

Основные принципы лечения эпилепсии. Алгоритм выбора антиэпилептических препаратов

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, Л.Ю. Глухова, М.Б. Миронов, М.Ю. Бобылова

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»,
Россия, 143396, Москва, Троицк, п. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Авторы подробно рассмотрели общие принципы лечения эпилепсии, а также представили собственный алгоритм выбора антиэпилептического препарата, разработанный в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки. Данный алгоритм предназначен для врачей общей практики, занимающихся лечением эпилепсии. При выборе первого антиэпилептического препарата врач учитывает возраст пациента, анализирует уровень развития, клинические проявления приступов, данные электроэнцефалографии и магнитно-резонансной томографии. Полученные данные позволяют определить типы приступов, предположить синдромальный диагноз и выбрать наиболее подходящий антиэпилептический препарат первого выбора в каждом конкретном случае. Также представлены рекомендации по дальнейшему обследованию пациентов и контролю эффективности лечения.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептический приступ, эпилептический синдром, антиэпилептический препарат, препарат первого выбора, оценка развития, электроэнцефалография, эффективность, переносимость

MAJOR PRINCIPLES OF EPILEPSY TREATMENT. ALGORITHM OF SELECTION OF ANTIEPILEPTIC DRUGS

K. Yu. Mukhin, O. A. Pylaeva, L. Yu. Glukhova, M. B. Mironov, M. Yu. Bobylova

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy,
6 Svetlaya St., Puchkovo Settlement, Troitsk, Moscow, 143396, Russia

The authors reviewed general principles of epilepsy treatment in details as well as provided their proprietary algorithm of selection of antiepileptic drugs developed Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy. This algorithm is designed for general practitioners that deal with treatment of epilepsy. In the course of selection of the first antiepileptic drug, the doctor must take into consideration the age of the patient, assess their level of development, clinical manifestations of seizures, data of electroencephalography and magnetic resonance imaging. The data received allows determination of the type of seizures, supposing of the syndrome-related diagnosis, and selection of the most appropriate antiepileptic drug of first choice in each specific case. There are also recommendations for further examination of patients and monitoring of efficacy of therapy.

Key words: epilepsy, epileptic seizure, epileptic syndrome, antiepileptic drug, drug of first choice, development assessment, electroencephalography, efficacy, tolerability

Основной принцип лечения эпилепсии может быть сформулирован так: «максимум терапевтической эффективности при минимуме побочных эффектов» [4, 7]. Больные, страдающие эпилепсией, вынуждены применять антиэпилептические препараты (АЭП) в течение многих лет. В связи с этим важнейшее требование к проводимой терапии — отсутствие негативного влияния на качество жизни пациентов. К современным АЭП выдвигаются следующие требования: высокая эффективность в лечении, широкий спектр терапевтического воздействия на приступы, отсутствие аггравации приступов, хорошая переносимость, доступность для населения [6]. В лечении эпилепсии следует применять современные АЭП, занимающие ведущее место по критериям эффективности и переносимости. Преимущество, особенно в педиатрической практике,

должно быть отдано оригинальным препаратам (а не их «копиям») или, по крайней мере, дженерикам всемирно известных производителей. При этом, особенно при лечении детей, экономический критерий никогда не должен быть ведущим в выборе препарата!

В настоящее время разработаны общепринятые международные стандарты по лечению эпилепсии, которые необходимо соблюдать для повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни пациентов [1, 4, 9, 17, 20, 21].

Лечение эпилепсии может быть начато только после установления точного диагноза. Термины «предэпилепсия» и «профилактическое лечение эпилепсии» абсурдны. Существуют две категории пароксизмальных неврологических расстройств: эпилептические и неэпилептические; и назначение АЭП оправданно

только в случае эпилепсии. Исключение составляет тяжелая черепно-мозговая травма (ушиб головного мозга, сдавление гематомой), после которой возможно назначение базового АЭП сроком на 6–12 мес по усмотрению лечащего врача. После сотрясения головного мозга профилактическая терапия АЭП никогда не назначается.

В отдельных случаях в педиатрической практике диффузная эпилептиформная активность на электроэнцефалографии (ЭЭГ) с высоким индексом и нарастанием в фазе медленного сна в сочетании с выраженными нарушениями высших психических функций (когнитивная эпилептиформная дезинтеграция) может быть поводом для назначения АЭП даже при отсутствии приступов [3, 5, 13, 15].

