамнезе неонатальных приступов, судорог при повышении температуры (являются факторами риска развития эпилепсии);

- токсические, ишемические, гипоксические, травматические и инфекционные поражения мозга, включая внутриутробный период (могут быть причинами данного заболевания);

- возраст больного в момент первого приступа, что имеет прогностическое значение: при заболевании эпилепсией в более раннем возрасте (до 15 лет) характерно ее

более тяжелое течение;

- характеристика течения заболевания с учетом возрастной эволюции (включая периоды гормональных перестроек), для выявления влияния гормонального фона на течение заболевания;

- обстоятельства, способствующие появлению приступа: недосыпание, связь с токсикоманией, физические и психические перегрузки и специфические факторы, фармакотерапия (для подбора более адекватной терапии и режима ведения больного).

Клинические особенности типичных для данного пациента приступов (частота и время возникновения в течение суток, наличие ауры, продолжительность, состояние после приступа, психоневрологическая симптоматика во время приступа) выясняются для точной постановки топического диагноза, что имеет прогностическое значение (см. введение).

Визуальный осмотр, пальпация, исследование чувствительной и двигательной сферы, измерение частоты сердечных сокращений, артериального давление и исследование пульса, патопсихологическое обследование включает полный неврологический осмотр с целью определения возможных очаговых (фокальных) нарушений функции головного мозга и психоневрологического дефицита, выявление заболеваний, сопровождающихся приступами, похожими на эпилептические.

Электроэнцефалография проводится для выявления типичных электроэнцефалографических признаков, соответствующих диагнозу парциальной эпилепсии.

Исследуется как фоновая электроэнцефалограмма (не менее 16 отведений), так и электроэнцефалограмма в условия функциональных нагрузок (гипервентиляция, фотостимуляция).

Отсутствие на электроэнцефалограмме эпилептической активности не является основанием для отрицания наличия у больного эпилепсии.

При проведении электроэнцефалограммы с функциональными пробами возможно развитие приступа, в связи с чем необходимо предусмотреть возможность оказания экстренной помощи больному.

Магнитно-резонансная томография показана для уточнения причин парциаль-

ной эпилепсии, проводится в 3-х плоскостях не менее чем в 2-х стандартных режимах. Процедура противопоказана при наличии электрокардиостимулятора, при наличии стальных металлических протезов, имплантантов, кавафильтров и др. У детей младших возрастов процедура может проводится в условиях медикаментозной седации.

Компьютерная томография проводится дополнительно при наличии в анамнезе указаний на черепно-мозговую травму, для выявления плотных патологических образований в головном мозге.

6.1.5 Требования к лечению амбулаторно-поликлиническому

Код медицинской услуги	Название медицинской услуги	Кратность выполнения
01.23.001	Сбор анамнеза и жалоб при патологии центральной нервной системы и головного мозга	4
01.23.002	Визуальное исследование при патологии центральной нервной системы и головного мозга	4
01.23.003	Пальпация при патологии центральной нервной системы и головного мозга	4
01.23.004	Исследования чувствительной и двигательной сферы при патологии центральной нервной системы и головного мозга	4
02.01.001	Измерение массы тела	4
05.23.001	Электроэнцефалография	2
08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов в крови	2
08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	2
09.05.041	Исследование уровня аспартрансаминазы в крови	2
09.05.042	Исследование уровня аланинтрансаминазы в крови	2
09.28.023	Определение удельного веса (относительной плотности) мочи	2
25.23.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	4

Код медицинской услуги	Название медицинской услуги	Кратность выполнения
25.23.002	Назначение диетической терапии при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	4
25.23.003	Назначение лечебно-оздоровительного режима при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	4
09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	По потребности
09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	По потребности
09.05.035	Исследование уровня лекарств в крови	По потребности
09.05.044	Исследование уровня гамма-глютаминтрансферазы в крови	По потребности
09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	По потребности
09.05.073	Исследование уровня эстрогенов в крови	По потребности
09.05.088	Исследование уровня пролактина в крови	По потребности
09.05.091	Исследование уровня альфафетопротеина в крови	По потребности
12.28.002	Исследование функции нефронов (клиренс)	По потребности
21.23.002	Рефлексотерапия при заболеваниях центральной нервной системы	По потребности
09.05.03	Исследование уровня общего гемоглобина в крови	По потребности

6.1.6 Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

Физикальные методы: осмотр врачом повторно через 2-4 нед после назначения лекарственных средств, далее не реже одного раза в 4 месяца. В рекомендациях по диете и режиму предлагается устранить провоцирующие приступы факторы.

Измерение массы тела необходимо для подбора дозы лекарственных средств.

Электроэнцефалография проводится для оценки динамики изменений биоэлектрической активности мозга, первый раз через месяц после назначения постоянной

поддерживающей дозы противоэпилептического препарата (при стандартном титровании препарата (см. формулярные статьи, Приложение 4)). При отрицательной динамике, сопровождающейся клиническим ухудшением (увеличением частоты и тяжести припадков) необходимо увеличение дозы противоэпилептического препарата или переход на лечение другим противоэпилептическим препаратом.

Количество лейкоцитов и тромбоцитов определяют для исключения фолиеводефицитной анемии и связанных с этим вторичных изменений костного мозга, что клинически проявляется снижением уровня лейкоцитов и тромбоцитов.

Аспартатаминотрансферазу и **аланинаминотрансферазу** определяют для выявления гепатотоксических влияний лекарственных средств.

Снижение **удельного веса мочи** может свидетельствовать о появлении почечной недостаточности, что требует уточнения дозировки препаратов и тактики лечения.

Выбор лекарственного средства осуществляется с учетом формы парциальной эпилепсии и типа припадков. Для выбора лекарственных средств, подбора доз и схем приема лекарственных средств необходимо учесть массу тела, пола, возраста, возможность наличия почечной и печеночной недостаточности и других функциональных нарушений.

Щелочная фосфатаза и **гаммаглутаматтрансфераза** более чувствительны в отношении гепатотоксичности, чем трансаминазы.

Уровень креатинина и клубочковую фильтрацию исследуют в случае подозрения на почечную недостаточность.

Определение альфафетопротеина у беременных позволяет судить о состоянии фетоплацентарного комплекса и нарушений внутриутробного развития.

Оценка уровня стероидных половых гормонов у женщин позволяет правильно подобрать дозу антиконвульсантов при недостаточной эффективности назначенной противоэпилептической терапии, так как гормоны могут обладать как проконвульсивным (кортизол, тироксин, трийодтиронин, эстрадиол, инсулин, соматотропный гормон, вазопрессин, эстрадиолы), так и антиконвульсивным действием (адренокортикотропный гормон, альдостерон, прогестерон, тестостерон, мелатонин).

6.1.7 Требования к лекарственной помощи

Наименование группы	Кратность (продолжительность) лечения
Противосудорожные средства и средства лечения паркинсонизма	Постоянно
Противоанемические средства	По потребности

6.1.8 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Назначение адекватной для данных типов припадков и синдромов парциальной эпилепсии терапии одним (монотерапия) из препаратов 1-го ряда; лечение начинают с небольшой дозы (1/8 – 1/4 от предполагаемой суточной) и постепенно увеличивают ее до прекращения припадков или появления признаков передозировки (уровень убедительности доказательства А). При недостаточном эффекте уточняют форму эпилепсии, тип приступа, проверяют регулярность приема препарата, рассчитывают достижение максимально переносимой дозы с учетом массы тела. Как правило, у 70% больных правильно подобранная монотерапия обеспечивает адекватный контроль припадков.

При применении большинства традиционных препаратов желательно оценивать их концентрацию в крови, а при применении фенитоина – обязательно.

Препараты выбора при парциальных припадках (без вторичной генерализации или вторично-генерализованных) — вальпроевая кислота и ее производные и карбамазепин (уровень убедительности доказательства А). В целом при парциальных припадках ряд препаратов (вальпроевая кислота и ее производные, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал) обладают достаточной эффективностью, однако фенобарбитал и фенитоин не являются препаратами выбора вследствие побочных явлений (уровень убедительности доказательств А). При резистентности к карбамазепинам и вальпроатам или плохой их переносимости применяют новые противоэпилептические препараты (топирамат, леветирацетам, ламотриджин окскарбазепин) в качестве дополнительной терапии или монотерапии (если таковая предусмотрена зарегистрированными для данного препарата показаниями). Новые противоэпилептические препараты применяют в качестве первой монотерапии, если на основании клинической картины заболевания врач считает это

целесообразным. Из перечисленных новых препаратов наиболее сильное противоэпилептические действие (критерий эффективности — доля больных с 50% уменьшением частоты припадков) в режиме дополнительной терапии при парциальной эпилепсии имеют леветирацетам и топирамат. Лучшая переносимость отмечена при лечении леветирацетамом и ламотриджином (уровень убедительности доказательства А).

Только при неэффективности правильно подобранной монотерапии возможна политерапия (уровень убедительности доказательства А). Политерапия целесообразна после не менее чем двух последовательных попыток применения препаратов в режиме монотерапии. При плохой переносимости первого назначенного в режиме монотерапии препарата вторая монотерапия обязательна. В то же время, при хорошей переносимости и неэффективности терапевтических доз первого адекватно назначенного в режиме монотерапии препарата возможен переход на комбинированную терапию двумя препаратами (уровень убедительности доказательства В). Длительное лечение двумя препаратами осуществляют исключительно при невозможности адекватной монотерапии. Лечение тремя препаратами целесообразно только при неэффективности терапии двумя адекватно назначенными препаратами.

Резкая отмена противоэпилептические препаратов угрожает жизни пациентов.

- Частота приема противоэпилептические препаратов обычно определяется их $T_{1/2}$ (период полураспада). Следует стремиться к минимально возможной при лечении конкретным препаратом частоте приема (не более 2 раз в день). Целесообразно применение пролонгированных форм (вследствие) стабильной концентрации в плазме крови или препаратов с 1-2-кратным применением. Время приема препарата определяется как особенностями заболевания (временем развития припадков и т.д.), так и характеристиками препарата (в т.ч. побочными эффектами). Однако во избежание резких колебаний концентрации препарата в крови может быть предпочтительнее двукратный его прием.

Принципы подбора и изменения дозы препаратов у взрослых.

ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА

Прием внутрь начиная с 250- 300 мг/сут с постепенным увеличением на 250-300 мг в 5 дней до прекращения припадков либо до появления трудно переносимых побочных

эффектов. Поддерживающая доза составляет 1000—3000 мг/сут (в три приема при назначении обычных форм, в один-два приема при назначении, что предпочтительно, ретардных форм (с пролонгированным высвобождением). Максимальная доза — 4000 мг/сут.

ГАБАПЕНТИН

Титрование дозы начинают с 300 мг/сут, второй день – 300 мг 2 раза в день, третий день – 3 раза в день по 300 мг. Производят увеличение дозы либо до прекращения припадков, либо до достижения максимально переносимой. У взрослых поддерживающая доза составляет 900 – 3600 в день.

КАРБАМАЗЕПИН

Титрование дозы начинают с 200 мг/сут на ночь с постепенным увеличением на 200 мг в 5 дней до прекращения припадков, либо до возникновения трудно переносимых побочных эффектов. Поддерживающая доза обычно 600—1200 мг/сут (в три приема при назначении обычных форм, в два приема при назначении пролонгированных форм). Максимальная доза — 1600 мг/сут.

ЛАМОТРИДЖИН

При монотерапии у взрослых начинают с 25 мг 1 раз в сут в течение первых двух нед, 50 мг/сут в течение 3-4 нед, с последующим повышением на 50 мг каждые 1-2 нед до достижения поддерживающей дозы 100—200 (редко до 500 мг) в сут в 2 приема.

ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ

Начальная доза – 500 мг 2 раза в сут с увеличением на 500 мг/сут каждые 2-4 нед (до достижения клинического эффекта или появления трудно переносимых побочных эффектов). Суточная доза у взрослых – 1000 – 3000 мг/сут в два приема.

ОКСКАРБАЗЕПИН

Начальная доза 600 мг/сут в 2 приема. Дозировка может увеличиваться не более чем на 600 мг/сут с недельными интервалами (до достижения клинического эффекта или появления трудно переносимых побочных эффектов). Средняя терапевтическая доза – 900-2400 мг/сут.

ТОПИРАМАТ

Начинают лечение с малых доз – с 25 мг на ночь в течение 1 нед. В дальнейшем дозу можно увеличивать на 25-50 мг с недельными интервалами и принимать ее в два приема. Дозу топирамата увеличивают до достижения клинического эффекта или появления трудно переносимых побочных эффектов. У некоторых больных эффект может быть достигнут при приеме препарата раз в сут. Таблетки не следует делить. Обычная поддерживающая суточная доза составляет от 200 мг до 600 мг/сут в два приема.

ФЕНИТОИН

Принимают внутрь во время или после еды (во избежание раздражения слизистой желудка), сначала 117-234 мг/сут в 3 приема, затем с постепенным медленным увеличением на 117 мг в месяц до достижения поддерживающей дозы 351 мг/сут (до достижения клинического эффекта или появления трудно переносимых побочных эффектов).

ФЕНОБАРБИТАЛ

Принимают внутрь начиная с 90 мг в вечернее время или (во избежание резких изменений концентрации препарата в крови) два раза в день. Суточная доза у взрослых — 90—250 мг (до достижения клинического эффекта или появления трудно переносимых побочных эффектов).

Особенности приема противоэпилептических препаратов при беременности и кормлении грудью

Парциальная эпилепсия, за исключением редких случаев, не является противопоказанием для беременности и родов, желательно беременность планировать. Женщины должны быть информированы о возможности тератогенного действия противоэпилептических препаратов. Желательна подготовка к беременности, оптимизация противоэпилептической терапии (с учетом потенциально тератогенного действия препаратов) до ее наступления. Одним из препаратов с наименьшим тератогенным действием является ламотриджин. За месяц до планируемого зачатия и в течение первых 12 нед беременности на фоне приема противоэпилептических препаратов рекомендуется прием фолиевой кислоты (5 мг/сут). Грудное вскармливание возможно при приеме большинства противоэпилептических препаратов в терапевтических дозах.

Особенности терапии у пожилых пациентов

Необходимо начинать лечение с малых доз и тщательного титрования дозы (из-за снижения метаболизма ряда противоэпилептические препаратов). Необходим учет взаимодействия препаратов между собой и с другими лекарствами (большинство противоэпилептические препаратов взаимно снижают концентрацию друг друга в сыворотке крови, исключения: при параллельном приеме вальпроатов и ламотриджина период полувыведения ламотриджина увеличивается до 60 ч, у габапентина, леветирацетама лекарственное взаимодействие с другими противоэпилептическими препаратами практически отсутствует).

Лечение парциальной эпилепсии у пожилых

Необходимо учитывать заболевания, вызвавшие парциальную эпилепсию, сопутствующую патологию, взаимодействие противоэпилептических препаратов с другими средствами, принимаемыми больным вследствие соматических расстройств, возможную гипоальбуминемию и возрастные изменения абсорбции лекарств.

Начальная доза противоэпилептических препаратов у пожилых должна быть на 30-50% уменьшена.

Следует учитывать возможность взаимодействия противоэпилептических препаратов и других препаратов, параллельно принимаемых пожилыми. Не следует назначать фенобарбитал, а также фенитоин из-за седативного влияния и индукции ферментов печени.

Препараты выбора у пожилых (уровень убедительности доказательств А) – вальпроаты и карбамазепины (особенно целесообразно назначение пролонгированных форм для обеспечения регулярности приема и поддержания постоянного уровня концентрации в крови).

Необходимо помнить о возможности гипонатриемии и нарушении ритма сердца при применении карбамазепинов, тремора – при применении вальпроатов.

По возможности, у пожилых целесообразно применение новых противоэпилептических препаратов – ламотриджина, леветирацетама, окскарбазепина и др.

6.1.9 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Необходим полноценный ночной сон (не менее 8 ч), противопоказана работа, при которой развитие припадка у больного может угрожать жизни или безопасности самого больного или окружающих (на высоте, около открытого огня, вождение автотранспорта (при сохранении припадков), около движущихся механизмов).

6.1.10 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Специальных требований нет.

6.1.11 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Алкоголь может провоцировать эпилептические припадки, может вызвать симптомы передозировки противоэпилептических средств из-за взаимодействия с противоэпилептическими препаратами. Его необходимо исключить.

Специальных требований к диете нет.

6.1.12 Информированное добровольное согласие пациента при выполнении протокола

Информированное добровольное согласие пациент дает в письменном виде.

6.1.13 Дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Пациенту необходимо заполнять дневник наблюдений за симптомами (см. Приложение 2) и показывать его при каждом визите врачу.

Родственникам больного необходимо помнить о возможности развития эпилептического приступа у больного и, по возможности, стремиться обеспечить условия, при которых приступ (при возникновении) был бы наименее травматичным.

6.1.14 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

1. При отсутствии признаков парциальной эпилепсии по результатам проведенных диагностических исследований формируется новая диагностическая концепция.

2. При выявлении признаков другого заболевания, требующего проведения диагно-

стически-лечебных мероприятий, при отсутствии парциальной эпилепсии, пациент переходит в Протокол ведения больных с соответствующим/выявленным заболеванием или синдромом.

3. При выявлении признаков другого заболевания, требующего проведения диагностически-лечебных мероприятий, наряду с признаками парциальной эпилепсии, медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями:

а) раздела этого Протокола ведения больных, соответствующего лечению парциальной эпилепсии;

б) Протокола ведения больных с выявленным заболеванием или синдромом.

6.1.15 Возможные исходы и их характеристика

Наименование исхода	**Частота развития %**	**Критерии и признаки**	**Ориентировочное время достижения исхода**	**Преемственность и этапность оказания медицинской помощи**
Ремиссия	50	Отсутствие приступов в течение года при применении препаратов	1 год	Продолжает применение препаратов согласно модели
Улучшение состояния	25	Снижение частоты и тяжести припадков	1 год	Продолжает применение препаратов
Прогрессирование	5	Увеличение частоты и тяжести припадков	1 год	Продолжает лечение согласно модели фармакорезистентной парциальной эпилепсии
Отсутствие эффекта	15	Сохраняется прежняя частота и тяжесть припадков	1 год	Продолжает лечение согласно модели фармакорезистентной парциальной эпилепсии

Наименование исхода	Частота развития %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода	Преемственность и этапность оказания медицинской помощи
Развитие ятрогенных осложнений	4,9	Появление новых заболеваний или осложнений, обусловленных проводимой терапией.	На любом этапе	Оказание медицинской помощи по протоколу соответствующего заболевания
Летальный исход	0,1	Наступление смерти в результате заболевания	На любом этапе	-

6.1.16 Стоимостные характеристики протокола

Стоимостные характеристики определяются согласно требованиям нормативных документов.

6.2 Модель пациента

Синдром: парциальная симптоматическая (предположительно симптоматическая, криптогенная) эпилепсия

Стадия: любая

Фаза: ремиссия

Осложнение: без осложнений

Код по МКБ-10: *G 40*

6.2.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Отсутствие эпилептических приступов у больного с установленным диагнозом

парциальной эпилепсии на фоне противоэпилептического лечения в течение 1 года и более.

6.2.2 Порядок включения пациента в протокол

Пациент включается в протокол при отсутствии эпилептических приступов на фоне противоэпилептического лечения в течение 1 года и более.

6.2.3 Требования к лечению амбулаторно-поликлиническому

Код медицинской услуги	**Название медицинской услуги**	**Кратность выполнения**
01.23.001	Сбор анамнеза и жалоб при патологии центральной нервной системы и головного мозга	1
01.23.002	Визуальное исследование при патологии центральной нервной системы и головного мозга	1
01.23.003	Пальпация при патологии центральной нервной системы и головного мозга	1
01.23.004	Исследования чувствительной и двигательной сферы при патологии центральной нервной системы и головного мозга	1
05.23.001	Электроэнцефалография	1
08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов в крови	1
08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	1
09.05.041	Исследование уровня аспартатрансаминазы в крови	1
09.05.042	Исследование уровня аланинтрансаминазы в крови	1
09.28.023	Определение удельного веса (относительной плотности) мочи	1
25.23.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	1
09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	По потребности
09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	По потребности
09.05.035	Исследование уровня лекарств в крови	По потребности

Код медицинской услуги	Название медицинской услуги	Кратность выполнения
09.05.044	Исследование уровня гамма-глютаминтрансферазы в крови	По потребности
09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	По потребности
09.05.091	Исследование уровня альфафетопротеина в крови	По потребности
12.28.002	Исследование функции нефронов (клиренс)	По потребности
13.30.001	Патопсихологическое обследование	По потребности
09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина в крови	По потребности
09.05.030	Исследование уровня натрия в крови	По потребности

6.2.4. Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

Физикальные методы: визит к врачу не менее 1 раза в год после прекращения приступов, при появлении побочных эффектов противоэпилептической терапии – необходимо чаще.

Сбор анамнеза осуществляется как у пациента, так и у свидетелей возможного приступа (для исключения наличия у пациента приступов, которые он амнезирует).

Особый акцент при сборе анамнеза делается на:

- развитие возможных приступов, которые больной не помнит, но который могут описать возможные свидетели;

- переносимость проводимой лекарственной терапии. При появлении побочных эффектов – выявляется возможная причина (индивидуальная непереносимость, аллергические реакции, превышение переносимой дозы, взаимодействие с другими препаратами и др.). В случае невозможности устранить причины возникновения побочных эффектов больному рекомендуется перейти на другой противоэпилептический препарат (см. введение).

Визуальный осмотр, пальпация, исследование чувствительной и двигатель-

ной сферы включает полный неврологический осмотр с целью определения возможных очаговых (фокальных) нарушений функций головного мозга и психоневрологического дефицита, выявление переносимости проводимой противоэпилептической терапии.

Электроэнцефалограмма проводится для оценки динамики изменений биоэлектрической активности мозга, первый раз через месяц после назначения постоянной поддерживающей дозы противоэпилептического препарата. При отрицательной динамике в ряде случаев (вопрос решается индивидуально) необходимо увеличение дозы противоэпилептического препарата.

Количество лейкоцитов и тромбоцитов определяют для исключения фолиеводефицитной анемии и связанных с этим вторичных изменений костного мозга, что клинически проявляется снижением уровня лейкоцитов и тромбоцитов.

Аспартатаминотрансферазу и **аланинаминотрансферазу** определяют для выявления гепатотоксических влияний лекарственных средств.

Снижение удельного веса мочи может свидетельствовать о появлении почечной недостаточности, что требует уточнения дозировки препаратов и тактики лечения.

Пациент принимает ранее назначенную противоэпилептическую терапию, которая корректируется при появлении побочных эффектов либо срыве ремиссии (больной переходит в другую модель).

Щелочная фосфатаза и **гаммаглутаматтрансфераза** более чувствительны в отношении гепатотоксичности, чем трансаминазы.

Уровень креатинина и **клубочковую фильтрацию** исследуют в случае подозрения на почечную недостаточность.

Определение альфафетопротеина у беременных позволяет судить о состоянии фетоплацентарного комплекса и нарушений внутриутробного развития (Карлов В.А., Власов П.А. и др. 2001).

6.2.5 Требования к лекарственной помощи

Наименование группы	Кратность (продолжительность) лечения
Противосудорожные средства и средства лечения паркинсонизма	Постоянно
Противоанемические средства	По потребности

6.2.6 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Больной продолжает принимать ранее назначенную противоэпилептическую терапию в постоянной поддерживающий дозе (на которой достигнута ремиссия).

Обычная поддерживающая доза вальпроатов составляет 1000-3000 мг/сут, габапентина – 900-3600 мг/сут, карбамазепина – 600-1200 мг/сут, ламотриджина – 300-500 мг в 2 приема (при сочетании с препаратами-индукторами ферментов печени), у взрослых, принимающих вальпроаты – 100-200 мг/сут, при монотерапии – 100-200 (редко до 500 мг) в сут в 2 приема.

Поддерживающая доза леветирацетама – 1000-3000 мг/сут в два приема, окскарбазепина – 900-2400 мг/сут, топирамата обычно – 200 мг до 600 мг/сут, фенитоина – максимально 351 мг/сут, фенобарбитала – 90-250 мг/сут.

В случае появления побочных эффектов, при возобновлении приступов желательно оценивать концентрацию противоэпилептических препаратов в крови, при применении фенитоина – обязательно. Это также имеет значение для исключения нарушений режима приема дозирования препаратов пациентом.

