

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОЙ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЛИГИ

ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

ПОД РУКОВОДСТВОМ В.А.КАРЛОВА

№2
ТОМ 3 2025

300 мкВ

O2 - A2

O1 - A1

P4 - A2

P3 - A1

C4 - A2

C3 - A1

F4 - A2

F3 - A1

Fp2 - A2

Fp1 - A1

F8 - A2

F7 - A1

T4 - A2

T3 - A1

T6 - A2

T5 - A1

ТИТУЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Современные подходы
к фармакотерапии эпилепсии стр.57

ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

ПОД РУКОВОДСТВОМ В.А. КАРЛОВА

№ 2
Том 3, 2025

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Карлов Владимир Алексеевич – заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Президент Российской Противоэpileптической Лиги (РПЭЛ), Москва

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, заслуженный врач РФ, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиханов А.А. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Айвазян С.О. — к.м.н., доцент, Москва, Россия
Белоусова Е.Д. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Богданов Э.И. — д.м.н., проф., Казань, Россия
Бурд С.Г. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Воробьева О.В. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Гузева В.И. — д.м.н., проф., Санкт-Петербург, Россия
Ермоленко Н.А. — д.м.н., Воронеж, Россия
Заваденко Н.Н. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Зайцев О.С. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Калинин В.В. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Киссин М.Я. — д.м.н., проф., Санкт-Петербург, Россия
Костюк Г.П. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Котов С.В. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Лебедева А.В. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Магжанов Р.В. — д.м.н., проф., Уфа, Россия
Михайлов В.А. — д.м.н., проф., Санкт-Петербург, Россия
Михаловска-Карлова Е.П. — акад РАЕН, д.ф.н., проф., Москва, Россия
Морозова Е.А. — д.м.н., проф., Казань, Россия
Мухин К.Ю. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Суфианов А.А. — член-корр. РАН, д.м.н., проф., Тюмень, Россия
Усюкина М.В. — д.м.н., Москва, Россия
Федин А.И. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Холин А.А. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Янушевич О.О. — акад. РАН, д.м.н., проф., Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ ВЫПУСКА

Кнорринг Г.Ю.

DOI: 10.34707/EpiKar

«Эpileпсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал, выходит 4 раза в год.

Учредители:

Общероссийская общественная организация «Общество специалистов в области эpileптологии «Российская Противоэpileптическая Лига»
e-mail: epiliga@yandex.ru
www.epipress.ru

Адрес редакции:

125167, г. Москва,
Ленинградский проспект, д. 37,
корпус 9. Бизнес-центр «Аэростар»,
2 этаж, офис 1.
Адрес для отправки статей:
editor@epipress.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов, отмеченных знаком ®. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Подписано в печать 24.06.2025

Тираж 1000 экз.

Отпечатано
в ООО «Адвансэд солишнз»,
119071, г. Москва, Ленинский
проспект, д. 19, стр. 1.

EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

№ 2
Vol. 3. 2025

UNDER THE GUIDANCE OF V.A. KARLOV

DOI: 10.34707/EpiKar

«Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of V.A. Karlov» is a scientific and practical peer-reviewed medical journal published 4 times a year.

Founders:

All-Russian public organization
«Society of specialists in the field of epileptology «Russian Antiepileptical League»
e-mail: epiliga@yandex.ru
www.epipress.ru

Address of edition:

125167, Moscow, Leningradsky
Prospect, 37, building 9. Business
centre Aerostar, 2nd floor, office 1.
E-mail: editor@epipress.ru

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials marked with ®.

The opinion of the Editorial Board may not coincide with the opinion of the authors. The authors are responsible for the accuracy of information about the authors, the correctness of quotations and bibliographic data.

In case of full or partial reprint of materials reference to the journal is required.

Signed in print 24.06.2025
Circulation 1000 copies.
Printed in LLC «Advanced solutions»,
119071, Moscow,
Leninsky prospect, 19.

EDITOR-IN-CHIEF

Karlov V.A. — honored scientist of the Russian Federation, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Medical Faculty, Russian University of Medicine, President of the Russian Antiepileptical League, Moscow

DEPUTY CHIEF EDITOR

Vlasov P. N. — MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Alikhanov A.A. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Ayvazyan S.O. — MD, PhD, Associate Professor, Moscow, Russia
Belousova E.D. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Bogdanov E.I. — MD, PhD, Professor, Kazan, Russia,
Burd S.G. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Vorob'eva O.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Guzeva V.I. — MD, PhD, Professor, Saint Petersburg, Russia
Ermolenko N.A. — MD, PhD, Professor, Voronezh, Russia
Zavadenko N.N. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Zaitsev O.S. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Kalinin V.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Kissin M.Y. — MD, PhD, Professor, Saint Petersburg, Russia
Kostyuk G.P. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Kotov S.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Lebedeva A.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Magzhanov R.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia, Ufa
Mikhailov V.A. — MD, PhD, Professor, Saint Petersburg, Russia
Mikhailovska-Karlova E.P. — Acad. Russian Academy of Natural Sciences, PhD, Professor, Moscow, Russia
Morozova E.A. — MD, PhD, Kazan, Russia
Mukhin K.Yu. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Sufianov A.A. — corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Tyumen, Russia
Usyukina M.V. — MD, PhD, Moscow, Russia
Fedin A.I. — MD, PhD, Moscow, Russia
Holin A.A. — MD, PhD, Moscow, Russia
Yanushevich O.O. — Acad. Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Moscow, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Knorrin G.Yu.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Карлов Владимир Алексеевич

– заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Президент Российской Противозаболевающей Лиги (РПЭЛ), Москва

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, заслуженный врач РФ, Москва, Россия

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Алиханов Алихан Амруллахович

профессор, д.м.н., зав. отделением лучевой диагностики, Российская детская клиническая больница, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Айвазян Сергей Оганесович

к.м.н., доцент кафедры неврологии детского возраста ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ; вед.н.с. отдела НПЦ спец.мед.помощи детям им. Войно-Ясенецкого ДЗ Москвы, Москва

Белюсова Елена Дмитриевна

д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Богданов Энвер Ибрагимович

д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава РФ, Заслуженный врач Республики Татарстан, Казань

Бурд Сергей Георгиевич

профессор, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ; руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

Воробьева Ольга Владимировна

д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института Профессионального Образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва

Гузева Валентина Ивановна

профессор, д.м.н., заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СПб ГПМУ, Санкт-Петербург

Ермоленко Наталья Александровна

д.м.н., зав. кафедрой неврологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ, Воронеж

Заваденко Николай Николаевич

д.м.н., заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Зайцев Олег Семенович

профессор, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель группы психиатрических исследований ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ, Москва

Калинин Владимир Вениаминович

профессор, д.м.н., руководитель отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Московского НИИ психиатрии, филиал ФГБУ НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, Москва

Киссин Михаил Яковлевич

д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; руководитель Городского эпилептологического центра Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург

Костюк Георгий Петрович

профессор, д.м.н., главный врач ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ», главный внештатный специалист психиатр Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

Котов Сергей Викторович

д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии ФУВ, главный научный сотрудник неврологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Лебедева Анна Валерьяновна

д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Магжанов Рим Валеевич

д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава РФ, Уфа

Михайлов Владимир Алексеевич

д.м.н., профессор, руководитель Института нейропсихиатрии, главный научный сотрудник, научный руководитель отделений эпилепсии, нейрореабилитации, нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, профессор кафедры нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Михаловска-Карлова Екатерина Петровна

академик РАЕН, д.ф.н., профессор, приглашённый профессор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ, заслуженный работник высшей школы РФ, Москва

Морозова Елена Александровна

д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детской неврологии имени проф. А.Ю. Ратнера КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Казань

Мухин Константин Юрьевич

профессор, д.м.н., руководитель Клиники и Института Детской Неврологии и Эпилепсии им. Святителя Луки, Москва

Суфианов Альберт Акрамович

член-корр. РАН, профессор, д.м.н., главный врач ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава РФ, Тюмень

Усюкина Марина Валерьевна

д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ НМИЦ ПН им. В.П. Сербского МЗ РФ, Москва

Федин Анатолий Иванович

д.м.н., профессор кафедры неврологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Холин Алексей Александрович

профессор, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Янушевич Олег Олегович

академик РАН, профессор, д.м.н., ректор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ, Москва

EDITOR-IN-CHIEF

Karlov V.A. — honored scientist of the Russian Federation, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor at the Department of the Neurology, Medical Faculty, Russian University of Medicine, President of the Russian Antiepileptical League, Moscow

DEPUTY CHIEF EDITOR

Vlasov P. N. — MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Alikhanov A.A.

MD, PhD, Professor, Head of the Radiation Diagnostics Unit, Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Ayvazyan S.O.

MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, lead researcher at V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow

Belousova E.D.

MD, PhD, Professor, Chief Researcher, Head of the Department of Psychoneurology and Epileptology of the Veltishchev Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Bogdanov E.I.

MD, PhD, Head of the Neurology and Rehabilitation Department, Kazan State Medical University, honored physician of the Republic Tatarstan, Kazan

Burd S.G.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Vorob'eva O.V.

MD, PhD, Professor at the Department of Nervous Diseases, Institute of the Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow

Guzeva V.I.

Professor, MD, PhD, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint Petersburg State Pediatric University, Saint Petersburg

Ermolenko N.A.

MD, PhD, Head of the Neurology Department, Voronezh State Medical University, Voronezh

Zavadenko N.N.

MD, PhD, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics n.a. Academic L.O. Badalyan, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Zaitsev O.S.

MD, PhD, Professor, Senior Research Associate, Head of the Group for Psychiatric Studies, Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow

Kalinin V.V.

MD, PhD, Professor, Head of the Department of Exogenic Psychiatric Disorders and Epilepsy, Moscow Research Institute of Psychiatry, branch of the Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology n.a. V.P. Serbsky, Moscow

Kissin M.Y.

MD, PhD, Professor at the Department of Psychiatry and Narcology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; Head of the Saint-Petersburg Epileptology Centre, Saint Petersburg

Kostyuk G.P.

MD, PhD, Professor, Chief Physician of the «Alexeev Psychiatric Clinical Hospital № 1» of the Moscow Healthcare Department, leading external expert-psychiatrist of the Department of Health of Moscow, Moscow

Kotov S.V.

MD, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Faculty of Continuous Medical Education, leading research associate of the Neurology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow

Lebedeva A.V.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Magzhanov R.V.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Bashkir State Medical University, Ufa

Mikhailov V.A.

MD, PhD, Professor, Head of the Institute of Neuropsychiatry, Chief Researcher, Scientific Director of the Departments of Epilepsy, Neurorehabilitation, Neurosurgery of the Bekhterev National Medical Research Center, Professor of the Department of Neurosurgery of the Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg

Mikhailovska-Karlova E.P.

Academic of the Russian Academy of Natural Sciences, visiting Professor of the Russian University of Medicine, honored worker of the Higher Education of the Russian Federation, Moscow

Morozova E.A.

MD, PhD, Head of the Pediatric Neurology Department named after professor A.Yu. Ratner, Kazan State Medical University, branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan

Mukhin K.Yu.

MD, PhD, Professor, Head of the St. Luka Clinic and Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow

Sufianov A.A.

Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Chief Physician, Federal Center of Neurosurgery, Tyumen

Usyukina M.V.

MD, PhD, Professor, leading research associate, V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Moscow

Fedin A.I.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Holin A.A.

MD, PhD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics n.a. Academic L.O. Badalyan, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Yanushevich O.P.

Academic of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Rector of the Russian University of Medicine, Moscow

СОДЕРЖАНИЕ

Appeal to readers <i>PN Vlasov</i>	Обращение заместителя главного редактора 6 <i>П.Н. Власов</i>
Karlov Vladimir Alekseevich (05.01.1926–26.04.2025)	Карлов Владимир Алексеевич (05.01.1926–26.04.2025) 7
Muhin Konstantin Yurjevich (25.05.1961–13.01.2025)	Мухин Константин Юрьевич (25.05.1961–13.01.2025) 9
A star named «Mukhin»	Звезда по имени Мухин 11
Clinical guidelines «Epilepsy and status epilepticus in adults and children»	Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» 22
Russian Registry of Pregnancy and Epilepsy: results and prospects <i>AV Yakunina, DV Dmitrenko, PN Vlasov, IA Zhidkova, IV Larina, IV Ponomareva, EB Efimkova, AV Moskvicheva-Arsenteva, AN Goroshkin, AS Chesnokova</i>	Итоги работы Российского регистра беременности и эпилепсии за 7 лет 49 <i>А.В. Якунина, Д.В. Дмитренко, П.Н. Власов, И.А. Жидкова, И.В. Ларина, И.В. Пономарева, Е.Б. Ефимкова, А.В. Москвичева-Арсентьева, А.Н. Горошкин, А.С. Чеснокова</i>
Modern approaches to pharmacotherapy of epilepsy <i>SG Burd, AV Lebedeva, YuV Rubleva, NV Pantina, II Kovaleva, TA Bokitko, AP Efimenko, AV Yurchenko</i>	Современные подходы к фармакотерапии эпилепсии 57 <i>С.Г. Бурд, А.В. Лебедева, Ю.В. Рублева, Н.В. Пантина, И.И. Ковалева, Т.А. Бокитько, А.П. Ефименко, А.В. Юрченко</i>
Abstracts of reports of the All-Russian scientific and practical conference «Epilepsy and paroxysmal conditions as an interdisciplinary problem»	Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции «Эпилепсия и пароксизмальные состояния как междисциплинарная проблема» 70



Обращение заместителя главного редактора журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова»

Дорогие друзья, читатели!

Второй номер журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова» особенный, так как за первые 4 месяца 2025 года ушли из жизни выдающиеся эпилептологи современности – К.Ю. Мухин и В.А. Карлов. Еще только в первом номере журнала мы поздравляли Владимира Алексеевича с 99-летием, и вот приходится публиковать некролог.

Вся неврологическая и медицинская общественность не понаслышке знала этих великих людей, так как на их учебниках, монографиях, критических и обучающих статьях выросло не одно поколение неврологов России и всего постсоветского пространства. Благодаря их исследованиям и популяризации знаний, эпилептология в России поднялась на небывалую высоту. Им многое удалось: они занимались любимым делом, создали прекрасные творческие коллективы единомышленников, значительно продвинули эпилептологию. Исследования Владимира Алексеевича и Константина Юрьевича известны не только в России, но и за рубежом.

Конечно, уход из жизни этих замечательных людей является огромной невосполнимой потерей для Российской и мировой эпилептологии, однако не будем унывать, так как многочисленные ученики проф. В.А. Карлова и проф. К.Ю. Мухина продолжают дело своих учителей.

Читателям журнала предлагаем воспоминания коллег, друзей, посвященные проф. Мухину и приглашаем присылать свои заметки о проф. Карлове, которые будут опубликованы в ближайшем номере.

В настоящем номере журнала представлен объемный анализ работы Российского регистра беременности и эпилепсии за 7 лет, обзор ряда противосудорожных препаратов, а также публикуются тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпилепсия и пароксизмальные состояния как междисциплинарная проблема».

Заместитель главного редактора,
д. м. н., профессор кафедры неврологии
лечебного факультета научно-образовательного института
клинической медицины им. Н.А. Семашко
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России, Заслуженный врач РФ

Власов П.Н.

КАРЛОВ ВЛАДИМИР АЛЕКСЕЕВИЧ

05.01.1926–26.04.2025



26 апреля 2025 г. ушел из жизни патриот, выдающийся ученый, советский и российский невролог, эпилептолог, ветеран Великой Отечественной войны, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, почетный доктор Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, заместитель Председателя правления Российского общества неврологов, Президент Российской противоэпилептической лиги, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины Минздрава России Владимир Алексеевич Карлов.

Владимир Алексеевич родился 5 января 1926 года в городе Орле в семье врачей. В 1952 году с отличием окончил 1-й Московский медицинский институт (ныне Сеченовский Университет) и по распределению 5 лет работал в Малоархангельске Орловской области невропатологом. В последующем, практическая работа осуществлялась Владимиром Алексеевичем в качестве заведующего отделением неврологии Раменской ЦРБ Московской области, научным сотрудником Института скорой помощи имени Н.В. Склифосовского, профессором-консультантом в № 6 и 29 ГКБ Москвы и отделения неврологии НОИ им. Н.А. Семашко Российского университета медицины.

В 1961 году в институте Неврологии АМН СССР защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Клинический анализ эпилептической гемиплегии», а в 1969 году – докторскую: «Эпилептический статус (этиология, клиника, диагностика, лечение, вопросы патоморфологии и патогенеза)».

Вся жизнь Владимира Алексеевича связана с ММСИ им. Н.А. Семашко: в 1971 году он возглавил кафедру нервных болезней лечебного факультета ММСИ (ныне кафедра неврологии НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины Минздрава России), которой руководил до 1999 г., а с 1999 г. по настоящее время был профессором этой кафедры.

Владимир Алексеевич Карлов был новатором здравоохранения: благодаря его активности в 1981 впервые в СССР на базе обычной городской клинической больницы № 6 Москвы было открыто отделение нейро-реанимации.

300 мВ

O2 - A2

O1 - A1

P4 - A2

P3 - A1

C4 - A2

C3 - A1

F4 - A2

F3 - A1

Fp2 - A2

Fp1 - A1

F8 - A2

F7 - A1

T4 - A2

T3 - A1

T6 - A2

T5 - A1

В.А. Карлов был выдающимся российским ученым с мировым именем. Им были разработаны принципиально новые направления по целому ряду проблем неврологии, однако главным направлением его исследований была эпилепсия, которой он посвятил всю свою жизнь. Результаты исследований многократно докладывались на международных конгрессах и всегда получали высокую оценку мирового профессионального сообщества. В.А. Карлов был включен в число номинантов выдающихся ученых «Миллениум» с присуждением ему в 2010 году Золотой медали, а в 2011 году — Кембриджского сертификата Международного библиографического института.

Владимир Алексеевич — автор свыше 900 работ, включая 18 монографий, последнюю из которых «Неврология лица» (второе издание переработанное и дополненное) ему уже не удалось поддержать в руках, вдохнуть запах типографской краски. Наиболее фундаментальным федеральным руководством является «Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин» 2010 г. (718 стр.), второе издание 2019 г. (893 стр.).

Профессор Карлов был научным руководителем и наставником: под его руководством защищено 12 докторских и 37 кандидатских диссертаций.

Заслуги Владимира Алексеевича Карлова многократно были отмечены различными орденами и медалями СССР и Российской Федерации.

Вся жизнь Владимира Алексеевича — бесконечная преданность выбранному делу и служения людям. Он всегда обладал обостренным чувством справедливости и был надежным другом, отзывчивым, чутким и неравнодушным к чужим бедам, никогда не оставался в стороне и был готов в любое время суток прийти на



помощь. Владимир Алексеевич Карлов был профессионалом своего дела, излучавшим спокойствие и внутреннюю уверенность в своем профессионализме.

Карлов В.А. навсегда останется в памяти сотрудников, коллег и учеников как патриот своей родины, защищавший ее во время Великой Отечественной Войны и в последующим, отстаивая приоритеты Российской науки; клиницист с большой буквы, знавший тончайшие особенности неврологических заболеваний; в научном плане — выдающимся ученым энциклопедистом, так как не было практически ни одного направления в неврологии, в котором бы он не работал; великим тружеником, не упускавшим свободной минуты для работы в перерыве между заседаниями, в самолете, в поезде... мудрым, светлым и отзывчивым человеком и наставником, внесшим значительный вклад в отечественную и мировую науку. Звезда пятнадцатой величины «доктор Карлов» в созвездии Северная Корона будет оставаться путеводной для специалистов, знавших как лично профессора Карлова, так и заочно по его статьям/книгам...

Уход из жизни проф. Карлова — невосполнимая утрата для кафедры, Университета, российской и мировой эпилептологии, для всей российской медицины и для России!

Вечная память!

Сотрудники кафедры неврологии НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко, сотрудники РосУниМеда МЗ РФ, многочисленные ученики, члены РПЭЛ и редакционной коллегии журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова»

Мухин Константин Юрьевич (25.05.1961–13.01.2025)

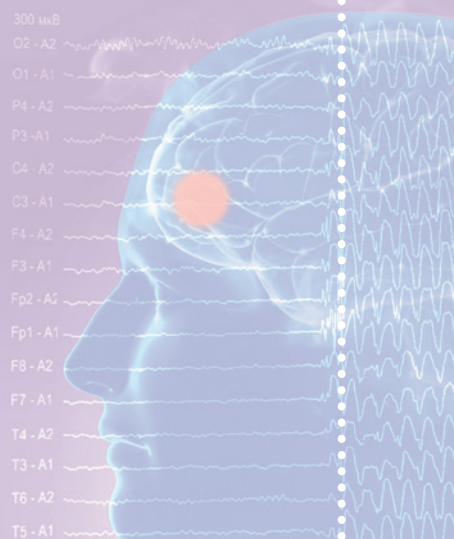


13 января 2025 года рано ушел из жизни выдающийся российский невролог, epileптолог, действительный член Всемирной ассоциации детских неврологов и эксперт Европейской академии эпилепсии, член Президиума Российской противоэпилептической лиги, научный руководитель института детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, профессор, доктор медицинских наук Константин Юрьевич Мухин.

Константин Юрьевич родился 25 мая 1961 г., окончил с отличием 2 МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова в 1984 г. проходил специализацию в клинической ординатуре на кафедре нервных болезней под руководством академика Л.О. Бадаляна. С 1986 по 1990 годы работал в практическом здравоохранении заведующим детским неврологическим отделением детской поликлиники IV Управления Минздрава СССР (ныне – Детский Медицинский центр Управления делами Президента РФ).

В 1990 году К.Ю. Мухин защитил кандидатскую диссертацию на тему «Изменение функционального состояния гипоталамо-тестикулярной системы при эпилепсии», а в 1996 году – докторскую диссертацию: «Идиопатические генерализованные формы эпилепсии: диагностика и терапия».

Работая на кафедре неврологии п/ф РГМУ (затем – РНИМУ им. Н.И. Пирогова), профессор К.Ю. Мухин курировал студенческий кружок при кафедре и заведовал курсом факультета усовершенствования врачей, а также курировал клинические базы кафедры: Российскую детскую клиническую больницу и Детскую психиатрическую больницу № 6.





С 1996 г. К.Ю. Мухин работал доцентом, а с 1999 г. – профессором кафедры нервных болезней педиатрического факультета с курсом детской неврологии факультета усовершенствования врачей (ФУВ). С февраля 1999 г. он становится руководителем вновь созданного курса ФУВ по детской неврологии при кафедре неврологии и нейрохирургии педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ, а в 2010–2011 гг. руководителем кафедры неврологии и epileptологии ФУВ РГМУ.

К.Ю. Мухин вел большую преподавательскую, научную и лечебную работу. Главным направлением научных исследований профессора Мухина К.Ю. была epileptология. Он автор более 400 публикаций в отечественных и зарубежных журналах, более 15 монографий, которые неоднократно переиздавались. Фундаментальным трудом являются последние монографии Константина Юрьевича Мухина: «Эpilepsия. Атлас электро-клинической диагностики и терапии. 1 том (2023 г.) и 2 том (2024 г.)», они всеобъемлющие и не имеют аналогов в мире. Раритетом также стало издание на английском языке «Epileptic encephalopathies and related syndromes in children (2014).

В своей работе К.Ю. Мухин применял передовые достижения отечественной и мировой epileptологии. Благодаря деятельности профессора К.Ю. Мухина и плеяды его учеников российская epileptология вышла на передовые позиции в мире, а по целому ряду направлений – даже начала опережать многие страны.

Константин Юрьевич был организатором, руководителем и ведущим специалистом Института детской неврологии и epilepsии (ИДНЭ) им. Святителя Луки (с 2010 г.), Института детской и взрослой неврологии и epilepsии (ИДВНЭ) им. Святителя Луки (с 2016 г.), а с 2017 г. – Образовательного центра медицинских учреждений (ОЦМУ) им. Святителя Луки и Центра здоровья и развития (ЦЗИР) им. Святителя Луки, ранее не имевших аналогов в России и на территории стран СНГ. Он

был научным вдохновителем пятидесяти четырех epileptологических конференций Объединения медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и epilepsии.

До конца своих дней Константин Юрьевич состоял в Диссертационном Совете РНИМУ им Н.И. Пирогова по специальности неврология, был членом редколлегии «Журнала неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова», соучредителем (совместно с профессором А.С. Петрухиным) и заместителем главного редактора «Русского журнала детской неврологии».

Профессор К.Ю. Мухин приезжал с лекциями и проводил консультации пациентов вместе со своими коллегами не только в городах России, но и в ближайшем зарубежье: в Азербайджане, Казахстане, Узбекистане, Белоруссии...

Константин Юрьевич был увлекающимся человеком: коллекционировал керамику, собирал виниловые пластинки, увлекался нумизматикой, собрал богатую библиотеку, фонотеку, фильмотеку, увлекался живописью, с особым пиететом относился к творчеству бакинских художников. Константин Юрьевич был искренне верующим православным человеком, и, несмотря на высокую нагрузку и сложный график, всегда старался соблюдать традиции Русской Православной Церкви.

Скорбим о невосполнимой утрате! Вечная память!

Сотрудники Института детской неврологии и epilepsии (ИДНЭ) им. Святителя Луки, Института детской и взрослой неврологии и epilepsии (ИДВНЭ) им. Святителя Луки, Образовательного центра медицинских учреждений (ОЦМУ) им. Святителя Луки и Центра здоровья и развития (ЦЗИР) им. Святителя Луки, многочисленные ученики, члены РПЭЛ и редакционной коллегии журнала «Эpilepsия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова»

Звезда по имени Мухин

В статье опубликованы воспоминания коллег, друзей, учеников профессора Константина Юрьевича Мухина. Название статьи и стихотворный эпиграф — проф. Морозовой Е.А.

*Нет острых чувств, а тяжесть плеч и рук,
Почувствовавших мир осиротелый.
Как надо жить, чтобы для всех вокруг
Цветной экран стал узко-черно-белый?
Эпитеты пусты, ищу ответ,
И фразы примитивные безлики,
А на Его учебник и портрет
Ложатся мягко солнечные блики...*

Его Звезда не погасла. И не погаснет. Он слишком многое для этого сделал. Совсем не для того, чтобы горела Его звезда. А потому, что Он был такой, каких нет – эксклюзивный. И она горит. И все-таки, в плену лоскутных воспоминаний одиноко и тоскливо. Хотя я точно знаю, как много сейчас таких, как я. И каждому одиноко. Никакого более точного чувства, чем сиротство, не нахожу. Пишу, и медленно течет слеза, разрешенная впервые со времени Его ухода. Потому, что жаль себя, жаль тех врачей и ординаторов, которые не услышат Его блестящих лекций. И пациентов тоже очень жаль потому, что лучшего диагноста среди исследователей эпилепсии в России нет.

О нем. Мягкая улыбка, обещающая, что все хорошо. Умный взгляд, прищур – не саркастичный, добрый. Движения небыстрые, плавные, медленно перебирает листы энцефалограммы, внимательно изучает. Думаю – знает о дефиците времени, мы же в цейтноте. Но он честен с пациентом и будет анализировать неторопливо, даже педантично. Слушаю заключение, обращенное к матери ребенка. Удивляюсь емкости фраз и невероятному терпению – мать повторяет вопросы, перебивает, уточняет названия препаратов и механизм их действия. Он не раздражается и начинает сначала, дружелюбно и спокойно. Я учусь. В свои не юные годы осознаю, что правильно именно так. И вот его нет, а я, когда устаю и раздражаюсь на приеме, не пытаюсь оправдаться выгоранием, а делаю, как Он – начинаю с улыбки сначала.

Он научил моего сына неврологии, настоящий Учитель и друг. Когда я слышу положительные отзывы коллег о докладе сына и слова о том, что – это генетика, не соглашаюсь и поправляю – это Костя. Как бы пафосно это ни звучало, я счастливо наблюдаю за тем, как Костя становится «духовным отцом» старшему сыну, направляя его не только в науку, но и в рекомендациях о том, что читать, какие фильмы смотреть. Всегда понимала, насколько это большое везение – встретить такого Ментора. Жалею, что младший не стал врачом, в семье Костиных приемных детей стала бы больше.

Он ни разу не пропустил нашу ежегодную конференцию «Ратнеровские Чтения» потому что понимал дружбу именно так. Он был во всем – по-настоящему. И это не просто ценно, это – бесценно. Тем тяжелее потеря. Яркие, блестящие доклады, великолепное ораторское искусство. Если аудитория переполнена – значит, в ней выступает Мухин. А стиль изложения в его книгах? Лаконичный и удивительно емкий.

Оказывается, я могла бы очень многое о нем рассказать. Вспоминаются истории, смешные и добрые. Но, наверное, нужно улечься чувствам.

Не хочу драматизма в финале. Главное – Его не достичь, с Ним не сравниться. И не забыть. Потому, что другой такой звезды нет.

Морозова Е.А.

Memoirs of Mukhin K.Yu.
"A star named Mukhin"

300 мВ

O2 - A2

O1 - A1

P4 - A2

P3 - A1

C4 - A2

C3 - A1

F4 - A2

F3 - A1

Fp2 - A2

Fp1 - A1

F8 - A2

F7 - A1

T4 - A2

T3 - A1

T6 - A2

T5 - A1

* * *

13 января 2025 г. ушел из жизни наш дорогой друг и коллега Константин Юрьевич Мухин. Ушел из жизни преждевременно, т.к. 63 года для врача и ученого это возраст накопленного опыта и реализации своих идей и открытий.

Я намеренно не буду обозначать все этапы его обучения и деятельности, с ними каждый может ознакомиться в интернете, напишу лишь о том, чего нет в листе по учету кадров и не отражается в автобиографии. Скажу, что К.Ю. Мухин – основатель современной эпилептологии в России как отдельной дисциплины. Как я писал три года назад в статье к его юбилею, он сделал этот раздел неврологии «модной темой» и тогда я сравнил его с героями чеховских рассказов. Я подумать не мог, что через три года его жизнь оборвется.

Свой талант ученого он проявил еще в студенческом кружке на кафедре детской неврологии, руководимой академиком Л.О. Бадаляном, а окончив ординатуру на этой кафедре, сразу же стал заведующим неврологическим отделением в детской поликлинике IV Главного управления Минздрава СССР (ныне Федеральный Детский Центр УД Президента Российской Федерации). Его и сейчас там помнят и чтут. Защитив кандидатскую диссертацию, посвященную гормональной регуляции при эпилепсии, вернулся на кафедру, на которой за 20 лет прошел путь от ассистента до профессора.

Константин Юрьевич был основательным человеком, много читал и изучал опыт коллег по профессии, в том числе и иностранных, т.к. хорошо знал английский язык. Он окончил школу с углубленным изучением английского языка с золотой медалью. Стажировался за границей, посещая эпилептологические центры в Страсбурге и в Германии – Betel и Schonklinik.

По своему характеру он был степенным, уравновешенным. Решения принимал, тщательно их предварительно обдумав, без спешки и суеты. Так было, когда я предложил ему быть руководителем студенческого научного кружка: ответ он дал не сразу, а когда взялся, то руководил им бесценно почти 20 лет. Кружок был самым многочисленным в университете и временами его состав доходил до 60 человек. Многих из кружковцев профессор Мухин далее привлек и к научной работе, и выпускники университета составили основу созданного им собственного коллектива, негосударственного научного института, единственного в стране Института детской неврологии и эпилепсии. Этот институт вызывал раздражение у некоторых бюрократов от науки. Помню, как-то пришел Константин Юрьевич, весь расстроенный; я спросил его: «В чем дело?» – а Костя ответил: «Ректор на Ученом совете сказал: «Что за институт, который располагается в деревянной избе!». Я ответил: «Костя, успокойся, когда П.Л. Капицу отстранили от руководства института, он провел в избушку на даче трехфазную линию электроснабжения и провел опыты с жидким гелием, а за открытие сверхтекучести гелия в 1979 году получил Нобелевскую премию. Просто ректор этого не знает». Дело не стенах, а в интеллектуальном потенциале как руководителя коллектива, так и в энтузиазме сотрудников. Сделано этим коллективом под

руководством Константина Юрьевича немало. В первую очередь необходимо сказать, что в этой «избе» была организована лаборатория нейрофизиологии и первая в стране система видео-ЭЭГ мониторинга. До этого периода, конечно же, были электроэнцефалографы в клиниках и даже созданы целые лаборатории в научно-исследовательских институтах, но существовал крен в изучении таких показателей энцефалограмм, как оценка спектральной мощности и когерентности, нередко звучала оценка т.н. «порога судорожной готовности», и в то же время не уделялось должного внимания морфологии эпилептиформных графоэлементов, и поэтому имело слабое отношение применительно к клинике эпилепсии. Вообще странно, что в стране, одной из лидеров нейрофизиологии, до сих пор нет такой специальности, как клиническая нейрофизиология. Именно Константин Юрьевич с его коллективом разработал и описал характеристику эпилептиформной активности при каждой форме эпилепсии (а этих форм в детском возрасте более 40) и разработал принципы и технологию выявления точной локализации очага инициации эпилептического приступа при фокальных эпилепсиях, что важно для определения тактики хирургического лечения фармакорезистентных форм эпилепсии. Это было отражено в первом атласе по эпилепсии, изданном в 2004 году и позднее, в фундаментальном труде – двухтомнике «Эпилепсия – атлас электроклинической диагностики и терапии» 2024 г. Среди его монографий необходимо указать и на уникальное издание: «Epileptic Encephalopathies and Related Syndromes in Children» изданную в крупнейшем издательстве медицинской литературы John Libbey в 2011 году. Помню, каким он счастливым был, когда звонил из Вашингтона и кричал: «На моих глазах купили три наших книги, а один американский профессор возмутился, заявив, что его книга стоит на 30 долларов дешевле книги русских авторов. А ведь согласился на публикацию этой книги за рубежом он не сразу, опасался, что не справится. Под именем его и сотрудников было опубликовано сотни журнальных статей с описанием уникальных эпилептических синдромов. Им же описаны особые формы эпилепсии, не проявляющиеся припадками, но с развитием интеллектуального дефицита. Для оперативного освещения новых научных данных был создан Русский журнал детской неврологии, на плечи Константина Юрьевича легла вся нагрузка редакционной работы и забот о бесперебойном выпуске журнала, т.к. на журнал не выделялось государственного финансирования.

Также не сразу согласился он организовать и возглавить курс при кафедре по усовершенствованию врачей по детской неврологии, но потом взялся за дело с таким энтузиазмом, что количество желающих получить знания по этой проблеме, стало превышать возможности коллектива преподавателей. На его курсе сотни врачей получили знания по современным вопросам эпилептологии. Десятки врачей защитили кандидатские и докторские диссертации под его руководством. Однако случилось то, что случилось: вышеупомянутый ректор, проводя т.н. «реформирование», избавился от неудобных ему людей и сократил ряд сотрудников университета, в том числе отстранил и нас от преподава-

тельской деятельности в Университете. Однако это не сломило профессора Мухина, он получил лицензию на образовательную деятельность и продолжил готовить специалистов и по детской неврологии, эпилептологии и электрофизиологии уже в своем институте. Он привлекал для обучения врачей самых крупных специалистов неврологов и не только российских ученых, но и коллег из-за рубежа. В числе иностранных специалистов были авторитетные ученые и врачи с мировыми именами: Шарлотта Драве, Ренцо Гуеррини, Ханс Хольтхаузен, Пьер Жентон, Оливье Дюлак, Питер Вольф. Сам Константин Юрьевич являлся действительным членом и экспертом Европейской академии эпилепсии (EUREPA) и Всемирной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE). На родине же премиями, почетными званиями и наградами отмечен не был.

А как можно было бы оценить итоги его деятельности? Скажу лишь о двух, как я считаю, красноречивых фактах: вы не увидите сейчас на улицах бьющихся в эпилептических приступах детей и не услышите в средствах массовой информации призывов собирать средства ребенку на лечение эпилепсии. А все потому, что в настоящее время намного увеличилась эффективность медикаментозного лечения этой тяжелой болезни, частота ремиссий по данным его института достигла 75%, и в этом заслуга профессора Мухина и его сотрудников.

Константину Юрьевичу не чужды были самые интересные развлечения, но он был умеренным во всем: никогда не курил, не употреблял крепких спиртных напитков. Как я уже говорил, много читал, интересовался музыкой. Любимыми его группами были The Doors и Led Zeppelin. Был очень заботливый семьянин, почитал родителей. Когда мы были вместе в поездках, как только приземлялся самолет, он сразу же звонил жене и родителям, регулярно выезжал на отдых вместе с семьей: с женой, дочерьми и внуками. Они были очень дружные, и даже животные ладили друг с другом: кошки спали вместе с собаками, кошки не трогали птиц.

Вот таким я помню Костю, и когда его не стало, осталась пустота в душе. Неправильно говорят, что незаменимых нет. Есть незаменимые, и Константина Юрьевича Мухина заменить нечем!

Петрухин А.С.

* * *

На небе есть Звезды, манящие нас своим блеском. Некоторые из них срываются и стремительно мчатся к Земле. Возможно, они становятся теми самыми людьми, которые призваны изменить наш мир к лучшему. Пожив среди нас, они также стремительно улетают в небо. Кто знает, возможно, среди множества Звезд, зажглась и Звезда Кости, нашего любимого коллеги, друга и наставника, Константина Юрьевича Мухина. Его уход стал настоящей трагедией. Сейчас «его так нет, что нет нигде». Трудно с этим смириться, трудно осознать масштаб потери для российской науки. Мы счастливы были соприкоснуться с таким добрым, талантливым, очень воспитанным Человеком, как счастливы, что смогли успеть выразить ему свое восхище-

ние и признательность на 60-летнем Юбилее. Свет и знания, оставленные нам Константином Юрьевичем, будут навсегда с нами.

А какие у нас были потрясающие праздники интеллекта с участием Константина Юрьевича на научно-практических конференциях в Ставрополе! Однажды, после многочасовой конференции, уже вечером после объявления об ее закрытии, коллеги в зале аплодировали и не спешили уходить. Так и сидели, обдумывая услышанное, переживая те потрясающие эмоции, которые были получены в результате общения, то было красноречивей всяких слов. За двадцать с лишним лет мы часто общались, встречаясь на конференциях, конгрессах, в том числе и в неформальной обстановке, и каждая встреча была особенной, запоминалась, заставляла думать и двигаться вперед.

Были у нас и конференции на Кавминводах. Последний раз, в 2023 году, мы рисовали горные пейзажи, шутили, смеялись, строили планы на будущее. Как горько, что этим планам уже не суждено осуществиться. В страшном сне не могли мы представить, что случится непоправимое.. Мы надеялись и верили в чудо.

Агранович О.В., Руденко С.Н.

* * *

Мое путешествие в Москву в 1992 году, диаметрально противоположное радищевскому по направленности и топографии дорог, закончилось знакомством с кафедрой нервных болезней педиатрического факультета РГМУ, среди большого количества сотрудников которой мое внимание сразу привлек молодой энергичный ассистент, к которому ординаторы и врачи неврологических отделений обращались «Константин Юрьевич». Видимо, нужно отдельно поблагодарить судьбу за то, что мое знакомство с неврологией как наукой состоялось в таком блестящем окружении, и среди имен специалистов, на которых мы, молодые ординаторы, смотрели, как на Богов, имя Константина Юрьевича Мухина особенно выделялось. По крайней мере, для меня. Не только знания, диагностическая проницательность и безусловный дар врача-педагога, но и общечеловеческие качества, порядочность и настоящее неподдельная интеллигентность привлекли мое внимание. Именно тогда, как мне кажется, зародились отношения, которые вскоре переросли из формата – наставник–ученик в настоящую мужскую дружбу.

Именно К.Ю. Мухин дал мне, пожалуй, определяющий совет в моей профессиональной карьере, когда поддержал меня в стремлении сменить неврологию на нейрорадиологию. Именно Константин Юрьевич впервые озвучил профессиональную формулу, которая сейчас уже давно укоренилась в сообществе нейрорадиологов – необходимо быть неврологом среди рентгенологов и рентгенологом среди неврологов. Этой профессиональной рецептуре я следовал всю жизнь и не собираюсь ей изменять.

Наши командировки в составе «тройки» с профессором А.С. Петрухиным по всей стране в начале двух-



тысячных оставили в моей памяти неизгладимый след. Череда городов и лиц, Север и Юг, Урал и Сибирь. Там я оценил выдающуюся работоспособность Константина Юрьевича, доступность и качество его лекций. Его врачебные приемы также многому меня научили – внимательность к деталям, скрупулезность и ключевая способность отсеивать главное от второстепенного.