Лечение эпилепсии следует начинать после повторного приступа. Единичный пароксизм может быть случайным, обусловленным лихорадкой, перегревом, интоксикацией, метаболическими расстройствами и не относиться к эпилепсии. В этом случае немедленное назначение АЭП не может быть оправданным, так как данные препараты потенциально токсичны и не применяются в целях профилактики; кроме того, невозможна точная синдромологическая диагностика. Таким образом, АЭП назначаются только в случае повторных непровоцируемых эпилептических приступов (т. е. при эпилепсии по определению).

Вместе с тем в последние годы Международная противосудорожная лига (ILAE) ввела важное понятие: «риск развития повторного эпилептического приступа» [19]. Каждый пациент, у которого впервые возник эпилептический приступ, рассматривается с точки зрения степени риска развития повторного приступа. В том случае, когда врач считает, что риск возникновения повторных приступов достаточно высок, а приступы тяжелые (например, генерализованные судорожные приступы, а не миоклонус), он имеет право назначить лечение уже после первого приступа. Дискутируется возможность начала лечения после первого приступа при наличии следующих условий:

- семейные случаи эпилепсии;
- изменения в неврологическом статусе у пациента (например, детский церебральный паралич);
- выраженные когнитивные нарушения;
- наличие на ЭЭГ постоянной продолженной эпилептиформной активности или ЭЭГ-паттернов приступов;
- наличие структурных изменений в мозге при нейровизуализации;
- установленный диагноз прогрессирующего нейродегенеративного заболевания;
- иктофобия в семье или у самого пациента.

По мнению S. Shorvon (2010), при назначении лечения больным эпилепсией необходимо учитывать следующие факторы:

- уверенность врача в диагнозе эпилепсии;
- риск повтора приступов должен быть достаточно высоким;
- приступы должны нарушать качество жизни пациента (учет характера, тяжести, частоты, времени возникновения, факторов провокации приступов);
- обеспечение адекватного сотрудничества с пациентом;
- абсолютная информированность пациента о целях и характере терапии;
- информированность пациентов об образе их жизни;
- необходимо разумно принимать во внимание желание пациентов, касающееся их лечения (!).

С 1980-х годов в клинической эпилептологии прочно утвердился принцип монотерапии: стартовое лечение осуществляется только одним препаратом. В дальнейшем также по возможности следует стремиться к лечению эпилепсии одним препаратом, а не их комбинацией. С появлением методов определения уровня АЭП в крови стало очевидным, что многие препараты имеют взаимный антагонизм, и одновременное их применение может ослабить противосудорожный эффект каждого [18]. Кроме того, монотерапия позволяет избежать возникновения тяжелых побочных эффектов и тератогенного воздействия, частота которых значительно возрастает при назначении нескольких препаратов одновременно [2]. Таким образом, в настоящее время полностью доказана несостоятельность старой концепции о назначении сразу нескольких АЭП одновременно в малых дозах.

Подбор АЭП не должен быть эмпирическим. Препараты назначаются строго в соответствии с формой эпилепсии и характером приступов. Успех лечения эпилепсии во многом определяется точностью синдромологической диагностики [1, 4, 17, 20].

S. Shorvon (2010) сгруппировал и перечислил основные факторы, которые необходимо учитывать при стартовом назначении АЭП [10].

Факторы, относящиеся к пациенту:

- пол и возраст;
- коморбидность (сопутствующие психические и соматические заболевания) и эмоциональный настрой;
- социальные факторы (работа, семья, учеба);
- отношение к риску приступов и к необходимости лечения.

Факторы, относящиеся к эпилепсии:

- форма эпилепсии и тип приступов;
- тяжесть эпилепсии и приступов, этиология.

Факторы, относящиеся к препаратам:

- механизм действия: лекарственные взаимодействия и кинетика;
- терапевтическая широта и сила эффекта;
- доступность и стоимость.

У подростков при лечении эпилепсии мы рекомендуем обращать внимание на следующие факторы:

- по возможности избегать препаратов:
 - 1) воздействующих на когнитивные функции;
 - 2) потенциально повышающих риск внезапной сердечной смерти;
 - 3) тормозящих наступление/завершение пубертата;
 - 4) оказывающих воздействие на психоэмоциональный фон;
 - 5) оказывающих нейроэндокринное воздействие;
 - 6) потенциально тератогенных;
 - 7) вызывающих косметические побочные эффекты;
- строгое соблюдение режимных моментов;
- необходимость приверженности терапии;
- работа психолога (социальная стигматизация).