Отмена противоэпилептического лечения производится не ранее, чем через 2-5 лет после последнего приступа с обязательным учетом формы парциальной эпилепсии и ее прогноза, возможности возобновления припадков, индивидуальных особенностей пациента (следует принимать во внимание как медицинские, так и социальные факторы). В ряде случаев отмена противоэпилептического лечения невозможна из-за возобновления припадков при попытке снижения дозы препарата. Отмена противоэпилептических препаратов производится постепенно на 1/8-1/4 от суточной дозы в 1-2 месяца, под кон-

тролем электроэнцефалограммы. Резкая отмена противоэпилептических препаратов угрожает жизни пациентов.

Особенности приема противоэпилептических препаратов при беременности и кормлении грудью

Парциальная эпилепсия, за исключением редких случаев, не является противопоказанием для беременности и родов, желательно беременность планировать. Женщины должны быть информированы о возможности тератогенного действия противоэпилептических препаратов. За месяц до планируемого зачатия и в течение первых 12 нед беременности на фоне приема противоэпилептических препаратов рекомендуется прием фолиевой кислоты (5 мг/сут). Грудное вскармливание возможно при приеме большинства противоэпилептических препаратов в терапевтических дозах.

Особенности лечения парциальной эпилепсии у пожилых

Необходимо учитывать заболевания, вызвавшие эпилепсию, сопутствующую патологию, взаимодействие противоэпилептических препаратов с другими средствами, принимаемыми больным вследствие соматических расстройств, возможную гипоальбуминемию и возрастные изменения абсорбции лекарств.

Следует учитывать возможность взаимодействия противоэпилептических и других препаратов, параллельно принимаемых пожилыми.

Необходимо помнить о возможности гипонатриемии и нарушении ритма сердца (оценивается при проведении электрокардиографии) при применении карбамазепинов, тремора – при применении вальпроатов.

6.2.7 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Необходим полноценный ночной сон (не менее 8 ч), противопоказана работа, при которой развитие припадка у больного может угрожать жизни или безопасности самого больного или окружающих (на высоте, около открытого огня, вождение автотранспорта (при сохранении припадков), около движущихся механизмов.

6.2.8 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Специальных требований нет.

6.2.9 Информированное добровольное согласие пациента при выполнении протокола

Информированное добровольное согласие пациент дает в письменном виде.

6.2.10 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Алкоголь может провоцировать эпилептические припадки, его необходимо исключить.

Специальных требований к диете нет.

6.2.11 Дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Членам семьи пациента необходимо помнить о сохраняющейся возможности развития эпилептических приступов у больного, и по возможности не оставлять его одного.

6.2.12 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

1. При отсутствии признаков парциальной эпилепсии по результатам проведенных диагностических исследований формируется новая диагностическая концепция.

2. При выявлении признаков другого заболевания, требующего проведения диагностически-лечебных мероприятий, при отсутствии парциальной эпилепсии, пациент переходит в Протокол ведения больных с соответствующим/выявленным заболеванием или синдромом.

3. При выявлении признаков другого заболевания, требующего проведения диагностически-лечебных мероприятий, наряду с признаками парциальной эпилепсии, медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями:

а) раздела этого Протокола ведения больных, соответствующего лечению парциальной эпилепсии;

б) Протокола ведения больных с выявленным заболеванием или синдромом.

6.2.13 Возможные исходы и их характеристика

Наименование исхода	**Частота развития, %**	**Критерии и признаки**	**Ориентировочное время достижения исхода**	**Преемственность и этапность оказания медицинской помощи**
Стабилизация	75	Отсутствие припадков в течение более чем одного года при применении противоэпилептических препаратов	1 год	Продолжает применение препаратов
Развитие ятрогенных осложнений	5	Появление новых заболеваний или осложнений, обусловленных принимаемой терапией.	На любом этапе	Оказание медицинской помощи согласно протоколу соответствующие заболевания
Возобновление припадков после ремиссии	19,9	Возобновление приступов на фоне принимаемой терапии	На любом этапе	Продолжает применение препаратов согласно модели срыва ремиссии
Летальный исход	0,1	Наступление смерти в результате заболевания	На любом этапе	-

6.2.14 Стоимостные характеристики протокола

Стоимостные характеристики определяются согласно требованиям нормативных документов.

6.3 Модель пациента

Синдром: парциальная симптоматическая (предположительно симптоматическая, криптогенная) эпилепсия

Стадия: любая

Фаза: возобновление припадков после ремиссии

Осложнение: без осложнений

Код по МКБ-10: *G40*

6.3.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Возобновление припадков на фоне проводимой противоэпилептической терапии.

6.3.2 Порядок включения пациента в протокол

Пациент включается в протокол при появлении парциальных эпилептических приступов на фоне противоэпилептического лечения после одного года (или более) ремиссии.

6.3.3 Требования к диагностике амбулаторно-поликлинической

Код медицинской услуги	Название медицинской услуги	Кратность выполнения
01.23.001	Сбор анамнеза и жалоб при патологии центральной нервной системы и головного мозга	1
01.23.002	Визуальное исследование при патологии центральной нервной системы и головного мозга	1
01.23.003	Пальпация при патологии центральной нервной системы и головного мозга	1

Код медицинской услуги	Название медицинской услуги	Кратность выполнения
01.23.004	Исследования чувствительной и двигательной сферы при патологии центральной нервной системы и головного мозга	1
05.23.001	Электроэнцефалография	1
09.05.035	Исследование уровня лекарств в крови	1
05.23.002	Ядерно-магнитное резонансное исследование центральной нервной системы и головного мозга	По потребности
13.30.001	Патопсихологическое обследование	По потребности

6.3.4 Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

При возобновлении парциальных эпилептических припадков на фоне противоэпилептической терапии:

- еще раз уточняют форму эпилепсии и тип приступа;
- проводят **определение концентрации противоэпилептических препаратов в сыворотке крови**, если она низкая, то выявляют причину: проверяют регулярность приема препарата, рассчитывают достижение максимально переносимой дозы с учетом массы тела, проверяют возможность приема пациентом лекарственных средств по поводу других заболеваний и возникновение аутоиндукции ферментов печени.

Осуществляется **сбор анамнеза** как у пациента, так и у свидетелей приступа и родственников больного.

Особый акцент при сборе анамнеза делается на:

- возможность периода гормональной перестройки у больного, т.к. ряд гормонов обладает проконвульсивной активностью (см. фазу диагностики и подбора терапии);
- обстоятельства, способствующие появлению приступа после длительной ремиссии: недосыпание, связь с токсикоманией, физические и психические перегрузки и специфические факторы, прием других лекарственных средств, помимо противоэпилептических;

- возможные нарушения режима приема противоэпилептических препаратов, т.к. нарушение режима приема противоэпилептических препаратов, как правило, вызывает возобновление приступов;
- клинические особенности вновь появившихся приступов (соответствуют ли они тем, что были ранее): частота и время возникновения в течение суток, наличие ауры, продолжительность приступа, состояние после приступа, психоневрологическая симптоматика во время приступа.

Визуальный осмотр, пальпация, исследование чувствительной и двигательной сферы, измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления и исследование пульса, патопсихологическое обследование включает полный неврологический осмотр с целью определения возможных очаговых (фокальных) нарушений функции головного мозга и психоневрологического дефицита, выявление заболеваний, сопровождающихся приступами, похожими на эпилептические.

Электроэнцефалография проводится для выявления типичных электроэнцефалографических признаков соответствующих диагнозу фокальной эпилепсии и для динамики биоэлектрической активности головного мозга, для выявления новых очагов эпилептической активности.

Исследуется как фоновая электроэнцефалограмма (не менее 16 отведений), так и в условия функциональных нагрузок (гипервентиляция, фотостимуляция).

При проведении электроэнцефалограммы с функциональными пробами возможно развитие приступа, в связи с чем необходимо предусмотреть возможность оказания экстренной помощи больному.

Магнитно-резонансная томография показана, если у пациента возникают приступы, клинически отличные от тех, что были ранее, особенно если появляется неврологический дефицит или усугубляется ранее возникший. Исследование проводится в 3-х плоскостях не менее чем в 2-х стандартных режимах. Процедура противопоказана при наличии электрокардиостимулятора, при наличии стальных металлических протезов, имплантантов, кавафильтров и др. У детей младших возрастов процедура может проводится в условиях медикаментозной седации.

6.3.5 Требования к лечению амбулаторно-поликлиническому

Код медицинской услуги	Название медицинской услуги	Кратность выполнения
01.23.001	Сбор анамнеза и жалоб при патологии центральной нервной системы и головного мозга	4
01.23.002	Визуальное исследование при патологии центральной нервной системы и головного мозга	4
01.23.003	Пальпация при патологии центральной нервной системы и головного мозга	4
01.23.004	Исследования чувствительной и двигательной сферы при патологии центральной нервной системы и головного мозга	4
08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов в крови	2
08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	2
09.05.041	Исследование уровня аспартатрансаминазы в крови	2
09.05.042	Исследование уровня аланинтрансаминазы в крови	2
09.28.023	Определение удельного веса (относительной плотности) мочи	2
25.23.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	4
25.23.002	Назначение диетической терапии при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	4
25.23.003	Назначение лечебно-оздоровительного режима при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	4
09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	По потребности
09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	По потребности
09.05.044	Исследование уровня гамма-глютаминтрансферазы в крови	По потребности
09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	По потребности

Код медицинской услуги	Название медицинской услуги	Кратность выполнения
09.05.073	Исследование уровня эстрогенов в крови	По потребности
09.05.088	Исследование уровня пролактина в крови	По потребности
09.05.091	Исследование уровня альфафетопротеина в крови	По потребности
12.28.002	Исследование функции нефронов (клиренс)	По потребности
13.30.001	Патопсихологическое обследование	По потребности
09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина в крови	По потребности
04.31.001	Ультразвуковое исследование плода	По потребности
04.31.002	Доплерография сердца и сосудов плода	По потребности

6.3.6 Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

Физикальные методы: повторный визит к врачу осуществляется через 2-4 нед после коррекции противоэпилептической терапии, далее не реже одного раза в 3 месяца. В рекомендациях по диете и режиму предлагается устранить провоцирующие приступы факторы.

Повторное **измерение массы тела** необходимо для уточнения дозы лекарственных средств

Электроэнцефалограмма проводится для оценки динамики изменений биоэлектрической активности мозга

Уровень гемоглобина, количество лейкоцитов и тромбоцитов определяют для исключения фолиево-дефицитной анемии и связанных с этим вторичных изменений костного мозга, что клинически проявляется снижением уровня лейкоцитов и тромбоцитов.

Аланинаминотрансфераза и **аспартатаминотрансфераза** определяются для выявления гепатотоксических влияний лекарственных средств.

Снижение **удельного веса мочи** может свидетельствовать о появлении почечной недостаточности, что требует коррекции дозы противоэпилептического средства.

Уровень креатинина и **клубочковую фильтрацию** исследуют в случае подозрения на почечную недостаточность.

Выбор лекарственного средства делается с учетом формы парциальной эпилепсии и типа припадков. Для выбора лекарственных средств, подбора доз и схем приема лекарственных средств необходимо учесть массу тела, пол, возраст, возможность почечной и печеночной недостаточности, других функциональных нарушений.

Щелочная фосфатаза и **гаммаглутаматтрансфераза** более чувствительны в отношении гепатотоксичности, чем трансаминазы.

Определение альфафетопротеина у беременных позволяет судить о состоянии фетоплацентарного комплекса и нарушений внутриутробного развития.

Учитывая, что ряд стероидных половых гормонов, таких, как эстрадиолы, обладает проконвульсиным действием, а прогестерон – антиконвульсивным действием, **оценка уровня стероидных половых гормонов** у женщин позволяет корректировать дозу антиконвульсантов при срыве ремиссии.

6.3.7 Требования к лекарственной помощи

Наименование группы	**Кратность (продол-жительность) лечения**
Противосудорожные средства и средства лечения паркинсонизма	Постоянно
Противоанемические средства	По потребности

6.3.8 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Коррекция лечения у больного с возобновлением припадков после ремиссии производится с учетом ряда особенностей:

- если срыв ремиссии был обусловлен появлением факторов, способствующих возобновлению припадков (таких, как прием пациентом лекарственных средств, помимо противоэпилептических, вызывающих индукцию ферментов печени, различные

нарушения режима типа недосыпания, приема алкоголя, интенсивных физических и психических нагрузок, нарушения режима приема противоэпилептических препаратов), то, как правило, коррекция противоэпилептической терапии не требуется, достаточно исключения этих факторов;

- при невозможности исключения провоцирующих факторов или при неясных причинах возобновления припадков производят коррекцию противоэпилептической терапии. Если позволяет доза ранее назначенного препарата, на первом этапе проводят увеличение его дозы до прекращения припадков либо до появления трудно переносимых побочных эффектов, при недостаточной эффективности добавляют другой противоэпилептический препарат. При хорошем клиническом эффекте возможна последующая отмена первого препарата. Если пациент принимал препараты фенобарбитала, то более целесообразно заменить их препаратами первого ряда, такими, как вальпроаты или кармабазепин без предыдущего увеличения дозы фенобарбитала.

Длительное лечение 2 препаратами осуществляется исключительно при невозможности адекватной монотерапии. Возможна постепенная замена 1-го дополнительного препарата (при его неэффективности) другим дополнительным препаратом. Лечение 3 препаратами целесообразно только при неэффективности терапии 2 противоэпилептическими препаратами. Если пациент принимал препараты фенобарбитала, то более целесообразно заменить их препаратами первого ряда, такими, как вальпроаты или кармабазепин.

Особенности терапии у пожилых пациентов

У пожилых пациентов в первую очередь необходимо рассмотреть такие причины возобновления припадков после ремиссии, как нарушение режима, присоединение других лекарственных средств, гипоальбуминемию, мальабсорбцию, аутоиндукцию ферментов печени.

При аутоиндукции ферментов печени необходима замена противоэпилептического препарата (на вальпроаты или новые препараты, не метаболизирующиеся в печени – леветирацетам, габапентин) или увеличение дозы ранее назначенного препарата.

При нарушении режима приема противоэпилептических препаратов целесообразно

назначение ретардных форм.

При гипоальбуминемии целесообразно назначение препаратов, не связывающихся с белками (леветирацетам, габапентин).

При сомнении в характере приступов у больного целесообразно перевести пациента на вальпроаты.

Необходим учет взаимодействия препаратов между собой и с другими лекарствами (большинство противоэпилептические препаратов взаимно снижают концентрацию друг друга в сыворотке крови, исключения: при параллельном приеме вальпроатов и ламотриджина период полувыведения ламотриджина увеличивается до 60 ч, у габапентина, леветирацетама лекарственное взаимодействие с другими противоэпилептическими препаратами практически отсутствует).

Особенности приема противоэпилептической терапии при беременности и кормлении грудью

Возобновление припадков после ремиссии при парциальной эпилепсии является противопоказанием для беременности, сначала необходима коррекция терапии.

Если возобновление припадков происходит при беременности, то необходима коррекция противоэпилептической терапии и обследование плода для исключения врожденной патологии (ультразвуковое исследование плода, доплерография сердца и сосудов плода).

6.3.9 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Необходим полноценный ночной сон (не менее 8 ч), противопоказана работа, при которой развитие припадка у больного может угрожать жизни или безопасности самого больного или окружающих (на высоте, около открытого огня, вождение автотранспорта (при сохранении припадков), около движущихся механизмов.

Необходимо исключение обстоятельства, способствующие появлению приступа после длительной ремиссии: недосыпание, связь с токсикоманией, физические и психические перегрузки и специфические факторы, прием других лекарственных средств, помимо противоэпилептических;

Необходимо исключить возможные нарушения режима приема противоэпилепти-

ческих препаратов.

6.3.10 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Специальных требований нет.

6.3.11 Информированное добровольное согласие пациента при выполнении протокола

Информированное добровольное согласие пациент дает в письменном виде.

6.3.12 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Алкоголь может провоцировать эпилептические припадки, может вызвать симптомы передозировки противосудорожных средств из-за взаимодействия с противоэпилептическими препаратами. Его необходимо исключить.

Специальных требований к диете нет.

6.3.13 Дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Не предусмотрена.

6.3.14 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

При выявлении признаков другого заболевания, требующего проведения диагностически-лечебных мероприятий, наряду с признаками парциальной эпилепсии медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями:

а) раздела этого Протокола ведения больных, соответствующего лечению парциальной эпилепсии;

б) Протокола ведения больных с выявленным заболеванием или синдромом.

6.3.15 Возможные исходы и их характеристика

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода	Преемственность и этапность оказания медицинской помощи
Ремиссия	45	Отсутствие припадков в течение года и более при применении противоэпилептических препаратов	1 год	Продолжает применение препаратов согласно модели ремиссии
Улучшение состояния	25	Снижение частоты и/или тяжести припадков при применении противоэпилептических препаратов	1 год	Продолжает лечение согласно модели первого обращения за помощью
Прогрессирование	10	Увеличение частоты и/или тяжести припадков при применении противоэпилептических препаратов	На любом этапе	Продолжает лечение согласно модели первого обращения за помощью
Отсутствие эффекта	15	Отсутствие динамики в частоте и тяжести припадков при применении противоэпилептических препаратов	1 год	Продолжает лечение согласно модели фармакорезистентной парциальной эпилепсии
Развитие ятрогенных осложнений	4,9	Появление новых заболеваний или осложнений, обусловленных проводимой терапией	На любом этапе	Оказание медицинской помощи по протоколу соответствующего заболевания
Летальный исход	0,1	Наступление смерти в результате заболевания	На любом этапе	-

6.3.16 Стоимостные характеристики протокола

Стоимостные характеристики определяются согласно требованиям нормативных документов.

6.4 Модель пациента

Синдром:	парциальная симптоматическая (предположительно симптоматическая, криптогенная) эпилепсия
Стадия:	любая
Фаза:	фармакорезистентность
Осложнение:	без осложнений
Код по МКБ-10:	*G40*

6.4.1 Критерии и признаки, определяющие модель пациента

Пациенты с парциальной эпилепсией с сохраняющимися припадками, несмотря на применение противоэпилептического лечения (назначенного согласно алгоритму) минимум двумя препаратами (первого ряда и/или новые противоэпилептические препараты), в монотерапии и в комбинации в максимально переносимых дозах и с приемлемыми для пациента побочными эффектами.

Содержание противоэпилептических препаратов в плазме крови этих пациентов соответствует или превышает необходимый терапевтический уровень.

6.4.2 Порядок включения пациента в протокол

Пациент включается в протокол при сохранении парциальных эпилептических приступов на фоне адекватного противоэпилептического лечения (назначенного согласно алгоритму) в течение 1 года и более.

6.4.3 Требования к диагностике амбулаторно-поликлинической

Код медицинской услуги	Название медицинской услуги	Кратность выполнения
01.23.001	Сбор анамнеза и жалоб при патологии центральной нервной системы и головного мозга	4
01.23.002	Визуальное исследование при патологии центральной нервной системы и головного мозга	4
01.23.003	Пальпация при патологии центральной нервной системы и головного мозга	4
01.23.004	Исследования чувствительной и двигательной сферы при патологии центральной нервной системы и головного мозга	4
05.23.001	Электроэнцефалография	4
05.23.002	Ядерно-магнитное резонансное исследование центральной нервной системы и головного мозга	1
09.05.035	Исследование уровня лекарств в крови	4
13.30.001	Патопсихологическое обследование	2
25.23.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	4
25.23.002	Назначение диетической терапии при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	1
25.23.003	Назначение лечебно-оздоровительного режима при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	1
02.01.001	Измерение массы тела	По потребности
08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов в крови	По потребности
08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	По потребности
09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	По потребности
09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	По потребности

Код медицинской услуги	Название медицинской услуги	Кратность выполнения
09.05.041	Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови	По потребности
09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	По потребности
09.05.044	Исследование уровня гамма-глютаминтрансферазы в крови	По потребности
09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	По потребности
09.05.073	Исследование уровня эстрогенов в крови	По потребности
09.05.088	Исследование уровня пролактина в крови	По потребности
09.28.023	Определение удельного веса (относительной плотности) мочи	По потребности
12.28.002	Исследование функции нефронов (клиренс)	По потребности
09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина в крови	По потребности
04.31.001	Ультразвуковое исследование плода	По потребности
04.31.002	Допплерография сердца и сосудов плода	По потребности

6.4.4 Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

При **сборе анамнеза и жалоб** у пациента с фармакорезистентной парциальной эпилепсией необходим акцент на возможные причины развития фармакорезистентности и установление "истинности фармакорезистентности". Фармакорезистентность считается доказанной, если у пациента продолжаются припадки, несмотря на адекватное противоэпилептическое лечение, включая моно- и комбинированную терапию минимум двумя препаратами (не только первого ряда, но и новыми), содержание которых в плазме соответствует или превышает необходимый терапевтический уровень.

Необходимо при каждом осмотре пациента оценивать динамику частоты и тяжести

припадков, желательно используя дневник припадков, который ведет пациент. Сбор анамнеза и жалоб собирается как у пациента, так и у свидетелей приступа и родственников больного.

Особый акцент в анамнезе делается на:

- наследственность – наличие эпилепсии и иных заболеваний, проявляющихся неврологическими пароксизмальными расстройствами среди кровных родственников, является прогностически неблагоприятным фактором;
- неонатальные приступы, судороги при повышении температуры, особенно атипичные фебрильные судороги, также являются прогностически неблагоприятными;
- токсические, ишемические, гипоксические, травматические и инфекционные поражения мозга, включая внутриутробный период, которые могли послужить причиной заболевания;
- возраст больного в момент первого приступа (чем меньше возраст и больше длительность заболевания, тем больше вероятность развития у пациента фармакорезистентной эпилепсии);
- характеристика течения заболевания с учетом возрастной эволюции (включая периоды гормональных перестроек), что может помочь выявить причину фармакорезистентности;
- обстоятельства, способствующие появлению приступа: недосыпание, связь с токсикоманией, физические и психические перегрузки и специфические факторы, фармакотерапия и отношение больного к приему противоэпилептических препаратов (необходимо для дифференциального диагноза между «истинной» фармакорезистентностью и сохранением припадков при наличии вышеперечисленных обстоятельств). Необходимо выявление возможных нарушений режима приема противосудорожных препаратов и режимов труда и отдыха, т.к. в данном случае необходимо простое соблюдение режима лечения, труда и отдыха (в этом случае о фармакорезистентности речь не идет).

Клинические особенности типичных для данного пациента приступов (частота и время возникновения в течение суток, наличие ауры, продолжительность, состояние

после приступа, психоневрологическая симптоматика во время приступа) важны, во-первых, для подтверждения парциального эпилептического характера приступа и, во-вторых, для выявления как можно более точной клинической характеристики эпилептического очага, что важно для прогноза.

Определение содержания противоэпилептических препаратов в сыворотке крови проводится всем пациентам для уточнения причин неэффективности противоэпилептической терапии.

Визуальный осмотр, пальпация, исследование чувствительной и двигательной сферы, патопсихологическое обследование включают полный неврологический осмотр с целью определения возможных очаговых (фокальных) нарушений функции головного мозга и психоневрологического дефицита, выявление заболеваний, сопровождающихся приступами, похожими на эпилептические.

В рекомендациях по режиму предлагается устранить провоцирующие приступы факторы.

Измерение массы тела необходимо для коррекции дозы лекарственных средств.

Электроэнцефалограмма проводится для оценки динамики изменений биоэлектрической активности мозга и уточнения локализации парциальная эпилептического очага. Видео-электроэнцефалографический мониторинг проводится для уточнения локализации эпилептического очага.

Количество лейкоцитов, тромбоцитов и уровень гемоглобина определяют для исключения фолиево-дефицитной анемии и связанных с этим вторичных изменений костного мозга, что клинически проявляется снижением уровня лейкоцитов и тромбоцитов.

Аспартатаминотрансфераза и **аланинаминотрансфераза** определяют для выявления гепатотоксических влияний лекарственных средств.

Снижение **удельного веса мочи** может свидетельствовать о появлении почечной недостаточности.

Щелочная фосфатаза и **гаммаглутаматтрансфераза** более чувствительны в отношении гепатотоксичности, чем трансаминазы.

Уровень креатинина и **клубочковую фильтрацию** исследуют в случае подозрения на почечную недостаточность.

Фармакорезистентная парциальная эпилепсия является противопоказанием к вынашиванию беременности, однако, если женщина забеременела при наличии у нее фармакорезистентной эпилепсии и решила сохранить плод, необходимо обследование плода на наличие пороков развития (**ультразвуковое исследование плода**, **доплерография сердца и сосудов плода**). **Определение альфафетопротеина** у беременных позволяет судить о состоянии фетоплацентарного комплекса и наличии нарушений внутриутробного развития.

Оценка уровня стероидных половых гормонов у женщин позволяет корректировать дозу антиконвульсантов при появлении фармакорезистентности.