Отдельных слов заслуживает научная продуктивность профессора Мухина. Это было и всегда остается для меня примером и недостижимой целью. Институт, организованный Константином Юрьевичем, явился не кодой, а увертюрой в его научно-просветительской карьере – и это редкое и удачное исключение из подобных случаев. Этот единственный в своем роде Институт детской неврологии демонстрирует все те качества, которыми обладал его основатель – постоянное развитие, высочайший профессиональный стандарт и расширение сфер деятельности.

Мне очень жаль, что все эти слова я говорю сейчас, после его смерти. Как это обычно бывает, в пене дней всегда не хватает для этого времени, и не всегда возникает для этого случай.

Но что бы ни было, Константин Юрьевич навсегда останется в моем сердце и памяти.

Алиханов А.А.

* * *

В память о К.Ю. Мухине

В профессиональной среде, особенно высоко конкурентной, очень трудно приобрести, а тем более удерживать всеобщую любовь и уважение. Это в полной мере удалось Константину Юрьевичу благодаря его уникальной человеческой индивидуальности. Я не была его близким другом и многих подробностей его жизни просто не знаю, поэтому могу высказать только свое общее впечатление о нем, сложившееся от множества встреч на протяжении около 30 лет. Несмотря на мягкость и добросердечность в общении с коллегами, Константин Юрьевич всегда был непреклонен в своих нравственных и политических убеждениях, был человеком целеустремленным и умеющим добиваться поставленной цели. Он обладал несравненной харизмой, которая безотказно действовала на аудиторию его слушателей (женская часть аудитории его просто обожала), коллег и всех домочадцев, которые его окружали. Мне представляется, что очень многие люди по-хорошему эмоционально «зависели» от него, от его доброты и помощи, а более молодые коллеги-мужчины воспринимали его как ролевою модель и часто в собственной жизни руководствовались его принципами и решениями. Он был очень преданным по отношению к своему учителю Андрею Сергеевичу Петрухину и к своим родителям. С любовью и уважением относился к своей замечательной жене-соратнице Людмиле Николаевне, с такой же любовью рассказывал о своих дочках, внуках, коллегах, доме. Чувствовалось, что ему доставляет удовольствие хорошо налаженный семейный быт, общение с родственниками, возможность путешествовать со своей большой семьей, оказывать помощь своим родителям.

Мы все переживали за него во время болезни, хотя и не все могли ему об этом сказать. Я понимаю, что у многих людей, его знавших, в душе образовалась некая «дыра» после его ухода, которую трудно чем-либо заполнить. Сочувствую всем близким Константина Юрьевича, желаю им достигнуть душевного равновесия, чтобы горе от утраты заменилось светлой печалью и вечной памятью о нем.

Белоусова Е.Д.

* * *

Есть люди, чей жизненный путь не заканчивается с их уходом. Они навсегда оставляют след в наших сердцах и в нашей памяти. Таких людей мы с теплотой, благодарностью и любовью вспоминаем долгие годы. Таким был Константин Юрьевич Мухин.

Трудно сказать, за что мы больше его любили и ценили – за прекрасные человеческие качества или за талант ученого – ведь в нем удивительным образом сочеталось и то и другое. Константин Юрьевич был настоящим другом и учителем от Бога – всегда открытый и доброжелательный, готовый помочь и разъяснить сложные вопросы.

О человеке судят по его делам – Константин Юрьевич стал тем, кому благодарны сотни человек – он помог многим пациентам, в том числе из нашего города, вырастил множество специалистов в неврологии. При его непосредственном участии был создан Волгоградский эпилептологический центр. Совместно с Людмилой Николаевной, Константин Юрьевич внес огромный вклад в создание лечебной базы в нашем регионе.

И, конечно, Константин Юрьевич был великолепным, талантливым лектором. Его лекции – это образец академичности. А доклады давали нам множество знаний и почву для новых открытий, вдохновение для еще более продуктивного труда во благо людей и науки. Каждый визит Константина Юрьевича в Волгоград был большим событием.

Без сомнения Константин Юрьевич – блистательный ученый, педагог, наставник, учитель, друг, его ранний уход из земной жизни стал для нас шоком, потрясением и огромной потерей.

Восполнить такую утрату невозможно, хоть и говорят, что незаменимых людей не бывает, но К.Ю. Мухин действительно был уникальным и никем не заменимым человеком, сочетавшим в себе все – гениальность великого ученого, величайшей доброты человеческую душу, мудрость Учителя, ум и обширную эрудированность.

Беляев О.В.

* * *

Моя первая встреча с Константином Юрьевичем Мухиным состоялась весной 1996 года. Тогда я сильно болела и была не уверена, что смогу в понедельник выйти на начало цикла по неврологии (это был 2-й се-

местр 4-го курса). Но подруга мне сказала: «Маша, ты что! У нас же МУХИН! Обязательно выходи». И в понедельник я была в 8.30 в угловой комнате на 2-ом этаже 6-го корпуса РДКБ. Состоялось мое знакомство с клинической неврологией. Мне было интересно и трудно. Но здесь я поняла, что неврология интегрирует все пройденные предметы, ведь, как известно, «все болезни от нервов».

Естественно, мы узнали, что Константин Юрьевич ведет студенческий кружок по неврологии, тут же в РДКБ, в аудитории на 2-ом этаже... В то время круг моей будущей деятельности был очерчен, но специальность не была выбрана окончательно. Я знала, что буду работать с детьми, с развитием, с мозгом и поведением. А на кружке мы изучали неврологию за пределами ее студенческого курса. И к 6-ому курсу меня окончательно пленили болезнь Галлервордена Шпатца, Вильсона–Коновалова, Кугельберга–Веландера, Унферрихт–Лундборга – редкие, временами загадочные и практически неизлечимые. Я поняла, что человек, знающий между ними разницу, должен не только иметь хорошую память, обладать эрудицией, но и уметь анализировать и прогнозировать... Также я познакомилась с комплексом QRS на ЭЭГ. И выбор профессии произошел.

Затем я отучилась в интернатуре у Галины Николаевны Дунаевской, поработала, защитилась под руководством Андрея Сергеевича Петрухина, еще поработала. И во время перестройки здравоохранения я осталась без работы. И тут состоялась моя третья встреча с профессором Мухиным. Михаил Борисович Миронов, зная о моем бедственном положении, предложил мне поговорить обо мне с Константином Юрьевичем. Я сомневалась в положительном исходе, потому что мой уровень развития как невролога на тот момент был совсем не выдающимся. Но непостижимым образом Константин Юрьевич принял меня в свою команду, и так я стала работать под его руководством. И многому научилась, но, к сожалению, не всему. Я надеюсь, что и дальше Константин Юрьевич будет помогать моему профессиональному росту, поскольку я буду продолжать соизмерять и мысленно советовать с ним.

Вот таким образом трижды Константин Юрьевич менял мою жизнь коренным образом. Как говорят, для тела – пусть земля будет пухом, для души – царствия небесного. Идеи – пусть продолжают в учениках.

Бобылева М.Ю.

* * *

До сих пор меня не оставляет чувство, что Константин Юрьевич жив, и это просто какая-то нелепая случайность или розыгрыш, а он консультирует пациентов, работает над новой книгой, готовит лекции, обсуждает со своими учениками результаты обследований... либо радуется с друзьями/коллегами, наслаждаясь новыми (классикой кинематографа) художественными фильмами, классической/современной музыкой, новинками фото и компьютерной техники, воспитывает домашних

животных..., а сам осознаю, что наши многочисленные надежды на выздоровление Кости не оправдались. Но он все равно остался с нами в своих коллегах, друзьях, семье, наследниках как биологических, так и научных...

Кем для меня был Константин Юрьевич? Прежде всего, ученым с мировым именем, Эпилептологом с БОЛЬШОЙ буквы, постигшим все тончайшие особенности заболевания, помог тысячам пациентов, многие из которых становились его друзьями и консультировались с ним по жизни, педагогом для огромного числа врачей всего постсоветского пространства. Как врача и исследователя его хорошо знали за границей и не только в Европе. Практически по всему миру расселились его бывшие пациенты, помогая которым он предоставлял им такую возможность. Хочется верить, что его институт детской неврологии и эпилепсии им. Св. Луки будет расширяться, так как он сформировал передовой, жизнеспособный коллектив, но в этом руководимом им коллективе проф. Мухин был незаменим своей индивидуальностью, глубиной знаниями, дипломатией... и это список можно продолжать до бесконечности, потому что он был уникален и энциклопедичен.

По роду своей деятельности приходилось иногда советоваться с ним по детским болезням. Помню такой случай: простой фебрильный приступ, однако мама ребенка невролог и провела ЭЭГ-исследование, где выявились эпилептиформные генерализованные пароксизмы пик-волн. Надо назначить терапию, лучше всего леветирацетам, однако ребенку всего 3 года. Позвонил Константину Юрьевичу и получил утвердительный ответ, а также уточненную дозировку. Через несколько лет мама ребенка через знакомых врачей передала, что все в порядке.

Мне очень повезло в жизни, что мы дружили с этим замечательным человеком!

Власов П.Н.

* * *

13 января 2025 года ушел от нас профессор Константин Юрьевич Мухин – выдающийся врач, крупнейший ученый, Учитель с большой буквы. Человек-глыба.

Константин Юрьевич всегда щедро делился своими знаниями. Его считают своим Учителем многие врачи. И я горжусь тем, что тоже ученица профессора К.Ю. Мухина. Мне посчастливилось начать учиться у Константина Юрьевича на четвертом курсе 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова. Всегда поражало, как он мог донести самый сложный материал в очень доступной форме. Стиль преподавания, лекции, глубокие знания Константина Юрьевича всегда вызвали искренний интерес и у студентов, и у опытных врачей. Неизгладимое впечатление осталось от консультаций профессора. Это всегда высокий профессионализм, любовь, забота, доброта к пациентам, их семьям, стремление помочь, подарить им надежду.

В 90-е годы XX века профессор К.Ю. Мухин стоял у истоков внедрения в клиническую практику видео-ЭЭГ мониторинга в России. В нашей совместной работе на



первой в России системе видео-ЭЭГ мониторинга, именно непосредственное участие К.Ю. Мухина, его глубокие знания ЭЭГ и семиологии приступов, уникальный опыт и умение объемно анализировать помогали правильно оценивать, интерпретировать результаты этого еще нового диагностического метода.

Дальнейшая работа под руководством Константина Юрьевича на курсе детской неврологии ФУВ РГМУ, на кафедре неврологии и эпилептологии ФУВ РГМУ, которой он заведовал, в созданном им Объединении медицинских учреждений имени Святителя Луки была очень насыщенной: клиническая, педагогическая, научная деятельность. В последние несколько лет проводилась огромная работа над фундаментальным двухтомным трудом – Атласом по Эпилепсии, 2-й том которого вышел осенью 2024 года. И, как всегда, мощный ум, колоссальная энергия, работоспособность, энтузиазм профессора К.Ю. Мухина заряжали и становились стимулом в работе.

Светлая память о Константине Юрьевиче Мухине навсегда останется в сердце.

Глухова Л.Ю.

* * *

Константин Юрьевич Мухин – ученый, организатор и выдающийся клиницист, по праву считается создателем отечественной школы детской эпилептологии, его многочисленные научные труды (монографии, учебные пособия, научные статьи), выступления на российских и международных научных конференциях всегда вызвали научный и клинический интерес и останутся актуальными на долгое время. По его инициативе и активном участии создан «Русский журнал детской неврологии», в котором публикуются результаты научных и клинических исследований.

В организованном Константином Юрьевичем Институте детской неврологии и эпилептологии им. Святителя Луки получают квалифицированную помощь дети со всех регионов России.

Я имела счастливую возможность общаться и сотрудничать с Константином Юрьевичем, обсуждать насущные проблемы детской неврологии. Он всегда тепло отзывался о своей семье и из отечественных и зарубежных командировок старался привезти сувениры и подарки.

Профессионализм, доброта и отзывчивость Константина Юрьевича всегда будут жить в нашей памяти.

Гузева В.И.

* * *

Константин Юрьевич Мухин – это человек-эпоха. Для многих, и прежде всего для меня, он – первооткрыватель и Учитель. Человек, который менял и формировал мировоззрение, был настоящим педагогом, и оставил после себя целое поколение российских эпилепто-

гов, обучившихся на его книгах и лекциях. Его научное наследие останется на многие десятилетия ведущим для молодых врачей. Человек, который учил и отдавал себя науке и своим пациентам. Для меня встреча с Константином Юрьевичем была одной из главных в моей жизни – я стала эпилептологом! Он всегда будет в моей памяти.

Ермоленко Н.А.

* * *

Свой первый курс по эпилептологии я прошла на кафедре нервных болезней педиатрического факультета с курсом ФУВ Российского государственного медицинского Университета, которой руководил профессор Петрухин Андрей Сергеевич, а Константин Юрьевич Мухин был профессором этой кафедры. Лекции проф. Мухина отличались новейшими данными, простотой и доступностью изложения, высоким профессионализмом и мастерством лектора. Он щедро делился своими знаниями с врачами, а мы старались впитывать каждое слово. Еще более ценными были клинические разборы маленьких пациентов, с которыми он всегда мог найти общий язык, бережно осмотреть ребенка, успокоить родителей, грамотно поставить диагноз и назначить лечение. Во всем прослеживался острый ум, высокий профессионализм, интеллигентность настоящего врача, педагога, ученого.

Позже мы неоднократно пересекались на съездах неврологов, общероссийских конференциях, международных и европейских конгрессах по эпилептологии. Он в совершенстве знал английский язык и легко общался с зарубежными коллегами, среди которых имел много друзей. В частности, профессор Ханс Хольтхаузен из Германии по приглашению Мухина К.Ю. регулярно приезжал в Россию, участвовал в конференциях, всегда останавливался у Константина Юрьевича дома. Они были хорошими друзьями.

Удивляла его целеустремленность, работоспособность, организованность, умение созидать и идти впереди всех. Все его идеи превращались в жизнь, причем казалось, что все легко и просто ему дается, на самом деле все достигалось колоссальным трудом. Обстоятельства сложились так, что он вынужден был уйти из РГМУ. Но сумел открыть сначала свою частную детскую клинику, а затем – первый в России негосударственный Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (ИДВНЭ), в котором стал бессменным научным руководителем. В институте работали его ученики, а также лучшие детские и взрослые неврологи Москвы. Причем в нем велась не только консультативно-диагностическая работа, но и образовательная деятельность, а также масштабная научная работа. Неврологи со всей России стремились попасть на циклы повышения квалификации, которые проводил Константин Юрьевич и его ученики; у многих он был научным руководителем. Одним из первых в Москве в структуре ИДВНЭ он открыл нейрофизиологические лаборатории, где проводился длительный видео-ЭЭГ мониторинг с целью диагностики

и дифференциальной диагностики эпилепсии, а также для прехирургического обследования детей и взрослых. Позже к ИДВНЭ был присоединен центр здоровья и развития детей, где работали лучшие психологи и педагоги. По его приглашению я тоже пришла в его институт консультировать взрослых пациентов. И мы стали добрыми друзьями с Константином Юрьевичем и его семьей.

Его яркая личность, незаурядность, талант прослеживались во всех его делах и притягивали к себе людей! Регулярно, 2 раза в год, он проводил увлекательнейшие неврологические конференции, на которые съезжались неврологи со всей России, чтобы получить бесценные знания, поддержку, обсудить с ним своих трудных пациентов, приобрести новую научную литературу, которую регулярно выпускал институт под его научным руководством.

Константин Юрьевич очень любил свою семью: был любящим сыном, мужем, отцом, дедушкой. Восхищало его отношение к родителям: оберегал и заботился о них. Очень нежно относился к своей жене Людмиле Николаевне, которая во всем его поддерживала: была главным врачом клиники, а дома создавала уют и комфорт. Из всех своих командировок Константин Юрьевич привозил каждому члену большой семьи сувениры и подарки. Его дом был наполнен любовью, добром, гостеприимством, фотографиями его предков, картинами и сувенирными тарелочками, которые он привозил из дальних путешествий. В этом доме было место для всех членов его дружной семьи, а также для животных, которых он обожал.

Его жизнь оборвалась внезапно, на пике профессиональной карьеры и творческой деятельности: в 2024 году вышел в свет последний фундаментальный труд К.Ю. Мухина с соавторами: «Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики и терапии» (2 тома), который он успел завершить – аналогов такого издания в мире нет! Он оставил после себя большое научное наследие и учеников, которые продолжают его дело.

Светлая память замечательному человеку, талантливому ученому, врачу, педагогу!

Жидкова И.А.

* * *

С глубокой грустью и теплотой вспоминаем нашего коллегу, человека, который был не просто врачом, а настоящим вдохновителем для всей нашей команды. Его уход оставил пустоту, которую сложно описать словами, но свет, который он приносил в нашу работу, останется с нами навсегда.

Он был не только блестящим специалистом в области эпилептологии, но и тем, кто всегда вел нас вперед. Его способность первым замечать новые тенденции в медицине, внедрять революционные методы и делиться своими знаниями делала его настоящим лидером. Но самое главное – он умел вдохновлять. Сколько раз его идеи и энтузиазм заставляли нас поверить в то, что

мы можем больше, что мы способны на прорывы. Он был тем, кто всегда поддерживал наши начинания, даже если они казались рискованными или неоднозначными. Он верил в нас, и эта вера давала нам силы двигаться вперед.

Он был не просто коллегой, а наставником и другом. Его тактичность, умение слушать и поддерживать делали его тем человеком, к которому можно было обратиться в любой ситуации. Он никогда не отмахивался, не говорил, что занят, – он всегда находил время, чтобы обсудить, подсказать, помочь. Его поддержка была не просто словами, а искренним участием, которое вдохновляло и давало уверенность.

Сейчас его нет с нами, но его наследие живет в каждом из нас. В тех, кого он вдохновил, в тех, кому он помог поверить в себя, в тех, кто продолжает его дело. Мы будем помнить его как человека, который не только лечил, но и учил нас быть лучше, смелее, добрее. Спасибо тебе за все, дорогой коллега. Ты навсегда останешься в наших сердцах и в нашей работе.

Зуев А.А.

* * *

К.Ю. Мухин в моей жизни

Смотрю на книгу, подаренную Константином Юрьевичем Мухиным с дарственной надписью, и память выхватывает из прошлого отдельные фрагменты наших с ним встреч.

Мы познакомились в зарубежной поездке 30 лет назад. С Костей можно было говорить на любую тему: наука, искусство, живопись, политика, книги, породы собак, но главными для него были семья и эпилептология. Он очень гордился профессиональными и личными достижениями своих дочерей. Меня всегда привлекали в Косте его мягкость, чувство юмора, склонность к иронии и самоиронии, политкорректность, терпимость к идеям, которые он не принимал, но при этом всегда находил доказательства для аргументации собственных взглядов на те или иные вещи.

Особое удовольствие доставляли научные доклады и лекции Кости, на которых он своим бархатным баритоном делился со слушателями своими профессиональными знаниями, разбавляя научный материал «оживляем», вступаю в прямой контакт с аудиторией, которая его обожала, поэтому презентации Константина Юрьевича всегда были яркими, увлекательными, живыми.

Однако я убежден, что врач – главная функция всей жизни К.Ю. Мухина, а все остальное (профессор, лектор, директор и пр.) – прилагательные. В своих клинических консультациях, на которых я присутствовал, Костя располагал к себе самых аутичных и мутичных пациентов, в том числе маленьких детей, подбирал к каждому больному свой индивидуальный ключ.

Таким К.Ю.Мухин останется в моих воспоминаниях. Светлая ему память.

Киссин М.Я.



* * *

Наше знакомство с Константином Юрьевичем состоялось в 2000 в г. Екатеринбурге. С тех пор эпилептология заняла большое место в нашей научной и практической деятельности. Были защищены в 2006 и 2017 гг. докторские диссертации, консультантом которых был Константин Юрьевич, был открыт кабинет для больных эпилепсией в психиатрической больнице и стала регулярно проходить ежегодная «Школа эпилепсии». К нам приезжало много эпилептологов-неврологов и эпилептологов-психиатров, Школы всегда были актуальны для южноуральских специалистов. Но традицией стал именно приезд Константин Юрьевича. Это всегда было современно, интересно, востребовано практическими врачами. На клинических разборах обсуждались трудные случаи. Профессиональное общение, безусловно, было интересно и важно для нас, но поражало в Константине Юрьевиче его огромное желание познать и увидеть что-то новое, необычное. Мы вместе побывали в уникальных местах нашего региона, любовались и удивлялись красоте и яркости озер, гор и местных достопримечательностей. Константин Юрьевич хотел все увидеть своими глазами. Мы побывали на Каслинском заводе, где производят знаменитое каслинское литье, в исправительной колонии этого города (ему и это было нужно!), на старейшей ГЭС в России, уникальном историко-промышленном объекте «Уральские Пороги» и этот список можно продолжать бесконечно. Он купался в 40-градусный мороз в красивейшем озере Южного Урала – Тургояке, ловил рыбу, плавал и катался на лодке! Много, очень много воспоминаний о себе оставил Константин Юрьевич, воспоминаний о незаурядном, любознательном и творческом Человеке!

Малинина Е.В., Долинина А.Ф.

* * *

Тяжелая болезнь забрала замечательного Человека, Врача и Ученого. Особенно несправедливыми кажутся трагедии с людьми, всю жизнь посвятившими спасению своих пациентов, а если это сотни и сотни детей – тем более.

Мне не довелось лично хорошо знать и тесно, как коллеги, работавшие рядом с профессором К.Ю. Мухиным, общаться с ним. Однако чтобы понимать всю безвременность и абсолютную невосполнимость утраты для эпилептологии России – это и не обязательно. Много раз была свидетелем блестящих научных докладов Константина Юрьевича, понимая, что слушаешь глубокого ученого и практика с огромным опытом, человека тонкого, ироничного и остроумного. Несколько раз просила профессора Мухина о консультации сложных пациентов, и никогда, несмотря на огромную загруженность, он не отказал ни пациентам, ни мне с ценными клиническими советами. Константин Юрьевич был ярким представителем блестящей медицинской интеллигенции, когда негромко, тепло, внимательно, высокопрофессионально и очень продуктивно человек

решает самые сложные проблемы, а ты в душе, понимая всю масштабность помощи, не чувствуешь себя его вечным должником.

Вместе со мною трагическую утрату переживают все неврологи Смоленщины и Брянщины, которые учились у профессора или прибегали к его неоценимой консультативной помощи.

Наши самые сердечные соболезнования близким, родным и сотрудникам Константина Юрьевича Мухина, Человека, Врача и Ученого.

Маслова Н.Н.

* * *

Ушел из жизни очень хороший человек. Высокообразованный и интеллигентный доктор, врач и ученый с международной репутацией, отзывчивый и чуткий товарищ, щедро делившийся своими опытом и знаниями с коллегами и учениками. Константин Юрьевич был признанным лидером отечественной эпилептологии и любимым наставником множества российских неврологов.

Будучи фактически вытесненным на рубеже веков из официальной университетской и академической среды, проф. Мухин самостоятельно создал и развил чрезвычайно востребованную структуру – Институт детской неврологии и эпилепсии, который быстро утвердился в качестве одного из ведущих учреждений в стране. Одновременно с этим при содействии Общероссийского благотворительного общества «Содружество» был основан специализированный журнал «Вестник эпилептологии», где Константин Юрьевич был бессменным редактором, и который сразу же стал популярен и широко востребован в среде отечественных неврологов и эпилептологов. Перу проф. Мухина принадлежит множество монографий по актуальным вопросам эпилептологии, изданных в стране и за рубежом; многие из них – настольные руководства как у маститых клиницистов, так и у начинающих осваивать эту область.

Константин Юрьевич был одним из первых эпилептологов в стране, обративших внимание на недостаточно развитую систему хирургической помощи пациентам с эпилепсией, организовал у себя в Институте лабораторию предхирургического обследования и сделал очень много для основания и развития программы хирургического лечения эпилепсии в Национальном Центре нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

Коллектив Института им. Святителя Луки осиротел, но я уверен, что не осиротеют их пациенты: Константин Юрьевич воспитал дружную и высококвалифицированную команду.

Меликян А.Г.

* * *

С Константином Юрьевичем Мухиным нас связывали долгие годы, даже десятилетия дружбы, взаимных симпатий и уважения. Мы познакомились на одной из конференций, где Константин Юрьевич представ-

лял доклад, который произвел на меня колоссальное впечатление высочайшим профессионализмом, увлеченностью автора, глубоким анализом и редкими в то время техническими возможностями обследования и презентации данных. В дальнейшем я всегда старался послушать его выступления, почитать статьи и его новые книги, которые он мне обычно дарил и теперь (впрочем, как и всегда ранее!) – для меня это предмет особой гордости: открывать эти книги с его дарственной надписью и вспоминать о нем, о радости профессионального и человеческого общения, которой он так щедро делился с сотнями и тысячами знавших его людей.

Меня всегда привлекала в нем необыкновенная в наше время интеллигентность, порядочность, мягкость – черты, которые, с другой стороны, удивительным образом сочетались с твердой позицией в решении принципиальных вопросов, например профессионального характера. Мне несколько раз удалось с большим интересом и удовольствием наблюдать, как он упорно, настойчиво, с «открытым забралом» отстаивал свою точку зрения, вступая в дискуссию с самыми уважаемыми и авторитетными коллегами. И делал это, опять же, очень интеллигентно, с большим уважением к оппоненту! Видимо, это генетически детерминировано: Константин Юрьевич рассказывал мне о своем дедушке, который тоже был врачом, профессором Военно-Медицинской Академии.

Еще одна удивительная черта его многогранной личности – незаурядные организационные способности, которые проявлялись еще в студенческие годы, как мне рассказывала его супруга Людмила Николаевна: от самого активного участия в студенческих научных мероприятиях – до организации студенческой кассы взаимопомощи. Талант организатора позволил Константину Юрьевичу создать одно из лучших медицинских учреждений, которые мне посчастливилось видеть, – Институт детской неврологии и эпилептологии им. Святого Луки. Я был там, восхищался и удивлялся. Все сделано так, как должно быть; как должно быть, чтобы помогать самым сложным, самым тяжелым пациентам.

Много раз мы были вместе на различных научных форумах как в нашей стране, так и за рубежом. Всегда удивлял широчайший круг интересов и энциклопедические знания Константина Юрьевича. Он был заядлым путешественником, пожалуй, это было одним из его главных увлечений.

Людей всегда объединяет радость и горе. Еще совсем недавно мы отмечали Юбилей Константина Юрьевича. На юбилейную конференцию приехали многочисленные коллеги и его ученики из самых разных уголков страны: от Москвы до самых до окраин. Это была наша общая Радость.

И теперь Горе, трагедия утраты, которую переживают все, кто знал и любил его... Он сделал очень много добрых дел, которые не забываются. Светлая память дорогому нам всем человеку – Константину Юрьевичу!

Михайлов В.А.

* * *

Я бесконечно благодарна судьбе, которая свела меня с Константином Юрьевичем, сделав его не только коллегой, но и другом на короткие 30 лет. Я познакомилась с ним на небольшой неврологической конференции в Подмоскowie в 1994 г. Когда речь зашла об эпилепсии разгорелась живая и довольно острая дискуссия, не оставившая равнодушным никого, в которой молодой, энергичный докладчик Мухин К.Ю. убедительно отстаивал свою точку зрения, что-то касающееся идиопатической генерализованной эпилепсии. Через 2 года после этого события он успешно защитил докторскую диссертацию, и вышла монография, посвященная этой проблеме. А для меня – тогда начинающего ассистента кафедры неврологии – началось погружение в мир новых знаний, впечатлений и как-то сама собой постепенно определилась дальнейшая судьба в профессии и науке. Уже в то время в среде старших коллег, ученых с широко известными именами, Константина Юрьевича считали «восходящей звездой» отечественной науки и относились к нему с уважением как к профессионалу своего дела. Всегда, и во время первых своих достижений, и в последующем, будучи уже широко известным не только в нашей стране специалистом и ученым в области детской эпилептологии, Константин Юрьевич обладал необычайной харизматичностью, эрудированностью и притягательностью, профессиональной и личной.

С ним можно было легко и непринужденно обсудить сложного пациента, проблемы, возникшие в научной работе, и это была лучшая школа профессионального мастерства. О его высочайшем профессионализме и в то же время неизменной доступности знали все, и везде, где он появлялся, его немедленно окружали ученики, коллеги из разных уголков страны в стремлении получить совет, решить сложные проблемы. Он был центром притяжения на профессиональных форумах любого уровня, неизменно собирал большие аудитории врачей, объединенных желанием услышать его яркие, богатые новым и практическим содержанием выступления. Когда стали появляться его фундаментальные научные труды, каждый из них становился бестселлером и настольной книгой для специалистов в области эпилептологии и тех, кто стремился ими стать.

Константин Юрьевич – автор единственной публикации отечественных эпилептологов, изданной на английском языке и получившей известность среди европейского научного сообщества. Я была свидетелем выступления профессора из Европы, который, отвечая на заданный Константином Юрьевичем вопрос, сослался на монографию проф. Мухина К.Ю., посвященную эпилептическим энцефалопатиям, и был приятно удивлен, что беседует с автором.

Меня всегда восхищала необычайная целеустремленность Константина Юрьевича, ясное видение перспектив и умение достигать казалось бы невозможного. Когда в конце 90-х он поделился своим желанием создать атлас электро-клинической диагностики эпилепсии,



лепсии, это воспринималось как что-то нереалистичное. Но в 2004 г. вышел первый в России атлас, который до сих пор оставался единственным подобным изданием в России. Его превзошел только вышедший в свет в конце 2024 года двухтомник по электро-клинической диагностике и терапии эпилепсии – грандиозный труд, равного которому нет в мире, написанный профессором Мухиным К.Ю. совместно с его коллегами и учениками. Такой же, казалось, недостижимой мечтой была идея создания клиники по диагностике и лечению эпилепсии у детей. Сегодня эта клиника существует, развернувшись до масштабов Объединения медицинских учреждений по диагностике и лечению эпилепсии у детей и взрослых, реабилитации детей и обучению врачей. Учреждение имеет негласный статус одного из лучших профессиональных центров в России. Пройти обучение или тем более стажировку в клинике профессора Мухина стало «знаком качества» в стране, до сих пор испытывающей острый голод в специалистах по ЭЭГ диагностике эпилепсии. Константин Юрьевич создал и взрастил вокруг себя коллектив профессионалов и единомышленников. Его всегда окружали хорошие, верные и преданные люди, а все плохое как-то само отпадало.

Для многих пациентов Константина Юрьевича, которых я знаю, встреча с ним была не просто удачей, а судьбоносным событием. Это особенно остро чувствуется сейчас, когда его не стало. Весь свой богатейший практический и академический опыт он отдавал им щедро, стараясь использовать все доступные, а иногда и недоступные возможности. Неоднократно я была свидетелем, как его, казалось бы безнадежным, пациентам была оказана консультативная помощь или проведено хирургическое лечение в лучших клиниках Европы при поддержке спонсоров, которых находил сам Константин Юрьевич. Он живо интересовался судьбой пациентов и никогда не оставался к ним равнодушен. Многие наши общие коллеги, так же, как и я, испытывают бесконечную благодарность и уважение к этому удивительно доброму и внимательному человеку за его искреннее участие, стремление оказать посильную помощь и способность сопереживать. Когда он был уже тяжело болен и ему с трудом давалось каждое слово, он интересовался здоровьем моего отца. И в этом он весь: прекрасно образованный, высоко эрудированный и яркий ученый, непревзойденный профессионал и при этом простой, деликатный и доступный человек, благодарный ученик своих учителей, нежный и заботливый сын, любящий муж, отец и дедушка. Его последний и самый грандиозный труд «Эпилепсия. Атлас электро-литической диагностики и терапии» начинается со слов «Посвящается нашим родителям». Его жизнь так несправедливо и рано оборвалась, оставив ощущение пустоты, которую невозможно заполнить и невозможной утраты, которую невозможно возместить. Многим из нас еще предстоит оценить и осознать масштабность его личности и того наследия, которое он нам оставил.

Рудакова И.Г.

* * *

Когда-то еще совсем молодым доктором, я впервые услышала лекции Константина Юрьевича, которыми он открыл мне особый мир эпилептологии. После одной из них, я подошла к нему и робко спросила, могу ли я у него учиться (в голове был туман от волнения при соприкосновении с чем-то великим и удивительным и от своей смелости, граничащей даже с безрассудством). Константин Юрьевич посмотрел на меня своими добрыми глазами, улыбнулся и согласился. С тех пор была аспирантура и защита диссертации под его руководством, лекции, курсы, книги... И всегда это был особый стиль преподавания, подачи материала. В отечественной детской эпилептологии он всегда был новатором, имел свое мнение и умел его обосновать. Константина Юрьевича важно было не только читать, но и слушать – его манера речи спокойная, четкая и размеренная делали любой сложный материал доступным для восприятия. Мне посчастливилось присутствовать на его консультациях и международных консилиумах со звездами мировой эпилептологии с Оливье Дюлаком, Хансом Хольхаузенном, Шарлоттой Драве, где он с гордостью меня представлял как свою ученицу. А еще каждый раз это был для меня пример не только великого врача, но и человека, прекрасного друга и семьянина. Он ненавязчиво прививал мне человеческие ценности, за что я искренне благодарна.

Константин Юрьевич любил приезжать в Екатеринбург, несмотря на его занятость, ежегодно в марте, он лично принимал участие в наших конференциях. Когда-то он сказал, что для него не существует понятие «доктор из провинции», и что «регионы – это большая сила». На обучение к Константину Юрьевичу приезжали доктора из разных уголков нашей страны, и многие были рады видеть его у себя в гостях.

Он был прекрасным человеком с теплой улыбкой, добрыми глазами и большим сердцем, открыт ко всем, несмотря на возраст и статус – именно поэтому его любили пациенты, студенты и коллеги. Нам, своим ученикам, Константин Юрьевич оставил великое наследие в виде своих трудов. Светлая память о нем навсегда сохранится в сердцах коллег, учеников и всех, кому посчастливилось с ним работать и просто быть рядом. Светлая память, мой дорогой учитель...

Томенко Т.Р.

* * *

Он с нами, чтобы исцелять

Когда я думаю о Константине Юрьевиче Мухине, то почему-то невольно вспоминаются шекспировские строчки: «Как далеко простираются лучи крохотной свечки! Так же светит и доброе дело в утомленном мире». Всей своей жизнью этот необыкновенный человек освещал путь и своим пациентам, и коллегам, и ученикам. Большой ученый, редкостного дарования врач – он все время был в научном и практическом поиске, с энтузиазмом брался за новые изыскания, трепетно от-

носился к своим маленьким подопечным и бескорыстно делился и опытом, и знаниями. И самое главное, что целеполаганием всей его жизни было искренне служение людям. Сейчас такое редко встретишь. Но Константин Юрьевич иначе не мог. Как потомственный медик он не просто глубоко понимал суть нашей профессии, для него это было высшее предназначение, миссия, которую он свято чтит и исполнял.

Честно говоря, обращаться к Константину Юрьевичу в прошедшем времени мне неловко. Он оставил такое богатейшее профессиональное наследие, стольким коллегам, и мне в том числе, дал неоценимый массив знаний, что еще многие и многие годы через своих учеников он будет помогать людям. Поэтому думать и вспоминать о нем хочется только в настоящем и будущем времени! Мне кажется, что, назвав свой Институт детской неврологии и эпилепсии именем Святителя Луки, Константин Юрьевич как бы предопределил свое место в дальнейшем стремлении его коллег-неврологов, эпилептологов: если не победить болезни, то хотя бы дать маленьким пациентам с такими сложными заболеваниями шансы максимальной адаптации в социуме, выстраивания алгоритмов полноценного развития и взросления.

В настоящее время эпилептология, как само себе разумеющееся, воспринимается как отдельное медицинское направление. А ведь то, что в нашей стране появились узкие специалисты — эпилептологи — заслуга именно Константина Юрьевича. В некотором смысле он оказался пророческим: с каждым годом заболевание диагностируется все чаще, и в красной зоне риска оказываются дети. По данным Всемирной организации здравоохранения только подтвержденный диагноз имеют 65 миллионов человек. И для всех них труды профессора Константина Юрьевича Мухина могут стать ключом к ремиссии и как следствие к долгой и счастливой жизни.

Святитель Лука говорил о том, что Господь направил своих учеников не только проповедовать, но и исцелять, что Господь считал лечение болезней таким же важным делом, как проповедь». Я уверена, что Константин Юрьевич был прислан на нашу землю свыше и именно для того, чтобы исцелять. И он оставил сотни учеников, которые не только с благодарностью думают и говорят о своем Учителе, и с большим почтением продолжают его дело.

Цоцонава Ж.М.

* * *

Константин Юрьевич Мухин напоминает мне ученого эпохи Возрождения: он был многогранным, всесторонним и глубоким исследователем. Он широко охватил изучение всех форм эпилепсии, сумел найти новые формы организации помощи больным с этим заболеванием. Кроме того, он успевал глубоко интересоваться современной литературой, кино, путешествиями, внедрял в свою работу новейшие достижения электроники и компьютерных наук и при этом вел приемы пациентов по 12 часов непрерывно. Он не щадил себя.

Удивительная черта ученого — лидера страны в своей области — большое внимание и добросердечность в отношениях с людьми, особенно по отношению к своим учителям, коллегам и пациентам. Это было искреннее доброе заинтересованное отношение к людям. Могу сказать, что мы много лет работали вместе. Он очень помогал мне в моей работе. Когда я в 60 лет закончил свою работу, для меня было неожиданным продолжение дружеского отношения со стороны Константина Юрьевича ко мне. Это внимание со стороны великого и очень занятого человека грело меня все эти годы. Я знаю, что и к своим учителям, даже ушедшим на покой, Константин Юрьевич относился с уважением и даже с заботой. Раньше часто использовали такую высокую оценку — «очень порядочный человек».

Отношение к коллегам проявлялось и в том, как он читал лекции. Он читал лучшие лекции по эпилептологии. Так называемые мэтры эпилептологии часто читали лекции как бы свысока, демонстрируя дистанцию, которая отделяет их от «простых» врачей. Константин Юрьевич читал открыто, доброжелательно и щедро делился своими знаниями и методами лечения. Он хотел, чтобы все врачи заинтересовались новыми методами, чтобы им было интересно, чтобы они усвоили все тонкости лечения.

Он был смелым и энергичным человеком. Он решил организовать помощь больным эпилепсией на современном мировом уровне. Благодаря ему распространилась и стала привычной в стране помощь больным через сеть эпилептологических центров.

Шатенштейн А.А.



Clinical guidelines
«Epilepsy and status
epilepticus in adults
and children», Ministry
of Health of the Russian
Federation: Treatment,
including drug and
non-drug therapy, diet
therapy, pain relief,
medical indications
and contraindications
to the use of treatment
methods

Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей», МЗ РФ: Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Показания и противопоказания к различным методам лечения – см. соответствующие разделы. Медикаментозное лечение противоэпилептическими препаратами (ПЭП) является основным методом терапии эпилепсии. В большинстве случаев лечение должно начинаться сразу после установления диагноза «Эпилепсия» за исключением некоторых возрастзависимых синдромов детского возраста с редкими приступами. Цель лечения – достижение стойкой ремиссии заболевания без каких-либо значимых побочных эффектов (нервно-психических, соматических и др.); обеспечение профессиональной и социальной адаптации пациентов; сохранение оптимального качества жизни. В настоящее время в России зарегистрировано 23 ПЭП с разными механизмами действия, имеющие различный профиль эффективности и безопасности/переносимости.

Основные принципы терапии эпилепсии (выбор ПЭП в зависимости от типа приступов и формы эпилепсии/эпилептического синдрома, стартовая монотерапия, альтернативная монотерапия, рациональная политерапия, принципы комбинирования ПЭП и др.) являются общими для детей и взрослых, поэтому в основном рассматриваются в разделе «Медикаментозная терапия эпилепсии у взрослых». В разделе «Медикаментозная терапия эпилепсии у детей» рассматриваются возрастные аспекты противоэпилептической терапии и лечение специфических детских эпилептических синдромов.