Препарат впервые назначается начиная с малой дозы, с постепенным увеличением до достижения терапевтической эффективности или появления первых признаков побочных эффектов. При этом определяющим является клиническая эффективность и переносимость препарата и только во вторую очередь — содержание его в крови. Стартовая дозировка у детей обычно составляет 1/8—1/4 от предполагаемой средней терапевтической дозы. Увеличение дозировки происходит раз в 5—7 дней (в зависимости от переносимости препарата и особенностей течения эпилепсии). В редких случаях при тяжелом течении эпилепсии препарат может быть назначен сразу в терапевтической дозе.

Необходимо использование АЭП в адекватных возрастных дозировках. Применение низких дозировок — одна из основных причин псевдорезистентности в клинической практике. Следует помнить, что при тяжелых формах эпилепсии единственный шанс реально помочь пациенту — применение АЭП в максимально высоких дозировках, балансируя между клинической эффективностью и переносимостью. С другой стороны, при многих идиопатических формах эпилепсии целесообразно применение минимальных «рабочих» дозировок АЭП. Например, средняя доза вальпроатов в лечении детской абсансной эпилепсии может быть 15—20 мг/кг/сут, а синдрома Веста — 30—70 мг/кг/сут.

В случае неэффективности препарата он должен быть постепенно заменен другим, потенциально эффективным при данной форме эпилепсии. При неэффективности одного АЭП нельзя сразу прибавлять к нему второй препарат, т.е. переходить на политерапию, не использовав всех резервов монотерапии. В случае резистентности приступов к максимальной дозе одного препарата производят замену или добавляют второй препарат в соответствии с доминирующим типом приступов. Если препарат полностью неэффективен, то он должен быть отменен и заменен другим.

Согласно обобщенным данным литературы и результатам наших исследований, применение всего арсенала

современной терапии позволяет полностью купировать приступы примерно у 55—70 % пациентов [1, 6, 12, 20]. В остальных случаях удается существенно снизить частоту приступов и повысить качество жизни больных. Результативность лечения эпилепсии существенно варьирует в различных исследованиях. Это зависит от многих факторов, но 2 из них являются основными:

1) неоднородность групп пациентов (впервые диагностированная эпилепсия, резистентная эпилепсия, педиатрическая когорта пациентов, взрослые больные, стационарные пациенты и т.д.);

2) отсутствие четкого понятия «ремиссия эпилепсии». Большинство авторов называют ремиссией полное отсутствие приступов в течение 1 года, однако некоторые называют цифру 6 мес или 3 года, а также не только полное отсутствие приступов (клиническая ремиссия), но и нормализацию ЭЭГ (клинико-ЭЭГ-ремиссия). Понятно, что использование различных критериев ремиссии приводит к совершенно разным результатам.

С нашей точки зрения, ремиссией следует называть стойкое отсутствие приступов, а также ЭЭГ-паттернов, независимо от результатов интериктальной ЭЭГ. В отношении периода стойкого отсутствия приступов мы придерживаемся срока 3 лет. Следует отметить, что правильнее говорить о ремиссии приступов, а не о ремиссии эпилепсии. Например, при эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом медленного сна приступы могут длительно отсутствовать, но при этом за счет персистирования эпилептиформной активности когнитивные и поведенческие нарушения у пациентов прогрессируют, т.е. сама эпилептическая болезнь продолжается.

Частота достижения стойкой ремиссии приступов у больных эпилепсией в значительной степени варьирует. В целом наиболее реальными являются цифры от 55 до 70 % случаев [4, 6, 8, 11, 12, 16]. Существует большое количество факторов, которые следует учитывать при назначении лечения больным эпилепсией и планировании прогноза заболевания, но, без всякого сомнения, ведущий фактор — это форма эпилепсии. Достаточно сказать, что частота достижения ремиссии приступов может составлять от 0 % при ранней миоклонической энцефалопатии Айкарди до почти 100 % при роландической эпилепсии.

Несмотря на колоссальные достижения в области лечения эпилепсии в последние годы, остается немалая группа резистентных пациентов. В настоящее время происходит значительный пересмотр понятия критериев резистентности. До последнего времени понятие резистентности включало отсутствие контроля приступов при назначении 2 базовых и 1 дополнительного препарата в максимальных дозах как в моно-, так и в комбинированной терапии. Сейчас ILAE допускает наличие резистентности при неэффектив-

ности 2 АЭП [14]. Резистентная эпилепсия определяется как «невозможность достичь устойчивой ремиссии приступов при применении 2 одобренных базовых для данной формы эпилепсии АЭП в монотерапии или в комбинации». При этом строгие критерии резистентности включают также [10]:

- наличие в среднем 1 приступа в месяц за период наблюдения 18 мес;
- за 18 мес наблюдения не должно быть более 3 мес периода отсутствия приступов.