6.4.5 Требования к лечению амбулаторно-поликлиническому

Код медицинской услуги	Название медицинской услуги	Кратность выполнения
01.23.001	Сбор анамнеза и жалоб при патологии центральной нервной системы и головного мозга	2
01.23.002	Визуальное исследование при патологии центральной нервной системы и головного мозга	2
01.23.003	Пальпация при патологии центральной нервной системы и головного мозга	2
01.23.004	Исследования чувствительной и двигательной сферы при патологии центральной нервной системы и головного мозга	2
05.23.001	Электроэнцефалография	2
09.05.035	Исследование уровня лекарств в крови	2
13.30.001	Патопсихологическое обследование	2
25.23.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	2
25.23.002	Назначение диетической терапии при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	2

Код медицинской услуги	Название медицинской услуги	Кратность выполнения
25.23.003	Назначение лечебно-оздоровительного режима при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	2
09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	По потребности
09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	По потребности
09.05.041	Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови	По потребности
09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	По потребности
09.05.044	Исследование уровня гамма-глютаминтрансферазы в крови	По потребности
09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	По потребности
09.05.073	Исследование уровня эстрогенов в крови	По потребности
09.05.088	Исследование уровня пролактина в крови	По потребности
09.05.091	Исследование уровня альфафетопротеина в крови	По потребности
09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина в крови	По потребности
13.30.009	Селективный амобарбиталовый тест (тест Wada)	По потребности
16.23.027	Удаление пораженного вещества головного мозга	По потребности

6.4.6 Характеристика алгоритмов и особенностей выполнения немедикаментозной помощи

Необходимо при каждом **осмотре пациента** оценивать динамику частоты и тяжести припадков, желательно используя дневник припадков, который ведет пациент. Описание приступов выясняется как у пациента, так и у свидетелей приступа и родственников больного.

Особый акцент на:

- обстоятельства, способствующие появлению приступа: недосыпание, связь

с токсикоманией, физические и психические перегрузки и специфические факторы, фармакотерапия и отношение больного к приему противоэпилептических препаратов. Необходимо выявление возможных нарушений режима приема противосудорожных препаратов и режимов труда и отдыха, что не позволяет подтвердить фармакорезистентность у больного, т.к. в данном случае необходимо просто соблюдение режима лечения, труда и отдыха.

Клинические особенности типичных для данного пациента приступов (частота и время возникновения в течение суток, наличие ауры, продолжительность, состояние после приступа, психоневрологическая симптоматика во время приступа) важны, во-первых, для подтверждения эпилептического характера приступа и, во-вторых, для выявления как можно более точной клинической характеристики эпилептического очага, что важно для прогноза и прогноза возможного хирургического лечения.

Определение содержания противоэпилептических препаратов в сыворотке крови проводится всем пациентам – для оптимизации и контроля проводимой противоэпилептической терапии.

Визуальный осмотр, пальпация, исследование чувствительной и двигательной сферы, патопсихологическое обследование включают полный неврологический осмотр с целью определения возможных очаговых (фокальных) нарушений функции головного мозга и психоневрологического дефицита, выявление заболеваний, эпилептические

В рекомендациях по режиму предлагается устранить провоцирующие приступы факторы.

Измерение массы тела необходимо для подбора дозы лекарственных средств

Электроэнцефалограмма проводится для оценки динамики изменений биоэлектрической активности мозга и уточнения локализации эпилептического очага. Используются методики скальповой элекроэнцефалограммы, электроэнцефалограмма во время сна, электроэнцефалограмма с погружными электродами, электроэнцефалограмма со сфеноидальными электродами (последние три при решении вопроса об оперативном лечении при необходимости). Во время операции производится электрокортикогрфия

для уточнения границ и локализации эпилептогенной зоны.

Количество лейкоцитов и **тромбоцитов** определяют для оценки возможных влияний лекарственных средств на клеточный состав крови.

Аспартатаминотрансферазу и **аланинаминотрансферазу** определяют для выявления гепатотоксических влияний лекарственных средств

Снижение **удельного веса мочи** может свидетельствовать о появлении почечной недостаточности.

Щелочная фосфатаза и **гаммаглутаматтрансфераза** более специфичны в отношении гепатотоксичности, чем трансаминазы.

Уровень креатинина и **клубочковую фильтрацию** исследуют в случае подозрения на почечную недостаточность

- Фармакорезистентная парциальная эпилепсия является противопоказанием к вынашиванию беременности, однако, если женщина забеременела при наличии у нее фармакорезистентной эпилепсии и решила сохранить плод, необходимо обследование плода на наличие пороков развития (Ультразвуковое исследование плода, доплерография сердца и сосудов плода). Определение альфафетопротеина у беременных позволяет судить о состоянии фетоплацентарного комплекса и наличии нарушений внутриутробного развития.

При установлении у больного фармакорезистентной парциальной эпилепсии требуется решение вопроса о хирургическом лечении парциальной эпилепсии (подобных больных не более 10—15% от всех больных парциальной эпилепсией). Результаты хирургического лечения зависят от правильности выбора пациентов, поэтому необходимо использовать строгий протокол для отбора больных. Если пациенту не показано хирургическое лечение, то необходимо рассмотрение других методов лечения, например, стимуляции блуждающего нерва.

У больного должны быть определенные показания для проведения хирургического лечения:

- Должен быть установлен диагноз парциальной эпилепсии, тип эпилептических припадков согласно Международной Классификации эпилепсий и эпилептических

припадков (ILAE 1989).

- Частота и тяжесть припадков должны негативно отражаться на социальной адаптации пациента (в значительной мере мешать пациенту нормально обучаться в школе, препятствовать его семейной или профессиональной жизни).

- Должна быть документирована история течения эпилепсии на фоне коррекции медикаментозной терапии с мониторированием противоэпилептических препаратов в крови.

- Должна быть установлена фармакорезистентность эпилепсии с использованием адекватно подобранного противоэпилептического лечения в предельно допустимых дозах с максимально переносимыми побочными эффектами.

- Должна быть четко установленная локализация очага эпилептической активности с помощью современных средств нейрофизиологии (электроэнцефалограмма со скальповыми электродами, видео-электроэнцефалографический мониторинг, электроэнцефалограмма со сфеноидальными электродами при необходимости, электроэнцефалограмма с погружными электродами при необходимости, магнитно-резонансная томография с саггитальными, фронтальными, коронарными срезами).

- Планируемое оперативное вмешательство не должно захватывать области, отвечающие за важные функции (речевые, двигательные). Это возможно установить при использовании одного или нескольких следующих методов: специальное нейропсихологическое обследование, одиночная позитронно-эмиссионная компьютерная томография (SPECT) и позитронно-эмиссионная томография (POT). У некоторых пациентов может быть необходима временная инактивация ограниченных областей мозга фармакологическими средствами (интракаротидный селективный амобарбиталовый тест или тест Wada, используемый для выявления доминантного полушария).

Должна быть произведена оценка психиатрического состояния пациента с использованием соответствующих признанных методик. Все пациенты проходят стандартное полное нейропсихологическое исследование. Исследуются особенности поведения, наличие психопатологических изменений, амнестических синдромов.

Кроме того, продолжительность болезни не должна быть меньше, чем два года.

Однако, если наличие у пациента резистентных эпилептических припадков угрожает его жизни, срок безуспешного лечения, после которого рассматривается возможность оперативного вмешательства, может быть сокращен.

.Нет никаких жестких возрастных пределов для возможного оперативного лечения, но обычно оперируются пациенты в возрасте от 1 до 60 лет. Пациенты вне этой возрастной группы – исключение.

Противопоказаниями для проведения оперативного лечения являются:

- наличие психоза;

- глубокое слабоумие;

- наличие «псевдоэпилептических» приступов;

- негативное отношение к приему антиконвульсантов.

Выбор конкретного метода удаления пораженного вещества головного мозга при хирургическом лечении эпилепсии осуществляется нейрохирургом.

6.4.7 Требования к лекарственной помощи

Наименование группы	**Кратность (продолжительность) лечения**
Противосудорожные средства и средства лечения паркинсонизма	Постоянно

6.4.8 Характеристика алгоритмов и особенностей применения медикаментов

Под фармакорезистентностью следует понимать продолжение парциальных эпилептических припадков, несмотря на адекватное противоэпилептическое лечение, включая монотерапию и комбинированную терапию минимум двумя препаратами (не только первого ряда, но и новыми), содержание которых в плазме соответствует или превышает необходимый терапевтический уровень.

Наличие фармакорезистентности требует дополнительного обследования больного и решения вопроса о хирургическом лечении парциальной эпилепсии (подобных больных не более 10—15%) (уровень убедительности доказательства А). Хирургическое лечение парциальной эпилепсии — любое нейрохирургическое вмешательство, первич-

ной целью которого является уменьшение выраженности парциальной эпилепсии.

Аггравация (ухудшение или усугубление частоты) припадков возможна при применении ряда противоэпилептических препаратов (уровень убедительности доказательства В); об этом необходимо помнить при лечении больных.

Прием противоэпилептических препаратов при беременности и кормлении грудью

Фармакорезистентная парциальная эпилепсия является противопоказанием для беременности и родов. Однако, если женщина с фармакорезистентной парциальной эпилепсией беременна и настаивает на сохранении беременности, то она должна находиться под совместным наблюдением лечащего эпилептолога и акушера-гинеколога. Прекращение приема противоэпилептических препаратов может вызвать нарастание тяжести и частоты припадков, что крайне неблагоприятно для плода.

С другой стороны, женщина должна быть информирована о возможности тератогенного действия противоэпилептических препаратов. При беременности (с первых ее дней на протяжении I триместра) на фоне приема противоэпилептических препаратов рекомендуется прием фолиевой кислоты (5 мг/сут), а также дополнительное обследование (определение а-фетопротеина и УЗИ плода). Грудное вскармливание возможно при приеме большинства противоэпилептических препаратов в терапевтических дозах. Необходимо наблюдение ребенка у педиатра и эпилептолога.

Лечение фармакорезистентной парциальной эпилепсии у пожилых

Лечение фармакорезистентной парциальной эпилепсии у пожилых требует знания особенностей фармакокинетики и фармакодинамики противоэпилептических препаратов у этой возрастной группы. Трудности фармакотерапии парциальной эпилепсии у пожилых связаны с заболеваниями, вызывающими ее, сопутствующей патологией, взаимодействием противоэпилептических препаратов с другими средствами, принимаемыми больным вследствие соматических расстройств, и возрастными изменениями абсорбции лекарств. Все это осложняется специфической фармакокинетикой, необычной чувствительностью к противоэпилептическим препаратам. Наряду с медицинскими проблемами важно также сотрудничество с семьей пациента, разъяснение целей лече-

ния, необходимости регулярного приема препаратов, информация о возможных побочных реакциях. Доказана более высокая частота, летальность и тяжесть течения эпилептических статусов у пожилых больных, особенно при неадекватном лечении парциальной эпилепсии. Следует учитывать возможность взаимодействия противоэпилептических препаратов и других препаратов, параллельно принимаемых пожилыми.

В связи с вышеперечисленным, пожилых пациентов с фармакорезистентной парциальной эпилепсией более целесообразно вести с назначением новых противоэпилептических препаратов (леветирацетам, топирамат, ламотриджин) в режиме монотерапии, чем в режиме политерапии.

6.4.9 Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации

Необходим полноценный ночной сон (не менее 8 ч), противопоказана работа, при которой развитие припадка у больного может угрожать жизни или безопасности самого больного или окружающих (на высоте, около открытого огня, вождение автотранспорта (при сохранении припадков), около движущихся механизмов.

6.4.10 Требования к уходу за пациентом и вспомогательным процедурам

Специальных требований нет.

6.4.11 Информированное добровольное согласие пациента при выполнении протокола

Информированное добровольное согласие пациент дает в письменном виде.

6.4.12 Требования к диетическим назначениям и ограничениям

Алкоголь может провоцировать эпилептические припадки, может вызвать симптомы передозировки противосудорожных средств из-за взаимодействия с противоэпилептическими препаратами. Его необходимо исключить.

Специальных требований к диете нет.

6.4.13 Дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Не предусмотрена.

6.4.14 Правила изменения требований при выполнении протокола и прекращение действия требований протокола

При отсутствии признаков фармакорезистентной парциальной эпилепсии по результатам проведенных диагностических исследований формируется новая диагностическая концепция.

При выявлении признаков другого заболевания, требующего проведения диагностически-лечебных мероприятий, при отсутствии фармакорезистентной парциальной эпилепсии, пациент переходит в Протокол ведения больных с соответствующим выявленным заболеванием или синдромом.

При выявлении признаков другого заболевания, требующего проведения диагностически-лечебных мероприятий, наряду с признаками парциальной эпилепсии медицинская помощь пациенту оказывается в соответствии с требованиями:

а) раздела этого Протокола ведения больных, соответствующего лечению парциальной эпилепсии;

б) Протокола ведения больных с выявленным заболеванием или синдромом.

6.4.15 Возможные исходы и их характеристика

Наименование исхода	**Частота развития, %**	**Критерии и признаки**	**Ориентировочное время достижения исхода**	**Преемственность и этапность оказания медицинской помощи**
Ремиссия	5	Прекращение припадков после проведенного хирургического лечения	1 год	Продолжает принимать ранее назначенные противоэпилептические препараты

Наименование исхода	Частота развития, %	Критерии и признаки	Ориентировочное время достижения исхода	Преемственность и этапность оказания медицинской помощи
Улучшение состояния	20	Снижение частоты припадков на фоне противоэпилептической терапии или проведенного хирургического лечения	1 год	Продолжает принимать ранее назначенные противоэпилептические препараты или назначаются новые противоэпилептические препараты
Стабилизация	55	Отсутствие как положительной, так и отрицательной динамики в течение заболевания	1 год	Продолжает прием ранее назначенных препаратов или назначаются новые противоэпилептические препараты
Развитие ятрогенных осложнений	18	Появление новых заболевание или осложнений, связанных с проводимой терапией	На любом этапе	Оказание медицинской помощи по протоколу соответствующего заболевания
Летальный исход	2	Наступление смерти в результате заболевания	На любом этапе	-

6.4.16 Стоимостные характеристики протокола

Стоимостные характеристики определяются согласно требованиям нормативных документов.

VII. ГРАФИЧЕСКОЕ, СХЕМАТИЧЕСКОЕ И ТАБЛИЧНОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПРОТОКОЛА

Не предусмотрено.

VIII. МОНИТОРИРОВАНИЕ ПРОТОКОЛА

Критерии и методология мониторинга и оценки эффективности выполнения протокола

Мониторирование проводится на всей территории Российской Федерации.

Перечень медицинских учреждений, в которых проводится мониторирование данного протокола, определяется ежегодно учреждением, ответственным за мониторирование. Лечебно-профилактическое учреждение информируется о включении в перечень по мониторированию протокола письменно.

Мониторирование протокола включает:

- сбор информации о ведении пациентов с парциальной эпилепсией в лечебно-профилактических учреждениях всех уровней, включая специализированные неврологические отделения;
- анализ полученных данных;
- составление отчета о результатах проведенного анализа;
- представление отчета в Министерство здравоохранения Российской Федерации.

Исходными данными при мониторировании являются:

- медицинская документация – карты пациента;
- тарифы на медицинские услуги;
- цены на лекарственные препараты.

При необходимости во время мониторирования протокола могут быть использованы истории болезни, амбулаторные карты пациентов с парциальной эпилепсией и иные документы.

Карты пациента (Приложение 3) заполняются в медицинских учреждениях, опре-

деленных перечнем по мониторированию, ежеквартально в течение последовательных 10 дней третьей декады каждого первого месяца квартала (например, с 21 по 30 января) и передаются в учреждение, ответственное за мониторирование, не позднее, чем через 2 нед после окончания указанного срока.

Отбор карт, включаемых в анализ, осуществляется методом случайной выборки. Число анализируемых карт должно быть не менее 500 в год.

В анализируемые в процессе мониторинга показатели входят: критерии включения и исключения из Протокола, перечни медицинских услуг обязательного и дополнительного ассортимента, перечни лекарственных средств обязательного и дополнительного ассортимента, исходы заболевания, стоимость выполнения медицинской помощи по Протоколу и др.

Принципы рандомизации

В данном Протоколе рандомизация (лечебных учреждений, пациентов и т.д.) не предусмотрена.

Порядок оценки и документирования побочных эффектов и развития осложнений

Информация о побочных эффектах и осложнениях, возникших в процессе диагностики и лечения больных, регистрируется в Карте пациента.

Порядок исключения пациента из мониторинга

Пациент считается включенным в мониторирование при заполнении на него Карты пациента. Исключение из мониторирования проводится в случае невозможности продолжения заполнения Карты (например, неявка на врачебный прием).

В этом случае Карта направляется в учреждение, ответственное за мониторирование, с отметкой о причине исключения пациента из Протокола.

Промежуточная оценка и внесение изменений в протокол

Оценка выполнения протокола проводится 1 раз в год по результатам анализа све-

дений, полученных при мониторировании.

Внесение изменений в Протокол проводится в случае получения информации при получении убедительных данных о необходимости изменений требований Протокола обязательного уровня.

Решение об изменениях и введение их действие осуществляется Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Параметры оценки качества жизни при выполнении протокола

Для оценки качества жизни пациента с эпилепсией при выполнении Протокола возможно использование визуально-аналоговой шкалы (Приложение 1).

Оценка стоимости выполнения протокола и цены качества

Клинико-экономический анализ проводится согласно требованиям нормативных документов.

Сравнение результатов

При мониторировании протокола ежегодно проводится сравнение результатов выполнения требований протокола, статистических данных (заболеваемости), показателей деятельности медицинских учреждений.

Порядок формирования отчета

В ежегодный отчет о результатах мониторирования включаются количественные результаты, полученные при разработке медицинских карт, и их качественный анализ, выводы, предложения по актуализации Протокола.

Отчет представляется в Министерство здравоохранения Российской Федерации учреждением, ответственным за мониторирование данного протокола. Результаты отчета могут быть опубликованы в открытой печати.

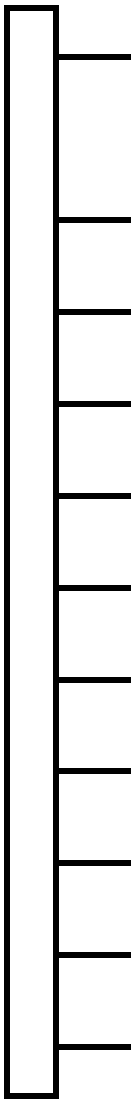
Приложение 1
к протоколу ведения больных
«Эпилепсия»

АНКЕТА ПАЦИЕНТА

ФИО _____ ДАТА ЗАПОЛНЕНИЯ_____

КАК ВЫ ОЦЕНИВАЕТЕ ВАШЕ ОБЩЕЕ САМОЧУВСТВИЕ НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ?

Отметьте, пожалуйста, на шкале значение, соответствующее состоянию Вашего здоровья.



10 (полное благополучие)

9

8

7

6

5

4

3

2

1

0 (смерть)

Приложение 2
к протоколу ведения больных
«Эпилепсия»

ДНЕВНИК НАБЛЮДЕНИЯ ЗА СИМПТОМАМИ

Пациент должен заполнять следующие пункты:

1. Месяц.

2. Число.

3.Время наступления приступа.

4. Описание приступа и ощущений перед приступом и после приступа.

5. Название препарата/ов и дозы.

6. Время приема препарата/ов и эпизоды нарушения режима приема препаратов (если были).

7. Месячные (если есть, отметить дни).

8. Дополнительная информация (личные комментарии, в том числе побочные эффекты и другие жалобы).

Приложение 3
к протоколу ведения больных
«Эпилепсия»

КАРТА ПАЦИЕНТА

История болезни №_____

Наименование учреждения _____
Дата: начало наблюдения_____ окончание наблюдения _____
Ф.И.О_____возраст_____
Диагноз основной _____
_____
Сопутствующие заболевания:_____
_____
_____
Модель пациента: _____
Объем оказанной нелекарственной медицинской помощи: _____

Код медицинской услуги	Название медицинской услуги	Кратность выполнения
01.23.001	Сбор анамнеза и жалоб при патологии центральной нервной системы и головного мозга	
01.23.002	Визуальное исследование при патологии центральной нервной системы и головного мозга	
01.23.003	Пальпация при патологии центральной нервной системы и головного мозга	
01.23.004	Исследования чувствительной и двигательной сферы при патологии центральной нервной системы и головного мозга	
02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	
02.12.001	Исследование пульса	
02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	
05.23.001	Электроэнцефалография	
13.30.001	Патопсихологическое обследование	
05.23.002	Ядерно-магнитное резонансное исследование центральной нервной системы и головного мозга	
06.23.004	Компьютерная томография головы с контрастированием структур головного мозга	
08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов в крови	
08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	
09.05.041	Исследование уровня аспарат-трансаминазы в крови	

Код медицинской услуги	Название медицинской услуги	Кратность выполнения
09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	
09.28.023	Определение удельного веса (относительной плотности) мочи	
25.23.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	
09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	
09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	
09.05.035	Исследование уровня лекарств в крови	
09.05.044	Исследование уровня гамма-глютаминтрансферазы в крови	
09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	
09.05.091	Исследование уровня альфафетопротеина в крови	
12.28.002	Исследование функции нефронов (клиренс)	
13.30.001	Патопсихологическое обследование	
09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина в крови	
09.05.030	Исследование уровня натрия в крови	

Лекарственная помощь (указать применяемый препарат): _____
_____

Лекарственные осложнения (указать проявления): _____

Наименование препарата, их вызвавшего: _____

Исход (по классификатору исходов): _____

Информация о пациенте передана в учреждение, мониторирующее Протокол: _____

(название учреждения) (дата)

Подпись лица, ответственного за мониторирование протокола в медицинском учреждении: _____

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	Полнота выполнения обязательного перечня немедикаментозной помощи	Да	Нет	ПРИМЕЧАНИЕ
	Выполнение сроков выполнения медицинских услуг	Да	Нет	

	Полнота выполнения обязательного перечня лекарственного ассортимента	Да Нет	
	Соответствие лечения требования протокола по срокам/продолжительности	Да Нет	
	Комментарии:		
	_____ (дата)	_____ (подпись)	

Приложение 4
к протоколу ведения больных
«Эпилепсия»

ФОРМУЛЯРНЫЕ СТАТЬИ К ПРОТОКОЛУ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ «ЭПИЛЕПСИЯ»

ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА

1. Международное непатентованное название. Вальпроевая кислота.

2. Основные синонимы. Апилепсин, Ацедипрол, Депакин, Депакин 300 энтерик, Депакин хроно, Дипромал, Конвулекс, Конвульсофин, Орфирил, Энкорат.

3. Фармакотерапевтическая группа. Средства, влияющие на центральную нервную систему (Противосудорожные средства).

4. Основное фармакотерапевтическое действие и эффекты. Противоэпилептический, антиманиакальный, антимигренозный фармакологические эффекты.

5. Краткие сведения о доказательствах эффективности. Установлена эффективность в лечении эпилепсии различного генеза, генерализованных и парциальных припадков (препарат выбора), синдромов Веста, Леннокса-Гасто, фебрильных судорог у детей, препарат второго ряда при маниакально-депрессивном психозе с биполярным течением, не поддающемся лечению препаратами лития.

При сравнении с карбамазепином и фенитоином в качестве монотерапии не получено различий по степени противоэпилептического эффекта. Уровень убедительности доказательств А.

6. Краткие результаты фармакоэкономических исследований.

Расчеты затрат на лечение эпилепсии вальпроатами, определение коэффициента «затраты-эффективность», проведенные в зарубежных исследованиях, показали экономическую обоснованность их применения. (Brodie M.J., Dichter M.A. 1997, Arroyo S., Fossas P., et al,. 2000).

Ориентировочная цена за 1 таблетку (300 мг) от 3,62. до 9,35 руб.