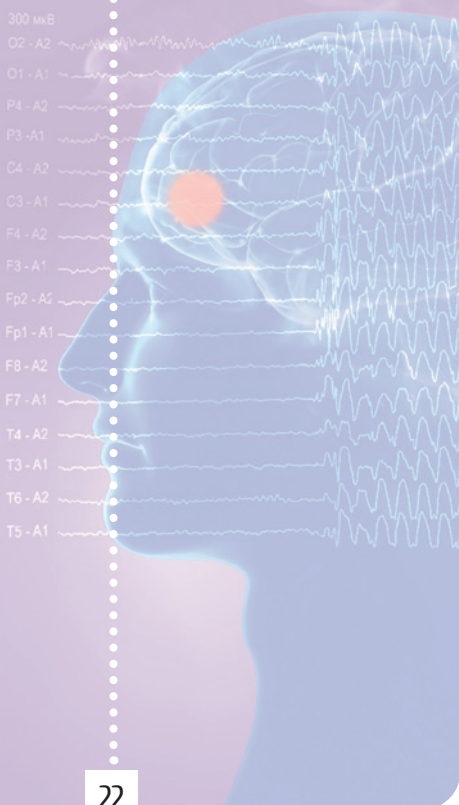
Введение

При назначении ПЭП необходим персонализированный подход с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. Выбор ПЭП зависит от формы эпилепсии/эпилептического синдрома, типа приступов, стадии и течения заболевания, пола, возраста, коморбидных состояний и других факторов.

Для правильного выбора ПЭП каждый врач в первую очередь должен установить является ли эпилепсия фокальной (с фокальными приступами с/без нарушения сознания, билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом), генерализованной (с генерализованными приступами) или неуточненной (с недифференцированными приступами).

Лечение впервые диагностированной эпилепсии

Примерно 60–70% пациентов с эпилепсией достигают стойкой ремиссии или существенного урежения приступов на фоне лечения ПЭП. Большинство из них достигают ремиссии на монотерапии. Лечение начинают с начальной (стартовой) дозы наиболее подходящего ПЭП для данного пациента (персонализированный подход). Дозу постепенно увеличивают (титруют) до прекра-



щения приступов или появления побочных эффектов. Каждый препарат имеет свою схему титрации.

Лечение впервые диагностированной фокальной эпилепсии (с фокальными приступами с/без нарушения сознания, билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом)

В России при фокальных формах эпилепсии в режиме монотерапии разрешены к применению: бензобарбитал, вальпроевая кислота, габапентин, зонисамид, карбамазепин, клоназепам, лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, примидон, топирамат, фенитоин, фенобарбитал, эсикарбазепин (перечень ПЭП здесь и далее указаны в алфавитном порядке).

Рекомендуется начинать лечение взрослым пациентам с фокальной формой эпилепсии (фокальными эпилептическими приступами с/без нарушения сознания, билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом) с вальпроевой кислоты, габапентина, зонисаида, карбамазепина, лакосаида, ламотриджина, леветирацетама, окскарбазепина, примидона, топирамата, фенитоина, фенобарбитала, эсикарбазепина в виде монотерапии с целью прекращения приступов.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Для примидона: Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Необходимо отметить, что клиническая эффективность различных ПЭП у больных с фокальными формами эпилепсии при адекватных дозировках приблизительно одинакова и составляет 50–60%. В более ранних исследованиях при оценке эффективности базовых ПЭП было показано, что удержание на терапии у пациентов с фокальными приступами было значительно выше при назначении карбамазепина и фенитоина в сравнении с фенобарбиталом и примидоном. При фокальных приступах с эволюцией в билатеральные тонико-клонические приступы удержание пациентов на терапии было значительно выше при лечении карбамазепином, фенитоином и фенобарбиталом в сравнении с примидоном. Более ранняя отмена примидона и фенитоина была связана с побочными эффектами. Таким образом, при фокальных приступах фенитоин, примидон признаются также эффективными, но не являются препаратами первого выбора вследствие побочных эффектов. Клиническая эффективность бензобарбитала в рандомизированных клинических исследованиях не изучалась.

Карбамазепин долгое время считался основным ПЭП для лечения пациентов с фокальными приступами; «золотым стандартом», с которым в рандомизированных клинических исследованиях сравнивали эффективность других ПЭП. Систематический обзор с сетевым метаанализом 275 показал, что длительность удержания на терапии (отражающая эффективность и переносимость) у пациентов с фокальными типами приступов, получающих ламотриджин и леветирацетам, значительно выше в сравнении с карбамазепином. В порядке убывания по сравнению с карбамазепином по параметру удержания ПЭП распределились следующим образом: вальпроевая

кислота, зонисамид, окскарбазепин, фенитоин, топирамат, габапентин, фенобарбитал. Указанные ПЭП эффективны в лечении фокальных форм эпилепсии в режиме монотерапии.

Авторы другого метаанализа рекомендуют начинать лечение с леветирацетама, зонисаида, лакосаида, эсикарбазепина в виде монотерапии при установлении диагноза фокальной формы эпилепсии (фокальных эпилептических приступах) у взрослых. Не было никаких статистически значимых различий в прекращении приступов через 6 и 12 месяцев при приеме указанных ПЭП. Все указанные ПЭП оказались эффективными и представляют собой подходящую альтернативу карбамазепину.

Системный метаанализ, включающий 65 РКИ, в который вошел анализ использования леветирацетама, ламотриджина, окскарбазепина, топирамата, вальпроевой кислоты установил, что данные ПЭП являются эффективными для начальной монотерапии у взрослых. ПЭП не демонстрировали никаких признаков превосходства или неполноценности по сравнению с карбамазепином, который считается стандартным лечением фокальной эпилепсии.

Показано, что лакосамид сравним по клинической эффективности с карбамазепином у больных с впервые диагностированной эпилепсией.

Согласно результатам систематического обзора, нет однозначных доказательств, на основании которых возможен выбор между карбамазепином и вальпроевой кислотой. В работе взяты такие критерии, как «время до отмены ПЭП» (удержание на терапии), «ремиссия на протяжении 12 месяцев», «время до первого приступа». По результатам исследования подтверждается рекомендация использования карбамазепина в качестве ПЭП первого выбора у пациентов с фокальной эпилепсией.

При сравнительном анализе карбамазепина и топирамата были получены данные, что карбамазепин с меньшей вероятностью будет отменен и что 12-месячная ремиссия будет достигнута раньше, чем при применении топирамата.

Систематический обзор 13 РКИ, сравнивающих карбамазепин и ламотриджин, показал, что оба ПЭП в качестве монотерапии являются эффективными в лечении фокальных форм эпилепсии. Время прекращения приема («удержания») раньше наступала при монотерапии карбамазепином. Наиболее распространенная причина прекращения приема – побочные эффекты: в 51% у карбамазепина от общего числа случаев отмены против 36% у ламотриджина. Второй причиной отмены препарата был рецидив приступов на фоне лечения: 8% пациентов, принимающих карбамазепин и 15% ламотриджин. Полученные результаты также свидетельствуют о том, что рецидив приступов после начала лечения ламотриджином может произойти раньше, чем при лечении карбамазепином, а ремиссия приступов в течение 6 месяцев может произойти раньше на карбамазепин, чем на ламотриджин.

В проспективном двойном-слепом рандомизированном исследовании был показан эквивалентный эффект леветирацетама и карбамазепина для достижения ремиссии приступов при впервые диагностированной фокальной эпилепсии.



Один из выводов научной группы исследования «КОМЕТ» гласит, что терапия леветирацетамом не превосходит лечение карбамазепином и ламотриджином в стандартных дозах у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией.

В проведенном исследовании стандартных и новых ПЭП (Standart And New Antiepileptic Drugs, SANAD) с участием пациентов с фокальной эпилепсией ($n = 1721$) сравнивалась эффективность карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина, топирамата (проспективное, в параллельных группах, открытое, рандомизированное исследование в условиях реальной клинической практики в течение 12 месяцев, с точки зрения времени до констатации отсутствия эффекта терапии). Ламотриджин по клинической эффективности значительно превосходил карбамазепин и окскарбазепин, которые в свою очередь значительно превосходили габапентин и топирамат. Эти различия в эффективности сохранялись в течение 6 лет. С точки зрения переносимости ламотриджин и габапентин значительно превосходили окскарбазепин, который значительно превосходил карбамазепин и топирамат.

Интересным является научный подход оценки эффективности ПЭП при различных типах приступов. В 2013 г. экспертная группа МПЭЛ выпустила обзор эффективности начальной монотерапии у пациентов с недавно диагностированными или нелеченными различными эпилептическими приступами и двумя эпилептическими синдромами. Результаты были основаны на 64 РКИ и 11 метаанализах, завершенных за последние 72 года. Авторы пришли к следующим выводам по уровням доказательности для взрослой когорты пациентов: взрослые с фокальными приступами – эффективность установлена: карбамазепин, леветирацетам, фенитоин, зонисамид; вероятно эффективен: вальпроевая кислота; возможно эффективен: габапентин, ламотриджин, окскарбазепин, фенобарбитал, топирамат; потенциально эффективен: клоназепам, примидон; пожилые люди с фокальными приступами – эффективность установлена: габапентин, ламотриджин; вероятно эффективен: нет ПЭП; возможно эффективен: карбамазепин; потенциально эффективен: топирамат, вальпроевая кислота.

Авторы системного обзора, оценивавших эффективность клоназепама, пришли к выводу об отсутствии доказательств для рекомендации данного ПЭП взрослым пациентам с фокальными формами эпилепсии в виде монотерапии.

Рекомендуется начинать лечение у пожилых пациентов (старше 65 лет) с фокальной формой эпилепсии (фокальными эпилептическими приступами с/без нарушения сознания, с билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом) с леветирацетамом, ламотриджином в виде монотерапии с целью прекращения приступов.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Показана лучшая переносимость (меньшая частота побочных эффектов) у леветирацетама, ламотриджина, габапентина в сравнении с карбамазепином пожилых пациентов. Пожилым пациентам с учетом снижения функции почек, накоплением коморбид-

ных заболеваний, сопутствующей терапии рекомендуется начинать терапию с более низких доз ПЭП, выбирать более низкий темп титрации. Необходимо также учитывать возможное фармакокинетическое взаимодействие ПЭП с другими препаратами, получаемыми пациентом.

Ламотриджин и леветирацетам являются более предпочтительными по сравнению с карбамазепином у пожилых пациентов с фокальными формами эпилепсии по причине их лучшей переносимости и небольшой вероятности фармакокинетического взаимодействия с другими препаратами.

Рекомендуется начинать лечение у пожилых пациентов (старше 60 лет) с фокальной формой эпилепсии (фокальными эпилептическими приступами с/без нарушения сознания, с билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом) с габапентином в виде монотерапии с целью прекращения приступов.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Габапентин по эффективности сравним с карбамазепином и лучше переносится у пациентов старше 60 лет с впервые диагностированной фокальной эпилепсией. Применение габапентина приводит к урежению частоты приступов у пациентов старше 60 лет.

Выбрав препарат, врач должен назначить индивидуальную эффективную дозу. Доза ПЭП постепенно повышается (согласно схеме титрации) до достижения ремиссии приступов или появления побочных эффектов. Предпочтительны ретардные формы ПЭП, которые можно принимать 1–2 раза в сутки, что повышает compliance пациента к лечению. Как правило, это ПЭП нового и новейшего поколения.

Только после достижения максимально переносимой дозы и отсутствия у пациента ремиссии приступов можно говорить о неэффективности ПЭП и планировать замену на ПЭП следующей очереди выбора в виде вторичной монотерапии либо перейти к рациональной политерапии. Знание механизмов действия ПЭП приобретает наибольшее значение при выборе препаратов для комбинированной терапии. В настоящее время у экспертов нет однозначного ответа на вопрос «комбинировать или заменять» после первой неудачной монотерапии. В целом принято считать, что замена ПЭП более целесообразна при плохой переносимости и малой эффективности первого препарата, в то время как рациональная политерапия возможна в случае хорошей переносимости первого ПЭП, но недостаточной его эффективности.

Лечение впервые диагностированной генерализованной эпилепсии (генерализованных приступов)

В России при генерализованной эпилепсии в режиме монотерапии разрешены к применению: бензобарбитал, вальпроевая кислота, карбамазепин, клоназепам, ламотриджин, окскарбазепин, примидон, топирамат, фенитоин, фенобарбитал.

Наиболее часто генерализованные формы эпилепсии дебютируют в детском и подростковом возрасте.

«Тезисы-рекомендации» по лечению данных форм будут представлены в соответствующем разделе.

Рекомендуется начинать лечение у взрослых пациентов с генерализованными формами эпилепсии (с генерализованными тонико-клоническими приступами) с вальпроевой кислоты, карбамазепина, ламотриджина, окскарбазепина, топирамата, фенитоина, фенобарбитала в виде монотерапии с целью прекращения приступов.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Длительное время препаратом выбора при генерализованных формах эпилепсии (генерализованных приступах) считались препараты вальпроевой кислоты. Высококачественные данные обзора рандомизированных контролируемых исследований монотерапии у взрослых с генерализованным началом тонико-клонических приступов (с другими генерализованными типами приступов или без них) подтверждают использование вальпроевой кислоты в качестве первой линии лечения, но при этом демонстрируют, что ламотриджин и левитирацетам (согласно инструкции являются средством дополнительной терапии при генерализованных приступах) могут быть подходящей альтернативой вальпроевой кислоте. Это особенно важно для женщин с детородным потенциалом, для которых вальпроевая кислота не является препаратом выбора из-за ее высокой тератогенности.

Ламотриджин имеет сравнимую клиническую эффективность с карбамазепином в отношении первично-генерализованных тонико-клонических приступов.

В РКИ вальпроевая кислота лучше переносилась, чем топирамат, и была более эффективной, чем ламотриджин. Авторами сделан вывод, что вальпроевая кислота должна оставаться препаратом первого выбора для многих пациентов (прежде всего лиц мужского пола) с генерализованными эпилепсиями. Однако из-за потенциальных побочных эффектов вальпроевой кислоты ее использование следует ограничить у девочек и женщин репродуктивного возраста, за исключением тех случаев, когда другие методы не эффективны или противопоказаны.

В системном обзоре, исследующим эффективность монотерапии топираматом у пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией, не было существенных различий в эффективности между топираматом и вальпроевой кислотой у пациентов, ответивших на лечение снижением количества миоклонических или первично-генерализованных тонико-клонических приступов на 50% и более. Мнение о том, что вальпроевая кислота превосходит карбамазепин при генерализованных тонико-клонических приступах в структуре генерализованной эпилепсии, не подтверждается этими данными.

Согласно системному обзору МПЭЛ (64 РКИ и 11 мета-анализов), имеется следующая доказательная эффективность начальной монотерапии у пациентов с генерализованными приступами: у взрослых с генерализованным началом тонико-клонических приступов – доказанная эффективность: нет ПЭП; вероятная эффективность: нет ПЭП; возможная эффективность: карбамазепин, ламотриджин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, топирамат, вальпроевая кислота; потенциальная эффективность: габапентин, левитирацетам; для па-

циентов с юношеской миоклонической эпилепсией: доказанная эффективность – нет ПЭП, вероятная эффективность – нет ПЭП, возможная эффективность – нет ПЭП, потенциальная эффективность – топирамат, вальпроевая кислота. В этом же обзоре указано, что согласно нерандомизированным клиническим исследованиям – карбамазепин, габапентин, окскарбазепин, фенитоин могут агgravировать абсансные и миоклонические приступы, а в некоторых случаях и генерализованные тонико-клонические приступы. Имеются данные о том, что ламотриджин может агgravировать миоклонические приступы при ЮМЭ.

Клинических исследований, оценивающих эффективность/переносимость клоназепама, при генерализованных эпилепсиях у взрослых пациентов в виде монотерапии нет.

Лечение фармакорезистентной эпилепсии

Введение. Фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ) – форма заболевания, при которой приступы продолжают, несмотря на адекватную противоэпилептическую терапию двумя ПЭП в виде монотерапии или в комбинации. Доля больных с ФРЭ варьирует от 20 до 30%. Перед коррекцией лечения необходимо убедиться в отсутствии псевдорезистентности, которая чаще всего связана с неправильным диагнозом, неправильно выбранным ПЭП или его дозой, плохой комплаентностью пациента к лечению.

Только при недостаточной эффективности правильно подобранной монотерапии возможна политерапия. Как правило, политерапия целесообразна после не менее чем двух последовательных попыток применения препаратов в режиме монотерапии. В соответствии с общепринятым мнением, при проведении политерапии следует комбинировать ПЭП с различными механизмами действия, чтобы повысить эффективность и избежать увеличения риска возникновения нежелательных явлений. В связи с большим выбором ПЭП при переходе на политерапию необходимо учитывать фармакокинетические и фармакодинамические особенности назначаемых ПЭП, т.е. речь идет о рациональной политерапии.

Рекомендуется направлять взрослых пациентов с установленной фармакорезистентностью (ФР) в эпилептологический центр или в специализированный нейрохирургический центр для консультации врача-нейрохирурга с целью решения вопроса о возможности нейрохирургического лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Рекомендуется назначение клобазама в качестве дополнительной терапии взрослым пациентам с эпилептическими приступами любого типа при фармакорезистентной эпилепсии с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: клобазам зарегистрирован в РФ в 2020 г. Является препаратом третьей очереди выбора в лечении эпилепсии (преимущественно фармакорезистентной).



Лучше переносятся, чем клоназепам (меньше седативный эффект), к нему реже, чем к клоназепаму, развивается привыкание с истощением эффекта. Отмена препарата, также как клоназепама, должна быть медленной, чтобы избежать синдрома отмены.

Рекомендуется введение защечного раствора мидазолама в дозе 10 мг взрослым пациентам при возникновении кризисной ситуации с развитием судорог продолжительностью более 5 минут с целью их купирования и профилактики эпилептического статуса.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Рекомендуется введение ректального раствора диазепама в дозе 10 мг взрослым пациентам при возникновении кризисной ситуации с развитием судорог продолжительностью более 5 минут с целью их купирования и профилактики эпилептического статуса.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: ректальный раствор диазепама и защечный раствор мидазолама включены ВОЗ в типовой список основных лекарственных средств на 2021 г., рекомендованный всем странам иметь как минимальный в наборе жизненно важных лекарств у детей и взрослых (WHO Model List of Essential Medicines – 22nd List 2021). Очень часто данные лекарственные препараты назначаются пациентам с эпилепсией, которые признаны нуждающимися в паллиативной медицинской помощи. Дети, получающие паллиативную медицинскую помощь, которым назначены диазепам ректальный и мидазолам защечный, должны иметь возможность продолжить подобранную терапию и после достижения возраста 18 лет, т.е. должна соблюдаться преемственность между детской и взрослой эпилептологической службой.

Лечение фармакорезистентной фокальной эпилепсии (с фокальными приступами с/без нарушения сознания, билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом)

Рекомендуется назначать в качестве дополнительного средства у взрослых пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией (фокальными эпилептическими приступами с/ без нарушения сознания, с билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом): бриварацетам, вальпроевую кислоту, габапентин, зонисамид, лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, перампанел, прегабалин, топирамат, с целью прекращения приступов.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Эсликарбазепин.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: По результатам большого системного обзора с мета-анализом для выявления и сравнения профиля эффективности/переносимости 11 ПЭП показано, что все препараты были эффективнее, чем плацебо, в качестве дополнительного ПЭП к базовой терапии с редукцией приступов более 50%. Метаанализ показал,

что леветирацетам, вальпроевая кислота, габапентин имеет лучшее сочетание по краткосрочной эффективности и переносимости. Окскарбазепин хотя и был столь же эффективен, переносился хуже, чем эти три ПЭП. Остальные ПЭП – топирамат, зонисамид, прегабалин, ламотриджин, лакосамид демонстрировали меньшую кратковременную эффективность и переносимость.

Карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал многие десятилетия использовались в качестве основных ПЭП у больных с фокальной эпилепсией в виде монотерапии. Несмотря на то что отсутствуют рандомизированные клинические исследования, отражающие их эффективность в качестве дополнительной терапии при фокальных фармакорезистентных эпилепсиях, по мнению авторов, их назначение является обоснованным.

Рандомизированных клинических исследований, отражающих клиническую эффективность и переносимость клоназепама в качестве дополнительного ПЭП у взрослых пациентов с фокальными формами эпилепсии, нет.

Применение трех и более ПЭП может быть осуществлено лишь в единичных случаях при резистентных формах эпилепсии и должно быть строго аргументировано.

Лечение фармакорезистентной генерализованной эпилепсии (генерализованных приступов)

Рекомендуется назначать в качестве дополнительного средства у взрослых пациентов с фармакорезистентной генерализованной эпилепсией вальпроевую кислоту, ламотриджин, леветирацетам, перампанел, топирамат с целью прекращения приступов.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: При фармакорезистентности у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией возникают определенные проблемы с выбором ПЭП. Существует мало ПЭП, лицензированных для лечения данных форм. Вальпроевая кислота, показавшая высокую эффективность при всех генерализованных приступах, остается препаратом первой очереди выбора для лиц мужского пола.

В основе тезиса-рекомендации лежит первый системный обзор и мета-анализ РКИ, в которых сравнивались ПЭП с плацебо и друг с другом при фармакорезистентной генерализованной эпилепсии. Оценивали: снижение приступов на 50% и более, достижение ремиссии приступов и побочные эффекты используемых ПЭП. Этот мета-анализ иллюстрирует, что все проанализированные ПЭП доказывают свою эффективность при фармакорезистентной генерализованной эпилепсии. Данные о влиянии перампанела на миоклонии и абсансы отсутствуют.

Лечение при неуточненной форме эпилепсии (недифференцированных приступах)

При невозможности врача определить фокальная или генерализованная форма эпилепсии у пациента устанавливается диагноз – неуточненная эпилепсия. В этом случае рекомендовано назначение ПЭП с широким спектром действия.

Рекомендуется назначать взрослым пациентам с не уточненной формой эпилепсии (недифференцированных приступов) вальпроовую кислоту с целью прекращения приступов.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: вальпроовая кислота предлагается в качестве первой линии для пациента, чьи приступы трудно классифицировать как фокальные или генерализованные в начале лечения, с учетом предполагаемого широкого спектра действия вальпроовой кислоты. Вальпроовая кислота лучше переносится, чем топирамат и более эффективна, чем ламотриджин. Вальпроовая кислота должна оставаться препаратом первого выбора для многих пациентов с не уточненной эпилепсией. Однако, из-за потенциальных побочных эффектов, высоких терапевтических рисков от назначения вальпроовой кислоты у девочек и женщин детородного возраста следует отказаться.

В рандомизированном клиническом исследовании SANADII при сравнении вальпроовой кислоты и леветирacetам у больных с впервые диагностированной генерализованной и неклассифицированной эпилепсией было показано, что леветирacetам уступает по клинической эффективности вальпроовой кислоте.

Рекомендуется назначать взрослым пациентам с не уточненной формой эпилепсии (недифференцированных приступов) ламотриджин, леветирacetам, топирамат с целью прекращения приступов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Лечение является более сложным, чем у взрослых пациентов, из-за возрастных ограничений к применению противоэпилептических препаратов, а также в связи с тем фактом, что выбор препарата часто определяется наличием специфического эпилептического синдрома детства.

Рекомендуется применение фенobarбитала в качестве монотерапии и в качестве дополнительного препарата ребенку с эпилепсией с периода новорожденности и старше с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Фенobarбитал является препаратом первой очереди выбора в лечении неонатальных судорог и неонатальных эпилепсий. Его применение у новорожденных в РФ существенно затруднено в связи с отсутствием регистрации формы для внутривенного введения, которая необходима для достижения дозы насыщения. Может применяться и в более старшем возрасте (при всех типах приступов, кроме абсансов), но только при отсутствии эффекта от других противоэпилептических препаратов. Последнее ограничение связано с тем, что препарат может вызывать необратимое ухудшение когнитивных функций у детей, длительно его принимающих. В случае применения препарата в неонатальном периоде и в первые месяцы жизни (при необходимости продолжения лечения эпилепсии) в дальнейшем рекомендуется перевод ребенка на другие противоэпилептические препараты, не вызывающие серьезных когнитивных побочных эффектов. Применение в неонатальном периоде и в первые месяцы жизни затруднено из-за отсутствия специальных детских ле-

карственных форм, позволяющих точно подобрать дозу препарата. В комбинации с остальными ПЭП необходимо учитывать возможность серьезного снижения их концентрации за счет активации фенobarбиталом ферментов печени.

Рекомендуется применение фенитоина ребенку с эпилепсией с началом в периоде новорожденности и старше с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Наряду с фенobarбиталом фенитоин является препаратом первой очереди выбора в лечении неонатальных судорог и эпилепсий с неонатальным началом. Применение фенитоина у новорожденных в РФ существенно затруднено в связи с отсутствием регистрации формы для внутривенного введения, которая необходима для достижения дозы насыщения.

В Российской Федерации у детей вне неонатального возраста препарат применяется редко, что, возможно, связано с его потенциальным неблагоприятным влиянием на когнитивные функции. Тем не менее, в других странах (например, США) он применяется довольно широко.

Другие противоэпилептические препараты при отсутствии эффекта от выше указанных фенobarбитала и фенитоина также используются в лечении эпилепсии у новорожденных, но они назначаются вне возрастных показаний («out of label»), и, соответственно требуется решение врачебной комиссии для их назначения.

Рекомендуется применение клоназепама как дополнительного препарата ребенку с типичными и атипичными абсансами, атоническими и миоклоническими приступами, инфантильными спазмами, фокальными приступами, первично- и вторично-генерализованными типами приступов с периода новорожденности и старше с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: В силу проблем с переносимостью препарат применяется не в монотерапии эпилепсии, а в основном у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в качестве дополнительного. При продолжительном применении клоназепама в педиатрической практике следует оценивать риск и пользу из-за возможности побочного неблагоприятного действия на физическое и психическое развитие ребенка, в т.ч. отсроченного (может не проявляться в течение нескольких лет).

Рекомендуется применение окскарбазепина в качестве первой монотерапии, а также в качестве дополнительного препарата пациенту с фокальными эпилептическими приступами в возрасте 1 месяца и старше с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций для монотерапии и дополнительной терапии для детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет В (уровень достоверности доказательств – 3).

Уровень убедительности рекомендаций для монотерапии и дополнительной терапии для детей в возрасте от 4 лет и старше А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: У ребенка дошкольного возраста целесообразно применении специальной лекарственной фор-



мы – суспензии, не только из-за удобства применения, но и из-за возможности подбора более точной дозировки препарата.

Рекомендуется применение карбамазепина в качестве первой монотерапии, а также в качестве дополнительного препарата пациенту с фокальными приступами с вторичной генерализацией или без нее у детей с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций для монотерапии А (уровень достоверности доказательств – 1).

Для комбинированной терапии: Уровень убедительности рекомендаций фокальных приступов В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Целесообразен прием лекарственных форм с пролонгированным высвобождением активного вещества, позволяющим осуществлять прием 2 раза в день. В комбинированной терапии следует избегать комбинации с ламотриджином (из-за противосудорожного антагонизма и увеличения числа нейротоксических эффектов). В комбинация с остальными препаратами необходимо учитывать возможность серьезного снижения их концентрации за счет активации ферментов печени карбамазепином.

Изолированные генерализованные тонико-клонические приступы у детей встречаются редко, если встречаются, то в комбинации с другими типами генерализованных приступов (типичными и атипичными абсансами, миоклониями). Известно, что карбамазепин может агgravировать течение абсансов, поэтому у детей в лечении генерализованных тонико-клонических приступов карбамазепин лучше не использовать.

Рекомендуется применение вальпроевой кислоты у детей с фокальными, генерализованными и неклассифицированными типами эпилептических приступов в качестве монотерапии и дополнительной терапии в возрасте с 6 месяцев и старше с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: У детей, которые не могут глотать таблетки, целесообразно применение специальных лекарственных форм вальпроевой кислоты (капель, сиропа, микрогранул). У пациентов любого возраста целесообразен прием вальпроевой кислоты в виде лекарственных форм пролонгированного действия, что улучшает переносимость и дает дополнительный противосудорожный эффект. Следует с осторожностью назначать препарат в группе детей, особенно раннего детского возраста, если у них подозревается наличие митохондриального заболевания. До наступления половой зрелости необходимо постоянно рассматривать возможность переключения пациенток с вальпроевой кислоты на альтернативные методы лечения (подробнее о назначении препарата у лиц женского пола – см. инструкцию к препарату).

Рекомендуется применение левитирацетама у детей с фокальными эпилептическими приступами (с вторичной генерализацией или без нее) с возраста 1 месяца (раствор для приема внутрь) и с возраста 4 лет (таблетки) и старше в качестве дополнительного препарата с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Рекомендуется применение левитирацетама у подростков 12 лет и старше с миоклоническими приступами в структуре юношеской миоклонической эпилепсии и с первично-генерализованными (тонико-клоническими) приступами в структуре идиопатической генерализованной эпилепсии в качестве дополнительного препарата с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Рекомендуется применение руфинамида у детей старше 1 года с генерализованными эпилептическими приступами, ассоциированными с синдромом Леннокса–Гастро в качестве дополнительного препарата.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Рекомендуется применение топирамата у детей с фокальными или первичными генерализованными тонико-клоническими приступами с 2 лет и старше в качестве первой монотерапии и дополнительного препарата в комбинированной терапии, а также для дополнительного лечения приступов, ассоциированных с синдромом Леннокса–Гастро с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций для монотерапии В (уровень достоверности доказательств – 2).

Уровень убедительности рекомендаций для дополнительной терапии С (уровень достоверности доказательств – 4).

Уровень убедительности рекомендаций для синдрома Леннокса–Гастро В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Несмотря на хорошую эффективность препарата при его назначении детям необходимо наблюдать за возможным негативным влиянием на внимание, память и речевые функции, особенно в комбинированной терапии и на высоких дозах.

Рекомендуется применение ламотриджина в качестве монотерапии абсансов и в дополнительной терапии фокальных и генерализованных эпилептических приступов (включая тонико-клонические приступы и приступы при синдроме Леннокса–Гастро детям с эпилепсией старше 3 лет, а также в качестве монотерапии фокальных и генерализованных приступов (включая тонико-клонические приступы и приступы при синдроме Леннокса–Гастро) у подростков 12 лет и старше с целью лечения.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Существует примерно 10% риск развития серьезной сыпи при применении ламотриджина, он отчасти зависит от темпа титрации препарата, поэтому необходимо соблюдать темп титрации, указанный в инструкции к препарату. Существует проблема со стартовой дозой препарата у маленьких детей. Есть специальные таблетки жевательные диспергируемые по 5 мг (но вес ребенка должен быть более 17 кг, тогда начальная доза 0,3 мг на кг веса будет соответствовать инструкции).

Рекомендуется применение зонисамида в качестве дополнительного препарата детям с фокальными эпилептическими приступами (с вторичной генерализацией или без нее) с 6 лет и старше с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Рекомендуется применение этосуксимида в качестве монотерапии детям с типичными абсансами, миоклонико-атоническими приступами, миоклоническими приступами с 6 лет и старше, а также в качестве дополнительного препарата в комбинированной терапии тех же эпилептических приступов с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций для абсансов А (уровень достоверности доказательств – 1).

Уровень убедительности рекомендаций для миоклонико-атонических приступов С (уровень достоверности доказательств – 5).

Уровень убедительности рекомендаций для миоклонических приступов С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: В качестве препарата для лечения типичных абсансов при детской абсансной эпилепсии этосуксимид продемонстрировал свое превосходство над вальпроевой кислотой и ламотриджином. Препарат довольно широко используется как дополнительный в лечении фокальных эпилепсий с выраженной билатеральной синхронизацией на ЭЭГ, в том числе при продолженной спайк-волновой активности во сне. Тем не менее, назначение его вне показаний требует решения врачебной комиссии.

Рекомендуется применение перампана в качестве дополнительной терапии ребенку с фокальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без нее с 4 лет и старше, а также ребенку с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами с 7 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Эффективность и безопасность снижения возрастных показаний к применению перампана от 4 до 12 лет были доказаны для его формы в виде суспензии, которая на момент создания клинических рекомендаций не зарегистрирована в РФ. Для соблюдения адекватной стартовой дозы препарата для зарегистрированных таблеток есть ограничение по весу – они могут применяться только у пациентов с массой тела не менее 30 кг.

Рекомендуется применение лаксоамида в качестве монотерапии и дополнительной терапии ребенку с возраста 4 лет и старше с фокальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без нее с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Рекомендуется применение габапентина в качестве монотерапии ребенку с фокальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без нее с 12 лет и старше и в качестве дополнительной терапии с теми же типами приступов с 3 лет и старше.

Уровень убедительности рекомендаций в качестве монотерапии В (уровень достоверности доказательств – 2).

Уровень убедительности рекомендаций в качестве дополнительной терапии А (уровень достоверности доказательств – 1).

Рекомендуется применение бриварацетама в качестве дополнительного препарата у подростков с фокальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без нее с возраста 16 лет и старше с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Рекомендуется применение клобазама в составе комбинированной терапии ребенку с эпилептическими приступами любого типа при фармакорезистентной эпилепсии с возраста 3 лет и старше, в том числе приступов при синдроме Леннокса–Гасто с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций для эпилептических приступов при фармакорезистентной эпилепсии А (уровень достоверности доказательств – 1).

Уровень убедительности рекомендаций для приступов при синдроме Леннокса–Гасто В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Несмотря на широкий спектр эффективности, препарат относится к препаратам третьей очереди выбора в лечении эпилепсии (преимущественно фармакорезистентной). Лучше переносится, чем клоназепам (меньше седативный эффект), к нему реже, чем к клоназепаму, развивается привыкание с истощением эффекта. Отмена препарата, также как клоназепама, должна быть медленной, чтобы избежать синдрома отмены.

Рекомендуется применение диазепама в виде ректального раствора детям с пролонгированными (более 2–3 минут) и серийными эпилептическими приступами для профилактики эпилептического статуса, а также как средство купирования эпилептического статуса.

Для пролонгированных приступов Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Для серийных (кластерных) приступов Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Для эпилептического статуса Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Препарат также успешно применяется для профилактики рецидивов фебрильных судорог. Доза диазепама подбирается индивидуально в зависимости от состояния пациента, его возраста, массы тела, вида и тяжести заболевания. Детям с массой тела менее 15 кг назначают 5 мг, детям с массой тела более 15 кг – 10 мг.

Рекомендуется применение мидазолама защечного детям с пролонгированными (более 2–3 минут) и серийными приступами для профилактики эпилептического статуса, а также как средство купирования эпилептического статуса.

Для пролонгированных приступов: Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Для серийных (кластерных): Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Для эпилептического статуса: Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).



Комментарии: Препарат также успешно применяется для профилактики рецидивов фебрильных судорог. Разовая доза у ребенка от 3 до 1 года составляет 2,5 мг, от 1 года до 5 лет (включительно) – 5 мг, от 5 лет до 10 лет (включительно) – 7,5 мг, от 10 лет до 18 лет – 10 мг.

Рекомендуется применение эверолимуса пациентам с фармакорезистентной эпилепсией, ассоциированной с туберозным склерозом, с возраста 2 лет и старше с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Применение эверолимуса, также как и других ингибиторов протеинкиназы, требует опыта и тщательного наблюдения за возможными побочными эффектами терапии, включая необходимость профилактики и лечения часто развивающегося стоматита.

Рекомендуется применение гормонов для системного применения или глюкокортикоидов для системного применения детям с эпилептическими спазмами в структуре синдрома инфантильных спазмов (синоним синдрома Веста) или вне его в качестве терапии первой линии для лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: В лечении эпилептических спазмов применяются разные гормоны для системного применения, но только у двух препаратов в инструкции к применению есть показание эпилепсии; и оба препарата на момент написания клинических рекомендаций не зарегистрированы в РФ. Для назначения других глюкокортикоидов (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, гидрокортизон) требуется решение врачебной комиссии. Выбор конкретного препарата, его дозы, способ введения (внутривенный или пероральный), продолжительность терапии существенно варьируют в различных клиниках. Дозы отдельных глюкокортикоидов – см. рекомендации ниже.

Препаратом третьей очереди выбора является клобазам. Также могут применяться и другие препараты – топирамат, вальпроевая кислота и др. но эффективность их несопоставима с эффективностью гормональной терапии. Любой вариант гормональной терапии, если она продолжается длительно (месяц и более) требует не только контроля за возможными побочными эффектами во время лечения (прибавка веса, возбуждение и др.), но и мониторингирования возможных отдаленных побочных результатов (на рост ребенка).

Учитывая частые рецидивы инфантильных спазмов, пациентам требуются повторные курсы гормональной терапии (при отсутствии противопоказаний).

Рекомендуется применение преднизолона детям с инфантильными спазмами в структуре синдрома Веста или вне его (при других эпилептических энцефалопатиях) в качестве терапии первой линии для лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Рекомендуемые в литературе дозы варьируют от 2 до 10 мг на кг веса в сутки, но обычно она не превышает 5 мг на кг веса. Доза делится на 2 приема и дается в ранние утренние часы после еды.

Рекомендуется применение метилпреднизолона детям с инфантильными спазмами в структуре синдрома Веста или вне его (при других эпилептических энцефалопатиях) в качестве терапии первой линии для лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Считается, что метилпреднизолон лучше переносится, чем преднизолон. Один из рекомендуемых протоколов применения – это пульсовая терапия метилпреднизолоном в суточной дозе 20–30 мг на кг веса в течение 3–5 дней с переходом на пероральный прием препарата. Доза при пероральном приеме должна быть не более 2 мг на кг веса с дальнейшим ее снижением. Считается, что оптимальная доза при длительном пероральном приеме – не более 10 мг в сутки, к ней и надо стремиться. Есть данные о том, что более высокие дозы (15 мг в сутки и выше) в течение 2 недель могут вызывать в дальнейшем развитие надпочечниковой недостаточности.

Рекомендуется применение дексаметазона детям с инфантильными спазмами в структуре синдрома Веста или вне его (при других эпилептических энцефалопатиях) для лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Рекомендуемая доза составляет 0,3–0,5 мг на кг веса в сутки внутримышечно 10 инъекций ежедневно, затем 5 инъекций через день и 5 инъекций через 2 дня тех же доз при недостаточности. Но Е. Haberlandt и соавт. (2010) предлагают вводить по 20 мг дексаметазона внутривенно в течение 3 дней, а затем 5 курсов по 3 дня с интервалом в 4 недели. К.Ю. Мухин и А.С. Петрухин (2005) приводят следующую схему назначения дексаметазона перорально: 2 мг на кг веса в сутки 1 неделя, затем 1 мг на кг веса в сутки 2 недели, затем переход на альтернирующий прием терапии – 1 доза 1 раз в 2–3 дня.

Рекомендуется применение гидрокортизона детям с инфантильными спазмами в структуре синдрома Веста или вне его (при других эпилептических энцефалопатиях) для лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Гидрокортизон реже других кортикостероидов системного действия вызывает развитие в дальнейшем надпочечниковой недостаточности. Рекомендуется старт с 10 мг на кг веса в сутки в течение недели, и затем уменьшение суточной дозы на 2 мг на кг веса 1 раз в неделю (8 мг на кг веса, 6 мг на кг веса, 4 и 2 мг на кг веса в сутки, соответственно). В литературе встречаются и более высокие дозы – до 15 мг на кг в сутки.

Рекомендуется пробное внутривенное введение высоких доз пиридоксина (100 мг) новорожденному или 30 мг на кг веса (но не более 300 мг в сутки) младенцу с инфантильными спазмами или другими вариантами ранних инфантильных энцефалопатий при отсутствии эффекта от другой терапии для исключения пиридоксин-зависимой эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: При наличии пиридоксин-зависимой эпилепсии отмечается довольно быстрое прекращение приступов, у части пациентов с последующей нормализацией ЭЭГ. Если остаются сомнения в диагнозе возможно применение пиридоксина перорально в суточной дозе 30 мг на кг веса (делится на 2–3 приема). Иногда подобную пробу проводят до старта гормональной терапии (такова практика лечения инфантильных спазмов в Японии).

Рекомендуется применение кортикостероидов системного действия детям с любой формой фармакорезистентной эпилепсии при отсутствии эффекта от обычно применяемых противоэпилептических препаратов с целью альтернативного лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Как правило, эффективность такого вмешательства не превышает 30%, но тем не менее, оно патогенетически обосновано, так как любая длительно и тяжело текущая эпилепсия способна запустить процесс аутоиммунных изменений в головном мозге.

Рекомендуется применение кортикостероидов системного действия детям с эпилептической энцефалопатией с продолженной спайк-волновой активностью во сне (синоним Электрический эпилептический статус сна), а также детям с синдромом Ландау–Клеффнера с целью купирования массивной активности на ЭЭГ, прекращения приступов и остановки регресса психоречевого развития.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Гормональная терапия является наиболее эффективным средством борьбы с продолженной спайк-волновой активностью на ЭЭГ, она способна остановить эпилептические приступы, улучшить когнитивные функции, уменьшить поведенческие, речевые и двигательные расстройства, свойственные этим эпилептическим энцефалопатиям. Тем не менее, довольно часто формируется резидуальный неврологический дефицит, в том числе речевой и когнитивный. Если ситуация продолженной спайк-волновой активности существует длительно (более 1,5 лет), то такой дефицит даже при адекватной терапии неизбежен. Гормональная терапия должна продолжаться не менее 6 мес (при отсутствии противопоказаний), поэтому чрезвычайно важен контроль за побочными эффектами. Энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне носит волнообразный характер, поэтому у некоторых пациентов необходимы повторные курсы кортикостероидов системного действия.