Однако большинство авторов считают, что отсутствие достижения ремиссии приступов при применении 2 базовых для данной формы АЭП совершенно не означает, что при дальнейшем подборе препаратов достичь ремиссии невозможно [10, 11]. По мнению В.А. Карлова (2010), предикторами резистентности эпилепсии являются [4]:

- симптоматическая фокальная эпилепсия, особенно в сочетании с мезиальным височным склерозом;
- сочетание нескольких типов приступов;
- асинхронность приступов;
- высокая частота приступов, серийность и стабильное их течение;
- ранний дебют эпилепсии;
- задержка развития, психические нарушения;
- срыв медикаментозной ремиссии.

Но основным фактором, определяющим течение заболевания, безусловно, является форма эпилепсии (эпилептический синдром) [6]. С нашей точки зрения, случаи эпилепсии и фебрильных приступов среди родственников пробанда в основном свидетельствуют о менее тяжелом течении эпилепсии, так как это характерно для идиопатических форм.

Если применять новый критерий ILAE о неэффективности 2 базовых АЭП, то резистентность наблюдается у 37,5 % больных эпилепсией. Однако если принимать во внимание строгие критерии, указанные выше, то резистентность констатируется всего у 10 % больных! При катастрофических младенческих эпилепсиях резистентность составляет 52,2 % [10, 11].

При некоторых эпилептических синдромах возможна временная резистентность, например в начале заболевания или в период разгара, с последующей позитивной реакцией на АЭП и достижением ремиссии. Данный тип резистентности может встречаться при различных формах идиопатической эпилепсии (как генерализованной, так и фокальной), синдроме псевдо-Леннокса, фокальной эпилепсии детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептическими паттернами детства (ФЭДСИМ-ДЭПД) на ЭЭГ, симптоматической эпилепсии при полимикрогирии и некоторых других синдромах. Принципиально важно, что временная резистентность не должна быть поводом для хирургического вмешательства.

Причины отсутствия эффекта от назначения АЭП могут быть суммированы следующим образом [6]. Выделяют объективные причины резистентности (тяжесть самого заболевания) и субъективные (зависящие от человеческого фактора), что по своей сути является не истинной, а псевдорезистентностью.

Объективные причины:

- 1) наличие структурных изменений в мозге (тяжелый порок развития головного мозга, фокальная кортикальная дисплазия и т.д.);
- 2) наличие прогрессирующего заболевания центральной нервной системы (например, наследственно-дегенеративные болезни);
- 3) эпилептические энцефалопатии (например, синдромы Отахара, Веста, Леннокса—Гастро и т.д.).

Субъективные причины (псевдорезистентность):

- 1) неправильно установленный диагноз эпилепсии (например, психогенные приступы, синдромы Феджермана, Сандиффера);
- 2) неправильное назначение препарата (например, ламотриджин при тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества, карбамазепин при абсансных формах эпилепсии);
- 3) неадекватная дозировка АЭП;
- 4) невыполнение пациентом или семьей рекомендаций врача.

В настоящее время в клинической практике применяется большое количество АЭП, обладающих различным спектром антиэпилептической активности и специфическими побочными эффектами. Предпочтение, особенно в педиатрической практике, отдается современным оригинальным АЭП, имеющим широкий спектр клинической эффективности, и хорошо переносимым АЭП. Рекомендуется лечение пролонгированными препаратами, которые назначаются 2 раза в сутки или даже однократно в день. Старые АЭП применяются все реже ввиду их выраженной токсичности, прежде всего в отношении когнитивных и нейроэндокринных функций [4]. Это относится к барбитуратам и гидантоинам. На сегодняшний день к базовым АЭП относятся вальпроаты и карбамазепин.

В заключение следует подчеркнуть, что в настоящее время нельзя говорить об эпилепсии в принципе как о некурабельном заболевании. По всем мировым данным, примерно у 65 % больных удается полностью купировать приступы и у многих из них в последующем отменить терапию. Примерно 15 % больных являются абсолютно резистентными к медикаментозной терапии, в этих случаях применяются альтернативные методы лечения (хирургическое лечение, кетогенная диета, стимуляция блуждающего нерва).