7. Фармакодинамика, фармакокинетика, биоэквивалентность для аналогов. Оказывает центральное миорелаксирующее и седативное действие. Механизм действия связан с повышением содержания гамма-аминомасляной кислоты в центральной нервной системе (за счет ингибирования гамма-аминомасляной кислоты - трансферазы, а также с уменьшением обратного захвата гамма-аминомасляной кислоты в тканях головного мозга), в результате чего снижается возбудимость и судорожная готовность моторных зон головного мозга. По другой гипотезе, действует на участки постсинаптических рецепторов, имитируя или усиливая тормозящий эффект гамма-аминомасляной кислоты. Возможное прямое влияние на активность мембран связано с изменениями в проводимости калия. Улучшает психическое состояние и настроение больных, обладает антиаритмической активностью. Высоко эффективен при абсансах и височных псевдоабсансах, мало - при психомоторных припадках. Абсорбция - высокая, пища незначительно снижает скорость абсорбции; биодоступность - 100%. TC_{max} капсул и сиропа - 1-4 ч, таблетки - 3-4 ч, таблетки с контролируемым взаимодействием - 2-8 ч, при в/в введении - к концу часовой инфузии. Css достигается на 2-4 сут приема (зависит от интервалов между приемами). Терапевтические концентрации в плазме крови колеблются в пределах 50-150 мг/л. Фармакологические и терапевтические эффекты при применении форм с контролируемым высвобождением не всегда зависят от концентрации в плазме. Объем распределения - 0,2 л/кг. Связь с белками - 90-95% при концентрации в плазме крови до 50 мг/л и снижается до 80-85% при концентрации 50-100 мг/л (при уремии, гипотротеинемии и циррозе связывание с белками снижено). Проникает через плацентарный барьер и гематоэнцефалический; выделяется с грудным молоком (концентрация в грудном молоке составляет 1-10% концентрации в плазме крови матери). Содержание в спинальной жидкости коррелирует с величиной не связанной с белками фракции. Метаболизируется путем глюкуронизации и окисления в печени, $T_{1/2}$ - 8-22 ч. Является слабым ингибитором изоферментов цитохрома P_{450}.

Вальпроевая кислота (1-3%) и ее метаболиты (в виде конъюгатов, продуктов окисления, в т. ч. кетометаболитов) выводятся почками; небольшие количества выводятся с фекалиями и с выдыхаемым воздухом.

При сочетании с другими лекарственными средствами $T_{1/2}$ может составлять 6-8 ч вследствие индукции метаболических ферментов, у больных с нарушением функции печени, пожилых больных и детей до 18 мес может быть значительно длительнее.

Пролонгированная форма характеризуется отсутствием латентного времени абсорбции, медленной абсорбцией, более низкой (на 25%), но относительно более стабильной концентрацией в плазме между 4 и 14 ч.

8. Показания. Эпилепсия различного генеза, генерализованные и парциальные припадки.

Эпилептические припадки на фоне органических заболеваний мозга. Специфические синдромы (Веста, Леннокса-Гасто).

Изменения характера и поведения (обусловленные эпилепсией).

Фебрильные судороги (у детей), тики.

Маниакально-депрессивный психоз с биполярным течением, не поддающийся лечению препаратами лития или другими лекарственными средствами.

9. Противопоказания. Гиперчувствительность, печеночная недостаточность, острый и хронический гепатит, нарушения функции поджелудочной железы, порфирия, геморрагический диатез, тромбоцитопения, беременность (I триместр), период лактации, детский возраст (до 3 лет, кроме сиропа).

С осторожностью - аплазия костного мозга; органические заболевания головного мозга или заболевания печени в анамнезе; гипопротеинемия, почечная недостаточность, беременность (поздние сроки).

10. Критерии эффективности. Снижение частоты эпилептических припадков, электроэнцефалография – уменьшение выраженности эпилептической активности.

11. Принципы подбора, изменения дозы и отмены. Начальная доза при монотерапии для взрослых и детей с массой тела более 25 кг - 5-15 мг/кг/сут, затем эту дозу постепенно повышают на 5-10 мг/кг/нед. Максимальная доза - 30 мг/кг/сут (может быть увеличена при возможности организации контроля за концентрацией в плазме до 60 мг/кг/сут).

При комбинированной терапии у взрослых - 10-30 мг/кг/сут с последующим по-

вышением дозы на 5-10 мг/кг/нед.

В/в струйно, по 400-800 мг или в/в капельно, из расчета 25 мг/кг в течение 24, 36, 48 ч. При решении перейти на в/в введение после перорального применения, первое введение проводят в дозе 0,5-1 мг/кг/ч через 4-6 ч после последнего приема внутрь.

У пациентов, не получавших лечения другими противоэпилептическими средствами, клинически эффективная доза должна быть достигнута через 1 нед. Пациентам, которые получают другие противоэпилептические средства, перевод на прием вальпроевой кислотой следует проводить постепенно, достигая клинически эффективной дозы через 2 нед. Затем проводят постепенную отмену других противоэпилептических средств.

Отмена препарата должна производиться под контролем врача и возможна только при отсутствии эпилептических припадков на протяжении не менее 3-х лет и эпилептической активности на электроэнцефалографии.

12. Передозировка. Симптомы: тошнота, рвота, головокружение, диарея, нарушение функции дыхания, мышечная гипотония, гипорефлексия, миоз, кома (на электроэнцефалографии увеличение медленных волн и фоновой активности). Лечение: промывание желудка (не позже 10-12 ч), прием активированного угля, форсированный диурез, поддержание жизненно важных функций, гемодиализ.

13. Предостережения и информация для медицинского персонала. Во время лечения необходимо проведение контроля активности "печеночных" трансаминаз, билирубина, картины периферической крови, тромбоцитов крови, состояния системы свертывания крови, амилазы каждые 3 мес.

Возможна комбинация с другими противоэпилептическими средствами.

Следует иметь в виду, что риск развития побочных эффектов со стороны печени повышен при проведении комбинированной противосудорожной терапии. У детей повышен риск развития тяжелого или угрожающего жизни гепатотоксического действия (особенно до 2 лет).

При развитии спонтанных гематом и кровотечений и возникновении таких симптомов, как выраженная слабость, летаргическое состояние, отечность, рвота и желтуха, следует немедленно прекратить применение препарата.

14. Особенности применения и ограничения в пожилом возрасте, при недостаточности функции печени, почек и др. Применение при беременности не рекомендуется. Следует иметь в виду, что вальпроевая кислота может вызывать различные врожденные аномалии, особенно spina bifida. Женщинам репродуктивного возраста в период лечения рекомендуется использовать надежные методы контрацепции.

Детям при массе тела менее 25 кг средняя суточная доза при монотерапии - 15-45 мг/кг, максимальная - 50 мг/кг. В зависимости от возраста: новорожденным - 30 мг/кг, от 3 до 10 лет - 30-40 мг/кг/сут, до 1 года - в 2 приема, у более старших в 3 приема. При комбинированной терапии - 30-100 мг/кг/сут.

Детям при массе тела менее 20 кг не следует применять таблетки с контролируемым высвобождением.

У детей повышен риск развития тяжелого или угрожающего жизни гепатотоксического действия (особенно до 2 лет). При почечной недостаточности не применяется.

У пожилых пациентов метаболизм ряда противоэпилептические препаратов, в том числе вальпроатов снижен, и, в сравнении со взрослыми пациентами молодого возраста, аналогичные дозы препаратов создают более высокую их концентрацию в крови, что обусловливает необходимость тщательного титрования дозы. Начальная доза противоэпилептических препаратов у пожилых должна быть на 30-50% уменьшена (по сравнению с молодыми пациентами).

У пожилых пациентов необходим учет взаимодействия вальпроатов с другими лекарствами, в том числе противоэпилептическими препаратами (большинство противоэпилептические препаратов взаимно снижают концентрацию друг друга в сыворотке крови, ислючения: при параллельном приеме вальпроатов и ламотриджина период полувыведения ламотриджина увеличивается до 60 ч, у габапентина, леветирацетама лекарственное взаимодействие в другими противоэпилептическими препаратами практически отсутствует).

Кроме того, у пожилых необходимо учитывать заболевания, вызвавшие парциальную эпилепсию, сопутствующую патологию, возможную гипоальбуминемию, и возрастные изменения абсорбции лекарств.

Необходимо помнить о возможности возникновения тремора у пожилых при применении вальпроатов.

Вальпроаты противопоказаны при острых заболеваниях печени. При наличии хронических заболеваний печени необходимо более медленное титрование дозы и контроль печеночных проб и уровня протромбина 1 раз в месяц в течение первых 6 месяцев приема препарата.

При наличии у больного нарушении функции почек необходимо более медленное титрование дозы.

15. Побочные эффекты и осложнения. Редко - изменения поведения, настроения или психического состояния (депрессия, чувство усталости, галлюцинации, агрессивность, гиперактивное состояние, психозы, необычное возбуждение, двигательное беспокойство или раздражительность), атаксия, головокружение, сонливость, головная боль, энцефалопатия, дизартрия, энурез, ступор, нарушение сознания, кома; диплопия, нистагм, мелькание "мушек" перед глазами; тошнота, рвота, гастралгия, анорексия или повышение аппетита, диарея, гепатит; редко - запоры, панкреатит, вплоть до тяжелых поражений с летальным исходом (в первые 6 мес лечения, чаще на 2-12 нед); анемия, лейкопения; тромбоцитопения, снижение содержания фибриногена, агрегации тромбоцитов и свертываемости крови; снижение или увеличение массы тела; периферические отеки, алопеция; гиперкреатининемия, гипераммониемия, гиперглицинемия, гипербилирубинемия, незначительной повышение активности "печеночных" трансаминаз, лактатдегидрогеназы (дозозависимое); дисменорея, вторичная аменорея, увеличение молочных желез, галакторея; аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, фотосенсибилизация, синдром Стивенса-Джонсона.

16. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. При одновременном применении вальпроевой кислоты с этанолом и другими препаратами, угнетающими центральную нервную систему, возможно усиление депрессии центральной нервной

системы; с барбитуратами или примидоном - повышение их концентрации в плазме крови; с салицилатами - усиление эффектов вальпроевой кислоты (вытеснение из связи с белками плазмы).

При совместном применении с фенобарбиталом, фенитоином (и, возможно, другими противоэпилептическими средствами - производными гидантоина), карбамазепином, мефлохином снижается содержание вальпроевой кислоты в сыворотке крови (ускорение метаболизма).

Сочетание с антикоагулянтами (производные кумарина и индандиона), гепарином, тромболитическими средствами и антиагрегантами (производные ацетилсалициловой кислоты и другие ингибиторы агрегации тромбоцитов) увеличивает риск развития кровотечений.

При одновременном применении с вальпроевой кислотой, в дополнение к усилению депрессии центральной нервной системы, следующие препараты могут снижать порог судорожной активности: трициклические антидепрессанты, бупропион, клозапин, галоперидол, локсапин, мапротилин, молиндон, ингибиторы моноаминооксидазы, фенотиазины, пимозид, тиоксантены.

Одновременный прием трициклических антидепрессантов (имипрамин) или фенитоина может вызвать генерализованные эпилептические припадки, клоназепама - абсанс.

Этанол и другие гепатотоксичные средства увеличивают вероятность поражения печени.

Вальпроевая кислота усиливает эффекты, в т.ч. побочные, других противоэпилептических препаратов (фенитоин, ламотриджин), антидепрессантов, нейролептиков, транквилизаторов, барбитуратов, ингибиторов моноаминооксидазы, тимолептиков, этанола.

Вальпроевая кислота не вызывает индукции печеночных ферментов и не снижает эффективности пероральных контрацептивов.

Фелбамат повышает концентрацию вальпроевой кислоты в плазме на 35-50% (необходима коррекция дозы).

Вальпроевая кислота увеличивает $T_{1/2}$ ламотриджина (ингибирует ферменты печени, вызывает замедление метаболизма ламотриджина, вследствие чего $T_{1/2}$ его удлиняется до 70 ч у взрослых и до 45-55 ч - у детей).

Снижает клиренс зидовудина на 38%, при этом $T_{1/2}$ не изменяется.

17. Применение лекарства в составе сложных лекарственных средств. Не применяется.

18. Предостережения и информация для пациента. В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Необходимо тщательно соблюдать режим приема препаратов, т.к. их резкая отмена может привести к рецидиву припадков. При возникновении побочных эффектов необходимо информировать лечащего врача.

19. Дополнительные требования к информированному согласию пациента. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Формы выпуска, дозировка. Капли для приема внутрь 300 мг/мл (флаконы темного стекла) – 60 мл (в комплекте с капельницей); таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой 150, 300 мг; сироп (флаконы) 50 мг/мл - 100 мл; таблетки (упаковки ячейковые контурные) 300 мг; лиофилиз. порошок для приготовления раствора для инъекций (ампулы 4 мл) 400 мг (в комплекте с растворителем – вода для инъекций (ампулы); сироп (флаконы темного стекла) 5,7% - 150 мл (в комплекте с мерной ложкой); таблетки с кишечнорастворимой оболочкой 300 мг; таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой (флаконы полипропиленовые) 300 мг, 500 мг; таблетки покрытые оболочкой 200 мг; раствор-капли для приема внутрь (флаконы) 300 мг/мл – 100 мл; капсулы 150, 300, 500 мг; сироп для детей (флаконы) 50 мг/мл - 100 мл**;** таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой 150, 300, 600 мг; таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой с контролируемым высвобождением 300 мг; сироп (флаконы) 300 мг/5 мл - 250 мл.

Фирмы: KRKA d.d., Словения; San Pharmaceutical Industries Ltd, Индия; Desitin Arzneimittel Dresden GmbH, Германия; Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Германия; Gerot

Pharmazeutika GmbH, Австрия; ICN Polfa Rzeszow S.A., Польша; Sanofi Winthrop, Франция.

21. Особенности хранения. В недоступном для детей месте.

ДИАЗЕПАМ

1. Международное непатентованное название. Диазепам.

2. Основные синонимы. Апаурин, Апо-Диазепам, Валиум Рош, Диазепам, Диазепам Деситин, Диазепам Никомед, Диазепам – Ратиофарм, Диазепам – Тева, Диазепекс, Диапам, Калмпоуз, Реланиум, Седуксен, Сибазон, Фаустан 5.

3. Фармакотерапевтическая группа. Средства, влияющие на центральную нервную систему (Анксиолитики (транквилизаторы)).

4. Основное фармакотерапевтическое действие и эффекты. Анксиолитическое средство (транквилизатор) бензодиазепинового ряда. Оказывает седативно-снотворное, противосудорожное и центральное миорелаксирующее действие.

5. Краткие сведения о доказательствах эффективности. Достоверное уменьшение симптомов тревожно-фобического синдрома. При хронической головной боли напряжения применение диазепама по данным 1 небольшого рандомизированного клинического исследования дало умеренный эффект по сравнению с плацебо. Уровень убедительности доказательств В.

Эффективен для премедикации (уровень убедительности доказательств В, С) и комбинированного наркоза (уровень убедительности доказательств В), купирования эпилептических припадков (уровень убедительности доказательств В), эпилептического статуса (уровень убедительности доказательств В), препарат второго выбора после магнезии, в лечении эклампсии (уровень убедительности доказательств А).

6. Краткие результаты фармакоэкономических исследований. Ориентировочная цена за 1 таблетку (5 мг) от 0, 43 до 0, 85 руб.

7. Фармакодинамика, фармакокинетика, биоэквивалентность для аналогов. Усиливает ингибирующее действие гамма-аминомасляной кислоты (медиатор пре- и постсинаптического торможения во всех отделах центральной нервной системы) на

передачу нервных импульсов. Стимулирует бензодиазепиновые рецепторы, расположенные в аллостерическом центре постсинаптических гамма-аминомасляной кислоты - рецепторов восходящей активирующей ретикулярной формации ствола мозга и вставочных нейронов боковых рогов спинного мозга; уменьшает возбудимость подкорковых структур головного мозга (лимбическая система, таламус, гипоталамус), тормозит полисинаптические спинальные рефлексы.

Анксиолитическое действие обусловлено влиянием на миндалевидный комплекс лимбической системы и проявляется в уменьшении эмоционального напряжения, ослаблении тревоги, страха, беспокойства.

Седативный эффект обусловлен влиянием на ретикулярную формацию ствола головного мозга и неспецифические ядра таламуса, и проявляется уменьшением симптоматики невротического происхождения (тревоги, страха).

Основной механизм снотворного действия заключается в угнетении клеток ретикулярной формации ствола головного мозга. Уменьшает воздействие эмоциональных, вегетативных и моторных раздражителей, нарушающих механизм засыпания. Противосудорожное действие реализуется путем усиления пресинаптического торможения. Подавляется распространение элиптогенной активности, но не снимается возбужденное состояние очага.

Центральное миорелаксирующее действие обусловлено торможением полисинаптических спинальных афферентных путей (в меньшей степени и моносинаптических).

Обладая умеренной симпатолитической активностью, может вызывать снижение артериального давления и расширение коронарных сосудов. Повышает порог болевой чувствительности. Подавляет симпатоадреналовые и парасимпатические (в т.ч. вестибулярные) пароксизмы.

На продуктивную симптоматику психотического генеза (острые бредовые, галлюцинаторные, аффективные расстройства) практически не влияет, редко наблюдается уменьшение аффективной напряженности, бредовых расстройств.

При абстинентном синдроме при хроническом алкоголизме вызывает ослабление острого состояния ажитации, тремора, негативизма, а также острого алкогольного делирия и галлюцинаций.

Терапевтический эффект у больных кардиалгиями, аритмиями и парестезиями наблюдается к концу первой нед.

Абсорбция - высокая. После приема внутрь всасывается около 75%, при в/м введении всасывание может быть медленным и непостоянным (зависит от места введения); при введении в дельтовидную мышцу - абсорбция быстрая и полная. При ректальном введении всасывание - быстрое. Биодоступность - 90%. TC_{max} – 0,5-2 ч (при приеме внутрь), 0,5-1,5 ч (в/м) и в пределах 0,25 ч (в/в); Css достигается при постоянном приеме через 1-2 нед.

Диазепам и его метаболиты проникают через гематоэнцефалический барьер и плацентарный барьер, обнаруживаются в грудном молоке в концентрациях, соответствующих 1,10 части концентраций в плазме. Связь с белками плазмы - 98%.

Метаболизируется в печени 98-99% до фармакологически очень активных производных (десметилдиазепам) и менее активных (темазепам и оксазепам).

Выводится почками - 70% (в виде глюкуронидов), в неизмененном виде 1-2% и менее 10% - с каловыми массами. Выведение имеет двухфазный характер: за первоначальной фазой быстрого и обширного распределения ($T_{1/2}$ - 3 ч), следует продолжительная фаза ($T_{1/2}$ - 20-70 ч). $T_{1/2}$ десметилдиазепама - 30-100 ч, темазепама – 9,5-12,4 ч и оксазепама - 5-15 ч.

$T_{1/2}$ может удлиняться у новорожденных (до 30 ч), пациентов пожилого и старческого возраста (до 100 ч) и у больных с печеночно-почечной недостаточностью (до 4 сут).

При повторном применении накопление диазепама и его активных метаболитов значительное. Относится к бензодиазепинам с длительным $T_{1/2}$, выведение после прекращения лечения - медленное, т.к. метаболиты сохраняются в крови в течение нескольких дней или даже нед.

8. Показания. Невроз (особенно в сочетании с тревожным синдромом), неврастения. Психоз, реактивная депрессия, ипохондрия, дисфория (в составе комбинированной терапии в качестве дополнительного средства). Спазм скелетных мышц при местной травме; спастические состояния, связанные с поражением головного или спинного мозга (церебральный паралич, атетоз, столбняк); артроз, сопровождающийся напряжением скелетных мышц; вертебральный синдром, стенокардия, головная боль напряжения. Абстинентный алкогольный синдром: тревожность, напряженность, тревожность (или вегетативные эквиваленты этих нарушений); психоневроз, транзиторные реактивные состояния. Токсикоз беременности; эпилептический статус; экзема и другие заболевания, сопровождающиеся зудом, раздражительностью. Болезнь Меньера. Отравления диэтиламид лизергиновой кислотой (ЛСД). Премедикация перед оперативными вмешательствами и эндоскопическими манипуляциями, общей анестезией. Для парентерального введения: премедикация перед общей анастезией; в качестве компонента комбинированной общей анестезии; инфаркт миокарда (в составе комплексной терапии); двигательное возбуждение различной этиологии в неврологии и психиатрии; параноидально-галлюцинаторные состояния; эпилептические припадки (купирование); облегчение родовой деятельности.

9. Противопоказания. Гиперчувствительность, кома, шок, острая алкогольная интоксикация с ослаблением жизненных функций, острые интоксикации лекарственными средствами, оказывающими угнетающее действие на центральную нервную систему (наркотические, снотворные и психотропные средства), миастения, закрытоугольная глаукома (острый приступ или предрасположенность); прогрессирование дыхательной недостаточности, острая дыхательная недостаточность, тяжелая депрессия (могут отмечаться суицидальные наклонности); абсанс или синдром Леннокса-Гасто (при в/в введении способствует возникновению тонического эпилептического статуса), беременность (особенно I триместр), период лактации, младенческий возраст (до 5 нед).

С осторожностью - эпилепсия или эпилептические припадки в анамнезе (начало лечения диазепамом или его резкая отмена могут ускорять развитие припадков или эпилептического статуса), печеночная или почечная недостаточность, церебральные и

спинальные атаксии, гиперкинез, лекарственная зависимость в анамнезе, склонность к злоупотреблению психотропными препаратами, органические заболевания головного мозга, психоз (возможны парадоксальные реакции), гипопротеинемия, ночное апноэ (установленное или предполагаемое), пожилой возраст.

10. Критерии эффективности. При неврозе уменьшение тревожно-фобических проявлений, улучшения качества и продолжительности сна.

11. Принципы подбора, изменения дозы и отмены. Доза рассчитывается индивидуально, в зависимости от состояния больного, клинической картины заболевания, чувствительности к препарату. В качестве анксиолитического средства назначают внутрь, по 2,5-10 мг 2-4 раза в сут.

При неврозах, истерических или ипохондрических реакциях, состояниях дисфории различного генеза, фобиях - по - 5-10 мг 2-3 раза в сут. При необходимости доза может быть увеличена до 60 мг/сут. При алкогольном абстинентном синдроме - 10 мг 3-4 раза в сут в первые 24 ч, с последующим уменьшением до 5 мг 3-4 раза в сут. Пожилым, ослабленным больным, а также пациентам с атеросклерозом в начале лечения - внутрь, по 2 мг 2 раза в сут, при необходимости увеличивают до получения оптимального эффекта. Работающим больным рекомендуется принимать по 2,5 мг 1-2 раза в сут или 5 мг (основную дозу) вечером.

Спастические состояния центрального происхождения при неврологических заболеваниях - внутрь, по 5-10 мг 2-3 раза в сут; вертебральный синдром – до 4 раз в сут.

В составе комплексной терапии инфаркта миокарда: начальная доза - 10 мг в/м, затем внутрь, по 5-10 мг 1-3 раза в сут; премедикация в случае дефибрилляции - 10-30 мг в/в медленно (отдельными дозами). Преэклампсия - начальная доза - 10-20 мг в/в, затем по 5-10 мг внутрь 3 раза в сут; эклампсия - во время криза - в/в 10-20 мг, затем при необходимости в/в струйно или капельно, не более 100 мг/сут. С целью облегчения родовой деятельности при раскрытии шейки матки на 2-3 пальца - в/м 20 мг.

Премедикация - накануне операции, вечером - 10-20 мг внутрь; подготовка к операции - за 1 ч до начала анестезии в/м взрослым - 10-20 мг, детям – 2,5-10 мг; введение в анестезию - в/в 0,2-0,5 мг/кг; для кратковременного наркотического сна при сложных

диагностических и лечебных вмешательствах в терапии и хирургии - в/в взрослым - 10-30 мг, детям – 0,1-0,2 мг/кг.

При двигательном возбуждении вводят в/м или в/в 10-20 мг 1-3 раза в сут. При травматических поражениях спинного мозга, сопровождающихся спастической параплегией или гемиплегией, хорее - в/м взрослым в начальной дозе 10-20 мг, детям - 2-10 мг.

При эпилептическом статусе - в/в в начальной дозе 10-20 мг, в последующем, при необходимости - 20 мг в/м или в/в капельно. При необходимости в/в капельного введения (не более 4 мл), разводят в 5-10% растворе глюкозы или в 0,9% растворе натрия хлорида.

Для купирования выраженного мышечного спазма - в/в однократно или двукратно 10 мг. Столбняк: начальная доза – 0,1-0,3 мг/кг в/в с интервалами 1-4 ч, или в виде в/в вливания 4-10 мг/кг/сут.

Ректально, как противоэпилептическое средство (эпилептический статус и тяжелые повторные эпилептические припадки) – 0,15-0,5 мг/кг до максимальной дозы - 20 мг. Дети – 0,2-0,5 мг/кг, пожилые пациенты – 0,2-0,3 мг/кг.

12. Передозировка. Симптомы: сонливость, спутанность сознания, парадоксальное возбуждение, снижение рефлексов, арефлексия, оглушенность, сниженная реакция на болевые раздражения, глубокий сон, дизартрия, атаксия, нарушение зрения (нистагм), тремор, брадикардия, одышка или затрудненное дыхание, апноэ, выраженная слабость, снижение артериального давления, коллапс, угнетение сердечной и дыхательной деятельности, кома. Лечение: промывание желудка, форсированный диурез, прием активированного угля. Симптоматическая терапия (поддержание дыхания и артериального давления), искусственная вентиляция легких. В качестве специфического антагониста используют флумазенил (в условиях стационара). Гемодиализ малоэффективен.