Рекомендуется применение клобазама детям с 3-х лет с эпилептической энцефалопатией с продолженной спайк-волновой активностью во сне (синоним Электрический эпилептический статус сна), а также детям с синдромом Ландау–Клеффнера с целью купирования массивной активности на ЭЭГ, прекращения приступов и остановки регресса психоречевого развития.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: По эффективности клобазам несколько уступает кортикостероидам системного действия, но зато не имеет свойственных им побочных эффектов.

Рекомендуется применение преднизолона или метилпреднизолона детям с аутоиммунными эпилепсиями и эпилепсиями, при которых аутоиммунный компонент играет важную роль в патогенезе болезни (синдромами – FIRES синонимы DESK и NORSE; ННН, Расмуссена и других) с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Как правило, используется высокодозная пульсовая терапия преднизолоном 30 мг на кг веса в сутки в течение 3–5 дней внутривенно капельно с последующим переходом на пероральный прием препарата (поддерживающая доза 1–2 мг на кг веса в сутки с постепенным ее снижением). Гормональная терапия носит длительный характер. Доза метилпреднизолона аналогична дозе преднизолона.

Рекомендуется применение высоких доз иммуноглобулина человека нормального детям с аутоиммунными эпилепсиями и эпилепсиями, при которых аутоиммунный компонент играет важную роль в патогенезе болезни (синдромами – FIRES синонимы DESK и NORSE; ННН, Расмуссена) с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Доза иммуноглобулина человека нормального, как правило, составляет 0,4 г на кг веса в сутки и вводится в течение 5 дней внутривенно, капельно.

Рекомендуется применение плазмафереза детям с аутоиммунными эпилепсиями и эпилепсиями, при которых аутоиммунный компонент играет важную роль в патогенезе болезни (синдромами – FIRES синонимы DESK и NORSE, ННН, Расмуссена) с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Рекомендуется применение ритуксимаба детям с аутоиммунными эпилепсиями и эпилепсиями, при которых аутоиммунный компонент играет важную роль в патогенезе болезни (синдромами – FIRES синонимы DESK и NORSE, ННН, Расмуссена) при отсутствии эффекта от кортикостероидов системного действия и иммуноглобулина человека нормального с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Доза ритуксимаба составляет 375 мг на квадратный метр поверхности тела, вводится 1 раз в неделю, на протяжении 4 недель.

Рекомендуется применение кетогенной диеты детям с аутоиммунными эпилепсиями и эпилепсиями, при которых аутоиммунный компонент играет важную роль в патогенезе болезни (синдромами – FIRES синонимы DESK и NORSE, ННН, Расмуссена) при отсутствии эффекта от кортикостероидов системного действия и иммуноглобулина человека нормального с целью лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Рекомендуется применение высоких доз иммуноглобулина человека нормального детям с любой фармакорезистентной формой эпилепсии при неэффективно-



сти обычно применяемых противоэpileптических препаратов с целью альтернативного лечения эpileпсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Доза, как правило, составляет 0,2–0,4 г на кг веса в сутки, число введений и их кратность варьируют в разных клиниках и определяются эмпирически. Наиболее часто используется трехкратное введение через день. Ограничением к применению является высокая стоимость терапии. Несомненным достоинством метода является хорошая переносимость по сравнению с гормональной терапией.

Рекомендуется рассмотрение совместно с нейрохирургами вопроса о целесообразности электростимуляции блуждающего нерва детям с любой фармакорезистентной формой эpileпсии при неэффективности обычно применяемых противоэpileптических препаратов с целью альтернативного лечения эpileпсии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Рекомендуется определение возможности нейрохирургического вмешательства (радикального или паллиативного) детям с любой фармакорезистентной формой эpileпсии при неэффективности обычно применяемых противоэpileптических препаратов с целью альтернативного лечения эpileпсии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Решить вопрос о том, является ли пациент кандидатом для радикального нейрохирургического вмешательства, у ребенка нужно как можно раньше – как только определяется, что эpileпсия не чувствительна к противоэpileптическим препаратам. Такая «спешка» объясняется тем, что частые приступы могут необратимо влиять на когнитивные функции ребенка, а также тем фактом, что радикальное хирургическое вмешательство может полностью вылечить пациента и избавить его от необходимости длительного приема противосудорожной терапии. Страх перед нейрохирургическим вмешательством в данном случае не обоснован, так как в каждом индивидуальном случае при совместном консилиуме с нейрохирургами будут определены конкретные риски вмешательства и его целесообразность.

Ведение и лечение женщин с эpileпсией во время беременности представляет серьезную междисциплинарную проблему. Это обусловлено, с одной стороны, риском для матери и ребенка в связи с неконтролируемыми эpileптическими приступами, а с другой, – потенциально неблагоприятным влиянием ПЭП на развитие плода: повышенным риском врожденных мальформаций и нарушением когнитивного развития. В связи с этим особую важность приобретают вопросы планирования беременности у женщин с эpileпсией.

Рекомендуется планирование беременности у женщин с эpileпсией на фоне стойкой медикаментозной ремиссии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Контроль приступов во время беременности – стратегически важная задача. У 2/3 женщин с эpileпсией частота приступов во время беременности

не меняется. Однако, пациентка, имеющая судорожный приступ за 1 месяц до наступления беременности, имеет 15-кратный риск повторения приступов в течение беременности. Без приступов беременность протекает у 80% пациенток, которые на протяжении одного года до наступления беременности находились в ремиссии. Период родов сопровождается приступами в 1–2% случаев беременностей при эpileпсии. Наиболее опасны во время беременности тонико-клонические приступы как с фокальным началом, так и с генерализованным началом. Они представляют непосредственную угрозу для здоровья и жизни матери и будущего ребенка. Судорожные приступы ассоциированы с гипоксией/ацидозом, асфиксией, риском антенатальной гибели плода, возможными когнитивными нарушениями. Материнская смертность во время беременности и родов у женщин с эpileпсией может быть в 10 раз выше, чем в популяции, что обусловлено SUDEP (внезапной необъяснимой смертью больных эpileпсией) и неконтролируемыми судорожными приступами. Другие типы приступов менее вредны, но могут быть связаны с травмой, задержкой внутриутробного роста и преждевременными родами. Таким образом, главный тезис в пользу применения ПЭП во время беременности – контроль судорожных приступов.

Рекомендуется учитывать тератогенный риск ПЭП при планировании беременности у женщин с эpileпсией.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Все ПЭП в большей или меньшей степени обладают потенциальным тератогенным эффектом. По данным крупнейшего Европейского регистра эpileпсии и беременности за последние годы, частота пороков развития плода на монотерапии ПЭП в среднем составила 4,4%, на политерапии 6,5% (по сравнению с общей популяцией: 2–3%). Риски для плода, вызванные воздействием определенных ПЭП, включают задержку внутриутробного роста, серьезные врожденные пороки развития, негативное влияние на когнитивные способности потомства и повышенный риск нарушений нейрорасовического развития. Вальпроевая кислота ассоциирована с самым высоким риском индуцирования врожденных мальформаций (в среднем, более 10%); также воздействие вальпроевой кислоты внутриутробно несет значительный риск развития когнитивных расстройств у детей – до 30–40% (например, расстройств аутистического спектра, задержка речевого развития, снижение интеллекта, поведенческих расстройств и др.). Тератогенный эффект вальпроевой кислоты имеет дозозависимый характер при применении как в монотерапии, так и в комбинации с другими ПЭП. Фенобарбитал и фенитоин ассоциированы с повышенным риском кардиологических, урогенитальных и других мальформаций, топирамат – с повышенным риском орофациальных расщелин («волчья пасть», «заячья губа»), в то время как для ламотриджина, леветирацетама, окскарбазепина, карбамазепина значимых ассоциаций не выявлено. Политерапия ассоциирована с более высоким риском, чем монотерапия. Для большинства ПЭП отмечен дозозависимый тератогенный эффект. Ламотриджин и леветирацетам являются наиболее безопасными из исследованных ПЭП во время

беременности, так как они не связаны с повышенным риском врожденных мальформаций по сравнению с общепопуляционными рисками. Доступная информация не подтверждает риски для ребенка, связанные с когнитивным развитием, однако необходимо дальнейшее исследование данного вопроса.

Рекомендуется проведение предгравидарной подготовки женщинам, страдающим эпилепсией.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Согласно современным принципам биоэтики, все женщины с эпилепсией, планирующие беременность, информируются лечащим врачом о возможных осложнениях беременности и эпилепсии, повышенном риске врожденных пороков развития, вероятности наследования ребенком эпилепсии, о комплаентности к лечению и др., о чем должна быть запись в медицинской документации (информированное согласие). Предгравидарная подготовка осуществляется в тесном сотрудничестве пациентки и ее родственников, врача-невролога (эпилептолога), врача-акушера-гинеколога, врача-генетика. Основная задача врача-невролога – оптимизировать терапию еще до наступления беременности, добиться стойкой ремиссии заболевания на фоне приема минимально эффективных доз ПЭП с минимальным тератогенным эффектом. Оценка и коррекция лекарственной терапии женщине, планирующей беременность, должна проводиться не позднее, чем за 3–6 месяцев до зачатия. В случае невозможности отмены ПЭП следует назначить монотерапию индивидуально подобранным препаратом в минимальной дозе, позволяющей эффективно контролировать приступы эпилепсии. В связи с недостаточным количеством данных о влиянии новейших ПЭП на плод и ребенка, их назначения следует избегать. С целью профилактики врожденных аномалий развития показано назначение фолиевой кислоты 3–5 мг/сут на этапе планирования беременности и до 13 недель беременности. Показания к вынашиванию беременности: стойкая медикаментозная ремиссия заболевания; субкомпенсация заболевания с редкими эпилептическими приступами. Противопоказания к вынашиванию беременности: фармакорезистентная форма заболевания с частыми эпилептическими приступами; статусное течение эпилепсии; наличие выраженных психических расстройств.

Рекомендуется ламотриджин женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность, для лечения фокальных и генерализованных эпилепсий в режиме монотерапии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Ламотриджин должен назначаться при беременности только в том случае, если ожидаемая терапевтическая польза превышает потенциальный риск. Физиологические изменения, развивающиеся при беременности, могут оказывать влияние на уровень ламотриджина и/или его терапевтический эффект. Имеются данные о снижении концентрации ламотриджина, начиная с конца 1 триместра беременности более, чем на 50%, что требует проведения терапевтического лекарственного мониторинга и коррекции доз во время беременности. Ламотриджин в различной степени про-

никает в грудное молоко, общий уровень ламотриджина у младенцев может достигать примерно 50% от уровня, зарегистрированного у матери. Необходимо соотносить потенциальную пользу от кормления грудным молоком и возможный риск развития побочных эффектов у младенца (инструкция по мед. применению ламотриджина).

Рекомендуется леветирацетам женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность, для лечения фокальных эпилепсий в режиме монотерапии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Леветирацетам можно применять во время беременности, если после тщательной оценки его применение признается клинически необходимым [Инструкция для мед. применения леветирацетама]. Во время беременности необходимо контролировать уровень концентрации леветирацетама в крови, поскольку он может снижаться более, чем на 50%. Содержание леветирацетама в грудном молоке достигает 90% от концентрации в крови матери. Необходимо соотносить потенциальную пользу от кормления грудным молоком и возможный риск развития побочных эффектов у младенца (инструкция по мед. применению).

Не рекомендуется вальпроевая кислота женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность, для лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: в 2019 г. Российской Противозлептической Лигой принят документ об ограничении использования вальпроевой кислоты у девочек и женщин репродуктивного возраста. В нем говорится о том, что препараты, содержащие вальпроевую кислоту, больше не должны использоваться женщинами или девочками с детородным потенциалом за исключением случаев, когда другие методы не эффективны или противопоказаны. Предложена программа предупреждения беременности, которая предусматривает проведение индивидуальной оценки обстоятельств назначения препаратов вальпроевой кислоты в каждом конкретном случае. Программа требует, чтобы пациентки подписали ознакомительную форму подтверждения риска (информированное согласие).

Рекомендуется фолиевая кислота женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность, для профилактики пороков развития плода.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Мнения исследователей относительно профилактического назначения фолиевой кислоты во время беременности женщинам с эпилепсией, принимающих ПЭП, противоречивы. Проспективные исследования не подтвердили снижения риска мальформаций на фоне превентивного применения фолиевой кислоты. Отдельные исследования отмечают позитивную роль профилактического приема фолиевой кислоты на когнитивную сферу ребенка. Для профилактики тератогенных эффектов, связанных с дефицитом фолиевой кислоты, на этапе планирования беременности и до окончания первого триместра беременности рекомендуется прием фолиевой кислоты в суточной дозе 5 мг/сут.



Рекомендуется грудное вскармливание женщинам с эпилепсией, принимающим ПЭП, если позволяет состояние новорожденного.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Решение о возможности грудного вскармливания принимается в каждом конкретном случае индивидуально после оценки состояния новорожденного неонатологом. В настоящее время считается возможным производить грудное вскармливание новорожденных, матери которых принимали во время беременности ПЭП в виде монотерапии и продолжают их принимать во время грудного кормления. Результаты многочисленных исследований не установили отрицательного влияния ПЭП на нейropsychологическое развитие таких детей.

Оказание медицинской помощи пациенту с эпилептическим статусом (общие мероприятия)

При остановке дыхания и/или кровообращения необходимо проводить сердечно-легочную реанимацию.

Во время приступа необходимо следить за проходимость дыхательных путей.

Обеспечить положение больного на боку, предотвращающее самотравматизацию. Персонал удерживает больного, оберегая от дополнительных ушибов и повреждений, голову пациента поворачивают набок, подкладывают под голову мягкий предмет; шею и талию освобождают от стеснения воротником, галстуком, ремнем.

Во время транспортировки необходимо проводить повторную санацию дыхательных путей – аспирацию содержимого глотки, гортани, трахеи. Для предупреждения западания языка и поддержания проходимости дыхательных путей ввести воздуховод (при уровне сознания менее 8 баллов по ШКГ) и проводить оксигенотерапию.

При оказании помощи оценивают АД, состояние сердечного ритма, частоты дыхания, уровень глюкозы. При продолжающихся судорогах эти параметры мониторируются и при необходимости корректируются. При наличии промежутков между пароксизмами пациенту устанавливается назогастральный зонд, мочевого катетер, внутривенный порт (катетер) в кубитальную или центральную вену (яремную, подключичную, бедренную).

Способ применения и дозы лекарственных средств, имеющихся в наличии в РФ

Рекомендуется применение диазепама для купирования ЭССП у взрослых.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Диазепам вводится взрослым по 2 мл на изотоническом растворе натрия хлорида 10 мл в/в медленно (не быстрее, чем за 5 мин). При более быстром введении возможны остановка дыхания, снижение АД и седация. Исходная доза 0,15–0,2 мг/кг, максимально 10 мг. При неэффективности первого введения возможно одно-

кратное повторное введение через 10 мин. При наличии диазепама в виде ректального раствора возможно его применение *per rectum* в дозе 0,2–0,5 мг/кг.

Рекомендуется применение мидазолама для купирования ЭССП у взрослых.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Препарат вводится в/м однократно в дозе 10 мг при массе тела более 40 кг и 5 мг при массе 13–40 кг. Мидазолам для в/м применения показал лучшие результаты в сравнении с лоразепамом для в/в применения для купирования ЭССП на догоспитальном этапе. При наличии мидазолама в виде защечного раствора он может быть применен также в однократной дозе 10 мг.

Рекомендуется применение вальпроевой кислоты для внутривенного введения с целью купирования ЭС у взрослых.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Для быстрого достижения концентрации производится внутривенное введение вальпроевой кислоты в дозе 15 мг/кг за 5 мин с последующей инфузией со скоростью 1 мг/кг/ч. В качестве инфузионного раствора используется изотонический раствор натрия хлорида. Средние суточные дозы составляют 20 мг/кг у взрослых и пожилых пациентов, максимальные – 40 мг/кг. Наивысшая суточная доза составляет 3000 мг для взрослых. Противопоказаниями к применению препарата являются: тяжелые поражения печени, митохондриальные заболевания, печеночная порфирия. При введении препарата необходимо помнить о риске токсического поражения печени и поджелудочной железы. Также он может вызвать тромбоцитопению. Следует с осторожностью применять при внутричерепных кровоизлияниях.

Рекомендуется применение леветирацетама для внутривенного введения в ситуации невозможности применения пероральных форм препарата, что наблюдается при ЭССП у взрослых. Леветирацетам применяется в терапии фокальных приступов с/без перехода в билатеральные тонико-клонические, при миоклонических приступах, при генерализованных тонико-клонических.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Леветирацетам для в/в введения официально не разрешен к применению при ЭС, однако поскольку при ЭС невозможен пероральный прием, соответственно с этой целью препарат может быть применен в/в. Перед применением леветирацетама для в/в введения необходимо разбавить растворителем объемом не менее 100 мл. Вводят в/в болюсно в течение 15 минут в дозе 40–60 мг/кг, максимальная суточная доза составляет 4500 мг. Максимальная скорость введения – 500 мг/мин. Противопоказаниями к применению препарата является тяжелая почечная недостаточность.

Рекомендуется применение лакосамида для внутривенного введения в ситуации невозможности применения пероральных форм препарата, что наблюдается при ЭС у взрослых.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Лакосамид официально не разрешен к применению при ЭС, однако поскольку при ЭС невозможен пероральный прием, соответственно с этой целью препарат может быть применен в/в. Перед применением лакосамид необходимо развести в изотоническом растворе натрия хлорида, либо растворе глюкозы. Могут быть использованы минимальные нагрузочные дозы 200–400 мг при скорости введения за 15 мин. Максимальная суточная доза – 600 мг при наивысшей скорости введения – 50 мг/мин. Противопоказаниями к применению препарата являются: А-V блокада II–III степени, возраст до 16 лет.

Рекомендуется применение пропофола для купирования ЭС у взрослых в ситуации, когда производные бензодиазепина и в/в ПЭП оказались неэффективны (препарат 3-й очереди выбора).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Пропофол применяется болюсно 1–2 мг/кг (возможно повторное введение) с последующей постоянной инфузией 2–12 мг/кг/ч (повышенная осторожность применения оправдана при дозе более 5 мг/кг/ч). Препарат является анестетиком с очень быстрым периодом полужизни. Может приводить к кардиореспираторной депрессии, непроизвольным движениям, риску синдрома инфузии пропофола (особенно при длительном использовании синдром включает в себя сердечно-сосудистый шок, лактатацидоз, гипертриглицеридемию и рабдомиолиз). При применении пропофола следует тщательно оценивать сопутствующее использование адреномиметиков, глюкокортикостероидов и ингибиторов карбоангидразы. При длительной инфузии (>24–48 ч), следует ежедневно мониторировать pH, креатинфосфокиназу и уровень лактата в крови для ранней диагностики синдрома инфузии пропофола.

Комбинация пропофола и мидазолама в непрерывной инфузии может снизить требуемую дозу и улучшить профиль побочных эффектов при равной эффективности.

Рекомендуется применение тиопентала натрия для купирования ЭС у взрослых – препарат 3-й очереди выбора.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Тиопентал натрия применяется болюсно 1–3 мг/кг (возможно повторное введение) с последующей постоянной инфузией 3–5 мг/кг/ч. Агонист ГАМК-А рецепторов. Обладает выраженным противоэпилептическим действием, снижает внутричерепное давление и понижает температуру тела, однако из-за риска тяжелых побочных эффектов препарат следует зарезервировать для тяжелых случаев рефрактерного статуса. Тиопентал натрия может вызывать тяжелую респираторную и сердечно-сосудистую депрессию, склонен к кумуляции (продление времени восстановления и продолжительность интубации после отмены), имеет риск развития пареза кишечника, иммуносупрессии, отека языка и гипернатриемии; индуктор CYP-P450.

Рекомендуется применение кетамина для купирования ЭС у взрослых – препарат 3-й очереди выбора.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Кетамин применяется болюсно 0,5–4 мг/кг с последующей постоянной инфузией 0,33–5 мг/кг/ч. Антагонист рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA). Не вызывает кардиореспираторной депрессии, но обладает симпатомиметическим действием, может вызвать тахикардию и другие аритмии, асистолию, повышение АД, увеличение внутричерепного давления; редко используется в качестве монотерапии, обычно сочетается с постоянной инфузией другого анестетика. На практике терапевтический выбор препаратов и их комбинаций зависит от ряда факторов, основными из которых являются этиология, семиология, стадия и течение ЭС.

Купирование ЭССП у взрослых осуществляется по следующему алгоритму: на догоспитальном этапе, наряду с проведением общих мероприятий, если на момент оказания помощи взрослому имеется клиническая картина развернутого судорожного приступа, необходимо в/в медленно ввести препараты «первой очереди» из производных бензодиазепинов – диазепам в дозе 10 мг. Также могут быть использованы препараты «второй очереди» – вальпроевая кислота для внутривенного введения 20–30 мг/кг, стартовая доза для взрослого, как правило, составляет 1000 мг.

Если через 10 мин после введения ПЭП судороги не прекращаются, упомянутые препараты вводятся в/в повторно. Если статус не купируется спустя 15 мин после назначения препаратов «второй очереди – ПЭП», приходится прибегать к использованию мероприятий «третьей очереди», к которым относятся ингаляция смесью с повышенным содержанием кислорода и в/в введение анестетиков.

Другие необходимые мероприятия

Одновременно с лекарствами и приемами, необходимыми для непосредственного купирования статуса, в ряде случаев приходится прибегать к назначению препаратов, корректирующих или ликвидирующих сопутствующие патологические процессы или состояния, обусловленные статусом:

- при артериальной гипертензии, сопровождающейся тахикардией, назначается пропранолол по 40 мг 2 раза в сутки в зависимости от уровня АД и ЧСС и может быть увеличена до 320 мг в сутки; таблетки размельчают и с небольшим количеством воды вводят в зонд в промежутке между судорогами;
- при артериальной гипертензии, сопровождающейся брадикардией, назначается нифедипин по 20–40 мг в зависимости от АД и ЧСС; таблетки размельчают с небольшим количеством воды;
- при брадикардии менее 50 уд/мин в/м вводится 0,5 мл 0,1% раствора атропина;
- при гипертермии в/м вводится 50% раствор метамизола натрия (дозы индивидуальные, в зависимости от клинической ситуации);
- при резкой головной боли, возникающей после купирования судорог, назначаются различные анальгетики; наиболее эффективен трамадол: 1 капсулу (50 мг) внутрь с небольшим количеством жидкости.



При отсутствии эффекта в течение 30–60 мин можно принять еще 1 капсулу;

- предотвращение отека головного мозга, прогнозируемого при длительном течении судорожного ЭС, предполагает целый комплекс мероприятий – возвышенное положение головы (≥ 30 градусов), достаточная свобода движения диафрагмы, оптимальные параметры артериального давления и сердечной деятельности (ЧСС и ритм), достаточная оксигенация крови (по показателю SpO_2 95–99%), устранение болевых ощущений, нормализация температуры тела, нормализация гликемии в пределах 3–10 ммоль/л.

Купирование ЭС на госпитальном этапе

Оказание помощи в стационарном отделении скорой медицинской помощи предполагает продолжение мероприятий, направленных на купирование судорожного синдрома и профилактику осложнений. Одновременно с оказанием помощи выполняется диагностический комплекс, позволяющий уточнить причины развития судорожного синдрома. Наиболее тяжелые пациенты с признаками нарушенного сознания госпитализируются в медицинские организации, оказывающие круглосуточную медицинскую помощь. При

поступлении они осматриваются дежурным врачом-неврологом, который совместно с врачом-анестезиологом-реаниматологом оценивает состояние жизненно важных функций, общее состояние пациента, неврологический статус (общемозговые и очаговые симптомы, признаки раздражения мозговых оболочек), результаты электрокардиографии, анализ крови (ОАК, тромбоциты, глюкоза, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Лабораторная диагностика позволяет получить данные о метаболических расстройствах, сопровождающихся клинической картиной пароксизмального нарушения сознания и судорогами (в плазме крови: электролитные нарушения, гипергликемия, гипогликемия, гипопроотеинемия, анемия, полицитемия, воспалительные изменения крови и др.; в моче – белок, глюкоза, ацетон, эритроциты, бактерии, патологические примеси). Для уточнения церебральных причин эпилептического синдрома (травма, опухоль и др.) осуществляется проведение компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. В остальных случаях проводится уточнение диагноза эпилепсии. Данные анамнеза имеют главенствующее значение, эпилепсию следует заподозрить при повторяющихся относительно стереотипных приступах с произвольными моторными, сенсорными или психическими проявлениями.

Таблица

Алгоритм проведения медикаментозной терапии ЭС у взрослых в адаптированном виде к условиям РФ

Начальный ЭС	Диазепам в виде ректального раствора (микроклизмы) в дозе: детям массой до 15 кг – 5 мг; детям массой более 15 кг – 10 мг, либо диазепам для внутривенного и внутримышечного введения назначается: детям после 30 дня жизни внутривенно медленно 0,1–0,3 мг/кг на изотоническом растворе натрия хлорида в течение 5 минут до максимальной дозы 5 мг Мидазолам в/м, в/в; в виде защечного раствора в разовой дозе детям от 3 мес до 6 мес (включительно) – 2,5 мг; от 6 мес до 1 года – 2,5 мг; от 1 года до 5 лет (включительно) – 5 мг; от 5 до 10 лет (включительно) – 7,5 мг; от 10 до 18 лет – 10 мг Вальпроевая кислота . Для быстрого достижения концентрации производится внутривенное введение вальпроевой кислоты в дозе 15 мг/кг болюсно, затем инфузия со скоростью 1 мг/кг/мин.	
Если приступы персистируют		
Установившийся ЭС	Вальпроевая кислота для в/в введения 25–40 мг/кг, макс скорость 10 мг/кг/мин Леветирацетам в/в болюсно в течение 15 минут в дозе 40–60 мг/кг, максимальная суточная доза составляет 2000–4000 мг. Максимальная скорость введения – 500 мг/мин Лакосамид в/в дозе 10–12 мг/кг при скорости инфузии 0,4 мг/кг/мин	
Если приступы персистируют		
Рефрактерный ЭС Неспецифическая терапия: нормализация гемодинамики, дыхания, церебрального метаболизма, КЩР, водно-электролитного баланса, вегетативных расстройств и др. проводится по принципам реанимационного отделения. На госпитальном этапе показан непрерывный ЭЭГ мониторинг	Фокальный ЭС Повторить терапию 2-й линии (вальпроевая кислота, леветирацетам, лакосамид) Если приступы персистируют	Генерализованный ЭС Продолжить антиэпилептическую терапию. Выбрать из в/в препаратов 3-й линии Мидазолам Возможно внутривенное введение мидазолама 0,2–0,3 мг/кг болюсно с последующие инфузией 2–10 мкг/кг/мин Пропофол в/в болюс 1–2 мг/кг (можно повторно), с последующей инфузией 2–12 мг/кг/ч (осторожность при дозе более 5 мг/кг/ч) Тиопентал натрия в/в болюс 1–5 мг/кг (можно повторно), с последующей инфузией 3–5 мг/кг/ч Кетамин в/в болюс 0,5–1 мг/кг/ч (можно повторно), с последующей инфузией 0,5–5 мг/кг/ч под контролем ЭЭГ
Если приступы персистируют/рецидивируют		
Суперрефрактерный ЭС	ПЭП, в/в анестетики (мидазоламили пропофолили тиопентал натрия или кетамин) в комбинации Другая терапия	

Другая терапия

Другие методы лечения ЭС основываются на единичных публикациях, либо малых сериях наблюдений. Для купирования ЭС применялись: лидокаин, ингаляционные анестетики, перампанел, топирамат, прегабалин, клобазам, магния сульфат, кортикостероиды, кетогенная диета, гипотермия, вагус-стимуляция, транскраниальная магнитная стимуляция, глубокая стимуляция мозга, электрошоковая терапия.

Реанимационные мероприятия по купированию ЭС не лимитированы по времени, так как благоприятные исходы наблюдаются даже при затяжном суперрефрактерном статусе.

Таблица

Применяемые ПЭП в соответствии с типом эпилептического приступа и этапом лечения

Тип приступов		Догоспитальный этап	Госпитальный этап
Статус фокальных / генерализованных приступов		в/в вальпроевая кислота и/или диазепам	в/в вальпроевая кислота, левитирацетам и лакосамид
Статус миоклонических приступов		в/в вальпроевая кислота и диазепам	в/в вальпроевая кислота, левитирацетам и диазепам.
Тип приступов		Догоспитальный этап	Госпитальный этап
Статус абсансов (пик-волновой ступор)		в/в вальпроевая кислота	в/в вальпроевая кислота

Принципиально важно, в случае развития ЭС на фоне нарушения медикаментозного режима пациентом с ранее диагностированной эпилепсией, с подобранной дозой ПЭП, чтобы продолжалась исходная терапия ПЭП (через зонд), а в/в препараты для купирования ЭС назначались дополнительно. Также большое внимание следует уделить преимущественности терапии при переводе пациента из реанимационного в неврологическое отделение.

Общие мероприятия при оказании медицинской помощи детям и подросткам с эпилептическим статусом соответствуют таковым у взрослых и описаны в разделе 3.1.4.

Способ применения и дозы лекарственных средств, имеющих в наличии в РФ

Рекомендуется применение диазепама для купирования ЭССП у детей и подростков.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Введение диазепама в виде ректального раствора (микроклизмы) в дозе: детям массой тела

до 15 кг – 5 мг; детям массой более 15 кг – 10 мг. Диазепам для внутривенного и внутримышечного введения назначается: детям после 30-го дня жизни внутривенно медленно 0,1–0,3 мг/кг на изотоническом растворе натрия хлорида в течение 5 минут до максимальной дозы 5 мг. При более быстром введении возможна остановка дыхания, снижение АД и седация. Исходная доза 0,15–0,2 мг/кг, максимально 5 мг детям старше 30 дней жизни до 5 лет и 10 мг детям от 5 лет и старше. При неэффективности первого введения возможно однократное повторное введение препарата.

Рекомендуется применение мидазолама в различных формах для купирования ЭССП у детей и подростков.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Проведены многочисленные сравнительные рандомизированные исследования по использованию раствора мидазолама для внутримышечного и внутривенного введения для купирования эпилептических приступов и эпилептического статуса у детей и подростков.

Мидазолам в виде защитного раствора вводится детям от 3 мес до 6 мес (включительно) – 2,5 мг; от 6 мес до 1 года – 2,5 мг; от 1 года до 5 лет (включительно) – 5 мг; от 5 до 10 лет (включительно) – 7,5 мг; от 10–18 лет – 10 мг.

Мидазолам вводится внутримышечно однократно в дозе 0,2–0,3 мг/кг. Разовая доза не должна превышать: для детей до 5 лет – 5 мг (1 мл), старше 5 лет – 10 мг (2 мл); внутривенно 400 мкг/кг.

В проведенных исследованиях внутримышечный мидазолам при сравнении с внутривенным диазепамом показал более короткий интервал начала уменьшения судорог, но не значимую разницу в конечном купировании приступов. Возможно внутривенное введение мидазолама 0,2–0,3 мг/кг болюсно с последующие инфузией 2–10 мкг/кг/мин.

Рекомендуется применение вальпроевой кислоты для внутривенного введения для купирования ЭС.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Для быстрого достижения концентрации производится внутривенное введение вальпроевой кислоты в дозе 15 мг/кг болюсно, затем инфузия со скоростью 1 мг/кг/мин. В качестве инфузионного раствора используется изотонический раствор натрия хлорида, вода для инъекций. Противопоказаниями к применению препарата являются: тяжелые поражения печени, митохондриальные заболевания, печеночная порфирия, метаболические кризы при наследственных болезнях обмена с поражением печени и коагулопатиями. Следует с осторожностью применять при внутричерепных кровоизлияниях.

Рекомендуется применение левитирацетама для внутривенного введения в ситуации невозможности применения пероральных форм препарата, что наблюдается при ЭССП.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Левитирацетам применяется в терапии фокальных приступов с/без перехода в билатеральные тонико-клонические, при миоклонических приступах,



при генерализованных тонико-клонических, а также при состояниях, когда использование других противосудорожных препаратов противопоказано. Левитирацетам для внутривенного введения официально не разрешен к применению при ЭС, однако так как при ЭС невозможен пероральный прием, соответственно с этой целью препарат может быть применен в/в. Перед применением левитирацетам для в/в введения необходимо разбавить растворителем объемом не менее 100 мл. Вводят в/в болюсно в течение 15 минут в дозе 40–60 мг/кг, максимальная суточная доза составляет 2000–4000 мг. Максимальная скорость введения – 500 мг/мин. Противопоказаниями к применению препарата является тяжелая почечная недостаточность. Левитирацетам для внутривенного введения может быть рекомендован при невозможности перорального приема, неэффективности производных бензодиазепина при развитии эпилептического статуса (2-я линия терапии ЭС), в также при состояниях, когда использование вальпроевой кислоты противопоказано (метаболическая эпилепсия с кризовым течением, соматические заболевания с поражением печени, болезнями крови). С учетом развития жизнеугрожающих состояний на фоне рефрактерного ЭС у детей рекомендовано оформление использования препарата врачебной комиссией («offlabel»).

Рекомендуется применение лакосамида для внутривенного введения в ситуации невозможности применения пероральных форм препарата у подростков старше 16 лет, при развитии рефрактерного ЭС.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Лакосамид официально не разрешен к применению при ЭС, однако так как при ЭС невозможен пероральный прием, соответственно с этой целью препарат может быть применен в/в. Перед применением лакосамида необходимо развести в изотоническом растворе натрия хлорида, либо растворе декстрозы. Противопоказаниями к применению препарата являются: А-V блокада II–III степени.

Лакосамид, по данным Европейского агентства лекарственных средств, зарегистрирован с 4 лет, включая раствор для инфузий. Возможно использование лакосамида для в/в введения при суперрефрактерном ЭС у детей и подростков старше 4 лет в дозе 10–12 мг/кг при скорости инфузии 0,4 мг/кг/мин, разделенные на две дозы на изотоническом растворе натрия хлорида, либо растворе декстрозы под контролем ЭКГ, с обязательным проведением врачебной комиссии и оформлении протокола «offlabel».

Рекомендуется применение пропофола для купирования ЭС в ситуации, когда производные бензодиазепина и в/в ПЭП оказались неэффективны (препарат 3-й очереди выбора).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Пропофол применяется в дозе 1–2 мг/кг болюсно (возможно повторное введение) с последующей постоянной инфузией 2–12 мг/кг/ч. (повышенная осторожность применения оправдана при дозе более 5 мг/кг/ч) или при достижении на электроэнцефалограмме феномена «вспышка-подавление». Препарат является анестетиком с очень быстрым периодом полужизни. Может приводить к кардиореспираторной депрессии, произ-

вольным движениям, риску синдрома инфузии пропофола (особенно при длительном использовании, синдром включает в себя сердечно-сосудистый шок, лактацидоз, гипертриглицеридемию и рабдомиолиз). При применении пропофола следует тщательно оценивать сопутствующее использование адреномиметиков, глюкокортикостероидов и ингибиторов карбоангидразы. При длительной инфузии (> 24–48 ч), следует ежедневно мониторировать рН, креатинфосфокиназу и уровень лактата в крови для ранней диагностики синдрома инфузии пропофола.

Комбинация пропофола и мидазолама в непрерывной инфузии может снизить требуемую дозу и улучшить профиль побочных эффектов при равной эффективности.

Рекомендуется применение тиопентала натрия для купирования ЭС – препарат 3-й очереди выбора.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Тиопентал натрия применяется болюсно в дозе 1–5 мг/кг, с последующей продолженной инфузией 0,5–5 мг/кг/час. Агонист ГАМК-А рецепторов. Обладает выраженным противоэпилептическим действием, снижает внутричерепное давление и понижает температуру тела, однако из-за риска тяжелых побочных эффектов препарат следует ограничить тяжелыми случаями рефрактерного статуса. Имеет пролонгированное действие вследствие накопления в организме. Тиопентал натрия может вызывать тяжелую респираторную и сердечно-сосудистую депрессию, склонен к кумуляции (продление времени восстановления и продолжительность интубации после отмены), имеет риск развития пареза кишечника, иммуносупрессии, отека языка и гипернатриемии; индуктор CYP-P450. При суперрефрактерном ЭС возможно повышение дозы в постоянной инфузии в дозе 0,5–5 мг/кг/ч под контролем электроэнцефалографии и поддержания паттерна «вспышка-подавление», желательно в условиях ИВЛ.

Рекомендуется применение кетамина для купирования ЭС – препарат 3-й очереди выбора.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Кетамин применяется в начальной дозе 0,5–1 мг/кг/ч с последующей инфузией и наращиванием дозы 0,5 мг/кг/ч каждые 15–20 мин до появления паттерна вспышка-подавление на электроэнцефалограмме при рефрактерном ЭС, продолженной инфузией в дозе 0,5–5 мг/кг/ч. Отмена проводится постепенно по 2 мг/кг/ч под контролем электроэнцефалограммы. Антагонист рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA). Имеет короткий период полужизни, преимущественно метаболизируется системой цитохромов P450. Введение кетамина не требует эндотрахеальной интубации или искусственной вентиляции. Не вызывает кардиореспираторной депрессии, но обладает симпатомиметическим действием, может вызвать тахикардию и другие аритмии, асистолию, повышение АД, увеличение внутричерепного давления; редко используется в качестве монотерапии, обычно сочетается с постоянной инфузией другого анестетика.

Рекомендуется применение преднизолона или метилпреднизолона детям с впервые развившимся рефрактерным эпилептическим статусом (New Onset Refractory Status Epilepticus – NORSE) и эпилептическим

синдромом, связанным с фебрилитетом на фоне инфекции (Febrile Infection Related Epilepsy Syndrome – FIRES) у детей и подростков.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: NORSE и FIRES-синдромы характеризуются рефрактерным течением ЭС и предполагают развитие аутоиммунного процесса, для лечения которого применяется гормонотерапия, при неэффективности препаратов 1-й и 2-й линии терапии ЭС. Рекомендовано внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 10–30 мг/кг/д (до 1000 мг в день) в течение 3–5 дней, с последующим переходом на пероральный прием преднизолона 2 мг/кг/д (не более 60 мг в день) в течение 1 месяца, затем со 2-го по 6-й месяц в дозе от 1 до 2 мг/кг/день (не более 60 мг/день), в зависимости от эффективности лечения. Поскольку метилпреднизолон не зарегистрирован для терапии рефрактерного эпилептического статуса (NORSE/FIRES), необходимо оформление врачебной комиссии («outofflabel»).

Рекомендуется применение высоких доз иммуноглобулина человека нормального детям и подросткам с рефрактерным ЭС (синдромами – FIRES и NORSE) с целью купирования статуса.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Доза иммуноглобулина человека нормального, как правило, составляет 1,2–2 г на кг веса в сутки и вводится в течение 3–5 дней внутривенно капельно.

Рекомендуется применение плазмафереза у детей и подростков с рефрактерным ЭС (синдромами – FIRES и NORSE) с целью купирования ЭС.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Кратность проведения процедуры плазмафереза – 3–5 процедур ежедневно.

Рекомендуется имплантация стимулятора блуждающего нерва при рефрактерном и суперрефрактерном ЭС у детей и подростков.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Решение об имплантации стимулятора блуждающего нерва принимается с учетом соматического статуса, данных ЭКГ, консилиумом врачей: невролога, нейрофизиолога, анестезиолога-реаниматолога, хирурга.

Рекомендуется применение кетогенной диеты у детей и подростков с рефрактерным, суперрефрактерным ЭС.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Кетогенная диета проводится в отделении реанимации после оценки соматического статуса пациента, при постоянном контроле нутритивного статуса, с привлечением специалиста, имеющего опыт применения кетогенной диеты в педиатрической практике.

Купирование ЭСП осуществляется по следующему алгоритму: на догоспитальном этапе, наряду с проведением общих мероприятий, если на момент оказания помощи ребенку имеется клиническая картина разверну-

того судорожного приступа, необходимо в/в медленно ввести препараты «первой очереди» – диазепам в виде ректального раствора (микроклизмы) в дозе: детям массой до 15 кг – 5 мг; детям массой более 15 кг – 10 мг.

Диазепам для внутривенного и внутримышечного введения назначается: детям после 30-го дня жизни внутривенно медленно 0,1–0,3 мг/кг на изотоническом растворе натрия хлорида в течение 5 минут до максимальной дозы 5 мг, или мидазолам в виде защечного раствора вводится детям от 3 мес до 6 мес (включительно) – 2,5 мг; от 6 мес до 1 года – 2,5 мг; от 1 года до 5 лет (включительно) – 5 мг; от 5 до 10 лет (включительно) – 7,5 мг; от 10–18 лет – 10 мг.