Приводим алгоритм выбора АЭП для лечения пациентов с дебютом эпилептических приступов (табл. 1, 2).

Таблица 1. Алгоритм выбора АЭП для врачей-неврологов и эпилептологов поликлиник, психоневрологических диспансеров и специализированных центров для лечения эпилепсии (разработана сотрудниками Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки). На приеме пациент с дебютом эпилептических приступов → возраст пациента → до 1 года жизни → обследование: видео-ЭЭГ-мониторинг со сном (дневной, 4-часовой)

Характеристики приступов	Характер эпилептиформных изменений на ЭЭГ (видео-ЭЭГ-мониторинг)	Тип приступов, предполагаемый диагноз	АЭП 1-го выбора	АЭП 2-го выбора	Рекомендации по наблюдению и методам обследования для уточнения диагноза
Клики, складывания, серийные стереотипные приступы с внезапным сбиванием, разгибанием или смешанного сгибательно-разгибательного типа, вовлекающие преимущественно проксимальную и туловищную мускулатуру; могут сопровождаться ритмичным движением глазных яблок, вегетативными и другими симптомами	Гипсаритмия; паттерн вспышка-угнетение; электродекремент	Эпилептические (инfantильные) спазмы. Эпилептическая энцефалопатия младенческого возраста (синдромы Веста, Отахара и др.); наследственные болезни обмена и хромосомные аномалии	Гормональная терапия; вигабатрин*; вальпроат (Депакин хроносфера)	Топирамат; окскарбазепин; фенобарбитал; сукцинимиды** (главным образом в комбинации)	1) Динамическая оценка неврологического статуса и уровня развития; 2) МРТ (не менее 1,5 Тл); 3) генетические исследования: кариотип, тандемная масс-спектрометрия. При негативных результатах МРТ – консультация генетика с проведением дополнительных генетических исследований, включая отдельные генетические синдромы, микроматричный хромосомный анализ, генетические панели для детей
Приступы, при которых возможны разнообразное проявления, указывающие на их фокальный характер (двигательные, чувствительные, вегетативные симптомы, замирание с остановкой взора), не соответствующие характеристикам инфантильных спазмов; иногда (не во всех случаях) сопровождаются потерей сознания и/или генерализованными судорогами	1) Региональные, мультирегиональные и диффузные эпилептиформные разряды; 2) преимущественно региональные изменения, диффузные разряды отсутствуют	Фокальные приступы: симптоматические (при подтвержденных эпилептогенных изменениях на МРТ), предположительно симптоматические (криптогенные) фокальные эпилепсии	Вальпроат (Депакин хроносфера); окскарбазепин	Топирамат; вигабатрин*; левитирацетам; фенобарбитал	1) Динамическая оценка неврологического статуса и уровня развития; 2) МРТ (не менее 1,5 Тл); 3) генетические исследования: кариотип, тандемная масс-спектрометрия
Судорожные приступы, вовлекающие одну сторону тела (сторона может меняться при разных приступах), возникающие при лихорадке или перегреве	Региональные, мультирегиональные и диффузные эпилептиформные разряды	Гемиклонические, гемиконвульсивные приступы, альтернирующие гемиконвульсии. Необходимо исключить синдром Драве	Вальпроат (Депакин хроносфера)	Топирамат; левитирацетам; фенобарбитал; сукцинимиды** (в комбинации); стирипентол*. Внимание! Противопоказаны: карбамазепин; окскарбазепин; ламотриджин	1) Динамическая оценка неврологического статуса и уровня развития; 2) МРТ (не менее 1,5 Тл); 3) генетические исследования: кариотип, тандемная масс-спектрометрия; 4) анализ гена <i>SCN1A</i> , а при отрицательном результате у девочек – <i>PCDH19</i> -мутации

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – препараты, не разрешенные к применению на территории Российской Федерации Минздравом России; ** – оригинальные лекарственные средства с данным международным непатентованным названием на территории Российской Федерации в настоящее время недоступны; МРТ – магнитно-резонансная томография.