13. Предостережения и информация для медицинского персонала. При почечной или печеночной недостаточности и длительном лечении необходим контроль за картиной периферической крови и "печеночными" ферментами.

Недопустимо резкое прекращение лечения из-за риска возникновения "синдрома отмены" (головные и мышечные боли, тревожность, напряженность, спутанность сознания, раздражительность; в тяжелых случаях - дереализация, деперсонализация, гиперакузия, светобоязнь, тактильная гиперчувствительность, парестезии в конечностях, галлюцинации и эпилептические припадки).

Начало лечения диазепамом или его резкая отмена у больных эпилепсией или с эпилептическими припадками в анамнезе могут ускорять развитие припадков или эпилептического статуса.

При возникновении у больных таких необычных реакций, как повышенная агрессивность, острые состояния возбуждения, тревожность, чувство страха, мысли о самоубийстве, галлюцинации, усиление мышечных судорог, трудное засыпание, поверхностный сон, лечение следует прекратить.

Риск формирования лекарственной зависимости возрастает при использовании больших доз, значительной длительности лечения, у пациентов, ранее злоупотреблявших этанолом или лекарственными средствами. Без особых указаний не следует применять длительно. Во избежание выпадения препарата в осадок в растворе следует использовать не менее 250 мл инфузионного раствора, быстро и тщательно перемешивать полученный раствор. В/в раствор диазепама необходимо вводить медленно, в крупную вену, по крайней мере в течение 1 мин на каждые 5 мг (1 мл) препарата. Не рекомендуется проводить непрерывные в/в инфузии - возможно образование осадка и адсорбция препарата поливинилхлоридными материалами инфузионных баллонов и трубок. Антагонист бензодиазепинов флумазенил не показан больным эпилепсией, которые получали лечение бензодиазепинами. У таких больных антагонистическое действие по отношению к бензодиазепинам может спровоцировать развитие эпилептических припадков.

14. Особенности применения и ограничения в пожилом возрасте, при недостаточности функции печени, почек и др. В период беременности применяют только в исключительных случаях и только по жизненным показаниям. Оказывает токсическое действие на плод и увеличивают риск развития врожденных пороков при применении в I триместре беременности. Прием терапевтических доз в более поздние сро-

ки беременности может вызвать угнетение центральной нервной системы новорожденного. Постоянное применение во время беременности может приводить к физической зависимости - возможны симптомы отмены у новорожденного.

Дети, особенно в младшем возрасте, очень чувствительны к угнетающему центральной нервной системы действию бензодиазепинов. Новорожденным не рекомендуется назначать препараты, содержащие бензиловый спирт - возможно развитие смертельного токсического синдрома, проявляющегося метаболическим ацидозом, угнетением центральной нервной системы, затруднением дыхания, почечной недостаточностью, гипотензией и, возможно, эпилептическими припадками, а также внутричерепными кровоизлияниями.

Использование (особенно в/м или в/в) в дозах выше 30 мг в течение 15 ч до родов или во время родов может вызывать у новорожденного угнетение дыхания (до апноэ), снижение мышечного тонуса, снижение АД, гипотермию, слабый акт сосания (так называемый "синдром вялого ребенка") и нарушение метаболизма в ответ на холодовой стресс.

При психосоматических и реактивных расстройствах, спастические состояния центрального происхождения назначают с постепенным увеличением дозы (начиная с низких доз и медленно увеличивая их до оптимальной дозы, хорошо переносимой больным), суточная доза (может быть разделена на 2-3 приема, причем основная, самая большая доза - принимается вечером): внутрь, до 6 мес применять не рекомендуется, от 6 мес и старше - 1-2,5 мг, или по 40-200 мкг/кг, или по 1.17-6 мг/м^2, 3-4 раза в сут.

Внутрь, от 1 года до 3 лет - 1 мг, от 3 до 7 лет - 2 мг, от 7 лет и старше - 3-5 мг. Суточные дозы, соответственно - 2, 6 и 8-10 мг.

Эпилептический статус и тяжелые повторные эпилептические припадки: дети от 30 дней до 5 лет - в/в (медленно) 0,2-0,5 мг каждые 2-5 мин до максимальной дозы 5 мг, от 5 лет и старше - 1 мг каждые 2-5 мин до максимальной дозы 10 мг; при необходимости лечение можно повторить через 2-4 ч. Мышечная релаксация, столбняк: дети от 30 дней до 5 лет - в/м или в/в 1-2 мг, от 5 лет и старше - 5-10 мг, при необходимости дозу можно повторять каждые 3-4 ч.

Пациентам пожилого и старческого возраста лечение следует начинать с половины обычной дозы для взрослых, постепенно повышая ее. Парентерально при тревожных состояниях вводят в/в в начальной дозе 0,1-0,2 мг/кг, инъекции повторяют каждые 8 ч до исчезновения симптомов, затем переходят на пероральный прием.

15. Побочные эффекты и осложнения. Сонливость, головокружение, повышенная утомляемость, нарушение концентрации внимания, атаксия, дезориентация, неустойчивость походки и плохая координация движений, вялость, притупление эмоций, замедление психических и двигательных реакций, антероградная амнезия (развивается более часто, чем при приеме других бензодиазепинов); редко - головная боль, эйфория, депрессия, тремор, подавленность настроения, оцепенение, спутанность сознания, дистонические экстрапирамидные реакции (неконтролируемые движения тела, включая глаза), слабость, мышечная слабость в течение дня, гипорефлексия, дизартрия, смазанность речи; крайне редко - парадоксальные реакции (агрессивные вспышки, психомоторное возбуждение, страх, суицидальная наклонность, мышечный спазм, спутанность сознания, галлюцинации, острое возбуждение, раздражительность, тревожность, бессонница); нейтропения, агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения; : сухость во рту или гиперсаливация, изжога, икота, гастралгия, тошнота, рвота, анорексия, запор; нарушения функции печени, повышение активности "печеночных" трансаминаз и щелочных фосфатаз, желтуха; сердцебиение, тахикардия, снижение ад (при парентеральном введении); недержание мочи, задержка мочи, нарушение функции почек, повышение или снижение либидо, дисменорея; тератогенность (особенно i триместр), угнетение центральной нервной системы, нарушение дыхания и подавление сосательного рефлекса у новорожденных, матери которых применяли препарат; в месте введения - флебит или венозный тромбоз (краснота, припухлость или боль в месте введения); аллергические реакции (кожная сыпь, зуд); привыкание, лекарственная зависимость; редко - угнетение дыхательного центра, нарушение функции внешнего дыхания, нарушение зрения (диплопия), булимия, снижение массы тела.

При резком снижении дозы или прекращении приема - синдром "отмены" (раздражительность, головная боль, тревожность, волнение, возбуждение, чувство страха,

нервозность, нарушение сна, дисфория, спазм гладких мышц внутренних органов и скелетной мускулатуры, деперсонализация, усиление потоотделения, депрессия, тошнота, рвота, тремор, расстройства восприятия, в т.ч. гиперакузия, парестезия, светобоязнь, тахикардия, судороги, галлюцинации, редко - острый психоз). При применении в акушерстве - у доношенных и недоношенных детей - мышечная гипотензия, гипотермия, диспноэ.

16. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Усиливает угнетающее действие на центральную нервную систему этанола, седативных и антипсихотических средств, антидепрессантов, анальгетиков, анестезирующих средств, миорелаксантов.

Ингибиторы микросомального окисления (в т.ч. циметидин, пероральные контрацептивы, эритромицин, дисульфирам, флуоксетин, изониазид, кетоконазол, метопролол, пропранолол, пропоксифен, вальпроевая кислота) удлиняют $T_{1/2}$ и усиливают действие.

Индукторы микросомальных ферментов печени - уменьшают эффективность.

Наркотические анальгетики усиливают эйфорию, приводя к нарастанию психологической зависимости.

Антацидные средства уменьшают скорость всасывания диазепама из желудочно-кишечного тракта, но не степень абсорбции.

Гипотензивные средства могут усиливать выраженность снижения АД.

Клозапин - возможно усиление угнетения дыхания.

При одновременном применении с низкополярными сердечными гликозидами - возможно увеличение концентрации последних в сыворотке крови и развитие дигиталисной интоксикации (в результате конкуренции за связь с белками плазмы).

Снижает эффективность леводопы у больных паркинсонизмом.

Омепразол удлиняет время выведения диазепама.

Ингибиторы МАО, аналептики, психостимуляторы - снижают активность.

Премедикация диазепамом позволяет снизить дозу фентанила, требующуюся для вводного наркоза, и уменьшить время, необходимое для "выключения" сознания с помощью индукционных доз.

Потенциально возможно повышение токсичности зидовудина.

Рифампин может усиливать выведение диазепама и понижать его концентрации в плазме крови.

Теофиллин (применяемый в низких дозах) может уменьшать или даже извращать седативное действие.

Фармацевтически несовместим в одном шприце с другими препаратами.

17. Применение лекарства в составе сложных лекарственных средств. Не применяется.

18. Предостережения и информация для пациента. В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

В процессе лечения больным категорически запрещается употребление этанола.

Отмена препарат строго под контролем врача.

19. Дополнительные требования к информированному согласию пациента. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Формы выпуска, дозировка. Раствор для инъекций (ампулы) 10 мг – 2 мл; таблетки покрытые оболочкой (блистеры) 2, 5, 10 мг; таблетки 2, 5 мг; драже 2, 5 мг (флаконы темного стекла); раствор для ректального введения (тюбики) 10 мг – 2.5 мл; раствор для инъекций (ампулы) 0,5% – 2 мл.

Фирмы: KRKA, Словения; Apotex Inc., Канада; F. Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцария; Ratiopharm GmbH, Германия; Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Израиль; Alkaloid, Македония; Balkanpharma-Dupnitza AD, Болгария; Glaxo Wellcome Poznan S.A., Польша; Rivopharm, Швейцария; Rusan pharma, Индия; Desitin Arzneimittel GmbH, Германия; Nycomed Austria GmbH, Австрия; Grindex Public Joint Stock Company, Латвия; Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия; Ranbaxy Laboratories Ltd, Индия; Polfa,

Tarchomin Pharmaceutical Works SA, Польша; Warsaw Pharmaceutical Work Polfa, Польша; Gedeon Richter Ltd., Венгрия; Здоровье народу - Харьковское госфармпредприятие, Украина; Кальцекс ГП, Латвия.

21. Особенности хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

КАРБАМАЗЕПИН

1. Международное непатентованное название. Карбамазепин.

2. Основные синонимы. Апо-Карбамазепин, Загретол, Зептол, Карбамазепин, Карбамазепин Никомед, Карбамазепин Акри, Карбамазепин-Тева.

Карбапин, Карзепин-200, Стазепин, Сторилат, Тегретол, Тегретол ЦР, Тимонил, Финлепсин, Финлепсин 200 ретард, Финлепсин 400 ретард.

3. Фармакотерапевтическая группа. Средства, влияющие на центральную нервную систему (Противосудорожные средства).

4. Основное фармакотерапевтическое действие и эффекты. Обладает противоэпилептическим, анальгезирующим, антидепрессивным, нормотимическим действием.

5. Краткие сведения о доказательствах эффективности. Уровень убедительности доказательств В. Установлена эффективность карбамазепина в лечении эпилепсии различного генеза, генерализованных и парциальных припадков, за исключением абсансов и миоклонических припадков.

6. Краткие результаты фармакоэкономических исследований.

Расчеты затрат на лечение эпилепсии карбамазепином, определение коэффициента «затраты-эффективность», проведенные в зарубежных и отечественных исследования, показали экономическую обоснованность применения карбамазепина в качестве препарата первого ряда при лечении парциальной эпилепсии. (Arroyo S, Fossas P, et al. 2000, Brodie M.J., Dichter M.A. 1997).

Ориентировочная цена за 1 таблетку (200 мг) от 1, 30 руб. до 4, 85 руб.

7. Фармакодинамика, фармакокинетика, биоэквивалентность для аналогов. Оказывающее так же антидепрессивное, антипсихотическое и антидиуретическое действие, обладает анальгезирующим действием у больных с невралгией.

Механизм действия связан с блокадой потенциал-зависимых натриевых каналов, что приводит к стабилизации мембраны перевозбужденных нейронов, ингибированию возникновения серийных разрядов нейронов и снижению синаптического проведения импульсов. Предотвращает повторное образование Na^+-зависимых потенциалов действия в деполяризованных нейронах. Снижает высвобождение возбуждающей нейромедиаторной аминокислоты глутамата, повышает сниженный судорожный порог центральной нервной системы и, уменьшает риск развития эпилептического приступа. Увеличивает проводимость K^+, модулирует потенциалзависимые Ca^{2+} каналы. Устраняет эпилептические изменения личности и, в конечном счете, повышает коммуникабельность больных и способствует их социальной реабилитации.

Может назначаться в качестве основного терапевтического средства и в сочетании с другими противоэпилептическими препаратами.

Эффективен при фокальных (парциальных) эпилептических приступов (простых и комплексных), сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, при генерализованных тонико-клонических эпилептических приступах, а также при комбинации указанных типов приступов (обычно неэффективен при малых приступах - petit mal, абсансах и миоклонических приступах).

У пациентов с эпилепсией (в особенности у детей и подростков) отмечено положительное влияние на симптомы тревожности и депрессии, а также снижение раздражительности и агрессивности. Влияние на когнитивную функцию и психомоторные показатели зависит от дозы и весьма вариабельно.

Начало противоэпилептического эффекта варьирует от нескольких часов до нескольких дней (иногда до 1 мес вследствие аутоиндукции метаболизма).

При идопатической и симптоматической невралгии тройничного нерва в большинстве случаев предупреждает появление болевых приступов. Эффективен для облегчения невропатической боли при сухотке спинного мозга, посттравматических парестезиях и постгерпетической невралгии. Ослабление болей при невралгии тройничного нерва отмечается через 8-72 ч.

При синдроме алкогольной абстиненции повышает порог судорожной готовности (который при данном состоянии обычно снижен) и уменьшает выраженность клинических проявлений синдрома (повышенная возбудимость, тремор, нарушения походки).

У больных несахарным диабетом приводит к быстрой компенсации водного баланса, снижает диурез и чувство жажды.

Антипсихотическое (антиманиакальное) действие развивается через 7-10 дней, может быть обусловлено угнетением метаболизма допамина и норадреналина.

Эффективен (особенно у детей и подростков) для купирования симптомов тревожности и депрессии, а также для уменьшения раздражительности и агрессивности.

Пролонгированная форма обеспечивает поддержание более стабильной концентрации карбамазепина в крови без "пиков" и "провалов", что позволяет снизить частоту и выраженность возможных осложнений терапии, повысить эффективность терапии даже при использовании относительно низких доз. Другим важным преимуществом пролонгированной формы является возможность приема 1-2 раза в день. Абсорбция - медленная, но полная (прием пищи существенно не влияет на скорость и степень всасывания). После однократного приема обычной таблетки C_{max} достигается через 12 ч. Не отмечается клинически значимых различий в степени всасывания активного вещества после применения различных лекарственных форм препарата для приема внутрь (биодоступность при приеме таблеток ретард на 15% ниже, чем при приеме других лекарственных форм). После однократного приема внутрь таблетки препарата, содержащей 400 мг карбамазепина, среднее значение C_{max} неизмененного активного вещества составляет около 4,5 мкг/мл (при приеме ретардной формы - на 25% ниже). TC_{max} – 1,5 ч при постоянном приеме суспензии, 4-5 ч - при приеме таблеток, для пролонгированной лекарственной формы в виде капсул - 5-9 ч, для таблеток с замедленным высвобождением - 3-12 ч. Ретардная форма позволяет снизить суточные колебания плазменного уровня, при этом сколько-нибудь существенного снижения минимального значения равновесной концентрации не отмечается.

Равновесные концентрации препарата в плазме достигаются через 1-2 нед (скорость достижения зависит от индивидуальных особенностей метаболизма: аутоиндук-

ции ферментных систем печени, гетероиндукции), а также от состояния больного, дозы препарата и длительности лечения. Наблюдаются существенные межиндивидуальные различия значений равновесных концентраций в терапевтическом диапазоне: у большинства больных эти значения колеблются от 4 до 12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л). Концентрации карбамазепин-10,11-эпоксида (фармакологически активного метаболита) составляют около 30% от концентрации карбамазепина.

Связь с белками плазмы у детей - 55-59%, у взрослых - 70-80%. Кажущийся объем распределения - 0,8-1,9 л/кг. В спинальной жидкости и слюне создаются концентрации пропорционально количеству несвязанного с белками активного вещества (20-30%). Проникает через плацентарный барьер. Концентрация в грудном молоке составляет 25%-60% от таковой в плазме.

Метаболизируется в печени, преимущественно по эпоксидному пути с образованием главных метаболитов: активного - карбамазепин-10,11-эпоксида и неактивного конъюгата с глюкуроновой кислотой. Основным изоферментом, обеспечивающим биотрансформацию карбамазепина в карбамазепин - 10,11-эпоксид, является цитохром P_{450} (CYP 3A4). В результате этих метаболических реакций образуется также и мало активный метаболит 9-гидрокси-метил-10-карбамоилакридан. Может индуцировать собственный метаболизм.

Концентрация карбамазепина-10,11-эпоксида составляет 30% от концентрации карбамазепина.

$T_{1/2}$ после приема разовой пероральной дозы - 25-65 ч (в среднем около 36 ч), после повторного приема в зависимости от длительности лечения - 12-24 ч (вследствие аутоиндукции монооксигеназной системы печени). У пациентов, получающих дополнительно другие противосудорожные препараты (индукторы монооксигеназной системы - фенитоин, фенобарбитал) $T_{1/2}$ - в среднем 9-10 ч.

После однократного приема внутрь 400 мг карбамазепина 72% принятой дозы выводится с мочой и 28% - с калом. Около 2% принятой дозы выводятся с мочой в виде неизмененного карбамазепина, около 1% - в виде 10,11-эпоксидного метаболита.

У детей, вследствие более быстрой элиминации карбамазепина, может потребоваться применение более высоких доз препарата из расчета на кг массы тела, по сравнению со взрослыми.

Нет данных, свидетельствовавших о том, что фармакокинетика карбамазепина меняется у пациентов пожилого возраста (по сравнению со взрослыми лицами молодого возраста).

Данных о фармакокинетике карбамазепина у пациентов с нарушениями функции почек или печени пока не имеется.

8. Показания. Монотерапия или в сочетании с другими противоэпилептическими препаратами. Парциальные припадки с или без вторичной генерализации. Первично-генерализованные тонико-клонические припадки (но не другие генерализованные припадки). Идиопатическая невралгия тройничного нерва, невралгия тройничного нерва при рассеянном склерозе (типичная и нетипичная), идиопатическая невралгия языкоглоточного нервов.

Острые маниакальные состояния (монотерапия и в сочетании с препаратами Li^+ и другими антипсихотическими препаратами). Биполярные аффективные расстройства (профилактика обострений, ослабление клинических проявлений при обострении).

Синдром алкогольной абстиненции (тревога, судороги, гипервозбудимость, нарушения сна).

Диабетическая невропатия с болевым синдромом.

Несахарный диабет центрального генеза. Полиурия и полидипсия нейрогормональной природы.

9. Противопоказания. Гиперчувствительность к карбамазепину или сходным в химическом отношении лекарственному средству (например, трициклическим антидепрессантам) или к любому другому компоненту препарата; нарушения костномозгового кроветворения (анемия, лейкопения), острая перемежающаяся порфирия (в т. ч. в анамнезе), атрио-вентрикулярная блокада, одновременный прием ингибиторов моноаминооксидазы.

С осторожностью - тяжелая сердечная недостаточность, гипонатриемия разведения (синдром гиперсекреции антидиуретического гормона, гипопитуитаризм, гипотиреоз, недостаточность коры надпочечников), пожилой возраст, активный алкоголизм (усиливается угнетение центральной нервной системы, усиливается метаболизм карбамазепина), угнетение костномозгового кроветворения на фоне приема медикаментов (в анамнезе); печеночная недостаточность, хроническая почечная недостсаточность; гиперплазия предстательной железы, повышение внутриглазного давления.

10. Критерии эффективности. Снижение частоты эпилептических приступов при эпилепсии.

Электроэнцефалография - уменьшение выраженности эпилептической активности.

Уменьшение выраженности болевого синдрома при невралгии тройничного нерва, постгерпетической невралгии и невропатической боли различного генеза.

11. Принципы подбора, изменения дозы и отмены. *Эпилепсия.* Когда возможно, карбамазепин следует назначать в виде монотерапии: начинают с применения небольшой суточной дозы, которую медленно повышают до достижения оптимального эффекта.

Присоединение карбамазепина к уже проводящейся противоэпилептической терапии следует проводить постепенно, при этом дозы применяемых препаратов не меняют или, при необходимости, корригируют.

Для взрослых начальная доза составляет 100-200 мг 1-2 раза в день. Затем дозу медленно повышают, до достижения оптимального лечебного эффекта (обычно 200-400 мг 2-3 раза в день, максимально - 1600 мг/сут).

Детям с 4 лет - в начальной дозе 20-60 мг/сут, постепенно повышая на 20-60 мг через день. У детей старше 4-х лет - в начальной дозе 100 мг/сут, дозу повышают постепенно - каждую нед на 100 мг. Поддерживающие дозы: 10-20 мг/кг в сут (в несколько приемов): для 4-5 лет - 200-400 мг (в 1-2 приема), 6-10 лет - 400-600 мг (в 2-3 приема), для 11-15 лет - 600-1000 мг (в 2-3 приема).

При невралгии тройничного нерва в первый день назначают 200-400 мг/сут, постепенно повышают не более чем на 200 мг/сут вплоть до прекращения болей (в среднем 400-800 мг/сут), а затем уменьшают до минимальной эффективной дозы. При невропатической боли начальная доза - 100 мг 2 раза в сут в первый день, затем дозу увеличивают не более чем на 200 мг/сут, при необходимости повышая ее на 100 мг каждые 12 ч до ослабления болей. Поддерживающая доза - 200-1200 мг/сут в несколько приемов.

При лечении больных пожилого возраста и больных с повышенной чувствительностью начальная доза - 100 мг 2 раза в день.

Синдром алкогольной абстиненции: средняя доза - 200 мг 3 раза в день; в тяжелых случаях в течение первых нескольких дней дозу можно повысить до 400 мг 3 раза в день. В начале лечения при тяжелых явлениях абстиненции рекомендуется назначать в сочетании с седативно-снотворными препаратами (клометиазол, хлордиазепоксид).

Несахарный диабет: средняя доза для взрослых - 200 мг 2-3 раза в день. У детей доза должна быть уменьшена в соответствии с возрастом и массой тела ребенка.

Диабетическая невропатия, сопровождающаяся болями: средняя доза - 200 мг 2-4 раза в день.

Таблетки принимаются внутрь, вне зависимости от приема пищи вместе с небольшим количеством жидкости.

Таблетки ретард (целую таблетку или половину) следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости 2 раза в день. У некоторых больных при использовании таблеток.

12. Передозировка. Симптомы - угнетение функций центральной нервной системы, дезориентация, сонливость, возбуждение, галлюцинации, кома; затуманивание зрения, невнятная речь, дизартрия, нистагм, атаксия, дискинезия, гиперрефлексия (вначале), гипорефлексия (позже); судороги, психомоторные расстройства, миоклонус, гипотермия, мидриаз); тахикардия, снижение артериального давления, иногда повышение артериального давления, нарушения внутрижелудочковой проводимости с расширением комплекса QRS; обмороки, остановка сердца; угнетение дыхания, отек легких; тош-

нота и рвота, задержка эвакуации пищи из желудка, снижение моторики толстой кишки; задержка мочи, олигурия или анурия; задержка жидкости; гипонатриемия разведения; лейкоцитоз или лейкопения, гипонатриемия, возможен метаболический ацидоз, возможна гипергликемия и глюкозурия, повышение мышечной фракции креатинфосфокиназы.

Лечение: Специфический антидот отсутствует, показана госпитализация, определение концентрации карбамазепина в плазме (для подтверждения отравления этим средством и оценки степени передозировки), эвакуация содержимого желудка, промывание желудка, назначение активированного уголя (поздняя эвакуация желудочного содержимого может привести к отсроченному всасыванию на 2 и 3 сут и повторному появлению симптомов интоксикации в период выздоровления).