При неэффективности первого введения возможно однократное повторное введение через 10 мин. Также могут быть использованы препараты «второй очереди» – вальпроевая кислота для внутривенного введения: начальная доза 15 мг/кг болюсно, затем инфузия со скоростью 1 мг/кг/мин, максимальная доза 3–5 мг/кг/мин. Если через 10 мин после введения ПЭП судороги не прекращаются, упомянутые препараты вводятся в/в повторно.

Если статус не купируется спустя 15 мин после назначения препаратов «второй очереди ПЭП», приходится прибегать к использованию мероприятий «третьей очереди», к которым относятся ингаляция смесью с повышенным содержанием кислорода и в/в введение анестетиков.

Другие необходимые мероприятия

В ряде случаев приходится прибегать к назначению препаратов, корригирующих или ликвидирующих сопутствующие патологические процессы или состояния, обусловленные статусом:

- при содержании глюкозы в крови менее 3,0 ммоль/л (или ex juvantibus) – введение 40–100 мл 40% раствора декстрозы;
- при брадикардии в/м вводится 0,02 мг/кг 0,1% раствора атропина;
- при повышении температуры тела выше 38 °С вводится перорально парацетамол или ибупрофен в возрастной дозе, при невозможности – ректально вводится парацетамол;
- предотвращение отека головного мозга, прогнозируемого при длительном течении судорожного ЭС, предполагает целый комплекс мероприятий – возвышенное положение головы (130 градусов), достаточная свобода движения диафрагмы, оптимальные параметры артериального давления и сердечной деятельности (ЧСС и ритм), достаточная оксигенация крови (по показателю SpO₂ 95–99%), устранение болевых ощущений, нормализация температуры тела, нормализация гликемии в пределах 3–10 ммоль/л.

Купирование ЭС на госпитальном этапе

Общие мероприятия по купированию ЭС у детей на госпитальном этапе соответствуют таковым и изложены в соответствующем разделе для взрослых.



Таблица

Алгоритм проведения медикаментозной терапии ЭС у детей в адаптированном виде к условиям РФ

Начальный ЭС	Диазепам в виде ректального раствора (микроклизмы) в дозе: детям массой тела до 15 кг – 5 мг; детям массой тела более 15 кг – 10 мг, либо диазепам для внутривенного и внутримышечного введения назначается: детям после 30-го дня жизни внутривенно медленно 0,01–0,3 мг/кг на изотоническом растворе натрия хлорида в течение 5 минут до максимальной дозы 5 мг Мидазолам в/м, в/в; в виде эмульсии в разовой дозе детям от 3 мес до 6 мес (включительно) – 2,5 мг; от 6 мес до 1 года – 2,5 мг; от 1 года до 5 лет (включительно) – 5 мг; от 5 до 10 лет (включительно) – 7,5 мг; от 10 до 18 лет – 10 мг Вальпроевая кислота. Для быстрого достижения концентрации производится внутривенное введение вальпроевой кислоты в дозе 15 мг/кг болюсно, затем инфузия со скоростью 1 мг/кг/мин	
Если приступы персистируют		
Установившийся ЭС	Вальпроевая кислота для в/в введения 25–40 мг/кг, макс скорость 10 мг/кг/мин Леветирацетам в/в болюсно в течение 15 минут в дозе 40–60 мг/кг, максимальная суточная доза составляет 2000–4000 мг. Максимальная скорость введения – 500 мг/мин Лакосамид в/в дозе 10–12 мг/кг при скорости инфузии 0,4 мг/кг/мин	
Если приступы персистируют		
Рефрактерный ЭС Неспецифическая терапия: нормализация гемодинамики, дыхания, церебрального метаболизма, КЩР, водно-электролитного баланса, вегетативных расстройств и др. проводится по принципам реанимационного отделения. На госпитальном этапе показан непрерывный ЭЭГ мониторинг	Фокальный ЭС Повторить терапию 2-й линии (вальпроевая кислота, леветирацетам, лакосамид) Если приступы персистируют	Генерализованный ЭС Продолжить антиэпилептическую терапию Выбрать из в/в препаратов 3-й линии Мидазолам. Возможно внутривенное введение мидазолама 0,2–0,3 мг/кг болюсно с последующей инфузией 2–10 мг/кг/мин Пропофол в/в болюс 1–2 мг/кг (можно повторно), с последующей инфузией 2–12 мг/кг/ч (осторожность при дозе более 5 мг/кг/ч) Тиопентал натрия в/в болюс 1–5 мг/кг (можно повторно), с последующей инфузией 3–5 мг/кг/ч Кетамин в/в болюс 0,5–1 мг/кг/ч (можно повторно), с последующей инфузией 0,5–5 мг/кг/ч под контролем ЭЭГ
Если приступы персистируют/рецидивируют		
Суперрефрактерный ЭС	ПЭП, в/в анестетики (мидазолам или пропофол или тиопентал натрия или кетамин) в комбинации Другая терапия	

Реанимационные мероприятия по купированию ЭС не лимитированы по времени, так как благоприятные исходы наблюдаются даже при затяжном суперрефрактерном статусе. Принципиально важно, в случае развития ЭС на фоне нарушения медикаментозного режима пациентом с ранее диагностированной эпилепсией, с подобранной дозой ПЭП, чтобы продолжалась исходная терапия ПЭП (через зонд), а в/в препараты для купирования ЭС назначались дополнительно. Также большое внимание следует уделить преемственности терапии при переводе пациента из реанимационного в неврологическое отделение.

Нейрохирургическое лечение эпилепсии

Резекционное хирургическое лечение МРТ-позитивных односторонних височных эпилептогенных поражений (фокальная кортикальная дисплазия, склероз гиппокампа, артериовенозная мальформация, кавернозная мальформация, внутримозговая опухоль головного мозга) функционально не значимых зон головного мозга, при отсутствии показаний к проведению инвазивного видео-ЭЭГ-мониторинга или интраоперационного нейрофизиологического мониторинга, не требующие проведения «хирургии в сознании», необходимо проводить в нейрохирургических учреждениях с опытом проведения операций на головном мозге. Обязательным усло-

вием проведения хирургических вмешательств пациентам с фармакорезистентными формами эпилепсии в нейрохирургических центрах является применение системы фиксации головы, хирургического микроскопа, микрохирургической техники.

Резекционное хирургическое лечение односторонних и двусторонних, мультифокальных, височных и вневисочных МРТ позитивных и МРТ негативных эпилептогенных поражений (фокальная кортикальная дисплазия, склероз гиппокампа, артериовенозная мальформация, кавернозная мальформация, внутримозговая опухоль головного мозга, гетеротопии), функционально значимых зон головного мозга, при наличии показаний к проведению инвазивного видео-ЭЭГ-мониторинга или интраоперационному нейрофизиологическому мониторингу, при необходимости проведения «хирургии в сознании» необходимо проводить в специализированных нейрохирургических учреждениях (федеральные центры). Обязательным условием проведения хирургических вмешательств пациентам с фармакорезистентными формами эпилепсии в нейрохирургических центрах является применение системы фиксации головы, хирургического микроскопа, микрохирургической техники, нейрофизиологического оборудования, нейронавигационной системы.

Установку терапевтической системы стимуляции блуждающего нерва необходимо проводить в специализиро-

ванных нейрохирургических отделениях с опытом проведения операций на головном мозге и шейном отделе позвоночника. Обязательным условием проведения процедуры установки терапевтической системы стимуляции блуждающего нерва в нейрохирургических отделениях является применение микрохирургической техники.

Установку системы глубокой стимуляции головного мозга, стереотаксическую термодеструкцию необходимо проводить в специализированных нейрохирургических отделениях с опытом проведения стереотаксических операций на головном мозге. Обязательным условием проведения процедуры установки системы глубокой стимуляции головного мозга, стереотаксической термодеструкции в нейрохирургических отделениях является применение стереотаксической рамы, нейронавигационной системы, радиочастотного деструктора.

Гемисферотомию, каллозотомию необходимо проводить в специализированных нейрохирургических отделениях с опытом проведения операций на головном мозге. Обязательным условием проведения процедуры гемисферотомии, каллозотомии в нейрохирургических отделениях является применение системы фиксации головы, микроскопа, безрамной навигационной установки, микрохирургической техники.

Рекомендуется нейрохирургическое лечение пациентам с фокальными структурными эпилепсиями,

обусловленными эпилептогенными поражениями мозга (пороки развития головного мозга, внутричерепные опухоли, гетеротопии, фокальные кортикальные дисплазии, последствия ЧМТ), при лечении которых не возникнет неврологических нарушений.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Рекомендуется нейрохирургическое лечение пациентам с фокальными фармакорезистентными эпилепсиями, принимающим два или более ПЭП в течение минимум 2 лет, или пациентам с выраженными побочными эффектами от приема ПЭП, при условии, что продолжающиеся приступы влияют или ограничивают повседневную жизнь и ее качество.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: При хирургическом лечении височных форм эпилепсии контроль над приступами достигается у 53–84% пациентов. Через 6 месяцев после хирургического лечения качество жизни пациентов заметно улучшается, а через 2–3 года после операции у пациентов без приступов, качество жизни достигает уровня, сходного со здоровым населением.

Схема предоперационного обследования пациентов с фармакорезистентной симптоматической (структурной) эпилепсией представлена на рисунке.

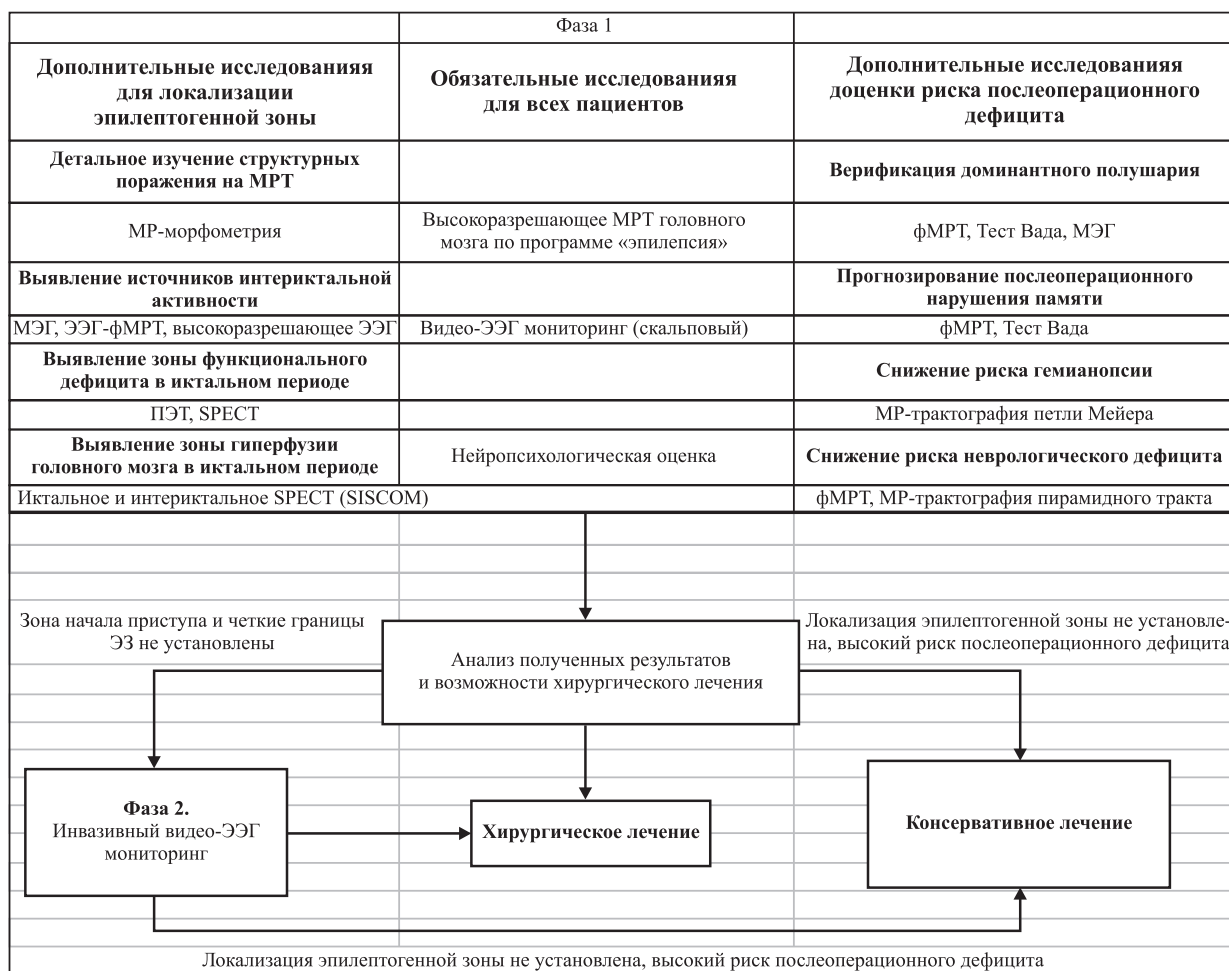


Рисунок. Схема предоперационного обследования пациентов с фармакорезистентной структурной эпилепсией



Не рекомендуется резекционное хирургическое лечение пациентам с эпилепсией при следующих состояниях:

- прогрессирующих соматических заболеваний или тяжелой сопутствующей патологии (острая почечная недостаточность, неконтролируемый сахарный диабет, дыхательная недостаточность и т.п.);
- тяжелых психических заболеваний;
- эпилептогенная зона не установлена.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Хирургическое лечение является наиболее эффективным способом прекращения приступов у 26–72% пациентов со структурными фармакорезистентными формами эпилепсии, а также позволяет значительно улучшить их качество жизни.

Виды операции при эпилепсии:

1. Резекционные вмешательства:

- a) удаление патологического очага (АВМ, кавернозной мальформации, опухоли головного мозга и т.п.);
- b) селективная амигдалогиппокампэктомия;
- c) резекции коры;
- d) частичная лобэктомия;
- e) лобэктомия;
- f) гемисферэктомия.

2. Паллиативная хирургия:

- a) каллозотомия;
- b) множественные субпиальные насечки.

3. Альтернативные методы (должны применяться при невозможности или неэффективности резекционного вмешательства):

- a) стимуляция блуждающего нерва (VNS);
- b) DBS;
- c) радиохирurgia;
- d) стереотаксическая термодеструкция, лазерная абляция.

Наиболее эффективным способом лечения фармакорезистентной эпилепсии является резекция эпилептогенной зоны.

Рекомендуется проведение передней медиальной височной лобэктомии пациентам с височными и сочетанием височной и вневисочных фармакорезистентных форм эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Существует несколько методик выполнения передней медиальной височной лобэктомии – удаление переднемедиальной части височной доли «единым блоком», раздельное удаления неокортикальных и медиальных отделов височной доли. Границами неокортикальной резекции являются 4,5 см от верхушки полюса по верхней височной извилине на доминантной стороне и 6 см на субдоминантной.

Рекомендуется стимуляция блуждающего нерва пациентам с фармакорезистентными формами эпилепсии, которым резекционное вмешательство не может быть проведено или пациентам с сохраняющимися эпилептическими приступами после ранее проведенного хирургического лечения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Снизить частоту приступов 150% после установки стимулятора блуждающего нерва удается в среднем у 50,9% (18,4–67%) пациентов, а добиться полного контроля над приступами удается только у 14% (9–27%). Было показано, что стимуляция блуждающего нерва улучшает настроение у взрослых пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, что может приводить к улучшению качества жизни.

Рекомендуется программирование системы противозипептической электростимуляции блуждающего нерва, начинать через 2 недели после операции.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Селективная амигдалогиппокампэктомия

Термин «селективная амигдалогиппокампэктомия» относится к группе хирургических вмешательств, направленных на резекцию медиальных структур височной доли без резекции неокортикальных.

Существует несколько доступов к гиппокампу: транскортикальный-трансвентрикулярный, трансильбиевый, трансильбиевый-трансцистернальный, субтемпоральный и транстенториальный-супрацеребеллярный доступ.

В настоящее время наиболее распространены трансильбиевый и транскортикальный доступы.

Рекомендуется селективная амигдалогиппокампэктомия пациентам при изолированных поражениях медиальных отделов височной доли без вовлечения неокортикальных отделов височной доли (так называемый «мезиальный височный склероз»), только при локальных эпилептогенных поражениях гиппокампа.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Множественные субпиальные насечки

Рекомендуется методика субпиальных насечек в тех случаях, когда эпилептогенная зона находится в функционально значимой зоне и не может быть резецирована. Данная концепция основана на том, что нарушение горизонтальной кортикальной взаимосвязи предотвращает распространение пароксизмального разряда, а сохранение вертикально ориентированных волокон – предотвращает развитие функционального дефицита.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: После проведения данной процедуры снижение частоты приступов более чем на 50% удается добиться у 55–65% пациентов, при сочетании множественных субпиальных насечек с дополнительной резекцией очага – у 56% пациентов достигается контроль над приступами, а у 75–85% пациентов снижается частота приступов более чем на 95%.

Каллозотомия

Рекомендуется каллозотомия пациентам с эпилептической энцефалопатией детского возраста (синдромом Леннокса–Гасто) с частыми полиморфными приступами (аксиальными тоническими, атоническими, атипичными абсансами, генерализованными тонико-клоническими, миоклоническими, фокальными приступами), резистентными к лечению.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Каллозотомия редко применяется у взрослых. Целью хирургического вмешательства является предотвращение распространения приступа из одного полушария в другое. Тонические и атонические приступы, приводящие к травмам, лучше всего поддаются коррекции, чем другие типы приступов. Каллозотомию проводят в два этапа для предотвращения развития «синдрома дисконнекции»: передние две трети разделяются первым этапом, если контроля над приступами достичь не удастся, то выполняется второй этап – рассечение задней трети.

Гемисферэктомия

Рекомендуется проведение гемисферэктомии пациентам с тяжелым неврологическим дефицитом в виде гемипареза и обширным поражением полушария головного мозга кортикальной мальформацией, энцефалитом Расмуссена, синдромом Штурге–Вебера или последствиями нарушения мозгового кровообращения.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: Этот метод применяется в основном в педиатрической практике. Функциональная гемисферэктомия заключается в резекции височной доли и центральной коры с последующим разделением теменной и затылочной коры головного мозга от подкорковых структур и мозолистого тела.

Хирургическое лечение вневисочных форм эпилепсии

Вневисочная форма эпилепсии включает в себя множество эпилептогенных синдромов, возникающих из любой области коры головного мозга за пределами височной доли.

Рекомендуется кортикэктомия пациентам с вневисочными формами эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Субпиальная резекция лежит в основе кортикэктомии, только тщательная диссекция резецируемой зоны от окружающих тканей позволяет уменьшить риск повреждения окружающей коры головного мозга. Основным хирургическим принципом кортикэктомии является максимальное сохранение сосудов и подкоркового белого вещества головного мозга. Сосуды, питающие удаляемую кору головного мозга или слепо заканчивающи-

еся в предполагаемой зоне резекции, возможно коагулировать, однако сосуды, идущие «транзиторно», следует максимально сохранять для предотвращения развития возможного неврологического дефицита.

В сочетании с кортикэктомией или отдельно применяют фронтальную лобэктомию. Лобные резекции возможно разделить на 3 типа: 1-й – фронтополярная лобэктомия, которая включает удаление первых 5 см от полюса лобной доли; 2-й – радикальная передняя лобная лобэктомия, включающая удаление всей лобной доли, за исключением функционально значимых зон; 3-й – передняя фронтальная лобэктомия, включающая резекцию коры между фронтополярной лобэктомией и радикальной лобэктомией.

Рекомендуется при хирургии вневисочных форм эпилепсии использовать интраоперационную электрокортикографию (ЭКоГ) для регистрации интериктальной активности.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

Глубинная стимуляция головного мозга (DBS)

Рекомендуется глубинная стимуляция головного мозга (DBS) пациентам с фармакорезистентными формами эпилепсии, которым резекционное вмешательство не может быть проведено; а также пациентам с сохраняющимися эпилептическими приступами после ранее проведенного хирургического лечения или неэффективной VNS терапии.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Имеется несколько мишеней для стимуляции: ANT (переднее ядро таламуса), HP (гиппокамп), CN (центромедианное ядро таламуса), STN (субталамическое ядро), однако наиболее перспективной мишенью признаны передние ядра таламуса (ANT). Стимуляция проводится пациентам в возрасте от 18 до 65 лет. Снизить частоту приступов 150% после DBSANT удается в среднем у 56% (40,4 – 66%) пациентов, а добиться полного контроля над приступами – у 29% (14–40%). Другие мишени для DBS являются менее изученными, имеются немногочисленные публикации с небольшим количеством пациентов. DBSHP – позволяет снизить частоту приступов на 30–90% у пациентов с височной эпилепсией, DBSCN – показало эффективность только в отношении генерализованных приступов – снижение приступов на 30–98%, DBSSTN в среднем позволяет снизить приступы на 50%.

Стереотаксическая радиочастотная деструкция (SRT) эпилептогенных поражений

SRT – локальное малоинвазивное разрушение, применяемое в лечении фармакорезистентной эпилепсии, ассоциированной с глубинными ограниченными эпилептогенными поражениями головного мозга, такими как гипоталамическая гамартома и узловатая гетеротопия.

Рекомендуется стереотаксическая радиочастотная деструкция эпилептогенных поражений (SRT) паци-



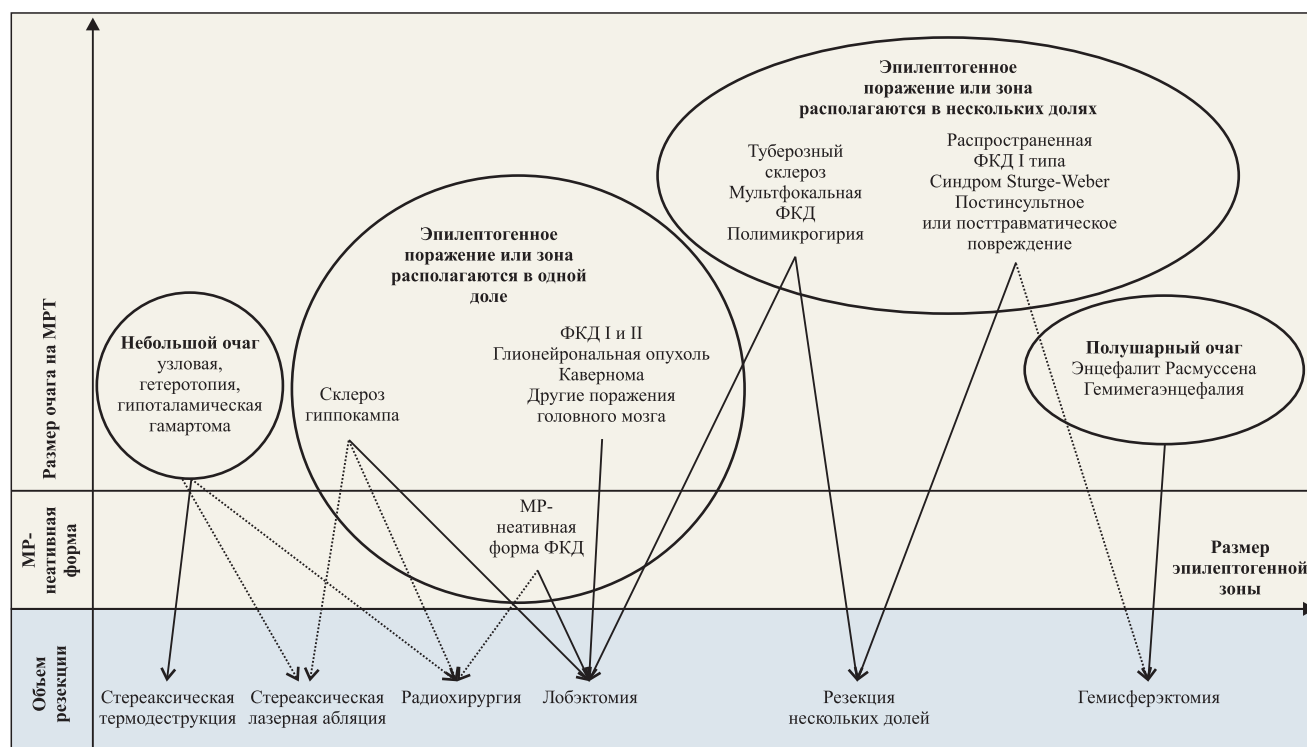


Рис. Схема различных форм хирургического лечения в зависимости от этиологии эпилепсии, объема и локализации поражения, размера эпилептогенной зоны

ентам с фармакорезистентными формами эпилепсии, которым резекционное вмешательство не может быть проведено ввиду большого риска послеоперационных неврологических осложнений, обусловленных локализацией эпилептогенных очагов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: SRT проводится электродом для радиочастотной термодеструкции, доставляемым к эпилептогенному поражению при помощи стереотаксической рамы, что обеспечивает высокую точность деструкции самого очага при минимальном риске повреждения окружающей ткани мозга. Это позволяет безопасно проводить деструкцию локальных глубинно расположенных эпилептогенных очагов. SRT гипоталамических гамартом позволяет достичь контроля над приступами у 71–80% пациентов. SRT узловых гетеротопий приводит к снижению частоты приступов >50% у 48,7% больных.

В зависимости от объема эпилептогенного очага и эпилептогенной зоны, их локализации, форм и размеров выбирают тот или иной тип хирургического вмешательства (рисунок).

Использование интраоперационного нейрофизиологического мониторинга во время хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии

Рекомендуется проведение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга с картированием функций резецируемой коры головного мозга у пациен-

тов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией при расположении эпилептогенной зоны вблизи функционально значимой коры или подкорковых проводящих путей.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: Применение интраоперационного нейрофизиологического мониторингирования (ИОМ) и картирования коры во время резекции эпилептогенной зоны позволяет локализовать функциональные зоны с помощью прямой электростимуляции коры. При расположении эпилептогенной зоны возле моторной коры, проведение электростимуляции возможно во время наркоза, а для проведения картирования речевых зон необходимо пробуждение пациента. У детей локализацию центральной борозды возможно проводить методом соматосенсорных вызванных потенциалов с анализом реверсии фазы над Роландовой бороздой.

Нарушения психики различного спектра весьма частое явление при эпилепсии.

Рекомендуется консультация врача-психиатра для пациентов с эпилепсией при наличии у них коморбидных психических расстройств, поведенческих, эмоциональных, когнитивных нарушений.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется назначение антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) для лечения депрессивного расстройства у ПЭ старше 18 лет.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: Общие подходы к лечению депрессий у ПЭ аналогичны таковым у пациентов с депрессией без эпилепсии. Результаты проспективного открытого исследования показали, что на фоне приема СИОЗС 7 из 8 пациентов с эпилепсией и депрессией к 12-й неделе терапии достигают ремиссии. При недостаточной эффективности СИОЗС целесообразно рассмотреть вопрос о назначении антидепрессантов из других групп.

Рекомендуется назначение пароксетина пациентам с эпилепсией 18 лет и старше при наличии депрессии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Результаты рандомизированного контролируемого сравнительного исследования пароксетина в дозе 20–40 мг в сутки и других антидепрессантов, проведенного на 67 ПЭ и депрессией показали, что в течение 8 недель терапии, 82% достигли первичного ответа на лечение. При этом из группы пароксетина не выбыл ни один человек.

Рекомендуется назначение циталопрама пациентам с эпилепсией 18 лет и старше при наличии депрессии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: В открытом проспективном исследовании 43 ПЭ и депрессией было показано, что на прием циталопрама в дозировке 10–40 мг в сутки в течение 8 недель ответило 65% ПЭ и депрессией. В 16-недельном исследовании 45 ПЭ и депрессией похожего дизайна уровень ответа на терапию циталопрамом составил 86%. В проспективном открытом исследовании циталопрама, проведенного на пациентах с височной эпилепсией и депрессией, показано, что уровень ответа на терапию составил 53,3%, а 21,2% пациентов достигли ремиссии к 20–30 неделе терапии. Ни в одном из приведенных выше исследований прием циталопрама не сопровождался учащением приступов.

Рекомендуется назначение сертралина пациентам с эпилепсией старше 18 лет при наличии депрессии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: В рандомизированном исследовании сертралина и когнитивно-поведенческой психотерапии было показано, что на фоне приема сертралина в дозе 50–200 мг в сутки ($N = 75$) к 16 неделе терапии ремиссии достигли 53% пациентов. Ни у одного пациента прием сертралина не сопровождался учащением приступов. В течение 12 месяцев наблюдения за 100 пациентами с эпилепсией с депрессивными/обсессивными расстройствами (97/3) на фоне приема сертралина лишь у 6 пациентов отмечалось учащение приступов, при этом причинную связь между приемом сертралина и учащением приступов авторы смогли выявить лишь у одного пациента.

Рекомендуется назначение венлафаксина для лечения депрессивного расстройства пациентам с эпилепсией 18 лет и старше.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: В результате рандомизированного контролируемого исследования было установлено, что в течение 8 недель терапии значимо большее число пациентов, получавших венлафаксин (25–75 мг в сутки) дости-

гли первичного ответа на терапию по сравнению с теми, кто не получал какого-либо лечения депрессии (69% vs 19%). При этом авторами не проводилась оценка влияния венлафаксина на эпилептические приступы.

Рекомендуется назначение миртазапина для лечения депрессивного расстройства у пациентов с эпилепсией 18 лет и старше.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: По данным проспективного открытого исследования, назначение миртазапина в средней дозе 32,2 (6,8) мг в сутки привело к уменьшению симптомов депрессии у 51,9%, а около 15% достигли ремиссии к 20–30 неделе терапии. Прием миртазапина не сопровождался учащением приступов.

Не рекомендуется назначение амитриптилина для лечения депрессивного расстройства у ПЭ 18 лет и старше.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: В результате двойного слепого placebo контролируемого исследования к 6-й неделе терапии не было выявлено значимых различий по уровню ответа на 25 мг амитриптилина и placebo.

Не рекомендуется назначение кломипрамина для лечения депрессивного расстройства у ПЭ 18 лет и старше.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: Результаты метанализа показали, что кломипрамин ассоциирован с повышенным риском эпилептических приступов у людей, не болеющих эпилепсией, со стандартизированным показателем заболеваемости 4 (95% CI 2,6–6,0).

Рекомендовано при назначении антидепрессантов пациентам с эпилепсией и депрессией 18 лет и старше учитывать их лекарственные взаимодействия с противоэпилептическими препаратами.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: Карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал снижают концентрации СИОЗС примерно на 25%, а вальпроевая кислота незначительно повышают концентрацию активного метаболита венлафаксина – О-десметилвенлафаксин. Флувоксамин, флуоксетин и в меньшей степени сертралин незначительно повышают концентрацию вальпроевой кислоты. Некоторым пациентам может потребоваться изменение режима дозирования ПЭП.

Рекомендуется взрослым пациентам с эпилепсией с симптомами тревоги проведение когнитивно-поведенческой психотерапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Рекомендуется взрослым пациентам с эпилепсией и в зависимости от вида тревожных расстройств назначение антидепрессантов из группы СИОЗС (сертралин, пароксетин, флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин) в качестве препаратов 1-й линии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).



Комментарии: Терапия антидепрессантами из группы СИОЗС безопасна для пациентов с эпилепсией, так как они не влияют на частоту эпилептических приступов. Тем не менее, стоит учитывать возможные лекарственные взаимодействия с ПЭП, которые среди СИОЗС наиболее выражены у пароксетина.

Рекомендуемая суточная дозировка сертралина – 50–150 мг в сутки, циталопрама и пароксетина – 20–60 мг в сутки, эсциталопрама – 10–20 мг в сутки, флуоксетина – 20–40 мг в сутки, флувоксамина – 100–300 мг в сутки. Обычно начинают с минимальных терапевтических доз, поднимая их при отсутствии эффекта.

Рекомендуется пациентам с эпилепсией старше 18 лет и генерализованным тревожным расстройством назначение прегабалина.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Механизм действия препарата заключается в связывании с альфа-2-дельта-субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов, что блокирует передачу болевых импульсов и снижает вероятность судорожных приступов, связывает пресинаптические N и P/Q кальциевые каналы, уменьшая их чрезмерную активность, таким образом снижая проявления тревожной симптоматики. Режим дозирования для лечения генерализованного тревожного расстройства: начальная доза – 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости, через одну неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут. Длительное применение препарата безопасно для пациента. Побочными эффектами прегабалина являются такие явления, как: седация, головокружение, тремор, дизартрия, парестезии, нарушение памяти, нарушение координации, нарушение внимания, спутанность сознания, эйфория, раздражительность, сухость во рту, запор, увеличение веса, повышенный аппетит, метеоризм, помутнение зрения, диплопия, периферические отеки, снижение либидо, эректильная дисфункция.

Паллиативная помощь

Паллиативная помощь – подход, целью которого является улучшение качества жизни пациентов и членов их семей, оказавшихся перед лицом угрожающего жизни заболевания. Эта цель достигается путем предупреждения и облегчения страданий благодаря раннему выявлению, тщательной оценке и купированию боли и других тягостных физических симптомов, а также оказанию психосоциальной и духовной поддержки. Главная задача паллиативной помощи – достижение поддержки, сохранения и повышение, насколько это возможно, качества жизни пациента. Однако определить, что такое «качество жизни», может только сам пациент, нуждающийся в паллиативной помощи.

Рекомендуется оказание паллиативной медицинской помощи детям с формами эпилепсии, относящимися к заболеваниям, ограничивающим продолжительность жизни (коды МКБ G 40.4, G 40.5, G 40.9) и детям с фармакорезистентной эпилепсией, которым выполнены паллиативные нейрохирургические вмешательства (каллозотомия и субпиальные транссекции), осуществ-

ляемой сотрудниками медицинских организаций и их подразделений, оказывающих специализированную паллиативную медицинскую помощь детям, для обеспечения потребностей пациента и его законных представителей.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется введение защитного раствора мидазолама детям при эпилептическом статусе для купирования приступа судорог.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется введение ректального раствора диазепама детям при эпилептическом статусе для купирования приступа судорог.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

К наблюдению за детьми с формами эпилепсии, относящимися к заболеваниям, ограничивающим продолжительность жизни (коды МКБ G 40.4, G 40.5, G 40.9) и детям с фармакорезистентной эпилепсией, которым выполнены паллиативные нейрохирургические вмешательства (каллозотомия и субпиальные транссекции), должны привлекаться сотрудники медицинских организаций и их подразделений, оказывающих специализированную паллиативную медицинскую помощь детям.

Кетогенная диета

Кетогенная диета (КД) – это хорошо зарекомендовавший себя нефармакологический метод лечения детей и взрослых с лекарственно-устойчивой эпилепсией, который основывается на изменении рациона с увеличением доли жиров и уменьшением углеводов и белков. Из-за очень высокой потребности в жирах классическую КД может быть трудно поддерживать, что приводит к необходимости использовать ее альтернативные варианты. Модифицированная КД, по-видимому, почти также эффективна, но обеспечивает больший выбор продуктов питания. Различные альтернативы КД включают модифицированную диету Аткинса (МДА), диету со среднецепочечными триглицеридами (ДСЦТ) и терапию с низким гликемическим индексом (НУД или низкоуглеводная диета).

Типы КД

(1) Классическая КД состоит преимущественно из жиров (до 90%) и низкого содержания углеводов и белков, что приводит к кетозу и имитирует состояние голодания. Это жесткая диета, рассчитывается математически для каждого пациента индивидуально. Из-за ограничения рациона пациенту необходимо обеспечивать организм достаточным количеством витаминов и минералов.

(2) МДА направлена на обеспечение разнообразия продуктов и вкусовых качеств с соотношением жиров к углеводам и белку 1:1 и содержит около 65% жира, 25% белка и 10% углеводов. Поощряется употребление жиров, а потребление углеводов ограничивается до 10–20 г/день для детей и 15–20 г/день для взрослых.

МДА не требует взвешивания пищи на граммовых весах или ограничения калорий, белков или жидкостей и может быть хорошим вариантом для пациентов, которые не могут переносить более строгую диету, такую как классическая КД. При МДА рекомендуется прием поливитаминов с низким содержанием углеводов и карбоната кальция.

(3) НУД основана на соотношении жира к углеводам и белку 0,6: 1, содержит 60% жиров, 30% белка и 10% углеводов с низким гликемическим индексом (ГИ), ГИ < 50. ГИ измеряет тенденцию еды повышать уровень глюкозы в крови по сравнению с эквивалентным количеством эталонного углевода (глюкозы). По сравнению с классической КД, НУД дает меньшее повышение уровня кетонных тел, но имеет сопоставимую эффективность, лучшую переносимость и более простую реализацию.

Рекомендуется применение кетогенной диеты детям с любой формой фармакорезистентной эпилепсии при неэффективности обычно применяемых противоэпилептических препаратов с целью альтернативного лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: Кетогенная терапия не должна быть терапией «отчаяния». Кетогенную диету следует рассмотреть как лечебную опцию у детей после неэффективности двух противоэпилептических препаратов, а при некоторых синдромах эпилепсии (при синдроме дефицита GLUT1 и пиридоксинзависимой эпилепсии), как можно раньше.

Показания к проведению КД

КД считается золотым стандартом для лечения метаболических заболеваний, таких как синдром дефицита белка-переносчика глюкозы 1 (GLUT-1) и дефицит пируватдегидрогеназы. В настоящее время КД показала высокую эффективность относительно лечения синдрома Веста. КД также может использоваться при других эпилептических синдромах и является важным альтернативным лечением для пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией, которые не являются кандидатами на хирургическое лечение.

Эпилептические синдромы с вероятной эффективностью КД: синдром Ангельмана, митохондриопатии с нарушением комплекса 1, синдром Драве, МАЭ (синдром Доозе), синдром дефицита белка-переносчика глюкозы 1 (Glut-1), синдром эпилепсии, связанный с фебрильной инфекцией (FIRES), дети или младенцы на искусственном вскармливании (исключительно), инфантильные спазмы, синдром Отахара, дефицит пируватдегидрогеназы, суперрефрактерный эпилептический статус, туберозный склероз.

Эпилептические синдромы с возможной эффективностью КД: дефицит аденилосукцинатлиазы, CDKL5-энцефалопатия, ДАЭ, пороки развития головного мозга, эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами, эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне (CSWS),

гликогеноз типа V, ЮМЭ, болезнь Лафора, синдром Ландау–Клеффнера, синдром Леннокса–Гасто, дефицит фосфофруктокиназы, синдром Ретта, подострый склерозирующий панэнцефалит.

Абсолютные противопоказания

Дефицит карнитина (первичный), дефицит карнитинпальмитилтрансферазы (CPT) I или II, дефицит карнитинтранслоказы, β -окислительные дефекты, дефицит среднецепочечной ацилдегидрогеназы (MCAD), дефицит длинноцепочечной ацилдегидрогеназы (LCAD), дефицит короткоцепочечной ацилдегидрогеназы (SCAD), дефицит длинноцепочечного 3-гидроксиацил-CoA, дефицит среднецепочечного 3-гидроксиацил-CoA, дефицит пируваткарбоксилазы, порфирия.

К относительным противопоказаниям относятся неспособность поддерживать полноценное питание, возможное хирургическое лечение эпилепсии, низкая приверженность диеты родителями или опекуном, одновременное применение пропорола.

Подготовка к введению КД

Перед тем как начать диету, пациент должен вести дневник приступов, чтобы установить параметр их частоты. Необходимо провести общий анализ крови с тромбоцитами, электролиты, КЩС включая бикарбонат сыворотки, общий белок, кальций, цинк, селен, магний и фосфаты, биохимический анализ крови (включая альбумин, аммиак и креатинин), липидный профиль натошак, ацилкарнитиновый профиль в сыворотке крови, общий анализ мочи, кальций и креатинин в моче, концентрацию противоэпилептического препарата, уровень витамина D.

Определение органических кислот в моче и аминокислот в сыворотке крови рекомендуются в случае неясной природы эпилепсии.

Также необходимы ЭЭГ и МРТ головного мозга. В случае риска нефролитиаза необходимо сделать УЗИ почек; электрокардиограмма и ультразвуковое исследование сонной артерии считаются необязательными. Оценка питания включает пищевой дневник, включая отчет о питании за 3 дня, пищевые привычки, аллергию, отвращение и непереносимость. Исходный вес, рост и идеальный вес для роста и индекса массы тела (ИМТ) необходимы для расчета кетогенного соотношения, калорий и потребления жидкости. Состав диеты следует подбирать в соответствии с возрастом пациента и способом кормления.