Таблица 2. Алгоритм выбора АЭП для врачей-неврологов и эпилептологов поликлиник, психоневрологических диспансеров и специализированных центров для лечения эпилепсии (разработан сотрудниками Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки). На приеме пациент с дебютом эпилептических приступов → возраст пациента → после 1 года жизни → обследование: 1) видео-ЭЭГ-мониторинг со сном (предпочтительно ночью; если приступы возникают ночью — обязательно ночью; при дневных приступах возможен дневной 4-часовой видео-ЭЭГ-мониторинг со сном); 2) МРТ с разрешением не менее 1,5 Тл

Характеристики приступов	Характер эпилептиформных изменений на ЭЭГ (видео-ЭЭГ-мониторинг)	Тип приступов, предполагаемый диагноз	АЭП 1-го выбора	АЭП 2-го выбора	Рекомендации по наблюдению и методам обследования для уточнения диагноза
Возможен дебют в любом возрасте. Приступы, при которых возможны разнообразные проявления, указывающие на их фокальный характер (двигательные, чувствительные, вегетативные, психические симптомы), с или без выключения сознания и/или генерализованных судорог. Дополнительные симптомы: возможные очаговые неврологические нарушения, задержка развития	1) Региональные, мультирегиональные и диффузные эпилептиформные разряды, вторичная билатеральная синхронизация; 2) преимущественно региональные изменения, диффузные разряды отсутствуют	Фокальные и вторично-генерализованные судорожные приступы. Симптоматические (при подтвержденных эпилептогенных изменениях на МРТ), предположительно симптоматические (криптогенные) фокальные эпилепсии	1) Вальпроат (Депакин хроносфера); 2) окскарбазепин, карбамазепин	Топирамат; леветирacetам; ламотриджин; зонисамид; перампанел; лакозамид (с 16 лет); фенобарбитал; фенитоин**, сукцинимиды** (в комбинации)	1) Динамическая оценка неврологического статуса и уровня развития; 2) при негативном результате МРТ 1,5 Тл — высокоразрешающее МРТ по программе эпилептологического сканирования
Проявления приступов предполагают фокальный характер, связь со сном, приступы в виде онемения в полости рта, потери речи, перекоса рта, слюнотечения, судорожных подергиваний руки и лица; нередко сохранность сознания. Или приступы в виде поворота головы и глаз в сторону с последующей рвотой и головной болью; возможен переход в судорожный приступ с потерей сознания. Дополнительные признаки: нормальное развитие, нарушения при неврологическом осмотре отсутствуют, негативные результаты МРТ. Возраст-зависимые приступы: дебют в дошкольном или школьном возрасте, прекращение в связи с пубертатом (в период от начала до завершения пубертата)	1) Региональная активность ДЭПД с локализацией в центрально-височных и/или затылочных отделах с нарастанием во сне; 2) возможных появление диффузных разрядов в медленноволновом сне	Идиопатическая фокальная эпилепсия (роландическая эпилепсия, идиопатические затылочные эпилепсии)	Вальпроат (Депакин хроносфера)	Сультим*, этосуксимид**, леветирacetам; топирамат; карбамазепин или окскарбазепин (только у детей после 7 лет, в небольших дозах, лучше в комбинации с вальпроатами)	МРТ выполняется только в атипичных случаях и при резистентном течении эпилепсии. Динамическая оценка неврологического статуса и уровня развития (обычно в норме). Повтор видео-ЭЭГ-мониторинга со сном 1 раз в 6 мес

Продолжение табл. 2

Характеристики приступов	Характер эпилептиформных изменений на ЭЭГ (видео-ЭЭГ-мониторинг)	Тип приступов, предполагаемый диагноз	АЭП 1-го выбора	АЭП 2-го выбора	Рекомендации по наблюдению и методам обследования для уточнения диагноза
1) Приступы в виде кратковременной замиранья с осторженностью зрачка и прекращением активности с дебютом в дошкольном возрасте при отсутствии других типов приступов; 2) сочетание приступов первого типа с симметричными судорожными приступами с потерей сознания или изолированные судорожные приступы с потерей сознания. Дебют в школьном или более старшем возрасте; 3) сочетание приступов 1-го и/или 2-го типа с подергиваниями в конечностях (чаще в руках в утренние часы). Приступы провоцируются депривацией сна. Дебют в школьном и юношеском возрасте. Дополнительные признаки: нормальное развитие, нарушения при неврологическом осмотре отсутствуют, негативный результат МРТ. Возраст-зависимый дебют приступов	1) Генерализованная эпилептиформная активность — комплексы пик—волна с частотой 3 Гц, провоцируются гипервентиляцией; 2) генерализованная эпилептиформная активность, в том числе комплекс пик—волна с частотой 3 Гц; 3) генерализованная эпилептиформная активность, в том числе комплекс пик—волна с частотой 3 Гц, разряды полипик—волновой активности	Идиопатическая генерализованная эпилепсия. Виды приступов: 1) абсансы, детская абсансная эпилепсия; 2) абсансы и/или первично-генерализованные судорожные приступы, юношеская абсансная эпилепсия или эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами; 3) абсансы, генерализованные судорожные приступы, миоклонические приступы, юношеская миоклоническая эпилепсия	1) вальпроат (Депакин хроносфера) или этосуксимид**; 2) вальпроат (Депакин хроносфера) 3) вальпроат (Депакин хроносфера) у мужчин; левитирацетам или топирамат у женщин	1) этосуксимид**, ламотриджин; левитирацетам; ацетазоламид (в сочетании с другими АЭП); 2) левитирацетам. Возможно сочетание вальпроата (Депакин хроносфера) с этосуксимидом**, ламотриджином; 3) вальпроат; левитирацетам; топирамат; этосуксимид** (в комбинации)	МРТ выполняется только в атипичных случаях и при резистентном течении эпилепсии. Динамическая оценка неврологического статуса и уровня развития (обычно в норме). Повтор видео-ЭЭГ-мониторинга со сном 1 раз в 6 мес