Неэффективны форсированный диурез, гемодиализ и перитонеальный диализ (диализ показан при сочетании тяжелого отравления и почечной недостаточности). У маленьких детей может возникнуть потребность в обменном переливании крови. Рекомендуется проведение гемосорбции на угольных сорбентах и плазмафереза.

13. Предостережения и информация для медицинского персонала. Карбамазепин должен быть немедленно отменен при появлении реакций гиперчувствительности или симптомов, предположительно свидетельствующих о развитии синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла. Слабо выраженные кожные реакции (изолированная макулярная или макулопапулезная экзантема) обычно проходят в течение нескольких дней или недель даже при продолжении лечения или после снижения дозы препарата (пациент в это время должен находиться под пристальным наблюдением врача).

Целесообразно определять концентрацию в плазме с целью подбора оптимальной дозы, в особенности при комбинированной терапии.

Внезапное прекращение приема карбамазепина может спровоцировать эпилептические приступы. Если необходимо резко прервать лечение, следует перевести больного на другое противоэпилептическое средство под прикрытием показанного в таких случаях препарата.

Необходимо исследование функции печени. Необходимо исследование картины крови (включая подсчет тромбоцитов, ретикулоцитов), уровня железа в сыворотке крови, общего анализа мочи, уровня мочевины в крови, электроэнцефалографию, определение концентрации электролитов в сыворотке крови (и периодически во время лечения, т.к. возможно развитие гипонатриемии). Эти показатели следует контролировать в течение первого месяца лечения еженедельно, а затем - ежемесячно.

Непрогрессирующая асимптоматическая лейкопения не требует отмены, однако, лечение следует прекратить при появлении прогрессирующей лейкопении или лейкопении, сопровождающейся клиническими симптомами инфекционного заболевания.

Перед началом лечения рекомендуется провести офтальмологическое обследование, включая исследование глазного дна щелевой лампой и измерение при необходимости внутриглазного давления. В случае назначения препарата пациентам с повышением внутриглазного давления требуется постоянный контроль этого показателя.

14. Особенности применения и ограничения в пожилом возрасте, при недостаточности функции печени, почек и др. У женщин репродуктивного возраста карбамазепин должен, по возможности, применяться в виде монотерапии (используя минимально эффективную дозу) - частота врожденных аномалий новорожденных, рожденных женщинами, которым проводилось комбинированное противоэпилептическое лечение, выше, чем у тех, кто получал каждое из этих средств в виде монотерапии.

При наступлении беременности (при решении вопрос о назначении карбамазепина в период беременности) необходимо тщательно сопоставить ожидаемые преимущества терапии и возможные ее осложнения, особенно в первые 3 мес беременности. Известно, что дети, рождающиеся у матерей, страдающих эпилепсией, предрасположены к нарушениям внутриутробного развития, включая пороки развития. Карбамазепин, как и все другие противоэпилептические средства, способен повышать риск возникновения этих нарушений. Имеются единичные сообщения о случаях врожденных заболеваний и пороков развития, включая незаращение дужек позвонков (spina bifida). Пациенткам должна предоставляться информация о возможности повышения риска пороков развития и возможность пройти антенатальную диагностику.

Противоэпилептические средства усиливают дефицит фолиевой кислоты, что может способствовать увеличению частоты врожденных дефектов у детей (до и в начале беременности рекомендуется дополнительный прием фолиевой кислоты). Карбамазепин проникает в грудное молоко, следует сопоставить преимущества и возможные нежелательные последствия грудного вскармливания в условиях продолжающейся терапии. Матери, принимающие карбамазепин, могут кормить своих детей грудью при условии, что за ребенком будет установлено наблюдение в отношении развития возможных побочных реакций.

Описано несколько случаев рвоты, диареи или пониженного питания, судорог или угнетения дыхания у новорожденных, матери которых принимали карбамазепин одновременно с другими противоэпилептическими препаратами.

При назначении пациентам с повышенным внутриглазным давлением необходим его постоянный контроль.

Следует принимать во внимание возможность активации латентно протекающих психозов, а у пациентов пожилого возраста - возможность развития дезориентации или возбуждения.

К настоящему времени зарегистрированы отдельные сообщения о нарушениях мужской фертильности или нарушениях сперматогенеза (взаимосвязь этих нарушений с приемом карбамазепина пока не установлена).

15. Побочные эффекты и осложнения. Дозозависимые побочные реакции обычно проходят в течение нескольких дней, как спонтанно, так и после временного снижения дозы препарата. Развитие побочных реакций со стороны центральной нервной системы может быть следствием относительной передозировки препарата или значительных колебаний концентраций активного вещества в плазме крови. В таких случаях рекомендуется мониторировать уровень активного вещества в плазме крови.

Головокружение, атаксия, сонливость, общая слабость; головная боль, парез аккомодации; патологические непроизвольные движения (например, тремор, "порхающий" тремор - asterixis, дистония, тики); нистагм; орофациальная дискинезия, глазодвигательные нарушения, нарушения речи (например, дизартрия или невнятная речь), хо-

реоатетоидные расстройства, невропатия, парестезии, мышечная слабость и симптомы пареза; галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, потеря аппетита, беспокойство, агрессивное поведение, возбуждение, дезориентация; активация психоза; мультиорганные реакции гиперчувствительности замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией, признаками, напоминающими лимфому, артралгиями, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией и измененными показателями функции печени (указанные проявления встречаются в различных комбинациях). Могут также вовлекаться и другие органы (например, легкие, почки, поджелудочная железа, миокард, толстая кишка). Асептический менингит с миоклонусом и периферической эозинофилией, анафилактическая реакция, ангионевротический отек, реакции гиперчувствительности со стороны легких; лейкопения; тромбоцитопения, эозинофилия; лейкоцитоз, лимфоаденопатия, дефицит фолиевой кислоты; агранулоцитоз, апластическая анемия, истинная эритроцитарная аплазия, мегалобластная анемия, острая перемежающаяся порфирия, ретикулоцитоз, гемолитическая анемия; тошнота, рвота; сухость во рту; диарея или запор, боли в животе; очень редко - глоссит, стоматит, панкреатит; повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (вследствие индукции этого фермента в печени), что обычно не имеет клинического значения; повышение активности щелочных фосфатаз; повышение активности "печеночных" трансаминаз; гепатит холестатического, паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типа, желтуха; гранулематозный гепатит, печеночная недостаточность; нарушения внутрисердечной проводимости; снижение или повышение артериального давления; брадикардия, аритмии, атрио-вентрикулярная блокада с обмороками, коллапс, усугубление или развитие хронической сердечной недостаточности, появление или учащение приступов стенокардии, тромбофлебит, тромбоэмболический синдром; отеки, задержка жидкости, увеличение массы тела, гипонатриемия; снижение уровня L-тироксина (свободного T_4, T_3) и повышение уровня тиреотропного гормона; нарушения кальциево-фосфорного обмена в костной ткани (снижение концентрации Ca^{2+} и 25-OH-холекальциферола в плазме крови): остеомаляция; гиперхолестеринемия (включая холестерин липопротеины высокой плотности) и гипертриглицеридемия; интерстициаль-

ный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек (например, альбуминурия, гематурия, олигурия, повышение мочевины/азотемия), учащенное мочеиспускание, задержка мочи, расстройства половой функции; артралгия, миалгия или судороги; нарушения вкусовых ощущений, помутнение хрусталика, конъюнктивит; нарушения слуха, в т. ч. шум в ушах, гиперакузия, гипоакузия, изменения восприятия высоты звука; нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, потливость, алопеция; аллергические реакции (крапивница; иногда - эксфолиативный дерматит, эритродермия; волчаночноподобный синдром, зуд; синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, фоточувствительность, мультиформная и узловатая эритема). Сообщалось о редких случаях гирсутизма, однако причинная взаимосвязь этого осложнения с приемом карбамазепина остается не ясной. Роль карбамазепина как препарата, вызывающего или способствующего развитию злокачественного нейролептического синдрома, особенно когда он назначается совместно с нейролептиками, остается невыясненной.

16. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Цитохром P_{450}3A4 (CYP 3A4) является основным ферментом, обеспечивающим метаболизм карбамазепина. Одновременное назначение карбамазепина с ингибиторами CYP 3A4 может привести к повышению его концентрации в плазме крови и вызвать побочные реакции. Совместное применение индукторов CYP 3A4 может привести к ускорению метаболизма карбамазепина, снижению концентрации карбамазепина в плазме крови и уменьшению терапевтического эффекта, напротив, их отмена может снижать скорость биотрансформации карбамазепина и приводить к повышению его концентрации.

Повышают концентрацию карбамазепина в плазме: верапамил, дилтиазем, фелодипин, декстропропоксифен, вилоксазин, флуоксетин, флувоксамин, циметидин, ацетазоламид, даназол, дезипрамин, никотинамид (у взрослых, только в высоких дозах); макролиды; азолы (итраконазол, кетоконазол, флуконазол), терфенадин, лоратадин, изониазид, пропоксифен, грейпфрутовый сок, ингибиторы вирусной протеазы, используемые при терапии ВИЧ-инфекции (ритонавир) - требуется коррекция режима дозирования или мониторирование концентрации карбамазепина в плазме.

Фелбамат снижает концентрацию карбамазепина в плазме и повышает концентрацию карбамазепин-10,11-эпоксида, при этом возможно одновременное снижение концентрации в сыворотке фелбамата.

Концентрацию карбамазепина снижают фенобарбитал, фенитоин, примидон, метсуксимид, фенсуксимид, теофиллин, рифампицин, цисплатин, доксорубицин, возможно: клоназепам, вальпромид, вальпроевая кислота, окскарбазепин и растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum). Имеются сообщения о возможности вытеснения вальпроевой кислотой и примидона карбамазепина из связи с белками плазмы и повышении концентрации фармакологически активного метаболита (карбамазепина-10,11-эпоксида).

Изотретиноин изменяет биодоступность или клиренс карбамазепина и карбамазепина-10,11-эпоксида (необходим мониторинг концентрации карбамазепина в плазме).

Карбамазепин может снизить концентрацию в плазме (уменьшить или даже полностью нивелировать эффекты) и потребовать коррекция доз следующих препаратов: клобазама, клоназепама, этосуксимида, примидона, вальпроевой кислоты, алпразолама, глюкокортикостероидов, циклоспорина, доксициклина, галоперидола, метадона, пероральных препаратов, содержащих эстрогены или прогестерон (необходим подбор альтернативных методов контрацепции), теофиллина, пероральных антикоагулянтов (варфарина, фенпрокумона, дикумарола), ламотриджина, топирамата, трициклических антидепрессантов (имипрамина, амитриптилина, нортриптилина, кломипрамина), клозапина, фелбамата, тиагабина, окскарбазепина, ингибиторов протеаз, применяемых при терапии ВИЧ-инфекции (индинавира, ритонавира, саквиновира), блокаторов кальциевых каналов (группа дигидропиридонов, например, фелодипин), итраконазола, левотироксина, мидазолама, олазапина, празиквантела, рисперидона, трамадола, ципразидона.

Имеются сообщения о том, что на фоне приема карбамазепина уровень фенитоина в плазме крови может, как повышаться, так и снижаться, а уровень мефенитоина - повышаться (в редких случаях).

Карбамазепин при совместном применении с парацетамолом повышает риск его токсического влияния на печень и снижает терапевтическая эффективность (ускорение метаболизма парацетамола).

Одновременное назначение карбамазепина с фенотиазином, пимозидом, тиоксантенами, молиндоном, галоперидолом, мапротилином, клозапином и трициклическими антидепрессантами приводит к усилению угнетающего действия на центральную нервную систему и ослаблению противосудорожного эффекта карбамазепина.

Ингибиторы МАО - увеличивают риск развития гиперпиретичеких кризов, гипертонических кризов, судорог, смертельного исхода (перед назначением карбамазепина ингибиторы МАО должны быть отменены, как минимум, за 2 нед или, если позволяет клиническая ситуация, даже за больший срок).

Одновременное назначение с диуретиками (гидрохлоротиазид, фуросемид) может приводить к гипонатриемии.

Ослабляет эффекты недеполяризующих миорелаксантов (панкурония). В случае применения такой комбинации - может возникнуть необходимость повышения дозы миорелаксантов.

Снижает переносимость этанола.

Ускоряет метаболизм непрямых антикоагулянтов, гормональных контрацептивных препаратов, фолиевой кислоты; празиквантела, может усиливать элиминацию гормонов щитовидной железы.

Ускоряет метаболизм средств для наркоза (энфлурана, галотана, фторотана) с повышением риска гепатотоксичных эффектов; усиливает образование нефротоксичных метаболитов метоксифлурана.

Усиливает гепатотоксическое действие изониазида.

17. Применение лекарства в составе сложных лекарственных средств. Не применяется.

18. Предостережения и информация для пациента. Карбамазепин должен применяться только под врачебным наблюдением.

Необходимо довести до сведения пациентов информацию о ранних признаках токсичности, свойственных вероятным гематологическим нарушениям, а также о симптомах со стороны кожных покровов и печени. Пациента информируют о необходимости немедленно обратиться к врачу в случае появления таких нежелательных реакций, как лихорадка, боли в горле, сыпь, изъязвлении слизистой полости рта, беспричинное возникновение синяков, геморрагий в виде петехий или пурпуры.

Известны сообщения о возникновении у женщин кровотечений в период между менструациями в случаях, когда одновременно применялись оральные контрацептивы. Карбамазепин может отрицательно повлиять на надежность пероральных контрацептивных препаратов, поэтому женщинам репродуктивного возраста в период лечения следует применять альтернативные методы предохранения от беременности.

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Рекомендуется отказаться от употребления этанола.

19. Дополнительные требования к информированному согласию пациента. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Формы выпуска, дозировка. Таблетки 200 мг; таблетки 200 мг, 400 мг (блистеры); таблетки (флаконы) 100 мг, 200 мг; таблетки ретард покрытые пленочной оболочкой делимые 200, 400 мг; таблетки ретард покрытые пленочной оболочкой делимые 200, 400 мг; табетки 200 мг; таблетки ретард 150, 300, 600 мг.

Фирмы: Desitin Arzneimittel GmbH, Германия; Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Германия; Novartis Pharma S.p.A, Италия; Novartis Farma AG, Швейцария; Remedica Ltd – Minnex, Кипр; Polpharma Pharmaceutical Works SA, Польша; Torremt Pharmaceuticals Ltd, Индия; Hemofarm D.D., Югославия; Teva Pharmaceutical Industries Ltd, Израиль; Акрихин ХФК ОАО, Россия; Nycomed Danmark A/S, Дания; Umedica Laboratories Ltd, Индия; Rivopharm SA, Швйцария; Balkanpharma – Dupnitza AD, Болгария; LaborMed Prarma S.A., Румыния; Sun Pharmaceutical Industries Ltd, Индия; Pliva SA, Хорватия.

21. Особенности хранения. В недоступном для детей месте.

КЛОНАЗЕПАМ

1. **Международное непатентованное название.** Клоназепам.

2. Основные синонимы. Антелепсин.

3. Фармакотерапевтическая группа. Средства, влияющие на центральную нервную систему (Противосудорожные средства).

4. Основное фармакотерапевтическое действие и эффекты.

Оказывает противоэпилептическое, анксиолитическое, миорелаксирующее и снотворное действие.

Противоэпилептическое действие связано с воздействием на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), а также с влиянием на вольтаж-зависимые натриевые каналы.

5. Краткие сведения о доказательствах эффективности. Не обнаружены.

6. Краткие результаты фармакоэкономических исследований. Не обнаружены.

7. Фармакодинамика, фармакокинетика, биоэквивалентность для аналогов.

При пероральном приеме хорошо всасывается. Связывание с белками 47%. Метаболизируется в печени с формированием 5 метаболитов, выводится почками.

8. Показания.

Абсансы (однако, как правило, не является препаратом выбора вследствие побочных явлений и возможного привыкания). Также показан в качестве исходной или дополнительной терапии при атипичных абсансах, атонических, миоклонических припадках.

9. Противопоказания. Гиперчувствительность, угнетение дыхательного центра, печеночная или почечная недостаточность, миастения, глаукома.

Лекарственная, алкогольная, наркотическая зависимость.

10. Критерии эффективности. Снижение частоты или прекращение эпилептических припадков.

11. Принципы подбора, изменения дозы и отмены. Прием внутрь начиная с 1 мг (0,5 мг пожилым) обычно на ночь в течение 4 дней, затем постепенно увеличить до поддерживающей дозы 2-6 мг в течение 2-4 нед. Максимальная доза - 20 мг/сут. Терапевтическая концентрация в плазме крови - 0,02-0,08 мг/мл. Частота приема - 3 раза/сут. У детей до 10 лет - 0,01-0,03 мг/кг. В возрасте до 1 года начинать с 0,25 мг и увеличивать до 0,5-1 мг, 1-5 лет - до 1-3 мг. Появления непереносимых побочных эффектов либо через 3-5 лет после полного прекращения припадков, либо при отсутствии эффекта от проводимой терапии (при переводе на другой препарат). Дозу снижают медленно, на 1 мг в 2-4 нед под контролем электроэнцефалограммы. У детей 5-12 лет начинать с 0,5 мг - до 3-6 мг.

12. Передозировка. Нет данных**.**

13. Предостережения и информация для медицинского персонала.

Осторожно назначать при нарушении функции печени и почек, аллергических реакциях, глаукоме, беременности, вождении автотранспорта. Следует контролировать уровень общего гемоглобина, уровень лейкоцитов, тромбоцитов в крови. При резкой отмене возможно усугубление припадков.

14. Особенности применения и ограничения в пожилом возрасте, при недостаточности функции печени, почек и др.

Прием клоназепама во время беременности возможен только при наличии строгих показаний. В случаях приема беременной женщиной препарата отмечены были абстинентный синдром, а также синдром «вялого ребенка». Кормление грудью нежелательно из-за проявления седативного действия препарата.

У пожилых пациентов метаболизм противоэпилептические препаратов снижен, и, в сравнении со взрослыми пациентами молодого возраста, аналогичные дозы препаратов создают более высокую их концентрацию в крови, что обусловливает необходимость начала лечения с малых доз клоназепама и тщательного титрования дозы.

Следует учитывать возможность взаимодействия противоэпилептических препаратов и других препаратов, параллельно принимаемых пожилыми. Не следует назначать фенобарбитал, а также фенитоин из-за седативного влияния и индукции ферментов

печени.

При наличии у больного заболевания печени или почек необходимо более медленное титрование препарата.

15. Побочные эффекты и осложнения.

Дозозависимые - утомляемость, седативное действие, сонливость, головокружение, атаксия, возбудимость, агрессивность (у детей), гиперкинезы (у детей), гиперсаливация, бронхорея, психозы. По механизму идиосинкразии – сыпь, тромбоцитопения.

16. Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Усиливает действие алкоголя, нейролептиков, анальгетиков, миорелаксантов.

17. Применение лекарства в составе сложных лекарственных средств. Не применяется.

18. Предостережения и информация для пациента.

Особенно осторожно назначать при нарушении функции печени и почек, дыхания, у пожилых, при беременности и кормлении грудью. При резкой отмене возможно усугубление припадков.

19. Дополнительные требования к информированному согласию пациента.

Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Формы выпуска, дозировка.

Таблетки 0,25, 0,5 мг и 1,0, 2,0 мг; р-р д/ин. (амп.), 1 мг, 1 мл

Фирмы: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Швейцария; Polfa, Tarchomin Pharmaceutical Works S.A, Польша.

21. Особенности хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

ЛАМОТРИДЖИН

1. Международное непатентованное название. Ламотриджин.

2. Основные синонимы. Веро-Ламотриджин, Ламиктал, Ламитор**.**

3. Фармакотерапевтическая группа. Средства, влияющие на центральную

нервную систему (Противосудорожные средства).

4. **Основное фармакотерапевтическое действие и эффекты.**

Ламотриджин обладает противоэпилептическим действием, а также, по данным ряда исследований, отмечено благоприятное воздействие препарата на когнитивные функции, настроение и поведение больных. Рассматривается как один из наиболее целесообразных в терапии беременных, страдающих эпилепсией.

Противоэпилептическое действие обусловлено тем, что ламотриджин является антагонистом рецепторов глутамата, а также связано влиянием на вольтаж - зависимые натриевые каналы.

5. Краткие сведения о доказательствах эффективности.

Уровень убедительности доказательств А. Согласно результатам мета-анализа, ламотриджин является эффективным противоэпилептическим препаратом. Уровень убедительности доказательства В. Вследствие хорошей переносимости и низкого тератогенного действия рассматривается как препарат выбора в лечении женщин детородного возраста.

6. Краткие результаты фармакоэкономических исследований.

Ламотриджин - один из противоэпилептических препаратов “нового поколения”; обладает равной эффективностью, гораздо более высокой переносимостью и большей стоимостью по сравнению с препаратами первого выбора (карбамазепин, вальпроаты, фенитоин). (Tergau F., et al., 2003). Препарат особенно показан при лечении женщин детородного возраста, беременных, пациентов пожилого возраста. (Brodie M.J., Dichter M.A., 1997, Arroyo S, et al., 2000, Dlawichowska E. et al., 2001, Serrano Castro P.J.. et al., 2001, Perucca E., 2002).

Ориентировочная цена за 1 таблетку (25 мг) от 10, 19 руб. до 34, 25 руб.

7. Фармакодинамика, фармакокинетика, биоэквивалентность для аналогов.

Снижает патологическую активность нейронов без угнетения их функции. Стабилизирует нейрональные мембраны посредством влияния на вольтаж-чувствительные натриевые каналы, блокирует избыточный выброс возбуждающих аминокислот (в ос-

новном, глутамата), не снижая его нормальное выделение.

Быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта.

$ТС_{max}$ - 2-3 ч. Повышение дозы 450 мг обусловливает прямо пропорциональное повышение его концентрации в плазме. Линейность фармакокинетики объясняет отсутствие необходимости в контроле его концентрации в процессе лечения. Биодоступность - 98%, связь с белками плазмы - 55%. Объем распределения – 0,92-1,22 л/кг.

Метаболизируется в печени путем глюкуронирования (65% метаболитов - N-глюкурониды). Не изменяет ферментативную активность печени (клинически значимо не влияет на метаболизм других препаратов); в некоторой степени может усиливать свой собственный метаболизм (в зависимости от дозы).

Клиренс - 25-53 мл/мин, $Т_{1/2}$ - 24-35 ч. Выводится, преимущественно, почками в виде метаболита, в неизмененном виде - менее 10%, с фекалиями - 2%. Клиренс ламотриджина, рассчитанный по массе тела, выше у детей (наиболее высок у детей до 5 лет), чем у взрослых. $Т_{1/2}$ у детей меньше, чем у взрослых.

Выделяется с грудным молоком в концентрациях, составляющих 40-60% от концентрации в плазме. У некоторых детей, находящихся на грудном вскармливании, концентрации в плазме достигали терапевтических.

8. Показания. Эпилепсия у взрослых (монотерапия и в составе комбинированной терапии) и детей старше 2 лет (только в составе комбинированной терапии противоэпилептическими препаратами): парциальные и генерализованные припадки (в т.ч. тонико-клонические, и связанные с синдромом Леннокса-Гасто).

9. Противопоказания. Печеночная недостаточность, гиперчувствительность, детский возраст (до 2 лет).

10. Критерии эффективности. Снижение частоты или прекращение эпилептических припадков. Электроэнцефалография – снижение представленности эпилептических комплексов.

11. Принципы подбора, изменения дозы и отмены. *Монотерапия:* взрослым и

детям старше 12 лет назначают в начальной дозе 25 мг 1 раз в сут в течение 2 нед, далее повышают до 50 мг 1 раз в день в течение 2 нед. Для достижения оптимального терапевтического эффекта дозу повышают на 50-100 мг каждые 1-2 нед. Поддерживающая доза - 100-200 мг/сут за 1-2 приема. В некоторых случаях для достижения терапевтического эффекта требуется доза 500 мг/сут.

На фоне терапии вальпроевой кислотой в сочетании с другими противоэпилептическими препаратами или без них: начальная доза - 25 мг через день в течение 2 нед, далее - 25 мг 1 раз в сут в течение 2 нед. Для достижения оптимального терапевтического эффекта дозу увеличивают на 25-50 мг каждые 1-2 нед. Поддерживающая доза - 100-200 мг/сут за 1-2 приема.

На фоне терапии противоэпилептическими препаратами, индуцирующими печеночные ферменты (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), в сочетании с другими противоэпилептическими препаратами или без них (за исключением вальпроевой кислоты): начальная доза - 50 мг 1 раз в сут в течение 2 нед, далее - 100 мг/сут за 2 приема в течение 2 нед. Для достижения оптимального терапевтического эффекта дозу увеличивают максимум на 100 мг каждые 1-2 нед. Поддерживающая доза - 200-400 мг/сут за 2 приема. Некоторым пациентам для достижения терапевтического эффекта может потребоваться доза 700 мг/сут.