Методика проведения КД

Цель терапии состоит в том, чтобы достичь соотношения четырех частей жира к одной порции белка и углеводов, описываемого как «4:1». Чтобы достичь этого уровня, можно использовать один из двух подходов, с голоданием или без него. При первом подходе пациент



должен быть госпитализирован на 12–48 часов или при наличии кетонов в моче, чтобы предотвратить развитие гипогликемии и обезвоживания. Этот метод имеет тенденцию ускорять развитие кетоза, хотя может вызвать больший стресс у пациента. Когда достигается кетоз, питание рассчитывается так, чтобы поддерживать постоянное соотношение КД.

Последний подход не требует госпитализации, и коэффициент КД поэтапно увеличивается еженедельно с 1:1, 2:1 и 3:1 до 4:1. Большая часть литературы предполагает, что нет значительной разницы между двумя подходами с точки зрения времени, необходимого для достижения кетоза и возникновения гипогликемии, поэтому в настоящее время пациенты, как правило, не госпитализируются перед началом КД.

Принимая во внимание, что КД обеспечивает лишь небольшое количество фруктов, овощей, зерна, молока и сыра, необходимы пищевые добавки: мультивитаминные и минеральные комплексы с низким содержанием углеводов следует принимать ежедневно. К основным пищевым добавкам, необходимым для всех пациентов любого возраста, относят мультивитамины с минералами (включая микроэлементы, особенно селен), препараты кальция, витамин D и его аналоги (в соответствии с суточной потребностью, реже рекомендуют выше рекомендованной суточной нормы цитраты для перорального применения, слабительные средства для профилактики или лечения (лаурилсульфоацетат натрия, минеральное масло, глицериновые свечи), дополнительные селен, магний, цинк, фосфор, железо, медь, карнитин, масло МСТ или кокосовое масло, соль (старше 1 года).

Наблюдение

Пациентов, придерживающихся КД, следует регулярно осматривать каждые 3 месяца, и члены семьи или опекун должны иметь доступную связь с командой диетологов, чтобы разрешить возможные сомнения и обсудить побочные эффекты. При каждом визите следует оценивать дневник приступов, а также когнитивное развитие и поведение ребенка.

При посещении клиники необходимы следующие обследования: оценка питания (дипломированный диетолог), роста, веса, идеальный вес для ИМТ, при необходимости - окружность головы у младенцев; оценка соответствия рецептов, используемых семьей или опекуном, рассчитанным калориям, белкам и жидкости; пересмотр дополнительных витаминных и минеральных добавок; оценка приверженности КД.

При необходимости – изменение схемы рациона для улучшения приверженности диетическому лечению и контроля над приступами.

Также необходимы: неврологический осмотр, оценка побочных эффектов КД, решение об изменении количества ПЭП (если применимо), оценка целесообразности дальнейшего продолжения КД. К лабораторной оценке относится общий анализ крови с тромбоцитами, электролиты, КЩС, включая бикарбонат сыворотки, общий белок, кальций, цинк, селен, магний и фосфаты, биохимический анализ крови (включая альбумин, аммиак и креатинин), липидный профиль натощак, ацилкарнитиновый профиль в сыворотке крови, общий анализ мочи, кальций и креатинин в моче, концентрацию ПЭП, уровень витамина D. ЭЭГ проводится для оценки эффективности КД или при рассмотрении вопроса о прекращении КД. При длительном нахождении на КД рекомендуется исследование минеральной плотности костной ткани (сканирование DEXA) через 2 года от начала КД.

Следует помнить, что для достижения эффективности КД требуется период не менее 3 месяцев с момента достижения пациентом кетоза, поэтому важно побудить пациента и его семью продолжать диету в течение этого периода без изменения лекарства.

Отмена КД

Как указывалось ранее, КД следует использовать в среднем как минимум 3 месяца, чтобы сделать справедливую оценку эффективности терапии, прежде чем рассматривать вопрос о прекращении лечения. Если приступы учащаются через 1–2 недели после начала КД, диету следует немедленно прекратить.

Если семья решает оставить своего ребенка на КД более 6 месяцев, несмотря на отсутствие очевидного контроля над приступами, решение в конечном итоге остается за ними и должно поддерживаться до тех пор, пока будут отслеживаться и устраняться побочные эффекты.

У детей со снижением частоты приступов более чем на 50% КД прекращают ориентировочно через 2 года; однако у детей, у которых контроль приступов почти завершен (например, снижение приступов более чем на 90%) и побочные эффекты незначительны, КД можно продолжать в течение нескольких лет.

Для КД нет максимальной продолжительности. Консенсусная группа рекомендует пересматривать риски и преимущества КД при каждом посещении клиники и, конечно, после 2 лет непрерывного использования.

Итоги работы Российского регистра беременности и эпилепсии за 7 лет

А.В. ЯКУНИНА¹, Д.В. ДМИТРЕНКО², П.Н. ВЛАСОВ³, И.А. ЖИДКОВА³,
И.В. ЛАРИНА⁴, И.В. ПОНОМАРЕВА⁵, Е.Б. ЕФИМКОВА⁶,
А.В. МОСКВИЧЕВА-АРСЕНТЬЕВА⁷, А.Н. ГОРОШКИН⁸, А.С. ЧЕСНОКОВА¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89)

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, ул. партизана Железняк, 1)

³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127006, Москва, улица Долгоруковская, 4)

⁴ КГУЗ «Городская психиатрическая больница № 6» (191167, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, дом 9, лит. И)

⁵ ГАУЗ «Областная клиническая больница № 3» (454021, Россия, г. Челябинск, пр. Победы, 287)

⁶ ГБУЗ МО «Московский областной институт акушерства и гинекологии» (101000, Москва, ул. Покровка, 22а)

⁷ БУ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики (428018, Чувашская Республика, г. Чебоксары, Московский проспект, 9)

⁸ ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» (119571, Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Тропарево-Никулино, пр. Вернадского, 82, стр. 1)

РЕЗЮМЕ В настоящее время наиболее достоверные данные о влиянии лекарственного препарата на течение и исход беременности позволяют получить Регистры беременности, представляющие собой проспективные исследования, направленные на регистрацию исходов беременности у женщин, принимающих лекарства. Российский регистр беременности и эпилепсии (РРБЭ) – это российское национальное проспективно-ретроспективное обсервационное исследование без вмешательства в противоэпилептическую терапию, предписанную лечащим врачом пациенток детородного возраста, проживающих в субъектах Российской Федерации, начавшееся в 2017 г. Исследование представляет итоги работы Российского регистра беременности и эпилепсии за период наблюдения с 2017 по 2024 гг. Проанализированы случаи беременности, внесенные на платформу РРБЭ (<https://www.rripe.ru>) за период с 2017 по 2024 г. К 01.01.2025 г. в РРБЭ зарегистрировано 1814 случаев беременности, в 1418 случаях исход беременностей известен. За период наблюдения отмечена тенденция к увеличению возраста беременных с преобладанием женщин старше 30 лет. На фоне монотерапии беременность возникла в 55,2% наблюдений, на фоне политерапии – в 19,7% наблюдений, 25,1% женщин не принимали противоэпилептические препараты (ПЭП). Основным ПЭП в период беременности был леветирацетам, затем вальпроевая кислота и ламотриджин. Выявлены отличия в лечении беременных между различными регионами РФ. Частота врожденных пороков развития (ВПР) среди случаев с известным исходом составила 2,8%, без приема ПЭП – 0,8%, на фоне монотерапии – 3,7%, на политерапии – 2,4%, что было сопоставимо с данными Европейского регистра EURAP. Таким образом, РРБЭ – важный инструмент получения эпидемиологических данных в когорте женщин с эпилепсией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, беременность, регистр, противоэпилептические препараты, тератогенез, врожденные пороки развития

ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ
СОСТОЯНИЯ ПОД РУКОВОДСТВОМ
В.А. КАРЛОВА | 2025 | № 2
www.epipress.ru

RUSSIAN REGISTRY OF PREGNANCY AND EPILEPSY: RESULTS AND PROSPECTS

AV YAKUNINA¹, DV DMITRENKO²,
PN VLASOV³, IA ZHIDKOVA³,
IV LARINA⁴, IV PONOMAREVA⁵,
EB EFIMKOVA⁶, AV MOSKVICHEVA-
ARSENTEVA⁷, AN GOROSHKIN⁸,
AS CHESNOKOVA¹

¹ Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

² The Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia

³ Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia

⁴ St. Petersburg City Psychiatric Hospital № 6, St. Petersburg, Russia

⁵ Chelyabinsk Regional Clinical Hospital № 3, Chelyabinsk, Russia

⁶ Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

⁷ Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia

⁸ Russian Academy of National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation, Moscow – Krasnoyarsk, Russia

Abstract. Currently, the most reliable data on the effect of a drug on the course and outcome of pregnancy make it possible to obtain Pregnancy Registers, which are prospective studies aimed at identifying women taking drugs and registering their pregnancy outcomes. The Russian register of pregnancy and epilepsy (RRPE) is a national prospective and retrospective observational study, without interfering with the antiepileptic therapy prescribed by an attending physician to childbearing-aged patients living in the subjects of the Russian Federation. RRPE has been launched since 2017.

To evaluate the results of the RRPE for the follow-up period from 2017 to 2024. The pregnancy cases listed on the RB platform were analyzed (<https://www.rripe.ru>) for the period from 2017 to 2024. By 01.01.2025, 1814 cases of pregnancy were registered in the RRPE, in 1418 cases the outcome of pregnancies is known. The age of pregnant women increased during the observed period, with a predominance of women over 30 years of age. Against the background of monotherapy, pregnancy occurred in 55.2% of cases, against the background of polytherapy – in 19.7% of cases, 25.1% of women did not take antiseizure drugs (ASDs). The main ASD during pregnancy was levetiracetam, followed by valproic acid and lamotrigine. Differences in the treatment of pregnant women between different regions of the Russian Federation have been identified. The incidence of congenital malformations among cases with a known outcome was 2.8%, without taking ASDs – 0.8%, against the background of monotherapy – 3.7%, on polytherapy – 2.4%, which was comparable with the data of the European Register EURAP. RRPE is an important tool for obtaining epidemiological data in a cohort of women with epilepsy.

Keywords: epilepsy; pregnancy; register, antiseizure drugs; teratogenesis; congenital malformations

For citation: Yakunina AV, Dmitrenko DV, Vlasov PN, Zhidkova IA, Larina IV, Ponomareva IV, Efimkova EB, Moskvicheva-Arsenteva AV, Goroshkin AN, Chesnokova AS. Russian Registry of Pregnancy and Epilepsy: results and prospects. Epilepsy and paroxysmal condition under the guidance of VA Karlov, 2025; 2(2):49-56. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2025.3.2.001>

The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

» Для цитирования: Якунина А.В., Дмитренко Д.В., Власов П.Н., Жидкова И.А., Ларина И.В., Пономарева И.В., Ефимкова Е.Б., Москвичева-Арсентьева А.В., Горошкин А.Н., Чеснокова А.С. Итоги работы Российского регистра беременности и эпилепсии за 7 лет. Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. 2025; 2(2): 49-56. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2025.3.2.001>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Введение

Драматичная «талидомидовая трагедия» середины XX века обратила внимание человечества на потенциальное тератогенное влияние лекарственных препаратов (ЛП). Были приняты серьезные законодательные ограничения по участию беременных женщин в предрегистрационных клинических испытаниях препаратов, ужесточен фармаконадзор над случаями использования ЛП в гравидарный период. А между тем использование безрецептурных и рецептурных препаратов беременными женщинами неуклонно растет [1]. Изучение безопасности применения ЛП у беременных ограничивают этические соображения, не позволяющие включать их в рандомизированные клинические исследования, а ретроспективный анализ неблагоприятных исходов беременности в большинстве случаев не позволяет установить причинно-следственную связь между лекарственным средством и исходом вследствие множества вмешивающихся факторов. Наиболее достоверные данные о влиянии лекарственного вещества на течение (исход) беременности позволяют получить Регистры беременности, представляющие собой проспективные исследования, направленные на выявление женщин, принимающих ЛП, и регистрацию исходов беременности у них [2].

С конца 90-х годов созданы крупнейшие национальные и международные регистры наблюдений за беременными с эпилепсией. Основная цель регистров – проведение мониторинга врожденных пороков развития (ВПР) международным сообществом для выявления базовых частот ВПР, причинно-следственных связей в их происхождении, возможность обмена опытом и информацией. Кроме того, накапливается информация по когнитивному развитию детей, структуре противоэpileптической терапии, фармакокинетическим аспектам противоэpileптических препаратов (ПЭП). Длительные проспективные наблюдения за беременными с эпилепсией показали свою значимость и экономическую эффективность [3-6]. За последние 20 лет крупными международными и национальными регистрами собрана информация о более, чем 20 000 беременностях, проходящих на фоне монотерапии [7]. Несмотря на то что ведение регистров беременности преследует основную цель в виде мониторинга ВПР плода, имеются сложности интерпретации результатов различных регистров. Оценка той или иной аномалии развития требует четкого разграничения между ВПР и малой аномалией, которая не приводит к нарушению функционирования органа или системы. В ряде случаев ВПР является синдромологическим проявлением хромосомной или генной патологии, выявление которой очень важно при оценке тератогенного влияния. Исследователи подчеркива-

ют наличие проблемы при сравнении результатов как популяционных, так и когортных регистров ВПР [8, 9]. Кроме того, имеется разница в протоколах, предполагающих различный период наблюдения за беременными, что также отражается на результатах. Ряд протоколов предполагает регистрацию ВПР только в период беременности до момента рождения, другие заканчивают наблюдение за рожденным ребенком в течение 6 месяцев. По требованиям EURAP случай включается в анализ при регистрации до 16-й недели беременности, который считается полностью завершенным после заполнения формы D – «Наблюдение в течение одного года после рождения ребенка».

Российский регистр беременности и эпилепсии (РРБЭ), созданный под эгидой Российской Противозлептической Лиги, начал свою работу в 2017 г. Руководителем проекта является профессор П.Н. Власов (научно-образовательный институт клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, заслуженный врач РФ) [10]. РРБЭ – это российское национальное проспективно-ретроспективное наблюдательное исследование без вмешательства в противоэpileптическую терапию, проводимую лечащим врачом пациентки детородного возраста, проживающей в субъекте Российской Федерации. Основная цель РРБЭ – сравнить риск возникновения серьезных ВПР на фоне приема будущей матерью различных ПЭП и их комбинаций в разных субъектах Российской Федерации и разработать стратегии профилактики ВПР. Кроме того, совокупная оценка случаев беременности в разных регионах Российской Федерации позволяет получить различные эпидемиологические данные в исследуемой когорте, выявлять межрегиональные различия, вырабатывать тактику минимизации рисков для матери и плода. Протокол РРБЭ разработан по принципам EURAP, что позволяет сравнивать показатели этих регистров.

Цель исследования

Оценить итоги работы Российского регистра беременности и эпилепсии за период наблюдения с 2017 по 2024 гг.

Материал и методы

Были проанализированы случаи беременности у женщин с эпилепсией, внесенные врачами различных регионов Российской Федерации в РРБЭ с использованием электронной платформы <https://www.rpre.ru> за период с 2017 по 2024 гг. Сбор данных проводился с ис-

пользованием стандартизированной электронной формы клинических случаев: форма А – регистрация беременности (заполняется как можно раньше), В – последующее наблюдение в конце I триместра, С – наблюдение в конце II триместра, наблюдение при рождении (включая мертворождения), Е – наблюдение ребенка в возрасте 1 года, F – фармакогенетический профиль женщины (может заполняться ретроспективно). РРБЭ предполагает внесение как проспективных случаев текущей беременности, так и ретроспективных случаев уже закончившейся беременности с известным исходом. При проведении анализа тератогенных событий возможно выделение случаев, зарегистрированных до 16 недель беременности. Учитывая недостаточное количество проспективных случаев беременности, зарегистрированных до 16-й недели, в настоящем отчете мы посчитали целесообразным проанализировать объединенный массив, включающий все случаи беременностей (проспективные и ретроспективные). Для сравнения некоторых данных, касающихся особенностей лекарственной терапии и частоты ВПР, были использованы результаты анализа Европейского регистра эпилепсии и беременности (EURAP), опубликованные в рапорте от ноября 2024 г. [11].

Результаты и обсуждение

В настоящий момент 21 врач-координатор имеет открытый доступ к системе, 15 из них внесли хотя бы 1 случай беременности. В 2024 г. к РРБЭ присоединились центры из гг. Нижнего Новгорода, Смоленска и Челябинска. К 01.01.2025 г. в РРБЭ зарегистрировано 1814 беременностей, из них 757 случаев зарегистрированы до 16-й недели. Распределение зарегистрированных случаев из различных регионов Российской Федерации представлено на рис. 1. Лидирующее место занимает Самарская область, в которой областной регистр ведется с 2002 г., и все зарегистрированные случаи (ретроспективные с 1987 г. и проспективные) внесены в РРБЭ. Существенный вклад внесли врачи-координаторы И.В. Пономарева (Челябинская область) и И.В. Ларина (Санкт-Петербург), которые планомерно в течение 7 лет регистрировали беременности у женщин с эпилепсией, попадающих в их поле зрения. В остальных центрах активная работа велась в 2017–2019 гг., затем количество внесенных данных значительно уменьшилось, в том числе по причине эпидемии COVID-19, новые случаи вносились редко.

Из 1814 зарегистрированных случаев беременность протекала на фоне генерализованной эпилепсии в 626 (34,5%) наблюдений, на фоне фокальной эпилепсии в 1118 (61,6%) наблюдениях, в 70 (3,9%) было недостаточно сведений о форме эпилепсии. Идиопатическая этиология эпилепсии установлена в 685 (37,8%) наблюдениях, структурная причина заболевания в 458 (25,2%) случаев, неустановленная причина (криптогенная эпилепсия) – в 671 (37,0%). Течение первой беременности прослежено в 45,4% наблюдений, второй – в 31,6%, третьей – в 11,5% случаев, четвертой и последующих – в 3,8% наблюдений, в 1,6% случаев информация отсутствовала.

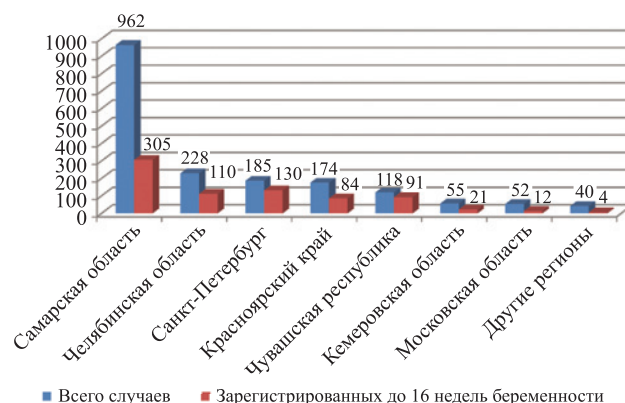


Рис. 1. Структура внесенных случаев беременности по регионам РФ (согласно форме А)

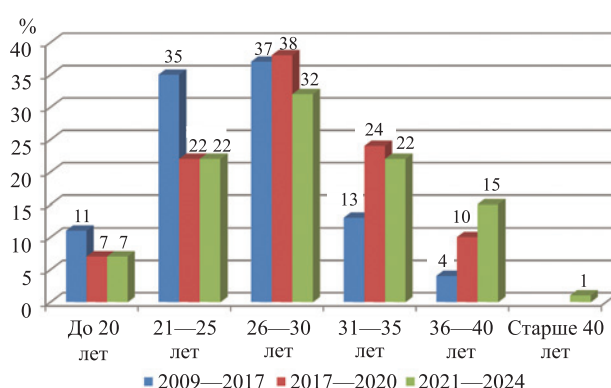


Рис. 2. Возраст женщин на момент беременности в период 2009–2024 гг.

Возраст женщин на момент беременности различался от 17 до 43 лет. Первые и последующие беременности возникали в возрасте до 20 лет в 7% наблюдений, с 21 до 25 лет – в 22% наблюдений, с 26 до 30 лет – в 36%, с 31 до 35 лет – в 23% случаев, с 36 до 40 лет – в 11%, старше 40 лет – в 1% наблюдений. Наличие в РРБЭ ретроспективных случаев беременности позволило провести анализ возраста женщины на момент беременности за 15-летний период с 2009 по 2024 г. (рис. 2). Отмечено значительное увеличение возраста на момент беременности у женщин в последние 7 лет по сравнению с предыдущими годами. Так, в период с 2009 до 2017 г. в возрасте до 30 лет беременность проходила в 83% случаев, к 2020 г. количество их снизилось до 67%, а к 2024 г. – до 61% наблюдений. Количество случаев беременности в возрасте 36–40 лет увеличилось с 4% в 2017 г. до 10% к 2020 г. и до 15% к 2024. После 2020 г. впервые в РРБЭ зарегистрированы беременные в возрасте старше 40 лет (см. рис. 2).

Анализ структуры терапии эпилепсии в период беременности среди всех зарегистрированных случаев показал, что в 25,1% наблюдений беременность проходила без приема ПЭП, в 55,2% женщина принимала один ПЭП, в 19,7% наблюдений была использована политерапия (табл. 1). По данным EURAP, учитывающим в отчете только проспективные случаи, не использовали ПЭП только 1,1% пациенток, остальные находились на

Таблица 1

Терапия эпилепсии на момент возникновения беременности в РРБЭ и EURAP, %

Период времени	Без приема ПЭП	Монотерапия	Политерапия	Всего
Российский регистр беременности и эпилепсии				
За весь период 1987–2024 гг., n = 1814	25,1	55,2	19,7	100
2017–2024 гг. (на основании анализа только проспективных случаев), n = 757	18,6	60,7	20,7	100
Европейский регистр беременности и эпилепсии (EURAP)				
Рапорт от ноября 2024 г. (период 1998–2024 гг.), n = 11188	1,1	79,1	19,8	100

монотерапии – 79,1% или политерапии – 19,8% наблюдений. Для проведения сравнения были отдельно проанализированы проспективные случаи, зарегистрированные в РРБЭ до 16-й недели беременности. В период с 2017 по 2024 г. не принимали ПЭП 18,6% пациенток, 60,7% использовали монотерапию и 20,7% пациенток принимали 2 и более препарата. Сравнение данных РРБЭ и EURAP показало, что политерапия используется одинаково часто в Российской Федерации и в мире, но в РРБЭ значительно чаще регистрируются случаи без приема ПЭП. Вероятно, профилактическая направленность, характерная для отечественного здравоохранения, заставляет пациенток с ремиссией эпилепсии, не принимающих ПЭП, появляться в поле зрения невролога-эпилептолога значительно чаще, чем это происходит за рубежом. Таким образом, с 2017 г. нам удалось проследить такое же количество беременностей без приема ПЭП, как и в EURAP с 1998 г.

Оценка структуры монотерапии за весь период наблюдения за беременными женщинами (1987–2024 гг.)

показывает, что лидирующее место занимала вальпроевая кислота – 35,8% назначений, второе место занимал леветирацетам – 19,2% назначений, далее следовал карбамазепин – 18,0%, ламотриджин – 11,6%, топирамат – 6,2% и окскарбазепин – 3,9% (рис. 3). Барбитураты назначались в 2,8% наблюдений, причем нет случаев назначения этого ПЭП в последние годы. После 2018 г. для лечения эпилепсии, в том числе при беременности, начали использовать лакосамид и эсикарбазепин. В связи с серьезными изменениями в последние годы в подходах к использованию ПЭП в период беременности, необходимостью ограничения использования ПЭП предыдущего поколения, особенно вальпроевой кислоты, проанализирована терапия за период до 2018 г. и в период с 2018 до 2024 г. Прослежена четкая тенденция по уменьшению использования в последние годы вальпроевой кислоты – с 45,4 до 25,1% случаев, карбамазепина – с 22,9 до 12,5% наблюдений, топирамата – с 6,1 до 4,1%. Число случаев использования леветирацетама увеличилось более, чем в 5 раз – с 6,3 до 33,9% наблюдений,

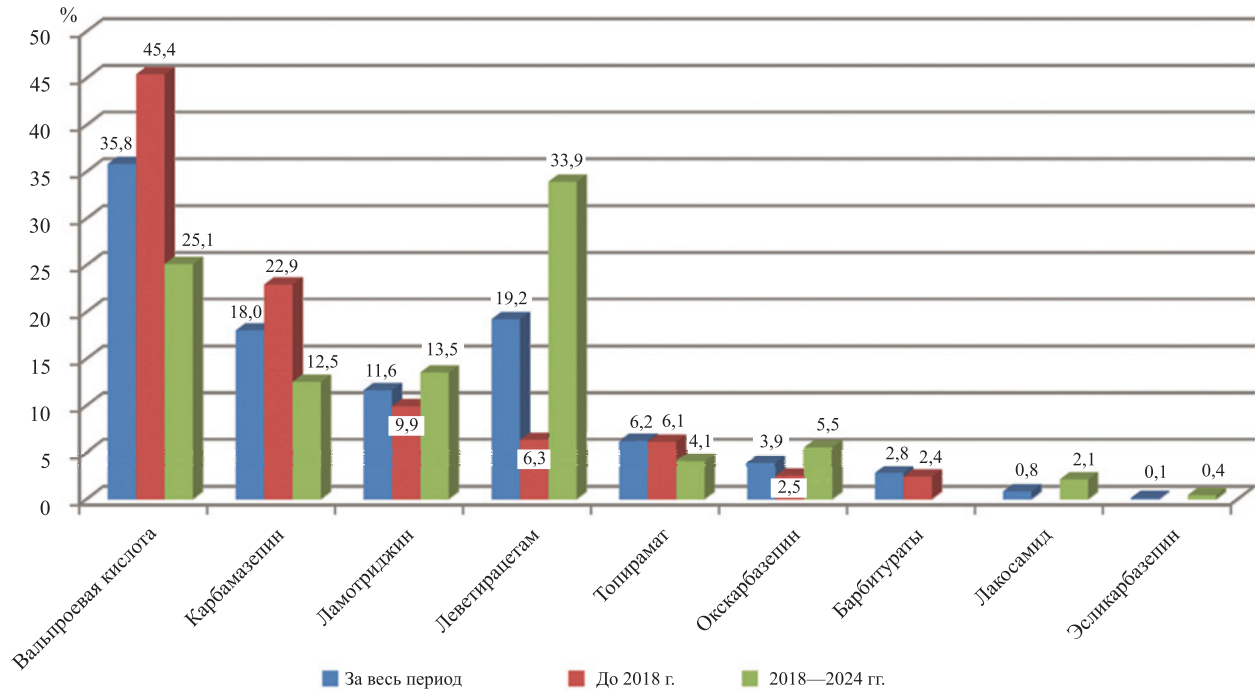


Рис. 3. Структура монотерапии беременных с эпилепсией в РРБЭ

причем после 2018 г. леветирацетам занял лидирующую позицию в назначениях женщинам, планирующим беременность. Положительная тенденция имеется также в использовании ламотриджина – с 9,9 до 13,5% назначений и окскарбазепина – с 2,5 до 5,5% назначений. Таким образом, при ведении беременности у российских женщин с эпилепсией соблюдаются общие принципы, излагаемые в Клинических рекомендациях «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» (2022), рекомендациях Российской и Международной противосудорожных Лиг.

Регулярное заполнение РРБЭ координаторами Самарской, Челябинской областей и Санкт-Петербурга и накопление достаточного количества случаев беременности с 2017 по 2024 г. позволили сравнить данные различных российских регионов. За этот период в Самарской области внесено 190 случаев беременности, в Челябинской области – 189 в, в Санкт-Петербурге – 184 случая. Для выявления динамики структуры монотерапии в регионах мы разделили все случаи на 2 временных периода – с 2017 по 2020 г. и с 2021 по 2024 г. В Самарской области заполнено 97 и 93 карт беременных соответственно, в Челябинской области – 98 и 91 карта, в Санкт-Петербурге – 89 и 84 карты в каждом из периодов, так что регионы были сопоставимы по количеству внесенных в РРБЭ случаев беременности. Анализ монотерапии в трех регионах РФ выявил значительные различия (рис. 4 и 5). В Самарской области до 2020 г. преобладало использование беременными вальпроевой кислоты и карбамазепина, третье место занимал леветирацетам, в то время как в Санкт-Петербурге и Челябинской области приоритетным ПЭП был леветирацетам, реже применялась вальпроевая кислота и карбамазепин. В Челябинской области ламотриджин использовался реже топирамата, в Санкт-Петербурге эти препараты применяли в одинаковом количестве случаев, в Самарской области несколько чаще беременность возникала на топирамате, нежели на ламотриджине. За последние 4 года во всех трех центрах отмечена тенденция к увеличению назначения леветирацетам, использование которого вышло на первое место. В Челябинской области леветирацетам принимали больше половины беременных, в Санкт-Петербурге – чуть меньше половины, а в Самарской области леветирацетам занимал одну треть всех назначений. Анализ использования другого приоритетного в период беременности ПЭП ламотриджина показал, что в Санкт-Петербурге динамики его назначений не было, в Самарской области назначение ламотриджина увеличилось более, чем в 3 раза, а в Челябинской области снизилось вдвое. Во всех трех центрах снизилось количество назначений «классических» ПЭП вальпроевой кислоты и карбамазепина, причем в Самарской области количество использований этих препаратов уменьшилось почти вдвое, практически достигнув показателей двух других центров. Во всех центрах реже стали использовать топирамат. Таким образом, соблюдая общепринятые рекомендации по ведению женщин в прегравидарный и гравидарный период, в различных регионах Российской Федерации врачами используются различные подходы, обусловленные собственным

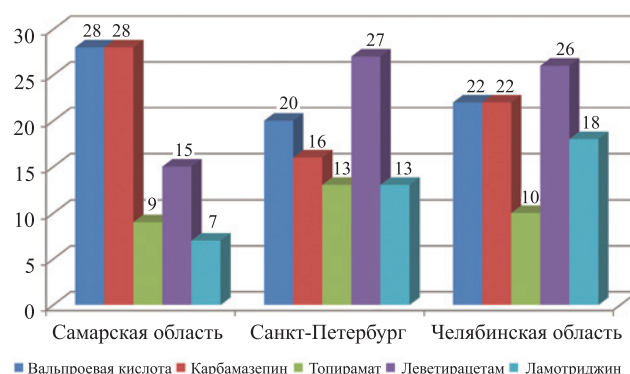


Рис. 4. Структура монотерапии беременных с эпилепсией в трех регионах РФ в 2017–2020 гг. (число случаев)

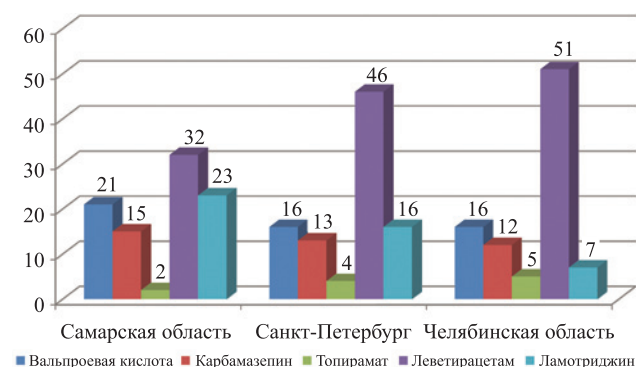


Рис. 5. Структура монотерапии беременных с эпилепсией в трех регионах РФ в 2021–2024 гг. (число случаев)

клиническим опытом, особенностями льготного обеспечения ПЭП и другими факторами.

Использование для лечения эпилепсии в период беременности политерапии ПЭП за весь период наблюдения в рамках РРБЭ остается достаточно стабильным – около 20%, что сопоставимо с данными EURAP. Из 140 проспективных случаев беременности на фоне политерапии чаще всего в схему лечения была включена вальпроевая кислота и леветирацетам – 78 и 62 наблюдения, реже использовались карбамазепин, ламотриджин и топирамат – 43, 42 и 23 наблюдения соответственно. Более современные препараты использовались реже – окскарбазепин в 12 случаях, лакосамид в 11 случаях, перампанел в 7, бриварацетам в 2, эсикарбазепин в 2 случаях. В единичных наблюдениях в схему лечения входили клобазам, фенobarбитал, прегабалин, дибуфелон и ценобамат.

К настоящему времени количество полностью завершенных проспективных случаев беременности в Европейском регистре EURAP преодолело рубеж 10000 рождений, позволяющий говорить о базовой частоте ВПР в общей когорте беременных с эпилепсией (17.188 наблюдений), а также в группе монотерапии ПЭП (13.631 наблюдений). Количество случаев политерапии (3361 наблюдение), а тем более без приема ПЭП (196 наблюдений) в EURAP позволяют принимать полученные частоты только в качестве ориентировочных.

Таблица 2

Частота ВПР плода в регистрах РРБЭ и EURAP на 01.01.2025

Без ПЭП		Монотерапия		Политерапия		Всего	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Российский регистр беременности и эпилепсии (n = 1418, ВПР = 40)							
3/388	0,8	29/791	3,7	8/239	2,4	40/1418	2,8
EURAP (n = 16572, ВПР = 761)							
6/196	3,1	569/13631	4,2	203/3361	6,0	778/17188	4,5

В РРБЭ на 01.01.2025 г. было зарегистрировано только 1144 беременности, исход которых был прослежен в течение 1 года после рождения ребенка, причем 910 случаев были зарегистрированы в Самарской области, а более двух третей внесенных беременностей составили ретроспективные наблюдения. В связи с малым количеством проспективных наблюдений, которое может исказить результаты по ВПР плода, нами были проанализированы объединенные данные проспективных и ретроспективных случаев беременности, исход которых был известен на момент родоразрешения (согласно картам Д и картам С, в случае прерывания беременности по причине ВПР плода) – 1418 случаев. В РРБЭ за истекший период зарегистрировано 40 случаев ВПР плода, что составило 2,8% в целом в группе (табл. 2). В подгруппе без приема ПЭП выявлено 3 из 388 наблюдений (0,8%), на фоне монотерапии – 29 из 791 случая (3,7%), на фоне политерапии – 8 из 239 наблюдений (2,4%). Для сравнения приведены данные EURAP, опубликованные в рапорте от ноября 2024 г. [11]. Следует отметить, что в отчет РРБЭ входят все случаи ВПР, включая синдромальные, то есть связанные с генной и хромосомной патологией, из отчета EURAP нами приведены данные только по несиндромальным ВПР. При сравнении результатов по обоим регистрам видно, что российские показатели

частоты ВПР плода в когорте женщин с эпилепсией как минимум не превышают показатели Европейского регистра и выглядят более обнадеживающими. Следует признать, что количество отечественных наблюдений слишком мало для корректного сравнения, хотя уже демонстрирует определенные тенденции. Сравнивая текущие данные по ВПР в РРБЭ с прошлогодними показателями, прослеживается незначительная положительная динамика во всех подгруппах (без приема ПЭП, монотерапия, политерапия) в виде уменьшения частот ВПР [12].

Была проанализирована структура ВПР плода среди 791 случая завершенных беременностей монотерапии, зарегистрированных в РРБЭ (табл. 3). Для сравнения приведены данные о случаях ВПР плода, зарегистрированные в Европейском регистре EURAP на фоне монотерапии, опубликованные D. Battino et al. [13]. Обобщенные международные данные за 2024 г. приводятся только для ПЭП, для которых собрано достаточное количество наблюдений. Учитывая, что к ноябрю 2024 г. на монотерапии лакосамидом закончились только 54 случая беременности, авторы не дают частотные характеристики. Мы привели все случаи ВПР, зарегистрированные в Российском регистре, для информирования общественности, но при оценке риска ВПР в реальной клинической практике эти данные могут носить только ориентировочный характер. Конечно, десятки случаев беременности на фоне приема отдельных ПЭП не отражают полной картины тератогенного риска. Тем не менее, следует отметить, что все частотные показатели ВПР в группе монотерапии в российской когорте женщин с эпилепсией не превышают международные показатели.