Продолжение табл. 2

Характеристики приступов	Характер эпилептиформных изменений на ЭЭГ (видео-ЭЭГ-мониторинг)	Тип приступов, предполагаемый диагноз	АЭП 1-го выбора	АЭП 2-го выбора	Рекомендации по наблюдению и методам обследования для уточнения диагноза
Эпилептические приступы в рамках эпилептических энцефалопатий у детей старше 1 года					
Полиморфизм (несколько типов) приступов у пациента, включая замирания, приступы падений; умственная отсталость	Диффузная медленная активность острая—медленная волна; протекти диффузной быстрой волновой активности, особенно во сне	Синдром Леннокса—Гастро; приступы: тонические, миотонические, атипичные абсансы и др.	Вальпроат (Депакин хроносфера)	Топирамат; ламотриджин; левитирацетам; зонисамид; перампанел; этосуксимид** (в комбинации); фенитоин*, карбамазепин и окскарбазепин (в комбинации с вальпроатом)	Динамическая оценка неврологического статуса и уровня развития; при негативном результате МРТ 1,5 Тл по показателям — высокоразрешающая МРТ по программе эпилептологического сканирования; генетические исследования: кариотип, тандемная масс-спектрометрия; при негативных результатах МРТ — консультация генетика с проведением дополнительных генетических исследований, включая отдельные генетические синдромы, микроматричный хромосомный анализ, генетические панели для детей; повтор видео-ЭЭГ-мониторинга со сном не реже чем 1 раз в 6 мес
Приступы не у всех пациентов (могут отсутствовать); возможны приступы в виде замирания, судорожные и др.; доминирует задержка психического развития, трудности обучения	Постоянная пролонгированная диффузная активность острая—медленная волна во время медленноволнового сна	Эпилептические энцефалопатии с постоянной активностью в медленном сне. Приступы: возможные атипичные абсансы; атонические; фокальные моторные; вторично-генерализованные судорожные	Вальпроат (Депакин хроносфера)	Этосуксимид**, сультамид*, бензодиазепины; топирамат; левитирацетам. Внимание! Противопоказаны: карбамазепин; окскарбазепин	Динамическая оценка неврологического статуса и уровня развития; МРТ не менее 1,5 Тл; повтор видео-ЭЭГ-мониторинга со сном не реже чем 1 раз в 6 мес

Окончание табл. 2

Характеристики приступов	Характер эпилептиформных изменений на ЭЭГ (видео-ЭЭГ-мониторинг)	Тип приступов, предполагаемый диагноз	АЭП 1-го выбора	АЭП 2-го выбора	Рекомендации по наблюдению и методам обследования для уточнения диагноза
<i>Эпилептические приступы в рамках прогрессирующего заболевания неясной этиологии</i>					
Регресс развития, появление новых неврологических нарушений (нарушение зрения, двигательные, психические нарушения, гиперкинезы и др.); прогрессирующие (обычно диффузные) изменения на МРТ (атрофия)	При прогрессирующей миоклонической эпилепсии частые полипик-волновые разряды; региональная эпилептиформная активность в затылочных отведениях; замедление основного ритма, региональные, мультирегиональные, генерализованные разряды	Группа прогрессирующих форм эпилепсии с миоклонусом; другие наследственно-дегенеративные и метаболические заболевания	Вальпроат (Депакин хроносфера)	Леветирacetам; топирамат; зонисамид; перампанел; ламотриджин и этосуксимид** (в комбинации); фенобарбитал; бензодиазепины	Повторное проведение МРТ и консультация генетика с проведением дополнительных генетических исследований, включая отдельные генетические синдромы, микроматричный хромосомный анализ, генетические панели для сочетания эпилепсии и интеллектуальных и аутистических расстройств. При преобладании миоклонических приступов следует исключить группу прогрессирующей миоклонической эпилепсии