При резкой *отмене* возможно усиление проявлений эпилепсии, поэтому отменять следует постепенно, в течение 2 нед (кроме случаев, требующих немедленной отмены препарата - при появлении кожных высыпаний).

Растворимые (жевательные) таблетки можно жевать, растворять в небольшом объеме воды (достаточном для того, чтобы покрыть всю таблетку) или проглатывать целиком, запивая водой.

12. Передозировка. Симптомы: нистагм, атаксия, головокружение, головная боль, сонливость, рвота, нарушение сознания, кома. Лечение: госпитализация, промывание желудка, активированный уголь, симптоматическая терапия.

13. Предостережения и информация для медицинского персонала. Слабо ин-

гибирует дигидрофолатредуктазу, в связи с чем может влиять на обмен фолатов при длительной терапии.

Поскольку первые признаки кожных высыпаний у детей могут быть ошибочно приняты за инфекцию, врачи должны учитывать возможность развития неблагоприятной реакции на препарат у детей, у которых появляются высыпания и лихорадка в течение первых 8 нед терапии.

Увеличение риска возникновения кожных высыпаний, по-видимому, связано с высокими начальными дозами ламотриджина и нарушением рекомендованной схемы увеличения доз, с сопутствующим применением вальпроевой кислоты, которая увеличивает $T_{1/2}$ ламотриджина почти в 2 раза.

При наличии кожных высыпаний следует немедленно осмотреть пациента и отменить прием препарата (исключая случаи, когда есть доказательства, что кожные высыпания не связаны с приемом препарата).

У детей с весом менее 17 кг невозможно точно дозировать препарат в соответствии с приведенными выше рекомендациями, используя выпускаемые в настоящее время растворимые/жевательные таблетки по 5 мг.

Имеются сообщения о возникновении головокружения, атаксии, диплопии, нечеткости зрения и тошноты у пациентов, принимающих карбамазепин в сочетании с ламотриджином (эти симптомы обычно исчезают при снижении дозы карбамазепина).

14. Особенности применения и ограничения в пожилом возрасте, при недостаточности функции печени, почек и др. С осторожностью - беременность, период лактации, хроническая почечная недостаточность.

Клинические данные о безопасности применения ламотриджина при беременности и в период лактации недостаточны.

Предварительные данные показывают, что ламотриджин проникает в грудное молоко в концентрации, составляющей 40-45% от концентрации в плазме. У небольшого числа грудных детей, матери которых получали ламотриджин, не отмечено побочного действия.

Детям от 2 до 12 лет: первые 2 нед - 2 мг/кг/сут в 2 приема, затем 2 нед - 5 мг/кг/сут, затем увеличивают на 2-3 мг/кг каждые 1-2 нед до наступления эффекта (обычно 5-15 мг/кг/сут в 2 приема, максимально 400 мг/сут).

Детям в возрасте от 2 до 12 лет для достижения оптимального терапевтического эффекта проводят коррекцию режима дозирования в соответствии с изменениями массы тела ребенка. Если дозы, рассчитанные с учетом массы тела, соответствуют неполным таблеткам, следует принимать меньшее количество целых таблеток.

Вероятно, что для детей в возрасте от 2 до 6 лет потребуется поддерживающая доза, соответствующая верхней границе рекомендуемых доз.

При нарушении функции печени: начальную, наращиваемую и поддерживающую дозы следует уменьшить приблизительно на 50% и 75% у пациентов с умеренной (стадия В) и тяжелой (стадия С) степенью печеночной недостаточности, соответственно. Режим наращивания и поддерживающая дозировки должны корректироваться в зависимости от клинического эффекта. Нарушение функции почек: при конечной стадии почечной недостаточности начальная доза вычисляется в соответствии со стандартной схемой назначения препарата; уменьшенные поддерживающие дозировки могут быть эффективны у пациентов со значительным снижением функции почек. Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет) - изменения схемы дозирования препарата не требуется.

15. Побочные эффекты и осложнения. Головная боль, утомляемость, головокружение, сонливость или бессонница, раздражительность, агрессивность, тремор, тревога, спутанность сознания; диплопия, нечеткость зрения, конъюнктивит, нарушение равновесия; лейкопения, тромбоцитопения; нарушение функции желудочно-кишечного тракта, в т.ч. тошнота, рвота; аллергические реакции (кожные высыпания чаще макулопапулезные (обычно в течение первых 8 нед терапии, проходящие после отмены препарата), лихорадка, лимфаденопатия, отек лица, гематологические нарушения, включая анемию, нарушение функции печени, редко - ДВС-синдром и полиорганная недостаточность; редко - синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз).

16. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Совместим с седативными, противоэпилептическими препаратами, анксиолитиками.

Противоэпилептические средства (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон), парацетамол ускоряют метаболизм и укорачивают $T_{1/2}$ ламотриджина в 2 раза.

Вальпроевая кислота ингибирует ферменты печени, вызывает замедление метаболизма ламотриджина, вследствие чего $T_{1/2}$ удлиняется до 70 ч у взрослых и до 45-55 ч - у детей.

Не влияет на концентрацию в плазме, связывание с белками назначаемых одновременно противоэпилептических препаратов, на концентрацию этинилэстрадиола и левоноргестрела после приема пероральных контрацептивов.

17. Применение лекарства в составе сложных лекарственных средств. Не применяется.

18. Предостережения и информация для пациента. В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Самостоятельное прекращение лечения может привести к возобновлению эпилептических приступов. Необходимо соблюдение режима дозирования препарата, при появлении кожной сыпи необходимо немедленно информировать врача.

19. Дополнительные требования к информированному согласию пациента. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Формы выпуска, дозировка. Таблетки (блистеры) 25, 50, 100 мг; таблетки 25, 50, 100 мг; таблетки жевательные или растворимые 5, 25, 100 мг.

Фирмы: Okasa Pharma Ltd; Индия GlaxoSmithKline, Великобритания; Torrent Pharmaceuticals Ltd, Индия.

21. Особенности хранения. В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25^{o}C. Хранить в недоступном для детей месте.

ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ

1. Международное непатентованное название. Леветирацетам.

2. Основные синонимы. Кеппра.

3. Фармакотерапевтическая группа. Средства, влияющие на центральную нервную систему (Противосудорожные средства).

4. Основное фармакотерапевтическое действие и эффекты.

Препарат последнего поколения; отличается высокой эффективностью, широким спектром действия и благоприятным фармакокинетическим профилем. Доказано позитивное влияние на когнитивные функции. Препарат хорошо переносится.

Препарат влияет на различные звенья патогенеза эпилепсии, в том числе, натриевые и кальциевые каналы, ГАМК-эргическую систему. Механизм противоэпилептического действия леветирацетама не полностью изучен.

5. Краткие сведения о доказательствах эффективности.

Уровень убедительности доказательств А. Препарат последнего поколения; отличается высокой эффективностью, широким спектром действия и благоприятным фармакокинетическим профилем (Ben-Menachem E. Et al., 2003, Pinto A, Sander JW. 2003). Доказано позитивное влияние на когнитивные функции.

6. Краткие результаты фармакоэкономических исследований. Применение леветирацетама фармакоэкономически обосновано у пациентов в случае фармакорезистентности к терапии препаратами первого выбора или их комбинаций ввиду его хорошей переносимости, безопасности и высокой эффективности. Леветирацетам является рентабельной альтернативой для лечения фармакорезистентной эпилепсии. (Dlawichowska E. et al 2001, Serrano Castro P.J. et al., 2001, Blais L. et al., 2002, J. Perucca E., 2002).

7. Фармакодинамика, фармакокинетика, биоэквивалентность для аналогов.

При пероральном приеме практически полностью всасывается; связывается с белками менее, чем на 10%. Не метаболизируется в печени, выделяется с мочой в неизмененном виде или в виде неактивных метаболитов. Препарат хорошо переносится.

8. Показания. Препарат показан в качестве дополнительной терапии при лечении больных парциальными припадками как с, так и без вторичной генерализации (в исследованиях установлена эффективность леветирацетама также при монотерапии). Является одним из наиболее эффективных противоэпилептических препаратов.

9. Противопоказания. Повышенная чувствительность к леветирацетаму или другим производным пиролидона. Не следует использовать во время беременности без крайней необходимости. Не рекомендуется принимать препарат в период грудного вскармливания и пациентам в возрасте до 16 лет.

10. Критерии эффективности. Снижение частоты или прекращение эпилептических припадков.

11. Принципы подбора, изменения дозы и отмены. У взрослых - 1000-3000 мг/сут в два приема. Начальная доза - 500 мг 2 раза в сут с увеличением на 500 мг/сут каждые 2-4 нед. У пожилых пациентов период полувыведения увеличивается, рекомендуется применение более низких доз препарата. У больных с почечной недостаточностью - индивидуальный подбор дозы в зависимости от клиренса креатинина. Появление непереносимых побочных эффектов, либо через 3-5 лет после прекращения припадков.

12. Передозировка.

Симптомы: данных о передозировке препарата (при дозах, превышающих 5 г/сут) нет.

Лечение: после острой передозировки - промывание желудка, специального антидота нет, возможно проведение гемодиализа, симптоматическая терапия.

13. Предостережения и информация для медицинского персонала. Нет.

14. Особенности применения и ограничения в пожилом возрасте, при недостаточности функции печени, почек и др.

При беременности назначают только при наличии строгих показаний, так как отсутствуют точные данные о возможности тератогенного действия леветирацетама и о содержании его в грудном молоке, грудное вскармливание не рекомендуется.

У пожилых пациентов увеличивается период полувыведения леветирацетама, рекомендуется применения более низких доз препарата.

При наличии у пациента почечной недостаточности необходимо более медленное титрование дозы под контролем биохимических показателей крови. При наличии хронических заболеваний печени необходимо более медленное титрование дозы и контроль печеночных проб и уровня протромбина 1 раз в месяц в течение первых 6 месяцев приема препарата.

15. Побочные эффекты и осложнения. Сонливость, астения, головокружение. Редко: головная боль, анорексия, диарея, диспепсия, тошнота, атаксия, бессонница, нервозность, тремор, кожная сыпь, диплопия. Не выявлено побочных явлений по механизму идиосинкразии.

16. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Практически отсутствует.

17. Применение лекарства в составе сложных лекарственных средств. Не применяется.

18. Предостережения и информация для пациента. Необходимо строгое соблюдение назначенного режима приема препарата. Резкая отмена препарата может привести к усугублению припадков. Необходимо информировать врача о возникновении побочных эффектов.

19. Дополнительные требования к информированному согласию пациента. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Формы выпуска, дозировка.

Таблетки, покрытые оболочкой, 250, 500 и 1000 мг.

Фирмы: UCB S.A. Pharma Sector, Бельгия.

21. **Особенности хранения.** В недоступном для детей месте.

ОКСКАРБАЗЕПИН

1. **Международное непатентованное название.** Окскарбазепин.
2. **Основные синонимы.** Трилептал.
3. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на центральную нервную систему (Противосудорожные средства).

4. Основное фармакотерапевтическое действие и эффекты.

Механизм действия связан, в основном, с блокадой потенциал-зависимых натриевых каналов. Увеличенная проводимость калия и модуляция кальциевых каналов, активируемых высоким потенциалом мембраны, также могут вносить вклад в антиконвульсантное действие препарата. Не было отмечено сколько-нибудь значительных взаимодействий с нейромедиаторами мозга или связывания с рецепторами.

5. Краткие сведения о доказательствах эффективности. Уровень убедительности доказательств А. Препарат нового поколения; отличается более высокой эффективностью и хорошей переносимостью по сравнению с карбамазепином (Ben-Menachem E. et al., 2003, Pinto A., Sander J.W.,. 2003).

6. Краткие результаты фармакоэкономических исследований. Не обнаружены**.**

7. Фармакодинамика, фармакокинетика, биоэквивалентность для аналогов. Всасывается полностью при пероральном приеме, быстро метаболизируется с образованием фармакологически активного метаболита - 10-моногидроксипроизводного (МГП). Максимальная концентрация активного метаболита в плазме крови составляет 34 мкмоль/л, время ее достижения - около 4,5 ч после однократного приема здоровыми добровольцами дозы 600 мг. По данным исследования с окскарбазепином, меченым радиоизотопом, в плазме крови определяется только 2% окскарбазепина, 70% МГП, а остальная часть приходится на вторичные метаболиты, быстро выводящиеся из плазмы крови. Прием пищи не влияет на скорость и полноту всасывания, поэтому окскарбазепин можно принимать вне зависимости от приема пищи. Приблизительно 40% связывается с белками плазмы крови. В терапевтическом диапазоне степень связывания не зависит от концентрации препарата в сыворотке крови. Окскарбазепин быстро метаболизируется цитозольными ферментами печени до фармакологически активного метаболита МГП, который подвергается дальнейшей глюкуронизации. Окскарбазепин выводится в виде метаболитов преимущественно почками (95%), 1% выводится в неизменном виде. Приблизительно 80% выводимых метаболитов составляет МГП, из них 49% составляют глюкурониды и 27% - неизмененный МГП. Фармакокинетические па-

раметры равновесного состояния линейны и дозо-зависимы в диапазоне суточных доз 300 мг - 2400 мг.

8. Показания. Парциальные припадки с или без вторичной генерализации. Первично- генерализованные тонико-клонические припадки.

9. Противопоказания. Повышенная чувствительность к окскарбазепину или любым другим компонентам препарата.

10. Критерии эффективности. Снижение частоты или прекращение эпилептических припадков.

11. Принципы подбора, изменения дозы и отмены. Начальная доза 600 мг/сут в 2 приема. Средняя терапевтическая доза- 900-2400 мг/сут. Дозировка может увеличиваться не более чем на 600 мг/сут с недельными интервалами. Препарат назначается как в виде монотерапии, так и при дополнительной терапии

У детей начальная доза составляет 8-10 мг/кг массы тела в сут в 2 приема Средняя терапевтическая доза- 30 мг/кг массы тела в сутки. Через 3-5 лет после прекращения припадков. Появление непереносимых побочных эффектов.

12. Передозировка.

Симптомы: сонливость, головокружение, тошнота, рвота, гипокинезия, гипонатриемия, атаксия, нистагм.

Лечение: симптоматическое и поддерживающее. Промывание желудка и прием активированного угля для уменьшения абсорбции (в случае недавнего приема препарата). Специфического антидота нет.

13. Предостережения и информация для медицинского персонала. С осторожностью назначают препарат пациентам с повышенной чувствительностью к карбамазепину, при беременности.

14. Особенности применения и ограничения в пожилом возрасте, при недостаточности функции печени, почек и др.

При беременности назначают только при наличии строгих показаний, так как отсутствуют точные данные о возможности тератогенного действия окскарбазепина и о содержании его в грудном молоке, грудное вскармливание не рекомендуется.

У пожилых пациентов увеличивается период полувыведения окскарбазепина, рекомендуется применения более низких доз препарата.

Для пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатина менее 30 мл/мин) рекомендуемая начальная доза составляет 300 мг/сут и должна увеличиваться медленно до достижения желаемого терапевтического ответа.

При наличии хронических заболеваний печени необходимо более медленное титрование дозы и контроль печеночных проб и уровня протромбина 1 раз в месяц в течение первых 6 месяцев приема препарата.

15. Побочные эффекты и осложнения. Повышенная утомляемость; астения; головокружение, головная боль, сонливость; возбуждение, амнезия, апатия, атаксия, нарушение концентрации внимания, дезориентация, депрессия, эмоциональная лабильность, нистагм, тремор, тошнота гипонатриемия, сыпь. Переносимость окскарбазепина, в целом, выше, чем у карбамазепина. Редко - ангионевротический отек, сыпь, очень редко - нарушение ритма и проводимости (AV-блокада). Гипонатриемия отмечается чаще, чем при применении карбамазепина.

16. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Индуктор цитохромов печени; вызывает снижение концентрации ряда противоэпилептических препаратов, а также оральных контрацептивов. Индукторная способность окскарбазепина слабее, чем у карбамазепина.

17. Применение лекарства в составе сложных лекарственных средств. Не применяется.

18. Предостережения и информация для пациента. Необходимо строгое соблюдение назначенного режима приема препарата. Резкая отмена препарата может привести к усугублению припадков. Необходимо информировать врача о возникновении побочных эффектов.

19. Дополнительные требования к информированному согласию пациента. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений**.**

20. Формы выпуска, дозировка. Таблетки 150 мг, 300 мг, 600 мг; суспензия для приема внутрь: 250 мл с пробкой.

Фирмы: Novartis Pharma S.A., Швейцария.

21 Особенности хранения. В недоступном для детей месте**.**

ТОПИРАМАТ

1. Международное непатентованное название. Топирамат.

2. Основные синонимы. Топамакс.

3. Фармакотерапевтическая группа. Средства, влияющие на центральную нервную систему (Противосудорожные средства).

4. Основное фармакотерапевтическое действие и эффекты. Новый высокоэффективный противоэпилептический препарат. В основе противоэпилептического действия топирамата - сочетание модуляции активности вольтаж-зависимых натриевых каналов, потенциирование вызванного ГАМК потока ионов хлора, ингибирование кальциевых каналов, блокада каинатных рецепторов глутамата, ингибирование изоферментов карбоангидразы. Экспериментальные исследования продемонстрировали нейропротективный эффект топирамата с возможным влиянием на прогрессирование заболевания.

5. Краткие сведения о доказательствах эффективности. Уровень убедительности доказательств А. Высокоэффективный противоэпилептический препарат (Wang Y. et al., 2001, Ormrod D. et al., 2001, Guberman A. et al., 2002).

6. Краткие результаты фармакоэкономических исследований. Топирамат обладает значительно более высокой эффективностью, по сравнению с противоэпилептическими препаратами предыдущих поколений (карбамазепин, вальпроаты, дифенин, фенобарбитал), и лучшей переносимостью, однако более высокой стоимостью. (Dlawichowska E. et al., 2001, Serrano Castro P.J.. et al., 2001, Perucca E., 2002). Препарат используется как при поли, так и при монотерапии.

7. Фармакодинамика, фармакокинетика, биоэквивалентность для аналогов.

При пероральном приеме всасывается быстро и почти полностью (81%). Прием пищи не оказывает клинически значимого действия на биодоступность топирамата.

Незначительно связывается с белками плазмы крови (13-17%). Фармакокинетика топирамата носит линейный характер. Метаболизируется в печени; выводится преимущественно с мочой. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, плацентарный барьер, в грудное молоко. Взаимодействие топирамата с другими противоэпилептическими препаратами незначительно. Однако у больных, получающих сопутствующую терапию противоэпилептическими препаратами, которые индуцируют ферменты печени (P_{450}), отвечающие за метаболизм лекарственных средств, метаболизм топирамата повышался до 50%. Из плазмы, мочи и фекалий человека было выделено шесть метаболитов. Фармакологическая активность двух из них изучена и признана минимальной. Основным путем выведения неизмененного топирамата и его метаболитов являются почки. У больных с нормальной функцией почек для достижения устойчивой концентрации в плазме может понадобиться от 4 до 8 дней. У здоровых добровольцев средняя величина C_{max} после многократного перорального приема 100 мг препарата дважды в день составила 6,76 мкг/мл. Период полувыведения в отсутствии препаратов-индукторов микросомальных ферментов печени составляет 20-30 ч. У больных с нарушениями функции почек плазменный и почечный клиренс топирамата снижается (CLCR 60 мл/мин); плазменный клиренс снижается и у больных с заболеваниями почек в терминальных стадиях. У пожилых лиц, не страдающих заболеваниями почек, плазменный клиренс топирамата не меняется. У больных с нарушениями функции печени от умеренно выраженных до тяжелых плазменный клиренс топирамата снижается.

Единственный сульфамат-замещенный моносахарид среди противоэпилептических препаратов.

8. Показания. Топирамат показан для взрослых и детей с парциальными или генерализованными тонико-клоническими припадками как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами. Топирамат показан также для детей и взрослых в качестве средства дополнительной терапии при лечении припадков, связанных с синдромом Леннокса-Гасто.

9. Противопоказания. Гиперчувствительность.

10. Критерии эффективности. Снижение частоты или прекращение эпилепти-

ческих припадков.

11. Принципы подбора, изменения дозы и отмены. Обычно суммарная суточная доза составляет от 200 мг до 600 мг и принимается в два приема. Максимальная доза - 1600 мг.

При монотерапии взрослых в начале лечения пациент должен принимать по 25 мг перед сном в течение 1 нед. Затем дозу медленно повышают с интервалом в 1-2 нед на 25 или 50 мг (суточную дозу делят на два приема). Если пациент не переносит такой режим повышения дозы, то можно уменьшить повышение дозы или увеличит интервалы между повышениями дозы. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом. Начальная целевая доза при монотерапии топираматом у взрослых составляет 100 мг/сут, а максимальная суточная доза не должна превышать 500 мг. Некоторые пациенты с рефракторными формами эпилепсии переносят и более высокие дозы.

При дополнительной терапии минимальная эффективная доза составляет 200 мг/сут. Обычно суммарная суточная доза составляет от 200 мг до 400 мг и принимается в два приема. Некоторым больным может понадобиться увеличение суточной дозы до максимальной - 1600 мг. Рекомендуется начать лечение с низкой дозы с последующим постепенным подбором эффективной дозы. Подбор дозы необходимо начать с 25-50 мг, принимая их на ночь в течение 1 нед. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу можно увеличивать на 25-50 мг и принимать ее в два приема.

Рекомендации по дозированию относятся ко всем взрослым, включая пожилых пациентов, не страдающих заболеванием почек.

При монотерапии детей в возрасте старше 2 лет в первую нед лечения следует давать топирамат в дозе 0,5-1 мг/кг массы тела перед сном. Затем дозу повышают с интервалом в 1-2 нед на 0,5-1 мг/кг в сут (суточную дозу делят на два приема). Если ребенок не переносит такой режим повышения дозы, то можно повышать дозу более плавно или увеличивать интервалы между повышениями дозы. Величина дозы и скорости ее повышения должны определяться клиническим результатом.

Рекомендуемый начальный целевой диапазон доз при монотерапии топираматом

у детей в возрасте старше 2 лет составляет 3-6 мг/кг в сут. Детям с недавно диагностированными парциальными припадками можно назначать до 500 мг/сут.

Рекомендуемая суммарная дневная доза при комбинированной терапии у детей старше 2 лет составляет от 5 до 9 мг/кг и принимается в два приема. Подбор дозы необходимо начать с 25 мг (или менее, основываясь на начальной дозе от 1 до 3 мг/кг в день), принимая их на ночь в течение 1 нед. В дальнейшем с недельными или двухнедельными интервалами дозу можно увеличивать на 1-3 мг/кг и принимать ее в два приема. При подборе дозы необходимо руководствоваться клиническим эффектом.

Дневная доза до 30 мг/кг обычно хорошо переносится.

Таблетки не следует делить. Можно принимать вне зависимости от еды. Не обязательно контролировать концентрацию топирамата в плазме. Данные рекомендации применимы ко всем взрослым больным при отсутствии у них заболевания почек. Медленное титрование дозы значительно улучшает переносимость препарата. Появление непереносимых побочных эффектов, либо через 3-5 лет после прекращения припадков.

12. Передозировка.

Симптомы: усиление побочных эффектов.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия. Применение активированного угля неэффективно, т.к. в экспериментах in vitro было показано, что он не адсорбирует топирамат. Эффективный способ выведения топирамата из организма - гемодиализ.

13. Предостережения и информация для медицинского персонала. Особенно осторожно назначать при нарушении функции печени и почек, наличии мочекаменное болезни, низкой массе тела, беременности.

14.Особенности применения и ограничения в пожилом возрасте, при недостаточности функции печени, почек и др.

При беременности назначают только при наличии строгих показаний, так как отсутствуют точные данные о возможности тератогенного действия топирамата и о содержании его в грудном молоке. При беременности и кормлении грудью применять с учетом риск/польза.

У пожилых пациентов метаболизм ряда противоэпилептические препаратов, в том числе топирамата снижен, и, в сравнении со взрослыми пациентами молодого возраста, аналогичные дозы препаратов создают более высокую их концентрацию в крови, что обусловливает необходимость тщательного титрования дозы. Начальная доза противоэпилептических препаратов у пожилых должна быть на 30-50% уменьшена (по сравнению с молодыми пациентами).

У пожилых необходимо учитывать заболевания, вызвавшие парциальную эпилепсию, сопутствующую патологию, и возрастные изменения абсорбции лекарств.