Таблица 3

Частота ВПР плода в регистрах РРБЭ и EURAP на фоне монотерапии ПЭП

ПЭП	Частота ВПР плода на фоне монотерапии матери, %	
	РРБЭ (n = 791)	EURAP (n = 14 127)
Вальпроевая кислота	6,1 (19/314)	9,9
Фенобарбитал	0 (0/26)	6,2
Карбамазепин	4,1 (6/146)	5,4
Топирамат	0 (0/37)	4,9
Ламотриджин	0 (0/74)	3,1
Окскарбазепин	3,7 (1/27)	2,9
Леветирацетам	1,4 (2/141)	2,5
Лакосамид	4 (1/25)	–

Заключение

Таким образом, Российский регистр беременности и эпилепсии – важный инструмент, позволяющий получить эпидемиологические характеристики когорты женщин с эпилепсией. Общие показатели, оцененные в различные периоды времени, выявили популяционные тенденции. Так, прослежена четкая тенденция к увеличению возраста беременных женщин с эпилепсией в последние годы, что соответствует общепопуляционным процессам и в России, и в мире. Российские подходы в лечении беременных с эпилепсией в целом соответству-

ют зарубежным, что показывает одинаковый удельный вес наблюдений на политерапии ПЭП, но в РРБЭ регистрируется значительно большее количество случаев без приема ПЭП, чем в Европейском регистре EURAP. Зарегистрированные наблюдения свидетельствуют, вероятнее всего, о том, что в поле зрения российского врача-невролога чаще попадают женщины с безмедикаментозной ремиссией эпилепсии вследствие профилактической направленности российского здравоохранения. Анализ РРБЭ выявил межрегиональные различия в структуре ПЭП, используемых в период беременности, на примере трех российских регионов – Самарской, Челябинской областей и Санкт-Петербурга. Соблюдая

современные рекомендации по ведению беременных с эпилепсией, регионы используют различную тактику, что делает актуальным более глубокий анализ и изучение течения эпилепсии и исходов беременности для выработки специфических рекомендаций для отдельных российских областей. Анализ частоты ВПР плода в российской когорте женщин с эпилепсией показал результаты, не превышающие таковые в Европейском регистре EURAP. К Российскому регистру беременности и эпилепсии в последний год присоединились новые регионы, активизируются неактивные ранее координаторы, что дает перспективы получения более обширной информации для дальнейшей обработки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ayad M, Costantine MM Epidemiology of Medications Use in Pregnancy. *Semin Perinatol*. 2015;39(7):508–511. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.08.002>
2. Ушкалова Е, Ткачева О, Чукарева Н. Применение лекарственных средств у беременных женщин. *Врач*. 2010;7:22–25. [Ushkalova E, Tkacheva O, Chukareva N. Primenenie lekarstvennykh sredstv u beremennykh zhenshchin. *Vrach*. 2010;7:22–25.]
3. Решетько О.В., Луцевич К.А. Здоровье женщины во время беременности. *Клиническая фармакология*. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022: 200. [Reshetko OV, Lutsevich KA. The health of a woman during pregnancy. *Clinical pharmacology*. M: Geotar-Media; 2022: 200. (In Russ.)].
4. Tomson T, Battino D, Craig J, Hernandez-Diaz S, Holmes LB, Lindhout D, Morrow J, French J; ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Pregnancy registries: differences, similarities, and possible harmonization. *Epilepsia*. 2010;51(5):909–15. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02525.x>
5. Kinney MO, Smith PEM, Craig JJ. Preventing Teratogenicity in Women with Epilepsy. *Semin Neurol*. 2022;42(5):679–692. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1759579>
6. Ademi Z, Marquina C, Perucca P, Hitchcock A, Graham J, Eadie M, Liew D, O'Brien T, Vajda FJ. Economic Evaluation of the Community Benefit of the Australian Pregnancy Register of Antiseizure Medications. *Neurology*. 2023;100(10):e1028–e1037. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001655>
7. Nucera B, Brigo F, Trinka E, Kalss G. Treatment and care of women with epilepsy before, during, and after pregnancy: a practical guide. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022 Jun 11;15:17562864221101687.
8. Scheuerle AE, Holmes LB, Albano JD, Badalamenti V, Battino D, Covington D, Harden C, Miller D, Montouris GD, Pantaleoni C, Thorp J, Tofighy A, Tomson T, Golembesky AK. Levetiracetam Pregnancy Registry: Final results and a review of the impact of registry methodology and definitions on the prevalence of major congenital malformations. *Birth Defects Res*. 2019;111(13):872–887. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1526>
9. Демикова Н.С., Лапина А.С., Подольная М.А., Кобринский Б.А. Динамика частоты врожденных пороков развития в РФ (По данным федеральной базы мониторинга ВПР за 2006–2012 гг.). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(2):72–77. [Demikova NS, Lapina AS, Podol'naya MA, Kobrinsky BA. Trends in the incidence of congenital malformations in the Russian Federation (according to the 2006–2012 Congenital Malformations Monitoring Base data). *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015;60(2):72–77. (in Russ.)].
10. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Горошкин А.Н., Томилина А.И., Власов П.Н., Сапронова М.Р. Российский регистр беременности и эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;S1:21–25. [Dmitrenko DV, Schnaider NA, Goroshkin AN, Tomilina AI, Vlasov PN, Saponova MR. Russian register of pregnancy and epilepsy. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2017;(Special Issue 1):21–25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-21-25>
11. An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry (EURAP). Interim Report – NOVEMBER 2024. https://eurapinternational.org/wp-content/uploads/2024/12/EurapReport_November-2024.pdf. Дата обращения 23.02.2025.
12. Якунина А.В., Дмитренко Д.В., Власов П.Н., Ларина И.В., Пономарева И.В., Ефимова Е.Б., Москвичева-Арсентьева А.В., Горошкин А.Н., Чеснокова А.С. Российский регистр беременности и эпилепсии: итоги и перспективы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова*. 2024;2(2):44–50. [Yakunina AV, Dmitrenko DV, Vlasov PN, Larina IV, Ponomareva IV, Efimkova EB, Moskvicheva-Arsenteva AV, Goroshkin AN, Chesnokova AS. Russian Registry of Pregnancy and Epilepsy: results and prospects. *Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of VA Karlov*. 2024;2(2):44–50.]. doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.2.005
13. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Risk of Major Congenital Malformations and Exposure to Antiseizure Medication Monotherapy. *JAMA Neurol*. Published online March 18, 2024. doi:10.1001/jamaneurol.2024.0258

Поступила: 12.04.2025

Принята к опубликованию: 24.04.2025

Received: 12.04.2025

Accepted for publication: 24.04.2025

Сведения об авторах:

Якунина Альбина Викторовна – д.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара. <https://orcid.org/0000-0002-7996-5213>

Дмитренко Диана Викторовна – д. м. н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Власов Павел Николаевич – профессор, д. м. н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Жидкова Ирина Александровна – доцент, д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>



Ларина Ирина Владимировна – врач-психиатр городского эпилептологического центра ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 6», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-5833-7093>

Пономарева Ирина Викторовна – к.м.н., заведующий отделением неврологии ГАУЗ «Областная клиническая больница № 3», г. Челябинск. <https://orcid.org/0000-0001-6499-3054>

Ефимова Екатерина Борисовна – к.м.н., руководитель акушерского наблюдательного отделения ГБУЗ МО «Московский областной институт акушерства и гинекологии», Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4325-0654>

Москвичева-Арсентьева Анна Владимировна – врач-невролог консультативно-диагностического центра БУ «Республиканской клинической больницы» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, г. Чебоксары. <https://orcid.org/0009-0004-7143-7848>

Горошкин Антон Николаевич – к.т.н., ведущий программист ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва–Красноярск. <https://orcid.org/0009-0008-4372-4857>

Чеснокова Анастасия Сергеевна – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара. <https://orcid.org/0009-0008-0451-3571>

About the authors:

Yakunina AV – MD, PhD, Associate Professor of the Department of neurology and neurosurgery of the Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-7996-5213>

Dmitrenko DV – MD, PhD, Chief of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology of the Institute of Postgraduate Education of the Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Vlasov PN – Professor, MD, PhD, Chair of Neurology, Medical Faculty, Russian University of Medicine; Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-8321-586>

Zhidkova IA – MD, PhD, Chair of Neurology, Medical Faculty, Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>

Larina IV – psychiatrist of Epileptology Center of the St. Petersburg City Psychiatric Hospital № 6, St. Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-5833-7093>

Ponomareva IV – PhD, Chief of the Department of neurology of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital № 3, Chelyabinsk, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-6499-3054>

Efimova EB – PhD, Chief of the Obstetric Observational Department of the Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-4325-0654>

Moskvicheva-Arsenteva AV – neurologist of the Consultative and Diagnostic Center of the Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia. <https://orcid.org/0009-0004-7143-7848>

Goroshkin AN – PhD, Lead programmer of the Russian Academy of National Economy and Public Administration under the President of the Russian Federation, Moscow–Krasnoyarsk, Russia. <https://orcid.org/0009-0008-4372-4857>

Chesnokova AS – graduate student of the Department of neurology and neurosurgery of the Samara State Medical University, Samara, Russia. <https://orcid.org/0009-0008-0451-3571>

Автор, ответственный за переписку, **Якунина Альбина Викторовна** – д.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-7996-5213>.
Телефон 8(917) 818 70 92

Современные подходы к фармакотерапии эпилепсии

С.Г. БУРД^{1,2}, А.В. ЛЕБЕДЕВА^{1,2}, Ю.В. РУБЛЕВА¹, Н.В. ПАНТИНА¹, И.И. КОВАЛЕВА¹, Т.А. БОКИТЬКО¹, А.П. ЕФИМЕНКО¹, А.В. ЮРЧЕНКО¹

¹ ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Москва, ул. Островитянова, д. 1, Москва

РЕЗЮМЕ Данный обзор посвящен описанию фармакологических свойств современных противозепилептических препаратов: габапентина, левитирацетама, топирамата, ламотриджина, прегабалина, окскарбазепина. Описаны фармакокинетика, фармакодинамика и наиболее значимые и часто встречающиеся нежелательные явления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, терапия эпилепсии, противозепилептические препараты, габапентин, левитирацетам, топирамат, ламотриджин, прегабалин, окскарбазепин

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Современные подходы к фармакотерапии эпилепсии. Бурд С.Г., Лебедева А.В., Рублева Ю.В., Пантина Н.В., Ковалева И.И., Бокитко Т.А., Ефименко А.П., Юрченко А.В. Современные подходы к фармакотерапии эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. 2025; 3(2): 57-69. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2025.3.2.002>

В настоящее время эпилепсия является одним из самых распространенных хронических заболеваний нервной системы и занимает 3-е место среди органических болезней мозга [1, 2]. Пожизненный риск возникновения эпилепсии демонстрирует, что у 1 из 26 человек в течение жизни разовьется данное заболевание [3]. Стандартизированное значение распространенности эпилепсии в Российской Федерации составляет 2,92 человека на 1000 населения [4]. Манифестация эпилептических приступов имеет бимодальное распределение, с наиболее высоким показателем у детей первого года жизни, затем падает, вновь возрастая у пациентов старше 65 лет [5-7].

Первой линией терапии эпилепсии остается назначение противозепилептических препаратов (ПЭП) [8]. Согласно статистическим данным, риск рецидива приступов составляет 33% после впервые возникшего приступа, тогда как после второго неспровоцированного приступа риск рецидива увеличивается до 70% [9]. Медикаментозное лечение ПЭП показано при возникновении двух неспровоцированных приступов, либо одного неспровоцированного приступа при повышенном риске рецидива [10]. Основными факторами, увеличивающими риск рецидива, считают структурные поражения головного мозга, предположительно являющиеся причиной развившегося приступа [9, 11], а также наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ и очаговый неврологический дефицит [12]. Правильно подобранная терапия дает возможность контроля над приступами около 70% пациентам [4, 10]. Необходимо помнить, что вероятность освобождения от приступов снижается с увеличением количества схем приема ПЭП [11].

Основной целью терапии эпилепсии является купирование эпилептических приступов при минимизации нежелательных явлений ПЭП, а также улучшение качества жизни пациентов [13]. Помимо эффективности и переносимости, при подборе ПЭП учитываются такие факторы, как возраст, пол, наличие коморбидных заболеваний и сопутствующая лекарственная терапия [10].

ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ
СОСТОЯНИЯ ПОД РУКОВОДСТВОМ
В.А. КАРЛОВА | 2025 | № 2
www.epipress.ru

Modern approaches to pharmacotherapy of epilepsy

SG BURD^{1,2}, AV LEBEDEVA^{1,2}, YuV RUBLEVA¹, NV PANTINA¹, II KOVALEVA¹, TA BOKITKO¹, AP EFIMENKO¹, AV YURCHENKO¹

¹ Federal Center for Brain and Neurotechnologies of the Federal Medical and Biological Agency (1-10 Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russia)

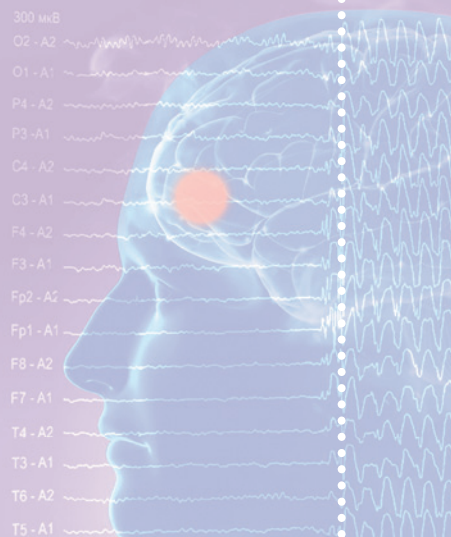
² Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova Str., Moscow, 117513, Russia)

Abstract. This review describes the pharmacological properties of modern antiepileptic drugs: gabapentin, levetiracetam, topiramate, lamotrigine, pregabalin, oxcarbazepine. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and the most significant and common adverse events are described.

Keywords: epilepsy, epilepsy treatment, antiepileptic drugs, gabapentin, levetiracetam, topiramate, lamotrigine, pregabalin, oxcarbazepine.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Modern approaches to pharmacotherapy of epilepsy. Burd SG, Lebedeva AV, Rubleva YuV, Pantina NV, Kovaleva II, Bokitko TA, Efimenko AP, Yurchenko AV. Modern approaches to pharmacotherapy of epilepsy. Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of V.A. Karlov. 2025; 3(2): 57-69. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2025.3.2.002>



ПЭП классифицируются на поколения в зависимости от времени их разработки и внедрения в клиническую практику. Новые поколения ПЭП отличаются от препаратов первого поколения отсутствием выраженной фермент-индуцирующей активности и меньшей склонностью к межлекарственным взаимодействиям, что важно для пациентов с сопутствующими заболеваниями [14]. ПЭП 1-го поколения, или традиционные препараты – карбамазепин, фенитоин и фенobarбитал являются индукторами печеночных ферментов, в то время как вальпроевая кислота является ингибитором ферментов цитохрома P450, что может повлиять на концентрацию других ПЭП или иных лекарственных препаратов при их совместном использовании [10]. ПЭП второго поколения (за исключением окскарбазепина и топирамата в высоких дозах) не оказывают индуцирующего или ингибирующего влияния на ферменты цитохрома P450, в связи с чем предпочтительнее при терапии пациентов, принимающих иные сопутствующие лекарственные средства [10]. С другой стороны, такие препараты новых поколений как окскарбазепин, эсикарбазепина ацетат, фелбамат, высокие дозы перампанела (более 8 мг/сут.), а также в меньшей, но в потенциально клинически значимой степени – ламотриджин, руфиномид и высокие дозы топирамата (более 200 мг/сут) могут снижать концентрации гормональных контрацептивов в крови, что следует учитывать при подборе терапии [8, 14]. Доступность все большего количества ПЭП открывает новые возможности в терапии, делая подход более персонализированным, однако это также увеличивает вероятность ошибок в выборе подходящего ПЭП [7, 8].

Риск развития эпилепсии нарастает с возрастом, поэтому увеличение продолжительности жизни и как следствие – увеличение числа пожилых граждан, неизбежно приведет к увеличению случаев данного заболевания у пожилых людей [7, 15–17]. Этиология впервые развившейся эпилепсии у пожилых пациентов отличается более высокой частотой структурных форм [17]. К наиболее распространенным факторам риска развития эпилепсии у пожилых пациентов относят цереброваскулярные заболевания, деменцию, новообразования головного мозга [18, 19]. При этом, в исследовании H Stefan и соавт. этиология осталась неизвестной более чем у 30% пациентов с дебютом эпилепсии после 65 лет [16]. Лечение эпилепсии у пожилых пациентов преимущественно фармакологическое [19]. Терапия осложняется различными факторами, включая физиологические процессы, изменяющие метаболизм лекарственных препаратов, сопутствующие заболевания и полипрагмазию [7, 17, 18]. Возрастные изменения метаболизма, а также сочетание ПЭП с иными препаратами для терапии сопутствующих хронических заболеваний, могут привести к супратерапевтическим или субтерапевтическим концентрациям ПЭП в крови, что влияет на эффективность и безопасность проводимой терапии. Таким образом, важными аспектами в выборе ПЭП у пожилых пациентов являются минимальная токсичность, благоприятный профиль фармакокинетики и низкий потенциал межлекарственных взаимодействий, отсутствие значимого влияния на соматические, психоневрологические, когнитивные и поведенческие

функции [2]. Клинические исследования демонстрируют лучшую переносимость ПЭП новых поколений в связи с меньшим межлекарственным взаимодействием и лучшими возможностями для соблюдения режима терапии [20]. Как и ПЭП первого поколения, большинство ПЭП новых поколений выводятся в виде метаболитов и подвержены обширной фармакокинетической изменчивости [14]. Для препаратов с особенно коротким периодом полувыведения, таких как габапентин, для некоторых пациентов предпочтителен трехкратный прием, тогда как ламотриджин, перампанел и зонисамид возможно назначать один раз в день [14]. Для некоторых лекарственных препаратов разработаны пролонгированные формы, предназначенные для приема один раз в день, что повышает удобство приема и облегчает соблюдение режима лечения. Однако, практически нет доказательств, что их использование ассоциировано с лучшей эффективностью или переносимостью [14]. Клинические наблюдения показывают, что пожилые пациенты могут достигнуть медикаментозной ремиссии с помощью более низких доз ПЭП [21, 22]. Систематический обзор и метаанализ эффективности и переносимости ПЭП в монотерапии у пожилых пациентов с эпилепсией, включающий карбамазепин, ламотриджин, леветирацетам, вальпроевую кислоту и фенитоин, не продемонстрировал статистически значимых различий между данными ПЭП в отношении свободы от приступов через 6 и 12 месяцев [23]. Ранжирование на основе значений площади поверхности под кумулятивной кривой распределения продемонстрировало наибольшую вероятность быть лучшими ПЭП для свободы от приступов через 6 и 12 месяцев для лакосамида, ламотриджина и леветирацетама. При этом вальпроевая кислота и леветирацетам были связаны с меньшей частотой отмены из-за нежелательных явлений в сравнении с карбамазепином и ламотриджином, а габапентин был связан с более высоким риском отмены, чем леветирацетам, ламотриджин и вальпроевая кислота. Карбамазепин и габапентин имели самые высокие вероятности отмены из-за нежелательных явлений. В другом многоцентровом двойном слепом плацебо контролируемом исследовании, оценивающим эффективность и переносимость карбамазепина, габапентина и ламотриджина, не было выявлено значимых различий в частоте отсутствия приступов через 12 месяцев, однако частота нежелательных явлений была выше в группе пациентов, принимавших карбамазепин [22]. Клинические рекомендации по терапии эпилепсии, утвержденные в Российской Федерации, рекомендуют начинать лечение у пожилых пациентов с фокальной эпилепсией с ламотриджина, леветирацетама или габапентина в монотерапии (уровень доказательности А) [24]).

Женщины с эпилепсией являются особой категорией пациентов, независимо от того, планируют они беременность или нет. Ряд ПЭП, как первого, так и нового поколения, способны влиять на метаболизм оральных контрацептивов, снижая их концентрацию, что приводит к потенциальному риску неудачи контрацепции и незапланированной беременности [10]. Целью для женщин с эпилепсией детородного возраста является достижение свободы от приступов с помощью наименее

тератогенного ПЭП или их комбинации [10]. Так, несмотря на то, что вальпроевая кислота является препаратом широкого спектра действия с высокой клинической эффективностью, многочисленные исследования подтверждают взаимосвязь пренатальной терапии препаратами вальпроевой кислоты с анатомической тератогенностью, включая тяжелые врожденные пороки развития [14, 25, 26]. Кроме того, терапия вальпроатами во время беременности ассоциирована с поведенческой тератогенностью, включая развитие у ребенка аутизма и синдрома дефицита внимания и гиперактивности [25–28]. Согласно данным, опубликованным в 2024 году в Практическом руководстве Американской академии неврологии, фенobarбитал связан с самой высокой нескорректированной распространенностью врожденных пороков сердца в сравнении с другими ПЭП, а фенobarбитал и топирамат связаны с самой высокой нескорректированной распространенностью оральных и небных деформаций. Наоборот, такие препараты как ламотриджин, леветирацетам и окскарбазепин в монотерапии связаны с самой низкой распространенностью рождения детей с врожденными пороками развития у пациенток с эпилепсией [14, 28]. В связи с этим, данные препараты рекомендуются к применению у пациенток репродуктивного возраста с эпилепсией. Также рекомендуется избегать терапии препаратами вальпроевой кислоты у пациенток моложе 55 лет, если это клинически осуществимо [26, 28]. Статистические данные демонстрируют снижение распространенности врожденных пороков развития с течением времени, что коррелирует со снижением доли вальпроевой кислоты и увеличением доли ламотриджина и леветирацетама [14]. Таким образом, хотя некоторые препараты нового поколения, такие как топирамат, ассоциированы с повышенной тератогенностью, а для многих ПЭП нового поколения данные немногочисленны, появление леветирацетама и ламотриджина как альтернативы вальпроевой кислоте снизило риск врожденных пороков развития у детей, рожденных от пациенток с эпилепсией, получавших ПЭП [14]. Российские клинические рекомендации по терапии эпилепсии предлагают использование ламотриджина в монотерапии у пациенток репродуктивного возраста с фокальными или генерализованными формами эпилепсии, планирующих беременность; также рекомендован леветирацетам в монотерапии для пациенток с фокальной эпилепсией (уровень доказательности А) [24]. Известно, что концентрация некоторых ПЭП в сыворотке (в частности, ламотриджина и леветирацетама) снижается во время беременности, что следует учитывать при ведении пациенток с эпилепсией [28].

Нарушения репродуктивной системы и сексуальные дисфункции являются распространенной проблемой у пациентов с эпилепсией. Этиология данных расстройств многофакторна и включает как само заболевание, так и препараты, используемые для терапии эпилепсии за счет метаболических изменений в половых гормонах, вызванных ПЭП, а также психологические и социальные аспекты. К примеру, медиальная височная эпилепсия из-за близости эпилептического очага к гипоталамо-гипофизарной системе сама по себе может являться причиной половой дисфункции [29]. Кроме того психосоци-

альные осложнения, связанные с самим заболеванием, могут влиять на репродуктивное здоровье и сексуальность [30]. Метаболическая активность противоэпилептических препаратов может неблагоприятно влиять на функционирование гипоталамуса и гонад [31]. Это оказывает противоположное влияние на концентрацию андрогенов – андрогенная активность снижается у мужчин, но повышается у женщин [31]. Противоэпилептические препараты, индуцирующие печеночную микросомальную ферментативную систему, увеличивают метаболизм половых гормонов и стероидных гормонов надпочечников, а также индуцируют синтез стероид-связывающего глобулина (ССГ), что может привести к гипосексуальности, сниженной потенции, гипогонадотропному гипогонадизму [29–32]. Увеличение концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, было зарегистрировано у мужчин с фокальной эпилепсией, лечившихся карбамазепином и фенитоином, по сравнению с теми, кто принимал ламотриджин [33]. В исследовании JIT Isojärvi и соавт., частота морфологически аномальной спермы была выше среди мужчин, принимавших карбамазепин, окскарбазепин и вальпроевую кислоту, в сравнении с контрольной группой [34]. Карбамазепин и вальпроевая кислота были ассоциированы со снижением подвижности сперматозоидов. Также у мужчин, получавших терапию вальпроевой кислотой, отмечалось снижение объема яичек. У женщин ингибирующая активность вальпроатов ассоциирована с повышением концентрации андрогенов путем прямого ингибирования ферментов цитохрома P450 2C9 и 2C19, метаболизирующих синтез андростендиона из тестостерона, ингибирования ароматазы, преобразующей тестостерон в эстрадиол, и ингибированием эпоксидгидролазы, играющей роль при трансформации тестостерона в эстроген [31]. Ферментативное ингибирование нормальной выработки гормонов яичников приводит к формированию незрелого, неовуляторного фолликула, секретирующего тестостерон, что приводит к гиперандрогении, ановуляции и кистозным изменениям в яичниках [31]. Возможно, новые поколения ПЭП станут альтернативой при выявлении репродуктивных эндокринных расстройств при применении ПЭП предыдущих поколений [32].

Особенности ряда ПЭП нового поколения.

Габапентин – препарат, согласно Государственному Реестру лекарственных средств Министерства Здравоохранения РФ, относится к фармакотерапевтической группе «противоэпилептические средства»; другие противоэпилептические средства» [35]. Впервые одобрен в США в 1993 году для терапии фокальных приступов [14]. Предполагаемым механизмом действия габапентина является взаимодействие с $\alpha 2\delta$ -1 субъединицей вольтаж-зависимых кальциевых каналов [36]. Биодоступность габапентина составляет до 65% и уменьшается с повышением дозы [14, 37]. Период полувыведения составляет 5–7 часов вне зависимости от дозы препарата, что требует деления суточной дозы на 3 приема [14, 37]. Ввиду низкого процента связывания с белками



плазмы, а также отсутствия взаимодействия с цитохромами P450 габапентин не оказывает влияния на сопутствующие лекарственные препараты. Данное свойство важно при подборе ПЭП пациентам с сопутствующими хроническими заболеваниями, что наиболее актуально для пожилых пациентов. Препарат не метаболизируется ферментами печени и выводится почками в неизмененном виде, у пациентов с нарушением функции почек требуется коррекция дозы [37]. Габапентин зарегистрирован для лечения взрослых пациентов, а также детей старше 12 лет в качестве моно- или дополнительной терапии при фокальных приступах и билатеральных тонико-клонических приступах с фокальным дебютом и в качестве дополнительной терапии фокальных приступов у детей старше 3 лет [35]. Также габапентин зарегистрирован для лечения нейропатической боли у пациентов старше 18 лет, что стоит учитывать у пациентов с сопутствующей патологией. В практическом алгоритме по выбору ПЭП, опубликованному Международной Противозепептической лигой, габапентин был рекомендован как препарат третьей линии терапии фокальных приступов, а также неклассифицированных приступов у пациентов старше 21 года [8]. При этом уровень повышается на одну ступень у возрастных пациентов (старше 65 лет), при наличии сопутствующих лекарственных препаратов, а также у пациентов с нарушением функции печени. Российские клинические рекомендации по терапии эпилепсии рекомендуют назначение габапентина в монотерапии для лечения фокальных форм эпилепсии у взрослых пациентов; в качестве дополнительной терапии для лечения фармакорезистентных форм фокальной эпилепсии у взрослых пациентов; а также в качестве монотерапии фокальных приступов у детей старше 12 лет в монотерапии и старше 3 лет в качестве дополнительной терапии [24]. У пациентов старше 60 лет с фокальными формами эпилепсии рекомендуется начинать лечение с габапентина в монотерапии. В обзоре данных об эффективности ПЭП в качестве стартовой монотерапии эпилептических приступов и синдромов габапентин получил уровень C (возможно, эффективен в качестве стартовой монотерапии) у взрослых пациентов с фокальными приступами, а также уровень A (признан эффективным в качестве стартовой монотерапии) у пожилых пациентов с фокальными приступами [38]. При анализе рандомизированных клинических исследований габапентин в монотерапии демонстрировал лучшие показатели удержания в сравнении с карбамазепином, который чаще отменялся из-за побочных эффектов [39]. Систематический обзор Cochrane продемонстрировал эффективность и хорошую переносимость габапентина в качестве дополнительной терапии пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии [40]. Наиболее частыми побочными эффектами были головокружение, атаксия, утомляемость, сонливость. Согласно данным Управления по контролю за продуктами и лекарствами Министерства здравоохранения США (FDA) категория действия на плод FDA-C (исследования на животных выявили отрицательное воздействие лекарства на плод, а надлежащих исследований у беременных женщин не было).

Леветирацетам – зарегистрирован в 1999 году [14]. В РФ зарегистрирован для лечения фокальных приступов и билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным дебютом у взрослых и подростков в возрасте от 16 лет в монотерапии, у взрослых и детей старше 1 месяца (раствор) и 6 лет (таблетки) в дополнительной терапии [35]. Также применяется в качестве дополнительной терапии для лечения генерализованных миоклонических приступов и генерализованных тонико-клонических приступов у взрослых и подростков от 12 лет [35]. Механизм действия леветирацетама до сих пор остается недостаточно изученным [36]. Основным мишенью леветирацетама считается белок SV2A синаптических везикул, связь которых с леветирацетамом модулирует высвобождение нейротрансмиттеров [36, 37]. Также предполагается торможение N-типа кальциевых каналов и влияние на активность ГАМК A рецепторов [36]. Препарат обладает линейной фармакокинетикой и практически полной биодоступностью. Период полувыведения около 6–8 часов, вне зависимости от дозы. Леветирацетам не влияет на ферментную активность гепатоцитов и не взаимодействует с цитохромами P450. Путь элиминации метаболический и ренальный, 95% дозы выводится почками, в связи с чем при назначении препарата пациентам с почечной недостаточностью и пациентам пожилого возраста доза корректируется в зависимости от показателей клиренса креатинина. Леветирацетам не оказывает влияния на сопутствующие лекарственные препараты, однако концентрация леветирацетама в сыворотке снижается под действием фермент-индуцирующих ПЭП [14]. Отсутствие межлекарственных взаимодействий делает леветирацетам одним из препаратов выбора у пожилых пациентов.

В практическом алгоритме по выбору ПЭП, опубликованному Международной Противозепептической лигой, леветирацетам рекомендован как препарат первой линии терапии фокальных приступов, а также неклассифицированных приступов; как препарат второй линии терапии генерализованных тонико-клонических приступов, а также при сочетании миоклонических приступов и абсансов, как препарат третьей линии при абсансах [8]. При этом уровень повышается на одну ступень у возрастных пациентов (старше 65 лет), при наличии сопутствующих лекарственных препаратов, у пациентов с нарушением функции печени, у женщин репродуктивного возраста. Российские клинические рекомендации по терапии эпилепсии рекомендуют у пациентов старше 65 лет с фокальными формами эпилепсии рекомендуется начинать лечение с леветирацетама в монотерапии [24]. С учетом того, что леветирацетам является одним из препаратов, ассоциированных с самой низкой частотой рождения детей с врожденными пороками развития, он рекомендован в монотерапии женщинами репродуктивного возраста с фокальной эпилепсией, планирующим беременность. Результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности леветирацетама и ламотриджина у пациенток репродуктивного возраста с идиопатической генерализованной эпилепсией не продемонстрировали значимых различий между препаратами у большинства форм, кроме ювенильной миоклонической эпилепсии,

при которой леветирацетам продемонстрировал более высокую эффективность [41]. Пациенты, получавшие леветирацетам, чаще испытывали побочные эффекты, однако препараты продемонстрировали схожие показатели удержания. При беременности концентрация леветирацетама в крови может снижаться, что требует контроля лекарственного мониторинга. В обзоре данных об эффективности ПЭП в качестве стартовой монотерапии эпилептических приступов и синдромов леветирацетам получил уровень А (признан эффективным в качестве стартовой монотерапии) у взрослых пациентов с фокальными приступами, а также уровень D (потенциально эффективен в качестве стартовой монотерапии) у взрослых пациентов с генерализованными тонико-клоническими приступами [38]. В метаанализе, сравнивающим эффективность и безопасность леветирацетама и окскарбазепина для лечения впервые диагностированной фокальной эпилепсии, препараты продемонстрировали схожие показатели эффективности и безопасности [42]. Леветирацетам продемонстрировал меньшую частоту как минимум одного приступа и сопоставимые показатели свободы от приступов в сравнении с карбамазепином у детей с фокальной эпилепсией [43]. В другом исследовании пациентов с детской фокальной эпилепсией леветирацетам статистически значимо превосходил карбамазепин в ответе на лечение, при этом два пациента из группы леветирацетама были исключены из исследования в связи с сильной ажитацией [14]. Обзора Cochrane не выявил значимых различий между ламотриджином и леветирацетамом у пациентов с фокальными приступами, а также с точки зрения показателя «время до неудачи лечения» по любой причине не выявлено значимых различий между вальпроевой кислотой, ламотриджином и леветирацетамом [45]. В метаанализе эффективности и переносимости ПЭП у пациентов с фокальной эпилепсией леветирацетам продемонстрировал равную эффективность и лучшую переносимость в сравнении с карбамазепином, клобазамом и вальпроевой кислотой [46].

Одним из преимуществ леветирацетама является наличие форм для внутривенного введения, что позволяет применять данный препарат для терапии эпилептического статуса или проведения фармакологической пробы для диагностики бессудорожного эпилептического статуса [47, 48]. Также имеются жидкие пероральные формы, что удобно пациентам, имеющим трудности с приемом таблетированных форм.

Заслуживает особого внимания взаимосвязь леветирацетама с поведенческими побочными эффектами [49] и психиатрическими симптомами, такими как агрессия, возбуждение, галлюцинации, бред, депрессия и суицидальное поведение [50]. В связи с этим при лечении леветирацетамом необходимо информирование пациентов о возможных нежелательных явлениях, а также осуществление контроля за признаками депрессии или суицидального мышления и поведения и при необходимости проведение надлежащего лечения [35, 37].

Топирамат – впервые зарегистрирован в 1995 году [14]. Одним из механизмов действия топирамата является блокирование потенциал-зависимых натриевых каналов [36]. Также топирамат блокирует кальциевые

каналы L-типа, воздействует на ГАМК А рецепторы, влияя на токи ионов хлора, ингибирует карбоангидразу (в значительно меньшей степени, чем ацетазоламид), блокирует АМРА- и кайнатные рецепторы глутамата [36, 37]. Топирамат обладает линейной фармакокинетикой, практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, частично метаболизируется в печени и выводится почками (около 70% в неизменном виде) [14, 37]. Период полувыведения топирамата составляет 20–30 часов, уменьшаясь до 10–15 часов при совместном применении с индукторами ферментов печени. Топирамат в дозе более 200 мг/сут увеличивает скорость метаболизма и снижает эффективность оральных контрацептивов. Топирамат зарегистрирован для лечения фокальных и генерализованных эпилептических приступов у взрослых и детей старше 3-х лет в монотерапии и в составе комбинированной терапии, а также для лечения приступов на фоне синдрома Леннокса–Гасто. Также топирамат зарегистрирован в качестве препарата профилактики приступов мигрени у взрослых, что имеет большое значение для пациентов с эпилепсией, так как многочисленные исследования выявили сложные и многогранные связи между этими состояниями [51]. Наличие в анамнезе эпилепсии повышает риск развития мигрени, в то же время у пациентов с мигренью более высокий риск развития эпилепсии, а коморбидность мигрени и эпилепсии утяжеляет течение обоих заболеваний [52, 53]. В связи с этим, топирамат может быть рассмотрен как один из препаратов выбора у пациентов с эпилепсией и мигренью [54]. В практическом алгоритме по выбору ПЭП, опубликованному Международной Противозепилептической лигой, топирамат был рекомендован как препарат второй линии терапии фокальных приступов и неклассифицированных приступов у пациентов старше 21 года, а также третьей линии терапии миоклонических приступов, генерализованных тонико-клонических приступов, сочетания миоклонических приступов и абсансов, неклассифицированных приступов у пациентов младше 21 года [8]. При этом уровень повышается на одну ступень у пациентов с мигренью и понижается на одну ступень при приеме пациентом оральных контрацептивов или наличии мочекаменной болезни. Российские клинические рекомендации по терапии эпилепсии рекомендуют назначение топирамата в монотерапии или в качестве дополнительного препарата у взрослых пациентов с фокальной, генерализованной или неуточненной формой эпилепсии, у детей старше 2 лет топирамат рекомендован для терапии фокальной или генерализованной эпилепсии, а также в качестве дополнительной терапии синдрома Леннокса–Гасто [24]. В обзоре данных об эффективности ПЭП в качестве стартовой монотерапии эпилептических приступов и синдромов [38] топирамат получил уровень С (возможно, эффективен в качестве стартовой монотерапии) у взрослых и детей с фокальными или генерализованными приступами, а также уровень D (потенциально эффективен в качестве стартовой монотерапии) у пожилых пациентов с фокальными приступами. Клинические исследования подтверждают эффективность топирамата [55–57]. При этом в обзоре Cochrane топирамат уступал карбамазе-

пину в достижении 12-месячной ремиссии фокальных приступов, а также имел более высокую вероятность отмены [58]. Другой обзор Cochrane, сравнивающий эффективность монотерапии топираматом в сравнении с вальпроевой кислотой у пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией, не выявил значимых различий с точки зрения эффективности (снижение миоклонических или генерализованных тонико-клонических приступов на 50% и более), при этом авторы отмечают лучшую переносимость топирамата [59]. Однако в исследовании SANAD вальпроевая кислота показала лучшую переносимость в сравнении с топираматом [60]. В метаанализе эффективности и переносимости ПЭП у пациентов с фокальной эпилепсией топирамат продемонстрировал такую же эффективность, как и карбамазепин, клобазам и вальпроевая кислота для терапии фокальной эпилепсии [46].

В то же время, топирамат имеет широкий профиль побочных эффектов [61] включая потерю веса, когнитивные нарушения [36] и тератогенный эффект. В исследовании HJ Huppertz из 37 пациентов, которым был назначен топирамат в качестве дополнительной терапии, почти половина (49%) имели нежелательные явления в виде нарастания когнитивного дефицита, снижение памяти и концентрации внимания, психомоторной замедленности и дисфазии [62]. В исследовании, посвященном влиянию топирамата на пациентов с эпилепсией и когнитивными нарушениями, у 25% пациентов наблюдались серьезные нейропсихиатрические осложнения, такие как спутанность сознания и резкая замедленность мышления и двигательной активности. Согласно данным Американской академии неврологии, топирамат связан с самой высокой нескорректированной распространенностью оральных и небных деформаций [28]. В другом исследовании топирамат, используемый в составе политерапии противоэпилептическими препаратами, не включающей вальпроевую кислоту, был связан с дозозависимым повышением рисков пороков развития плода, в связи с чем авторы рекомендуют избегать топирамата, хотя бы в составе политерапии, у женщин, планирующих беременность [63]. Топирамат относится к категории D по FDA (получены доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного средства на плод человека).

Ламотриджин – по механизму действия является блокатором потенциалзависимых натриевых каналов, также воздействует на пресинаптические кальциевые каналы N- и P-типов, снижает высвобождение глутамата из пресинаптических нервных окончаний [64]. Ламотриджин практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, имеет линейную фармакокинетику и метаболизируется в печени. Период полувыведения ламотриджина 20–40 часов. Метаболизм ламотриджина усиливается при совместном применении с индукторами печеночных ферментов, таких как барбитураты, фенитоин, карбамазепин, и замедляется при сочетании с вальпроевой кислотой [65]. В связи с этим, комбинация вальпроевой кислоты и ламотриджина считается одной из наиболее эффективных [36]. Период полувыведения ламотриджина в сочетании с вальпроатами составляет 40–80 часов, а у пациен-

тов, получающих индукторы печеночных ферментов, 8–16 часов [36]. Ламотриджин может снижать концентрации гормональных контрацептивов в крови, что следует учитывать при подборе терапии [8, 14]. В то же время уровень ламотриджина в плазме снижается более чем на 50% при одновременном приеме с оральными контрацептивами [66], вероятно, за счет этинилэстрадиола, так как в одном из исследований не выявлено изменений концентрации ламотриджина в сыворотке у женщин, принимающих прогестагеновые контрацептивы [67]. При прекращении приема оральных контрацептивов концентрация ламотриджина повышается, что может приводить к интоксикации и потребовать исследования концентрации в крови для последующей коррекции дозы [68].

Ламотриджин ассоциирован с риском нежелательных явлений в виде сыпи, вплоть до развития синдрома Стивенса–Джонсона, что может зависеть от темпа титрации препарата [69, 70], поэтому ламотриджин требует медленной титрации – при отсутствии сочетания с препаратами, влияющими на печеночные ферменты, начальная доза препарата у взрослых и детей старше 12 лет составляет 25 мг/сут с последующим повышением до 50 мг через 2 недели и далее на 50 мг каждые 1–2 недели; у детей младше 12 лет – 0,3 мг/кг/сут. с последующим повышением до 0,6 мг/кг/сут через недели и далее максимально на 0,6 мг/кг каждые 1–2 недели [24]. Опубликован случай развития DRESS синдрома на фоне терапии ламотриджином [71].

Ламотриджин зарегистрирован для лечения взрослых пациентов, а также детей старше 12 лет в качестве моно- или комбинированной терапии при различных типах приступов, включая синдром Леннокса–Гасто. У детей от 3 до 12 лет ламотриджин зарегистрирован для лечения различных типов приступов в комбинированной терапии, а также в монотерапии для лечения типичных абсансов [35]. Также ламотриджин зарегистрирован для лечения биполярного аффективного расстройства, что играет роль при выборе ПЭП у пациентов с сопутствующей психиатрической патологией. В практическом алгоритме по выбору ПЭП, опубликованному Международной Противоэпилептической лигой, ламотриджин рекомендован как препарат первой линии терапии фокальных приступов, а также неклассифицированных приступов, как препарат второй линии терапии абсансов и генерализованных тонико-клонических приступов, а также при сочетании миоклонических приступов и абсансов [8]. При этом уровень повышается на одну ступень у возрастных пациентов (старше 65 лет), при приеме сопутствующих лекарственных препаратов, у пациентов с нарушением функции почек, у женщин репродуктивного возраста и снижался на одну ступень при отягощенном аллергологическом анамнезе. Российские клинические рекомендации по терапии эпилепсии рекомендуют у пациентов старше 65 лет с фокальными формами эпилепсии начинать лечение с ламотриджина в монотерапии [24]. Ламотриджин является одним из препаратов, ассоциированных с самой низкой распространенностью рождения детей с врожденными пороками развития, в связи с чем он рекомендован в монотерапии женщинами репродуктивного возраста с

фокальной эпилепсией, планирующим беременность. Необходимо помнить о возможной аггравации миоклонических приступов при терапии ламотриджином.

Эффективность, безопасность и переносимость ламотриджина продемонстрирована во множестве российских и зарубежных клинических исследований и метаанализов. В обзоре данных об эффективности ПЭП в качестве стартовой монотерапии эпилептических приступов и синдромов ламотриджин получил уровень получил уровень А (признан эффективным в качестве стартовой монотерапии) у пожилых пациентов с фокальными приступами, уровень С (возможно, эффективен в качестве стартовой монотерапии) у взрослых пациентов с фокальными приступами и генерализованными тонико-клоническими приступами, уровень D (потенциально эффективен в качестве стартовой монотерапии) у детей с фокальными приступами [38]. В исследовании SANAD II, сравнивающим эффективность ламотриджина с леветирацетамом и зонисамидом, леветирацетам и зонисамид были более дорогостоящими и менее эффективными, чем ламотриджин [72]. По результатам обзора Cochrane, сравнивающего 12 ПЭП, у пациентов с фокальными приступами ламотриджин продемонстрировал лучшие результаты с точки зрения основного показателя «время до неудачи лечения» по любой причине, чем большинство других ПЭП, включая карбамазепин [45]. Значимых различий между ламотриджином и леветирацетамом выявлено не было. В случае пациентов с генерализованными эпилепсиями ни одно лечение не работало лучше, чем терапия вальпроатами, однако с точки зрения основного показателя «время до неудачи лечения» по любой причине не выявлено значимых различий между вальпроевой кислотой, ламотриджином и леветирацетамом. Авторы приходят к выводу, что ламотриджин, карбамазепин и леветирацетам показывают наилучшие результаты в качестве препаратов первой линии с фокальными приступами. При генерализованных приступах вальпроевая кислота имела наилучший профиль в сравнении с другими методами лечения, однако ламотриджин и леветирацетам являются альтернативными методами лечения первой линии, в случаях, когда вальпроевая кислота не может быть подходящим вариантом. В исследовании SANAD вальпроевая кислота показала лучшую эффективность в сравнении с ламотриджином у пациентов с генерализованной эпилепсией, однако авторы акцентируют внимание на возможном влиянии вальпроевой кислоты на пациенток детородного возраста [60]. В метаанализе эффективности и переносимости ПЭП у пациентов с фокальной эпилепсией леветирацетам, ламотриджин, окскарбазепин, сультам и топирамат продемонстрировали такую же эффективность, как и карбамазепин, клобазам и вальпроевая кислота для терапии фокальной эпилепсии, и показали лучшую переносимость в сравнении с первым поколением ПЭП [46]. При этом среди всех ПЭП, включенных в исследование, ламотриджин продемонстрировал наилучший профиль переносимости, что, по мнению авторов, делает ламотриджин одним из препаратов выбора для пациентов с фокальной эпилепсией. Российские клинические исследования также демонстрируют эффективность ламотриджина в те-

рапии фокальных и генерализованных форм эпилепсии [65, 73–75]. Также ламотриджин обладает нормотимическим эффектом и положительно влияет на когнитивные функции, поведение и настроение [64, 65, 76].