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Броун Т., Холмс Г. Эпилепсия. Клиническое руководство. М.: Бином, 2006. 288 с. [Browne T., Holmes G. Epilepsy. Clinical manual. Moscow: Binom, 2006. 288 p. (In Russ.)].
2. Жидкова И.А., Карлов В.А., Адамян Л.В. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины. Клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. М.: Palmarium Academic Publishing, 2012. 278 с. [Zhidkova I.A., Karlov V.A., Adamyan L.V. Epilepsy and female reproductive health. Clinical, pathogenetic, and therapeutic aspects. Moscow: Palmarium Academic Publishing, 2012. 278 p. (In Russ.)].
3. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 278 с. [Zenkov L.R. Non-paroxysmal epileptic disorders. Moscow: MEDpress-Inform, 2007. 278 p. (In Russ.)].
4. Карлов В.А. Лечение эпилепсии. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Под ред. В.А. Карлова. М.: Медицина, 2010. С. 631–59. [Karlov V.A. Epilepsy treatment. In: Epilepsy of children and adult males and females. V.A. Karlov (ed.). Moscow: Medicine, 2010. Pp. 631–59. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и схожие синдромы. В кн.: Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис ЛТД, 2011. С. 390–426. [Mukhin K.Yu. Cognitive epileptiform disintegration and similar syndromes. In: Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Epileptic encephalopathies and similar syndromes of children. Moscow: ArtService LTD, 2011. Pp. 390–426. (In Russ.)].
6. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. 3-е изд., М.: ООО «Системные решения», 2014. С. 353–64. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy. 3rd ed. Moscow: Systemnye Resheniya LLC, 2014. Pp. 353–64. (In Russ.)].
7. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Медведев М.И. Основные принципы лечения эпилепсии у детей. Неврологический вестник 1997;29(1–2):95–7. [Petrukhin A.S., Mukhin K.Yu., Medvedev M.I. Major principles of treatment of epilepsy of children. Neurological Herald 1997;29(1–2):95–7. (In Russ.)].
8. Arts W.F. Newly diagnosed epilepsies: clinically relevant conclusions from global studies on outcome. In: Outcome of childhood epilepsies. W.F. Arts et al. (eds.). Paris: J.L., 2013. Pp. 33–44.
9. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. Aicardi's epilepsy in children. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, 2004. Pp. 354–86.
10. Berg A.T. Defining intractable epilepsy. Adv Neurol 2006;97:5–10.
11. Brodie M.J., Barry S.J., Bamagous G.A. et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. Neurology 2012; 78(20):1548–54.
12. Camfield P., Camfield C. The frequency of intractable seizures after stopping AEDs in seizure-free children with epilepsy. Neurology 2005;64(6):973–5.
13. Gobbi G., Boni A., Filippini M. The spectrum of idiopathic Rolandic epilepsy syndromes and idiopathic occipital epilepsies: from the benign to the disabling. Epilepsia 2006;47 Suppl 2:62–6.
14. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2010;51(6):1069–77.
15. Mantovani J.F. Autistic regression and Landau-Kleffner syndrome: progress or confusion? Dev Med Child Neurol 2000;42(5):349–53.
16. Oskoui M., Webster R.I., Zhang X., Shevell M.I. Factors predictive of outcome in childhood epilepsy. J Child Neurol 2005;20(11):898–904.
17. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd ed. London: Springer, 2010. Pp. 45–9; 325–35.
18. Patsalos P.N., Bourgeois B.D. The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs. 2nd ed. N. Y.: Cambridge University Press, 2014. 339 p.
19. Shinnar S. Prognostic factors for recurrence after a first unprovoked seizure in childhood. In: Outcome of childhood epilepsies. W.F. Arts et al. (eds.). Paris: J.L., 2013. P. 25–31.
20. Shorvon S. Handbook of epilepsy treatment. 3rd ed. Singapore: Wiley-Blackwell, 2010. Pp. 75–146.
21. Zupanc M.N. Treatment of epilepsy in children and infants. In: Neurological Therapeutics. Principles and Practice, 2005. P. 65.