У больных с умеренно или сильно выраженным поражением почек для достижения устойчивых концентраций в плазме может понадобиться от 10 до 15 дней. У больных с предрасположенностью к нефролитиазу может повысить риск образования камней в беременности и кормлении грудью применять с учетом риск/польза. Поскольку топирамат выводится из плазмы при гемодиализе, в дни проведения этой процедуры больному необходимо давать дополнительную дозу препарата, равную приблизительно половине дневной дозы.

Детям в возрасте старше 2 лет в первую нед лечения следует давать топирамат в дозе 0,5-1 мг/кг массы тела перед сном, затем дозу повышают с интервалом в 1-2 нед на 0,5-1 мг/кг в сут (в два приема). Рекомендуемый начальный целевой диапазон доз при монотерапии топираматом у детей в возрасте старше 2 лет - 3-6 мг/кг в сут.

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

У некоторых больных, в особенности, с предрасположенностью к нефролитиазу, может повыситься риск образования камней в почках. Чтобы уменьшить этот риск, необходимо адекватное повышение объема потребляемой жидкости.

Факторы риска развития нефролитиаза включают образование камней в прошлом,

нефролитиаз в семейном анамнезе и гиперкальциурию. Ни один из этих факторов риска не может с достаточной степенью надежности предсказать образование камней во время приема топирамата. Кроме того, риск может быть повышен и у больных, принимающих сопутствующие препараты, которые способствуют нефролитиазу.

Если пациент теряет вес при лечении Топамаксом, то необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности применения пищевых добавок или усиленного питания.

16. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Взаимодействие топирамата с другими противоэпилептическими незначительно. Однако у больных, получающих сопутствующую терапию противоэпилептическими препаратами, которые индуцируют ферменты печени (P_{450}), отвечающие за метаболизм лекарственных средств, метаболизм топирамата повышался до 50%. Так, фенитоин и карбамазепин снижают концентрации топирамата в плазме. При назначении или отмене топирамата больным, принимающим дигоксин, особое внимание необходимо уделить мониторированию концентрации дигоксина в сыворотке, так как в исследовании с использованием однократной дозы площадь под кривой концентрации дигоксина в плазме при одновременном приеме топирамата уменьшалась на 12 %.

17. Применение лекарства в составе сложных лекарственных средств. Не применяется.

18. Предостережения и информация для пациентов.

У больных с умеренно или сильно выраженным поражением почек для достижения устойчивых концентраций в плазме может понадобиться от 10 до 15 дней. У больных с предрасположенностью к нефролитиазу может повысить риск образования камней в почках.

Необходимо строгое соблюдение назначенного режима приема препарата. Резкая отмена препарата может привести к усугублению припадков. Необходимо информировать врача о возникновении побочных эффектов.

19. Дополнительные требования к информированному согласию пациента. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Формы выпуска, дозировка.

Капсулы, 15 и 25 мг; таблетки, покрытые оболочкой, 25, 50, 100, 200, 300 и 400 мг.

Фирмы: Janssen-Cilag Farmaceutica, LDA, Португалия.

21. Особенности хранения. В недоступном для детей месте.

ФЕНИТОИН

1. Международное непатентованное название. Фенитоин.

2. Основные синонимы. Дифенин.

3. Фармакотерапевтическая группа. Средства, влияющие на центральную нервную систему (Противосудорожные средства).

4. Основное фармакотерапевтическое действие и эффекты. Противоэпилептическое действие фенитоина связано, в основном, с влиянием на вольтаж-зависимые натриевые каналы. Препарат также уменьшает амплитуду синаптического потенциала.

5. Краткие сведения о доказательствах эффективности. Уровень убедительности доказательств *A*. Эффективен, но не является препаратом выбора вследствие нелинейной фармакокинетики и достаточно выраженных побочных эффектов фенитоина (и особенно производимого в нашей стране его варианта – дифенина).

6. Краткие результаты фармакоэкономических исследований. Расчеты затрат на лечение эпилепсии фенитоином, определение коэффициента «затраты-эффективность», показали, что фенитоин является одним из наиболее дешевых препартов, и, в случае недоступности других методов лечения, обоснован. (Arroyo S., Fossas P., et al., 2000**,** Brodie M.J., Dichter M.A., 1997).

7. Фармакодинамика, фармакокинетика, биоэквивалентность для аналогов. При пероральном приеме медленно всасывается около 85% препарата. Связывание с белками 69-96%. Фенитоин всасывается в кишечнике и метаболизируется в печени. Поэтому на его всасывание влияют физиологические изменения со стороны желудочно-кишечного тракта и лекарства, изменяющие моторику желудочно-кишечного тракта. Фармакокинетика фенитоина отличается нелинейным характе-

ром. Изменение концентрации препарата в крови происходит быстрее, чем изменение дозы препарата при увеличении или уменьшении последней. Фенитоин метаболизируется с помощью печеночных ферментов, возможности которых ограничены, и их насыщение наступает при концентрациях внутри терапевтического коридора. Время полувыведения фенитоина увеличивается с повышением концентрации в плазме, и изменять дозу препарата надо очень осторожно, т. к. даже небольшое изменение в дозировке вызывает значительные изменения в концентрации в плазме с высокой вероятностью побочных явлений. Аналогично, при снижении дозы возможно резкое уменьшение концентрации препарата в крови с возобновлением припадков. Время до достижения стабильного состояния после изменения дозы может варьировать от 5 до 28 дней. Концентрация препарата в плазме при приеме одной дозы не позволяет прогнозировать ее значения при иной дозировке.

8. **Показания.** Все формы припадков, за исключением абсансов. Эффективен, но не является препаратом выбора вследствие нелинейной фармакокинетики и достаточно выраженных побочных эффектов фенитоина.

9. **Противопоказания.** Печеночная недостаточность, сердечная недостаточность, кахексия, порфирия, гиперчувствительность.

10. **Критерии эффективности.** Снижение частоты или прекращение эпилептических припадков.

11. Принципы подбора, изменения дозы и отмены.

Дозы и применение при парциальной эпилепсии (у взрослых) - прием внутрь во время или после еды (во избежание раздражения слизистой желудка), сначала 117-234 мг/сут в 3 приема, затем с постепенным медленным увеличением на 117 мг в месяц до достижения поддерживающей дозы 234-351 мг/сут. Пациентам в возрасте 60-80 лет рекомендуется снижение дозы примерно на 20% по сравнению с таковой у пациентов 20-40 лет Терапевтическая концентрация в плазме крови – 10-20 мкг/мл. У детей начинать с 5 мг/кг в день в 2 приема, поддерживающая доза – 4-8 мг/кг в день, максимальная - 234 мг/сут. Появление непереносимых побочных эффектов, либо при через 3-5 лет после полного прекращения эпилептических припадков, либо при отсутствии эффекта.

Дозу снижают медленно, на 117 мг в 2-4 нед под контролем электроэнцефалограммы.

12. Передозировка. Нет данных.

13. Предостережения и информация для медицинского персонала.

Осторожно назначают при нарушении функции печени, беременности, лактации, вождении автотранспорта. Следует контролировать уровень общего гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, печеночные пробы.

14. Особенности применения и ограничения в пожилом возрасте, при недостаточной функции печени, почек и др.

Не следует применять фенитоин при беременности, за исключение случаев, когда польза для матери превышает риск для плода. Имеются отдельные данные об образовании опухолей (включая нейробластому), расщепление верхней губы и неба, развития дефектов нервной трубки у детей, матери которых получали фенитоин при беременности. Фенитоин выделяется в грудным молоком в концентрациях, достаточных, чтобы вызвать побочные эффекты у грудного ребенка (30% от принимаемой дозы). В связи с этим применение фенитоина у кормящей матери не рекомендуется. При беременности (с первых ее дней на протяжении 1 триместра) на фоне приема дифенина рекомендуется прием фолиевой кислоты в дозе 5 мг/сут, а также дополнительное обследование (исследование α-фетопротеина и ультразвуковое исследование плода в конце 4- начале 5 месяца беременности).

У пожилых отмечено снижение метаболизма фенитоина, вследствие чего насыщение ферментов, метаболизирующих препарат, наступает при его более низкой концентрации, чем у молодых пациентов.

При наличии у пациента почечной недостаточности необходимо более медленное титрование дозы по контролем биохимических показателей крови. При наличии хронических заболеваний печени необходимо более медленное титрование дозы и контроль печеночных проб и уровня протромбина 1 раз в месяц в течение первых 6 месяцев приема препарата.

15. Побочные эффекты и осложнения.

Дозозависимые - нистагм, атаксия, анорексия, диспепсия, тошнота, рвота, агрес-

сия, депрессия, сонливость, головные боли, парадоксальные припадки, мегалобластная анемия, гипергликемия, гипокальциемия, остеомаляция, неонатальные геморрагии. По механизму идиосинкразии - акне, гипертрофия десен, грубые черты лица, гирсутизм, волчаночноподобный синдром, псевдолимфома, невропатии периферических нервов, сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, контрактура Дюпюитрена, гепатотоксичность, тератогенность.

16. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Является сильным индуктором микросомальных ферментов печени, существенно снижает концентрацию в крови многих противоэпилептических препаратов.

17. Применение лекарства в составе сложных лекарственных средств. Не применяется.

18. Предостережения и информация для пациента.

Осторожно назначать при нарушении функции печени, беременности, кормлении грудью, вождении автотранспорта. Следует контролировать картину крови, функции печени. Фармакокинетика фенитоина отличается нелинейным характером. Изменение концентрации препарата в крови происходит быстрее, чем изменение дозы препарата при увеличении или уменьшении последней. Фенитоин метаболизируется с помощью печеночных ферментов, возможности которых ограничены, и их насыщение наступает при концентрациях внутри терапевтического коридора. Время полувыведения фенитоина увеличивается с повышением концентрации в плазме, и изменять дозу препарата надо очень осторожно, т.к. даже небольшое изменение в дозировке вызывает значительные изменения в концентрации в плазме с высокой вероятностью побочных явлений. Аналогично, при снижении дозы возможно резкое уменьшение концентрации препарата в крови с возобновлением припадков. Необходимо строгое соблюдение назначенного режима приема препарата. Резкая отмена препарата может привести к усугублению припадков. Необходимо информировать врача о возникновении побочных эффектов.

19. Дополнительные требования к информированному согласию пациента. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Формы выпуска, дозировка.

Табл., 117 мг.

Фирмы: Россия.

21. Особенности хранения. В недоступном для детей месте.

ФЕНОБАРБИТАЛ

1. **Международное непатентованное название**. Фенобарбитал.
2. **Основные синонимы.** Люминал.
3. **Фармакотерапевтическая группа.**

Средства, влияющие на центральную нервную систему (Противосудорожные средства).

4. **Основное фармакотерапевтическое действие и эффекты.**

Оказывает противоэпилептическое, седативное, снотворное и миорелаксирующее действие.

Противоэпилептическое действие связано, в основном, с влиянием на вольтаж-зависимые натриевые каналы и на рецепторы ГАМК А. Фенобарбитал вызывает удлинение ингибиторного потенциала вследствие увеличения среднего времени открытия каналов хлора.

5. **Краткие сведения о доказательствах эффективности.**

Уровень убедительности доказательств А. Достаточно эффективен, но не является препаратом выбора вследствие достаточно выраженных побочных эффектов.

6. **Краткие результаты фармакоэкономических исследований**.

Несмотря на очень низкую стоимость терапии и достаточно высокую эффективность, вследствие высокой токсичности и плохой переносимости фенобарбитал, как подчеркивается в ряде фармакоэкономических исследований, обоснован только в случае недоступности других методов лечения (Tetto A, Manzoni P et al. 2002).

7. **Фармакодинамика, фармакокинетика, биоэквивалентность для аналогов.**

При пероральном приеме медленно всасывается около 75-85% препарата. Связы-

вание с белками на 50% у взрослых и на 30-40% у маленьких детей. Хорошо проникает через плаценту. Метаболизируется в печени. Выводится почками.

8. Показания. Все типы припадков, за исключением абсансов.

9. **Противопоказания.** Печеночная или почечная недостаточность, миастения, алкоголизм, наркотическая зависимость, гиперчувствительность.

10. **Критерии эффективности.** Снижение частоты или прекращение приступов.

11. **Принципы подбора, изменения дозы и отмены.** Дозы и применение при парциальной эпилепсии у взрослых - прием внутрь начиная с 90 мг в вечернее время или (во избежание резких изменений концентрации препарата в крови) два раза в день. Суточная доза у взрослых - 90-250 мг. В развитых странах применение значительно ограничено из-за побочных эффектов. Терапевтическая концентрация в плазме крови - 10-40 мкг/мл. Детям назначают 3-5 мг/кг/сут. Дозы медленно повышают и медленно снижают.

Появление непереносимых побочных эффектов, либо через 3-5 лет после полного прекращения эпилептических припадков, либо при отсутствии эффекта. Дозу снижают медленно, на 50-100 мг в 2-4 нед под контролем электроэнцефалограммы.

12. Передозировка.

Симптомы: при острой токсичности (прием 1 г) - нистагм, атаксия, головокружение, головная боль, заторможенность, смазанность речи, выраженная слабость, ослабление или утрата рефлексов, выраженная сонливость, повышение или понижение температуры тела, замедление и затруднение дыхания, одышка, возбуждение, снижение артериального давления, сужение зрачков (сменяющееся паралитическим расширением), олигурия, тахи- или брадикардия, цианоз, геморрагии в местах давления, спутанность сознания, прекращение электрической активности мозга, отек легких, кома, позже - пневмония, аритмии, развитие явлений сердечной недостаточности; при приеме 2-10 г - летальный исход; при хронической токсичности - раздражительность, ослабление способности к критической оценке, нарушения сна, спутанность сознания. Лечение: проведение дезинтоксикационной терапии, симптоматическое лечение, специфического антидота нет, поддержание жизненно важных функций организма.

13. Предостережения и информация для медицинского персонала. Осторожно назначать при нарушении функции печени или почек, дыхания, беременности, кормлении грудью, у пожилых, детей, лиц с нарушениями психического развития, при вождении автотранспорта. Следует контролировать картину крови, функции печени и почек. Не допускать резкого прекращения приема препарата.

14. Особенности применения и ограничения в пожилом возрасте, при недостаточной функции печени, почек и др.

Прием фенобарбилата в терапевтических дозах не является противопоказанием для беременности и родов, однако желательно беременность планировать. Женщины должны быть информированы о возможности тератогенного действия, в частности дефекта нервной трубки. «Фенобарбиталовый синдром» включает укорочение носа с широкой спинкой, гипертелоризм, эпикант, птоз, низко расположенные уши, широкий рот, выступающие губы, прогнаризм, дистальную гипоплазию пальцев и задержку развития (Seip M., 1976). Барбитураты выделяются с грудным молоком – около 40% от принимаемой дозы. Прием барбитуратов кормящей матерью может вызывать угнетение центральной нервной системы у грудного ребенка. Использование фенобарбитала приводит к дефициту витамина К, поэтому рекомендуется однократное введение новорожденному витамина К в дозе 1 мг на кг веса. За месяц до планируемого зачатия и в течение первых 12 нед беременности на фоне рекомендуется прием фолиевой кислоты (5 мг/сут).

Клиренс фенобарбитала у пожилых мало изучен. Существуют некоторые данные, что у пожилых он снижается. У пожилых отмечено умеренное повышение периода полувыведения фенобарбитала. Поэтому рекомендуются низкие поддерживающие дозы с увеличением времени достижения steady state при проведении терапии. У пожилых меньшие дозы фенобарбитала, равно как и примидона, позволяют достичь необходимой концентрации в плазме.

Следует учитывать возможность взаимодействия противоэпилептических препаратов и других препаратов, параллельно принимаемых пожилыми. Фенобарбитал не является препаратом выбора у пожилых из-за седативного влияния и индукции ферментов

печени.

При длительном применении возможно поражение печени. При наличии заболеваний печени или почек необходимо более медленное титрование препарата под контролем биохимических показателей крови.

15. Побочные эффекты и осложнения. Дозозависимые - утомляемость, усталость, депрессия, бессонница (у детей), гиперкинезы (у детей), возбудимость (у детей), агрессивность, ухудшение памяти, нарушение либидо, импотенция, дефицит фолатов, неонатальные кровотечения, гипокальциемия, остеомаляция. По механизму идиосинкразии – сыпь, эксфолиация, токсический парциальная эпидермальный некроз, гепатотоксичность, тератогенность.

16. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Является сильным индуктором микросомальных ферментов печени, существенно снижает концентрацию в крови многих противоэпилептических препаратов. При взаимодействии с ингибиторами МАО возможно повышение концентрации фенобарбитала в сыворотке крови.

17. Применение лекарства в составе сложных лекарственных средств. Входит в состав паглюферала.

18. Предостережения и информация для пациентов. Необходимо строгое соблюдение назначенного режима приема препарата. Резкая отмена препарата может привести к усугублению припадков. Необходимо информировать врача о возникновении побочных эффектов.

19. Дополнительные требования к информированному согласию пациента. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Формы выпуска, дозировка.

Табл., 50 и 100 мг; табл. для детей 0,005 г; р-р для приема внутрь для детей (флак.) 0,2%, 100 мл.

Фирмы: Россия.

21. Особенности хранения. В недоступном для детей месте.

БИБЛИОГРАФИЯ

Автор(ы)	Название публикации	Выходные данные
Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б., Бондарева И.Б., Соколов А.В., Тищенкова И.Ф.	Лечение эпилепсии: рациональное использование антиконвульсантов	Изд. Речь, С.-Петербург, 2000, с. 201.
Гусев Е.И., Бурд Г.С.	Эпилепсия	1994, с. 63
Гусев Е.И., Бурд Г.С., Гехт А.Б. и др.	Парциальная эпилепсия у больных ишемической болезнью головного мозга	Журн. невропатологии и психиатрии, 1997, №8, с. 11-13.
Гехт А.Б., Куркина И.Ю., Дзугаева Ф.К., Митрохина Т.В., Мильчакова Л.Е., Лебедева А.В.	Клиническая и фармакоэкономическая оценка терапии симптоматической парциальной эпилепсии	Тезисы докладов VII Российского национального конгресса "Человек и лекарство". Москва, 2000, с. 630.
Гузева В.И., Михайлов И.Б, Мельникова Н.В, Башарина О.Б.	О метаболизме ксантуреновой кислоты при парциальной эпилепсии	Тезисы докладов VIII Всероссийского съезда неврологов, май 2001, Казань, с. 384.
Зенков Л.Р.	Электроэнцефалография с элементами эпилептологии	Таганрог, изд. ТРТУ, 1996
Зенков Л.Р.	Фармакологическое лечение парциальной эпилепсии	РМЖ, Т.8, № 10, с. 411-416.
Карлов В.А., Карахан В.Б., Жидкова И.А.	Симптоматические лобные парциальные эпилепсии: клинические и нейрохирургические аспекты	Тезисы докладов VIII Всероссийского съезда неврологов, май 2001, Казань, с. 361.
Карлов В.А., Власов П.Н., Краснопольский В.И., Петрухин В.А.	Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности	М., 2001, с. 5-8.
Коновалов А.Н., Гусев Е.И., Гехт А.Б., Степаненко А.Ю, Архипова Н.А., Лебедева А.В., Митрохина Т.В.	Современное состояние проблемы хирургического лечения парциальной эпилепсии	Тезисы докладов VIII Всероссийского съезда неврологов, май 2001, Казань, с. 395.
Мухин К.Ю., Петрухин А.С.	Идиопатические формы эпилепсии	М., 2000, с. 3-12.
Одинак М.М., Королева Е.М., Дыскин Д.Е. и др.	Коррекция медикаментозной терапии на основе мониторинга концентрации антиэпилептических препаратов в крови	Тезисы докладов VIII Всероссийского съезда неврологов, май 2001, Казань, с. 403.
	Commission classification and terminilogy of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epi-	Epilepsia, 1981;22:489-501.

Автор(ы)	Название публикации	Выходные данные
	leptic seizures	
	Commission classification and terminilogy of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes	Epilepsia, 1989;30:389-399.
Arroyo S., Fossas P., Nieto-Barrera M., et al.	Analysis of cost minimization of monotherapy antiepileptic treatment in patients with recent diagnosed epilepsy : the situation in Spain	Rev Neurol. 2000 Nov 1-15;31(9):828-32.
Ben-Menachem E.	Levetiracetam: treatment in epilepsy	Expert Opin Pharmacother. 2003 Nov;4(11):2079-88.
Ben-Menachem E.	International experience with tiagabine add-on therapy	Epilepsia. 1995+ADs-36 Suppl 6:S14-S21.
Brodie M.J., Dichter M.A.	Established antiepileptic drugs	Sezure – 1997. – 6. – P.159-174.
Dlawichowska E., Owczarek K., Fiszer J.J..	Social and economic aspects of administration of new antiepileptic drugs	Neurol Neurochir Pol. 2001 Mar-Apr;35(2):245-52.
Engel J.	Approaches to localization of the epileptogenic lession	In : Engel J Jr ed. Surgical treatment of the epilepsies. New York: Raven Press 1987; 75-95.
Guberman A., Neto W., Gassmann-Mayer C.; EPAJ-119 Study Group.	Low-dose topiramate in adults with treatment-resistant partial-onset seizures	Acta Neurol Scand. 2002 Oct;106(4):183-9.
Hauser W.A.	Recent developments in the epidemiology of epilepsy	Acta neurologica scandinavica. 1995, Supplement 162. p. 17-21.
Heller A.J., et al.	Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy : a randomized comparative monotherapy trial	J. of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1995, Vol.58. – N1-P44-50.
Leppik I.E.	How to get patients with epilepsy to take their medication: the problem of noncompliance	Postgrad. Med. – 1990. – Vol. 86. – P. 252-256.
Leppik I.E.	Metabolism of Antiepileptic Medication: Newborn to Elderly	Epilepsia.1992; 33 (Suppl. 4): 32-40.
Ormrod D., McClellan K.	Topiramate: a review of its use in childhood epilepsy	Paediatr Drugs. 2001;3(4):293-319.
Patsalos P.N.	Pharmakokinetic and Pharmacodynamic interactions :principles and Interpretative Pitfalls	Epileptologia. 1998 Vol.6 Suppl.2 -P.9-21

Автор(ы)	Название публикации	Выходные данные
Perucca E.	Marketed new antiepileptic drugs: are they better than old-generation agents?	Ther Drug Monit. 2002 Feb;24(1):74-80.
Pinto A., Sander J.W.	Levetiracetam: a new therapeutic option for refractory epilepsy	Int J Clin Pract. 2003 Sep;57(7):616-21.
Reynolds E.H.	Early treatment and prognosis of epilepsy	Epilepsia. – 1987. – Vol. 28. – P. 97-106.
Ried S., et al.	Theapeutic approaches in Adults	Munhener Medizinishe Wochen-scrift, 1998 – P. 21.
Vestal R.E., Parker B.M.	Pharmacokinetics of Anticonvulsant Drugs in the Elderly	In: The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. Edited by E. Wyllie. Willians & Wilkins, 1997, 747 – 752.
Walance H., Shorvon S.D., Hopkins A. et al.	Adults with poorly controlled epi-lepsy	London, 1997-47p.
Wolf P.	Epileptic Seizures and syndromes	London, 1994 – 676 P.
Wang Y., Zhou D., Pauli E., Stefan H.	Topiramate on ictal seizure semiol-ogy: a quantitative, randomized, low and medium dose-controlled study	Epilepsy Res. 2001 Sep;46(3):271-7.
D.G.A. Kasteleijn-Nolst Trenite, C.D.Binnie, G.F.A.	Harding et al. Medical technology assessment . Photic stimulation – Standardization of screening meth-ods	Neurophysiol. Clin- 1999, Vol. 29. P. 318-324
Serrano Castro P.J., Sanchez Alvarez J.C.	Controversies about the new anti-epileptic drugs	Rev Neurol. 2001 Jan 16-31;32(2):165-71.
Tergau F., Wischer S., Somal H.S., Nitsche M.A., Joe Mercer A., Paulus W., Steinhoff B.J.	Relationship between lamotrigine oral dose, serum level and its inhibi-tory effect on CNS: insights from transcranial magnetic stimulation	Epilepsy Res. 2003 Sep;56(1):67-77.
Tetto A., Manzoni P., Millul A. et al.	The costs of epilepsy in Italy: a pro-spective cost-of-illness study in re-ferral patients with disease of differ-ent severity	Epilepsy Res. 2002 Feb;48(3):207-16.

Спонсоры разработки Протокола ведения больных «Эпилепсия» - фирмы Плива, Ланнахер, Санофи, Глаксо Смит Кляйн, Янсен Силаг, UCB S.A. Pharma Sector, Гедеон Рихтер.