Окскарбазепин – основным механизмом действия является блокада вольтаж-зависимых натриевых каналов [36]. Также оказывает влияние на кальциевые каналы. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и в дальнейшем метаболизируется с образованием активного метаболита 10-моногокси-производного (ликарбазепин) [37]. Имеет линейную фармакокинетику. Период полувыведения составляет 1,3–2,3 ч для окскарбазепина и 7–12 часов для лікарбазепина [14, 37]. Концентрация окскарбазепина в крови снижается при совместном применении с фермент-индуцирующими ПЭП. В то же время окскарбазепин снижает активность ферментов цитохрома 2C19, что приводит к повышению концентрации фенитоина и фенобарбитала, также окскарбазепин повышает активность цитохромов 3A4 и 3A5, что приводит к снижению концентрации оральных контрацептивов [14, 37]. Окскарбазепин зарегистрирован для лечения взрослых пациентов, а также детей старше 1 месяца при фокальных приступах и генерализованных тонико-клонических приступах [35]. В практическом алгоритме по выбору ПЭП, опубликованному Международной Противозепилептической лигой, окскарбазепин был рекомендован как препарат первой линии терапии фокальных приступов а также неклассифицированных приступов у пациентов старше 21 года; как препарат второй линии терапии неклассифицированных приступов у пациентов младше 21 года и как препарат третьей линии терапии изолированных генерализованных тонико-клонических приступов [8]. Уровень снижается на одну ступень у пациентов с отягощенным анамнезом и на две ступени у пациентов, получающих химиотерапию и лучевую терапию, а также у пациентов, принимающих оральные контрацептивы. В обзоре данных об эффективности ПЭП в качестве стартовой монотерапии эпилептических приступов и синдромов окскарбазепин имеет уровень А (признан эффективным в качестве стартовой монотерапии) для детей с фокальными приступами, уровень С (возможно, эффективен в качестве стартовой монотерапии) у взрослых пациентов с фокальными и генерализованными тонико-клоническими приступами, а также уровень D (потенциально эффективен в качестве стартовой монотерапии) у детей с генерализованными тонико-клоническими приступами [38]. Согласно данным опроса экспертов по эпилепсии в США, окскарбазепин, наряду с ламотриджином и леветирацетамом, считается препаратом выбора для начальной терапии фокальных приступов [77]. Окскарбазепин является одним из трех ПЭП (наряду с леветирацетамом и ламотриджином), ассоциированных с самым низким риском развития пороков развития плода у женщин, получающих противозепилептическую терапию [78, 79]. При назначении окскарбазепина необходимо учитывать, что данный препарат, наряду с карбамазепином, является наиболее распространенным ПЭП, вызывающими гипонатриемию [80], в связи с чем необходим контроль уровня электролитов крови



у пациентов с эпилепсией, получающих терапию окскарбазепином. В исследовании Ying-Ju Zhang и соавт., окскарбазепин превосходил карбамазепин по эффективности и безопасности в отношении фокальных приступов при постинсультной эпилепсии [81]. Аналогичные результаты были получены в обзоре базы Cochrane, посвященном монотерапии фокальных приступов [82]. В другом метаанализе окскарбазепин не уступал левитирацетаму с точки зрения эффективности и безопасности в монотерапии при впервые диагностированной фокальной эпилепсии [42]. Однако, в по результатам об-

зора Cochrane, окскарбазепин уступал левитирацетаму и ламотриджину при анализе эффективности у пациентов с фокальными приступами [45].

Прегабалин – препарат, согласно Государственному Реестру лекарственных средств, относящийся к фармакотерапевтической группе: противосудорожное средство [35]. Препарат впервые одобрен в 2004 году [14]. Предполагаемым механизмом действия прегабалина является взаимодействие с $\alpha 2\delta$ -1 субъединицей вольтаж-зависимых кальциевых каналов [36]. Препарат имеет линейную фармакокинетику, хорошо всасывается

Таблица 1

Характеристики распространенных ПЭП нового поколения

Препарат	Механизм действия	Показания	Противопоказания
Габапентин	Взаимодействие с $\alpha 2\delta$ -1 субъединицей вольтаж-зависимых кальциевых каналов.	1. Монотерапия фокальных и билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным дебютом у пациентов старше 12 лет. 2. Дополнительная терапия фокальных и билатеральных тонико-клонических приступов у пациентов старше 3 лет. 3. Терапия нейропатической боли у пациентов старше 18 лет.	1. Повышенная чувствительность к габапентину или вспомогательным компонентам препарата. 2. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
Левитирацетам	Взаимодействие с белком SV2A синаптических везикул, торможение N-типа кальциевых каналов, влияние на активность ГАМК A рецепторов.	1. Монотерапия фокальных и билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным дебютом у пациентов от 16 лет. 2. Дополнительная терапия фокальных и билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным дебютом у пациентов старше 1 месяца (раствор) и 6 лет (таблетки). 3. Дополнительная терапия генерализованных миоклонических приступов и генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов от 12 лет.	1. Гиперчувствительность к левитирацетаму или другим производным пирролидона, а также к вспомогательным веществам.
Топирамат	Блокирование потенциал-зависимых натриевых каналов, блокирование кальциевых каналов L-типа, воздействие на ГАМК A рецепторы, ингибирование карбоангидразы, блокирование AMPA- и каинатные рецепторы глутамата.	1. Монотерапия и дополнительная терапия фокальных и генерализованных эпилептических приступов у пациентов старше 3-х лет. 2. Терапия синдрома Леннокса–Гастро. 3. Профилактика приступов мигрени у взрослых пациентов.	1. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. 2. Для профилактики приступов мигрени – беременность.
Окскарбазепин	Блокада вольтаж-зависимых натриевых каналов, влияние на кальциевые каналы.	1. Терапия фокальных приступов, билатеральных тонико-клонических приступов и генерализованных тонико-клонических приступов у взрослых пациентов и детей старше 1 месяца	1. Повышенная чувствительность к окскарбазепину или любым другим компонентам препарата. 2. Повышенная чувствительность к эсикарбазепину. 3. Детский возраст до 3 лет (таблетки) и до 1 месяца (суспензия).
Ламотриджин	Блокирование потенциал-зависимых натриевых каналов, воздействие на пресинаптические кальциевые каналы N- и P-типов, снижение высвобождения глутамата из пресинаптических нервных окончаний	1. Моно- или комбинированная терапия при различных типах приступов, включая синдром Леннокса–Гастро у пациентов старше 12 лет. 2. Комбинированная терапия различных типов приступов у детей от 3 до 12 лет. 3. Монотерапия типичных абсансов у детей от 3 до 12 лет. 4. Терапия биполярного аффективного расстройства у пациентов старше 18 лет.	1. Гиперчувствительность к ламотриджину или к любому другому из вспомогательных веществ.
Прегабалин	Взаимодействие с $\alpha 2\delta$ -1 субъединицей вольтаж-зависимых кальциевых каналов.	1. Дополнительная терапия фокальных и билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным дебютом у взрослых пациентов. 2. Лечение нейропатической боли у взрослых. 3. Лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых. 4. Лечение фибромиалгии у взрослых.	1. Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата.

ся из желудочно-кишечного тракта [14, 37]. Период полувыведения составляет 5–7 часов [14, 37]. Препарат не метаболизируется ферментами печени и выводится почками в неизмененном виде, у пациентов с нарушением функции почек требуется коррекция дозы [37]. Прегабалин зарегистрирован для дополнительной терапии фокальных и билатеральных тонико-клонических приступов с фокальным дебютом у взрослых пациентов. Также препарат показан для терапии нейропатической боли, фибромиалгии и генерализованного тревожного расстройства у взрослых пациентов [35]. В практическом алгоритме по выбору ПЭП, опубликованному Международной Противозаболептической лигой, прегабалин был рекомендован как препарат третьей линии терапии

фокальных приступов, а также неклассифицированных приступов у пациентов старше 21 года [8]. При этом уровень понижается на одну ступень при наличии у пациента ожирения. Российские клинические рекомендации по терапии эпилепсии рекомендуют назначение прегабалина в качестве дополнительной терапии для лечения фармакорезистентных форм фокальной эпилепсии у взрослых пациентов, а также для терапии пациентов старше 18 лет с эпилепсией и генерализованным тревожным расстройством [24]. Прегабалин входит в предметно-количественный учет (ПКУ), что может вызвать технические сложности при выписке препарата.

Основные характеристики описанных ПЭП приведены в таблицах 1–3.

Таблица 2

Преимущества и недостатки распространенных ПЭП нового поколения

Препарат	Преимущества	Недостатки
Габапентин	Не оказывает влияния на сопутствующие лекарственные препараты – один из препаратов выбора у пожилых пациентов. Не метаболизируется ферментами печени. Эффективен для терапии нейропатической боли.	Короткий период полувыведения. Пациентам с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы в зависимости от клиренса креатинина.
Леветирацетам	Не оказывает влияния на сопутствующие лекарственные препараты – один из препаратов выбора у пожилых пациентов. Один из препаратов, ассоциированных с самой низкой распространенностью рождения детей с врожденными пороками развития – возможность использования у пациенток, планирующих беременность.	Пациентам с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы в зависимости от клиренса креатинина. Взаимосвязь с поведенческими побочными эффектами и психиатрическими симптомами.
Топирамат	Эффективность в профилактике приступов мигрени – один из препаратов выбора у пациентов с эпилепсией и коморбидной мигренью.	Тератогенный эффект. Нежелательные явления в виде когнитивных нарушений.
Оскарбазепин	Возможность использования у пациентов детского возраста с 3-х лет (таблетки).	Риск гипонатриемии.
Ламотриджин	Один из препаратов, ассоциированных с самой низкой частотой рождения детей с врожденными пороками развития – возможность использования у пациенток, планирующих беременность. Один из препаратов выбора у пожилых пациентов. Эффективен для терапии биполярного аффективного расстройства.	Длительный период титрации. Нежелательные явления в виде кожных аллергических реакций.
Прегабалин	Эффективен для терапии нейропатической боли, генерализованного тревожного расстройства, фибромиалгии.	Короткий период полувыведения. Пациентам с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы в зависимости от клиренса креатинина. Препарат входит в предметно-количественный учет (ПКУ), что может вызвать технические сложности при выписке препарата.

Таблица 3

Дозировка и схема применения ПЭП нового поколения

Препарат	Начальная доза, мг/сут	Терапевтическая доза, мг/сут.	Время достижения равновесной концентрации, сут.
Габапентин	900 мг/сут.	До 3600 мг/сут.	1–2 суток
Леветирацетам	500–1000 мг/сут.	До 3000 мг/сут.	2 суток при двукратном приеме
Топирамат	25–50 мг/сут.	100–500 мг/сут.	4–8 суток
Оскарбазепин	600 мг/сут.	600–2400 мг/сут.	2–3 суток при двукратном приеме
Ламотриджин	25 мг/сут.	До 500 мг/сут.	5–7 суток
Прегабалин	150 мг/сут.	150–600 мг/сут.	1–2 суток



К сожалению, в отличие от лучшей переносимости и безопасности, новые поколения ПЭП не демонстрируют значимо большую эффективность в сравнении с первым поколением ПЭП. Возможной причиной небольшого прогресса, достигнутого в контроле эпилептических приступов и снижении фармакорезистентности, является нацеленность большинства ПЭП на клинические проявления заболевания (приступы), а не на механизмы, ответственные за появление и развитие самого заболевания, что задает перспективы для поисков дальнейших методов терапии [14].

Эффективность и безопасность противоэпилептической терапии базируется на оптимальном выборе ПЭП в зависимости от типа приступов, формы эпилепсии, адекватных доз препаратов и комплаентности пациентов [64]. Также играет роль механизм действия, что принимается во внимание при комбинировании ПЭП [14]. Однако кроме клинических факторов необходимо учитывать также и социально-экономические аспекты. В настоящее время воспроизведенные лекарственные препараты являются важным звеном системы лекарственного обеспечения населения [83]. Появление дженериков увеличило доступность новых поколений ПЭП для пациентов, однако в целом новые поколения препаратов остаются более дорогостоящими в сравнении с препаратами первого поколения [14]. Правильное установление взаимозаменяемости лекарственных препаратов способствует повышению конкуренции на рынке лекарственных средств, а также эффективности и безопасности лекарственной терапии [84]. В российском законодательстве не используются термины «дженерик» и «оригинальный препарат», вместо них в Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств» официально закреплены термины «воспроизведенный» и «референтный» [85]. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов определяется на основании следующих параметров: эквивалентность качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций; эквивалентность лекарственной формы; эквивалентность или сопоставимость вспомогательных веществ; идентичность способа введения и применения; отсутствие клинически значимых различий при проведении исследования биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности; соответствие производителя лекарственного средства требованиям надлежащей производственной практики (GMP) [84]. Воспроизведенные копии референтных ПЭП в обязательном порядке проходят тесты на биоэквивалентность, однако результаты не означают и терапевтической эквивалентности [86]. Кроме того, сравнение биоэквивалентности между воспроизведенными ПЭП

проводится редко, что вызывает беспокойство при переводе пациента с одного дженерика на другой [84]. Агентство по регулированию лекарственных средств и изделий медицинского назначения Великобритании при рассмотрении вопроса о замене противоэпилептические классифицирует препараты на 3 группы [87]: 1. могут иметь место клинически значимые различия между продукцией разных производителей; 2. возможность замены должна рассматриваться с учетом клинической картины, анамнеза, частоты приступов и обсуждения с пациентом; 3. вероятность клинически значимых различий между продуктами разных производителей считается крайне низкой. Среди рассмотренных в данной статье препаратов ни один не относится к первой группе. Топирамат, окскарбазепин и ламотриджин входят во 2 группу, а габапентин, прегабалин и леветирацетам – в третью. Российский фармацевтический рынок развивается преимущественно за счет воспроизведенных лекарственных средств [86]. На отечественном рынке отмечена тенденция роста воспроизведенных ПЭП второго поколения [88]. Из препаратов третьего поколения в РФ зарегистрированы прегабалин, вигабатрин, зонисамид и лакосамид. Экономические аспекты терапии играют существенную роль как для клинициста, который при назначении ПЭП ориентируется также на возможность обеспечения пациента назначаемым ПЭП, так и для самих пациентов, некоторые из которых приобретают препараты за счет собственных средств, и в таком случае стоимость лекарственного средства может играть ключевую роль. Опрос, проведенный Российской Противоэпилептической Лигой в 2020 году показал, что «только по льготе» лекарственное обеспечение проводится немногим больше, чем у половины больных (59,5%). В.А. Карлов акцентирует внимание на вопросе оригинальных препаратов и их аналогов, отмечая существующее представление о предпочтительности с точки зрения клинического эффекта оригинальных ПЭП дженерикам; однако, по мнению автора, имеется немало примеров, когда воспроизведенные ПЭП не отличаются от эталонных [73].

Одним из отечественных производителей современных противоэпилептических препаратов является компания Канонфарма продакшн (ЗАО «Канонфарма продакшн»). Продукция и качество выпускаемых препаратов подтверждено в рамках исследований биоэквивалентности и соответствует требованиям GMP. Реализуемые Канонфарма продакшн пострегистрационные исследования по оценке эффективности и безопасности выпускаемых препаратов помогают расширять практику лекарственной терапии при сохранении баланса между экономической и клинической эффективностью.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., и др. Классификация эпилепсии Международной Противоэпилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017;9:6–25. [Avakyan GN, Blinov DV, Lebedeva AV, Burd SG, Avakyan GG. ILAE classification of the epilepsies: the 2017 revision and update. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017;9(1):6–25. (In Russ.).]
2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: 2019. 896 с. [Karlov V.A. *Epilepsy in children and adult women and men*. Moscow. 2019. 896 p (In Russ.).]
3. Hesdorffer DC, Logroscino G, Benn EKT, et al. Estimating risk for developing epilepsy: A population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology*. 2011;76:23–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318204a36a>

4. Лебедева А.В., Карлов В.А., Белоусова Е.Д., Мильчакова Л.Е., Авакян Г.Н., Бурд С.Г., Гехт А.Б. Сопровождение экспертного совета по эпилептологии «Трудности в лечении пациентов с эпилепсией в России». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуск. 2014; 114 (4-2): 89–96. [Lebedeva AV, Karlov VA, Belousova ED, Mil'chakova LE, Avakian GN, Burd SG, Guekht AB. An expert meeting on epileptology. «Difficulties in the treatment of epilepsy in Russia». *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(4-2):89–96. (In Russ.)]
5. Литовченко Т.А. Эпилепсия: терминология, эпидемиология, классификация, этиология, патогенез. *Нейро NEWS Неврология и нейропсихиатрия*. 2010; 2 (21): 27–33 [Litovchenko T.A. Epilepsy: terminology, epidemiology, classification, etiology, pathogenesis. *Neuro-Neurology and neuropsychiatry*. 2010;2(21):27–33. (In Russ.)]
6. Falco-Walter J. Epilepsy – definition, classification, pathophysiology, and epidemiology. Thieme Medical Publishers, Inc. 2020:617–23.
7. Cloyd JC, Kelly KM, Leppik IE, et al. Epilepsy in the Elderly: New Directions. Elsevier 2006.
8. Asadi-Pooya AA, Beniczky S, Rubboli G, et al. A pragmatic algorithm to select appropriate antiseizure medications in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2020;61:1668–77. <https://doi.org/10.1111/epi.16610>
9. Hauser WA, Rich SS, Lee JR-J, et al. Risk of Recurrent Seizures after Two Unprovoked Seizures. *N Engl J Med*. 1998;338:429–34. <https://doi.org/10.1056/NEJM199802123380704>
10. Burakgazi E, French JA. Treatment of epilepsy in adults. *Epileptic Disorders*. 2016;18:228–39. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0836>
11. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78:1548–54. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182563b19>
12. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, et al. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol*. 2006;5:317–22. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70383-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70383-0)
13. Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure Medications for Adults With Epilepsy: A Review. *JAMA*. 2022;327:1269. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.3880>
14. Perucca E, Brodie MJ, Kwan P, et al. 30 years of second-generation antiseizure medications: impact and future perspectives. *Lancet Neurology*. 2020;19:544–56. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30035-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30035-1)
15. Neri S, Mastroianni G, Gardella E, et al. Epilepsy in neurodegenerative diseases. *Epileptic Disorders*. 2022;24:249–73. <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1406>
16. Stefan H, May TW, Pfäfflin M, et al. Epilepsy in the elderly: comparing clinical characteristics with younger patients. *Acta Neurol Scand*. 2014;129:283–93. <https://doi.org/10.1111/ane.12218>
17. Tilz C. Epilepsy in the elderly. *Dtsch Med Wochenschr*. 2022;147:669–75. <https://doi.org/10.1055/a-1664-1338>
18. Lezaic N, Roussy J, Masson H, et al. Epilepsy in the elderly: Unique challenges in an increasingly prevalent population. *Epilepsy & Behavior*. 2020;102:106724. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106724>
19. Daichi Sone. Epilepsy in the Elderly Population: Clinical Practice and Recent Updates. 2023.
20. Biraben A, De Clerck L, Nica A. Epilepsy treatment in the elderly. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2019;17:31–8. <https://doi.org/10.1684/pnv.2019.0781>
21. Ferlazzo E, Sueri C, Gasparini S, et al. Challenges in the pharmacological management of epilepsy and its causes in the elderly. *Pharmacological Research*. 2016;106:21–6. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.02.013>
22. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: A randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology*. 2005;64:1868–73. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000167384.68207.3E>
23. Lattanzi S, Trinka E, Del Giovane C, et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy in the elderly: A systematic review and network meta-analysis. *Epilepsia*. 2019;60:2245–54. <https://doi.org/10.1111/epi.16366>
24. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. Клинические рекомендации. 2022. [Epilepsy and epileptic status in adults and children. Clinical recommendations. 2022.]
25. Ornoy A, Echehu B, Becker M. Valproic Acid in Pregnancy Revisited: Neurobehavioral, Biochemical and Molecular Changes Affecting the Embryo and Fetus in Humans and in Animals: A Narrative Review. *IJMS*. 2023;25:390. <https://doi.org/10.3390/ijms25010390>
26. Valentino K, Teopiz KM, Kwan ATH, et al. Anatomical, behavioral, and cognitive teratogenicity associated with valproic acid: a systematic review. *CNS Spectr*. 2024;29:604–10. <https://doi.org/10.1017/S1092852924002311>
27. Nicolini C, Fahnstrock M. The valproic acid-induced rodent model of autism. *Experimental Neurology*. 2018;299:217–27. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.04.017>
28. Pack AM, Oskoui M, Williams Roberson S, et al. Teratogenesis, Perinatal, and Neurodevelopmental Outcomes After In Utero Exposure to Antiseizure Medication: Practice Guideline From the AAN, AES, and SMFM. *Neurology*. 2024;102:e209279. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209279>
29. Власов П.Н. Эпилепсия у мужчин и женщин: грани проблемы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2013; 5 (4): 23–25. [Vlasov P.N. Epilepsy in men and women: the facets of the problem. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013;5(4):23–25].
30. Montouris G, Morris GL. Reproductive and sexual dysfunction in men with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2005;7:7–14. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.08.026>
31. Harden CL, Pennell PB. Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy. *The Lancet Neurology*. 2013;12:72–83. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70239-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70239-9)
32. Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Крикова Е.В., и др. Репродуктивные нарушения у мужчин с эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2010; 2 (1): 30–36. [Avakyan GN, Badalyan OL, Krikova EV, Chukanova AS, Burd SG. Reproductive disorders in male patients with epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2010;2(1):30–36. (In Russ.)]
33. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology*. 2005;65:1016–20. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000178988.78039.40>
34. Isojärvi JI, Löfgren E, Juntunen KST, et al. Effect of epilepsy and anti-epileptic drugs on male reproductive health. *Neurology*. 2004;62:247–53. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000098936.46730.64>
35. <https://grls.rosminzdrav.ru>.
36. Sills GJ, Rogawski MA. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology*. 2020;168:107966. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107966>
37. Муфазалова М.А., Валева Л.А., Муфазалова Л.Ф. и др. Нежелательные лекарственные реакции. Взаимодействие лекарственных средств. Противосудорожные препараты. Уфа, 2021. 387 с. [Mufazalova M.A., Valeeva L.A., Mufazalova L.F., et al. Undesirable drug reactions. Drug interactions. Antiepileptic drugs. Ufa, 2021. 387 p.]
38. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54:551–63. <https://doi.org/10.1111/epi.12074>
39. Ziganshina LE, Abakumova T, Hoyle CHV. Gabapentin monotherapy for epilepsy: A review. *JRS*. 2023;34:243–86. <https://doi.org/10.3233/JRS-235001>
40. Panebianco M, Al-Bachari S, Hutton JL, et al. Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;2021. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001415.pub4>
41. Cerulli Irelli E, Cocchi E, Morano A, et al. Levetiracetam vs Lamotrigine as First-Line Antiseizure Medication in Female Patients With Idiopathic Generalized Epilepsy. *JAMA Neurol*. 2023;80:1174. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.3400>
42. Kharel S, Ojha R, Khanal N. Levetiracetam versus Oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Brain and Behavior*. 2022;12:e2779. <https://doi.org/10.1002/brb3.2779>
43. Martins JMB, Vieira PLF, Gosch Berton G, et al. Levetiracetam versus carbamazepine monotherapy in the management of pediatric focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. 2024;183:4623–33. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05768-0>
44. Akhondian J, Ashrafzadeh F, Eslamiyeh H. Levetiracetam (levebel) Versus Carbamazepine Monotherapy for Focal Epilepsy in Children: A randomized clinical trial. *Iran J Child Neurol*. 2020;14:69–77.
45. Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data.



- Cochrane Database of Systematic Reviews. 2022;2022. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011412.pub4>
46. Campos MSDA, Ayres LR, Morelo MRS, et al. Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs in Patients with Focal Epilepsy: Systematic Review and Network Meta-analyses. *Pharmacotherapy*. 2016;36:1255–71. <https://doi.org/10.1002/phar.1855>
 47. Leitinger M, Gaspard N, Hirsch LJ, et al. Diagnosing nonconvulsive status epilepticus: Defining electroencephalographic and clinical response to diagnostic intravenous antiseizure medication trials. *Epilepsia*. 2023;64:2351–60. <https://doi.org/10.1111/epi.17694>
 48. Trinka E, Leitinger M. Management of Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-refractory Status Epilepticus. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2022;28:559–602. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001103>
 49. Cortes C, Manterola C. Behavioral alterations associated with levetiracetam in pediatric epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2020;112:107472. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107472>
 50. Tao K, Chen H, Chen Y, et al. Levetiracetam induces severe psychiatric symptoms in people with epilepsy. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2024;116:147–50. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.12.002>
 51. Demarquay G, Rheims S. Relationships between migraine and epilepsy: Pathophysiological mechanisms and clinical implications. *Revue Neurologique*. 2021;177:791–800. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.06.004>
 52. Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. Мигрень и эпилепсия. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2009; 1: 21–25. [Azimova Yu.E., Tabeeva G.R. Migraine and epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2009;1(1):21–25. (In Russ.)].
 53. Keezer MR, Bauer PR, Ferrari MD, et al. The comorbid relationship between migraine and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Euro Jf Neurology*. 2015;22:1038–47. <https://doi.org/10.1111/ene.12612>
 54. Spritzer SD, Bravo TP, Drazkowski JF. Topiramate for Treatment in Patients With Migraine and Epilepsy. *Headache*. 2016;56:1081–5. <https://doi.org/10.1111/head.12826>
 55. Pulman J, Jette N, Dykeman J, et al. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews. Published Online First: 25 February 2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001417.pub3>
 56. Bittermann H-J, Steinhoff BJ. Topiramate – ein wirksames neues Antiepileptikum. *Der Nervenarzt*. 1997;68:836–8. <https://doi.org/10.1007/s001150050202>
 57. Svendsen T, Johannessen SI, Nakken KO. Topiramate – a new antiepileptic agents. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2000;120:1536–8.
 58. Nevitt SJ, Sudell M, Tudur Smith C, et al. Topiramate versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;2019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012065.pub3>
 59. Liu J, Tai Y-J, Wang L-N. Topiramate for juvenile myoclonic epilepsy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021;2021. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010008.pub5>
 60. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:1016–26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60461-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60461-9)
 61. Pearl NZ, Babin CP, Catalano NT, et al. Narrative Review of Topiramate: Clinical Uses and Pharmacological Considerations. *Adv Ther*. 2023;40:3626–38. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02586-y>
 62. Huppertz HJ, Quiske A, Schulze-Bonhage A. Kognitive Beeinträchtigungen unter Add-on-Therapie mit Topiramate. *Der Nervenarzt*. 2001;72:275–80. <https://doi.org/10.1007/s001150050750>
 63. Vajda FJE, O'Brien TJ, Lander CM, et al. Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations. *Epilepsia*. 2016;57:1048–52. <https://doi.org/10.1111/epi.13415>
 64. Belova YuA, Rudakova IG, et al. Lamotrigine in the practice of an adult epileptologist. *ConsMed*. 2018;20:142–4. <https://doi.org/10.26442/2075-1753.2018.2.142-144>
 65. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджин) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Св. Луки). *Русский журнал детской неврологии*. 2020; 15 (2): 17–41. [Pylaeva OA, Mukhin KYu. Efficacy and tolerability of Seizar (lamotrigine) in the treatment of epilepsy (experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). *Russian Journal of Child Neurology*. 2020;15(2):17–41. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2020-15-2-17-41>
 66. Sabers A, Öhman I, Christensen J, et al. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology*. 2003;61:570–1. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000076485.09353.7A>
 67. Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl Estradiol, Not Progestogens, Reduces Lamotrigine Serum Concentrations. *Epilepsia*. 2005;46:1414–7. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.10105.x>
 68. Адамян Л.В., Жидкова И.А., Берсенева В.В., и др. Выбор методов контрацепции у женщин, страдающих эпилепсией. *Фарматека*. 2012; 4: 14–9. [Adamyan LV, Zhidkova IA, Berseneva VV, et al. The choice of methods of contraception in women suffering from epilepsy. *Pharmateca*. 2012;4:14–9.]
 69. Edinoff AN, Nguyen LH, Fitz-Gerald MJ, et al. Lamotrigine and Stevens-Johnson Syndrome Prevention. *Psychopharmacol Bull*. 2021;51:96–114.
 70. Das SK, Sampath A, Zaman SU, et al. Genetic Predisposition for the Development of Lamotrigine-Induced Stevens–Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Per Med*. 2023;20:201–13. <https://doi.org/10.2217/pme-2022-0126>
 71. Abdelnabi M, Elmassry M, Sekhon J, et al. Acute onset of fever, eosinophilia, rash, acute kidney injury, and a positive Monospot test in a patient on lamotrigine: DRESS syndrome. *Lancet*. 2022;399:1902. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00464-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00464-0)
 72. Marson AG, Burnside G, Appleton R, et al. Lamotrigine versus levetiracetam or zonisamide for focal epilepsy and valproate versus levetiracetam for generalised and unclassified epilepsy: two SANAD II non-inferiority RCTs. *Health Technol Assess*. 2021;25:1–134. <https://doi.org/10.3310/hta25750>
 73. Карлов В.А. Эпилепсия и женщина – женщина найдена! *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022; 14 (3): 227–241. [Karlov VA. Epilepsy and a woman – a woman has been found! *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2022;14(3):227–241. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.125>
 74. Шершевер А.С., Сорокова Е.В., Лазарев А.Ю. Опыт применения сейзара в политерапии больных эпилепсией с парциальными и генерализованными тонико-клоническими судорожными припадками. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2012; 4: 34–40. [Shershever AS, Sorokova EV, Lazarev AY. Experience of application of sazar in polytherapy at sick of the epilepsy with partial and generalized tonic-clonic convulsive attacks. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2012;4(3):34–40. (In Russ.)]
 75. Barkhatov M.V., Bakhtin I.S., Belyaev O.V., et al. Assessing efficacy and tolerability of lamotrigine (Sazar) in therapy of female idiopathic generalized epilepsy: a multicenter study. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2022;13:325–37. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.103>
 76. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Фрейдкова Н.В. Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 4-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святого Луки. *Русский журнал детской неврологии*. 2022; 17 (3): 8–36. [Mukhin KYu, Pylaeva OA, Bobylova MYu, Freydokva NV. Lamotrigine (Sazar) in the treatment of epilepsy: four years of experience in Svt. Luka's Association of Medical institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy. *Russian Journal of Child Neurology*. 2022;17(3):8–36. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2022-17-3-8-36>
 77. Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, et al. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. *Epilepsy & Behavior*. 2017;69:186–222. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.018>
 78. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Risk of Major Congenital Malformations and Exposure to Antiseizure Medication Monotherapy. *JAMA Neurol*. 2024;81:481. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.0258>
 79. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurology*. 2018;17:530–8. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30107-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30107-8)
 80. Lu X, Wang X. Hyponatremia induced by antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2017;16:77–87. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1248399>
 81. Zhang Y, Lu X, Li P, et al. Oxcarbazepine versus carbamazepine for the treatment of poststroke epilepsy: a systematic review and meta-anal-

- ysis. *Turkish Neurosurgery*. Published Online First: 2021. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.34664-21.3>
82. Koch MW, Polman SK. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published Online First: 7 October 2009. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006453.pub2>
83. Шулькин А.В., Попова Н.М., Черных И.В. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: современное состояние проблемы. *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. 2016; 2: 30–35. [Shchulkin A.V., Popova N.M., Chernykh I.V. Original and reproduced medicines: the current state of the problem. *Eruditio Juvenium*. 2016; 2:30–35. (In Russ.)]
84. Zyryanov SK, Fitilev SB, Shkrebnaya II, et al. Drug interchangeability: Clinical efficacy and safety. *РЖТАО*. 2017;9:4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-4-10>
85. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 26.12.2024) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.03.2025).
86. Журавлева Е.О., Пастернак Е.Ю., Затолочина К.Э. Особенности подходов к оценке взаимозаменяемости противосудорожных лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2015; 3 (8): 13–21. [Zhuravleva EO, Pasternak EYu, Zatolochina KE. Features of approaches to assessing the interchangeability of antiepileptic drugs. *Safety and risk of pharmacotherapy*. 2015;3(8):13–21. (In Russ.)]. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/antiepileptic-drugs-updated-advice-on-switching-between-different-manufacturers-products>. 2025.
88. Arkhipov VV, Sokova EA, Gorodetskaya GI, et al. New Anticonvulsants: Interchangeability Issues and the Use of Generic Anticonvulsants in Clinical Practice. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2019;9:101–7. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-2-101-107>

Поступила: 12.06.2025

Принята к опубликованию: 24.06.2025

Received: 12.06.2025

Accepted for publication: 24.06.2025

Сведения об авторах:

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>.

Лебедева Анна Валерьяновна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ведущий научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Рублева Юлия Владимировна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; зав. Отделением неврологии № 1 ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-3746-1797>.

Пантина Нина Владимировна – врач невролог, врач функциональной диагностики, младший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0003-2730-7662>

Ковалева Ирина Ивановна – врач невролог, врач функциональной диагностики, младший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-8496-7475>.

Бокитко Татьяна Алексеевна – врач невролог, врач функциональной диагностики, младший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-4753-1170>

Ефименко Александр Петрович – врач-невролог, младший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России. <https://orcid.org/0009-0007-9066-7907>

Юрченко Анна Владимировна – врач-невролог, младший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0001-5393-899X>

About the authors:

Burd SG – MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Department of Epilepsy and Paroxysmal Diseases of Federal Center of Brain and Neurotechnology of Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>.

Lebedeva AV – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Rubleva YuV – MD, Senior Researcher of the Epilepsy and Paroxysmal Diseases Department of Federal Center of Brain and Neurotechnology of Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-3746-1797>.

Pantina NV – junior researcher of the Department of Epilepsy and Paroxysmal Diseases of Federal Center of Brain and Neurotechnology of Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-2730-7662>

Kovaleva II – junior researcher of the Department of Epilepsy and Paroxysmal Diseases of Federal Center of Brain and Neurotechnology of Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-8496-7475>

Bokitko TA – doctor of functional diagnostics, neurologist of Federal Center of Brain and Neurotechnology of Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-4753-1170>.

Yurchenko AV – neurologist of Federal Center of Brain and Neurotechnology of Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-5393-899X>

Efimenko AP – neurologist of Federal Center of Brain and Neurotechnology of Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0009-0007-9066-7907>



DOI: <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2025.3.2.003>

Тезисы докладов

Всероссийской научно-практической конференции
«Эпилепсия и пароксизмальные состояния
как междисциплинарная проблема»,
Москва, 12 февраля 2025 г.

Применение перампанела в ранней дуотерапии эпилепсии (обзор клинических исследований)

П.Н. ВЛАСОВ

Российский Университет медицины, Москва

Перампанел (ПЕР) – высокоэффективный противоэпилептический препарат (ПЭП), применяемый в дополнительной терапии эпилепсии с 4 лет при фокальной эпилепсии (ФЭ) и с 7 при идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ). Также ПЕР может быть использован в терапии неуточненной эпилепсии и оказывается наиболее эффективным в отношении генерализованных тонико-клонических и билатеральных тонико-клонических приступов, максимально тяжело переносимых пациентами. Перампанел имеет предсказуемый профиль безопасности, используется однократно в сутки (перед сном) в дозах в сотни раз меньших по сравнению с другими ПЭП.

Порядок назначения ПЭП при впервые выявленной эпилепсии общеизвестен: терапия начинается после постановки диагноза эпилепсии, либо эпилептической энцефалопатии. В абсолютном большинстве случаев старт терапии производится одним ПЭП в соответствии

с формой эпилепсии и типом/типами эпилептических приступов со скоростью титрования препарата рекомендованной фирмой производителем. Самый благоприятный сценарий – когда при повышении дозировки удается достигнуть контроля над приступами – в этом случае терапия проводится с использованием минимальной дозы эффективного ПЭП. При неэффективности стартовой монотерапии либо появлении нежелательных побочных реакций (НПР) на начальных этапах увеличения дозы исходный ПЭП может быть одномоментно заменен на альтернативный с иными фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами. Если же первый ПЭП оказался эффективным, однако не полностью исключил приступы, и при дальнейшем повышении дозы появились НПР – в этом случае дозировка стартового ПЭП снижается до исчезновения НПР и вводится второй ПЭП (в идеале синергичный первому по фармакокинетике и фармакодинамике). При достижении контроля над приступами производится попытка отменить первый ПЭП и если она эффективна, то терапия проводится только вторым препаратом, если же при попытке отменить первый ПЭП происходит рецидив приступов – то терапия проводится двумя ПЭП. Более подробные клинико-терапевтические сценарии представлены в таблице 1 (Власов П.Н., 2016).

Эффективность терапии	Терапевтическая тактика
Урежение и полное исчезновение припадков при назначении и повышении дозы ПЭП с переходом в клиническую ремиссию	Применение минимально эффективной дозы ПЭП на которой получена ремиссия припадков
Урежение припадков без явлений непереносимости ПЭП на этапе титрации	Доза ПЭП постепенно повышается до появления признаков НПР (передозировки), затем несколько снижается до их исчезновения и назначается дополнительный ПЭП (битерапия) с последующей попыткой отмены первого ПЭП. Если отмена первого ПЭП удастся, то терапия проводится на втором ПЭП, если не удастся – используем би-терапию
Отсутствие эффекта и/или появление признаков непереносимости терапии на этапе ранней титрации	Ранняя замена исходного ПЭП на другой
Учащение/усугубление течения заболевания на этапе титрации (ятрогенный эффект при несоответствии ПЭП форме эпилепсии и типам эпилептических припадков либо фармакодинамическая аггравация при «правильном» (по показаниям, т.е. в соответствии с типами припадков и формой эпилепсии) назначении ПЭП	Отмена исходного ПЭП. Возможна/необходима госпитализация пациента, в зависимости от тяжести течения заболевания, дообследование и замена на другой ПЭП

Более сложным «казенным языком» данные положения изложены в клинических рекомендациях «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» в новой редакции 2024, раздел 3.1.1.1.3. **Лечение эпилепсии с продолжающимися эпилептическими приступами (до установления фармакорезистентности):**

- При неэффективности первичной монотерапии подобранным препаратом необходимо поменять схему терапии на альтернативную монотерапию или первичную дуотерапию препаратами в соответствии с их рекомендацией по применению и межлекарственными взаимодействиями.
- Назначение дуотерапии после первой монотерапии возможно в том случае, если первая монотерапия имела эффект, но он был недостаточен. Альтернативная монотерапия может быть назначена в случае, если первая была эффективной, но сопровождалась непереносимыми нежелательными явлениями либо была неэффективна.

Исследования последних десятилетий показывают, что практика комбинированной (особенно ранней комбинированной терапии) доказала свою более высокую эффективность по сравнению с тактикой альтернативной монотерапии, особенно при применении новых ПЭП, что позволяет повысить общую эффективность достижения контроля над приступами на 8–11% (Kvan 2000, 2011; Makinen 2017).

Реанализ эффективности и переносимости ПЕР при его назначении в качестве раннего дополнительного ПЭП из исследования PERMIT (в реальной клинической практике) был проведен С. Liguori и соавт. 2023 (Liguori 2023), согласно которому в исследование было включено 3928 пациентов по эффективности, из них 1140 пациентов получали ПЕР в ранней дополнительной терапии и 2788 – на более позднем этапе (Liguori, 2023). Основными сопутствующими ПЭП в случае применения ПЕР на раннем этапе оказались LEV (38,3%), VPA (22,4%), CBZ (17,6%), соответственно на позднем – LEV (40,4%), LTG (29,6%), CBZ (26,6). Эффективность терапии представлена на рисунке.

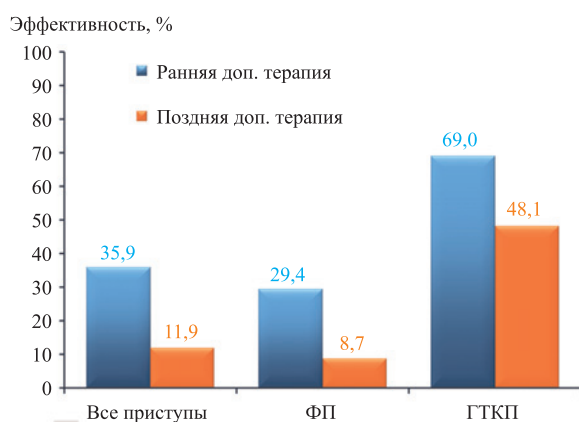


Рис. 1. Эффективность терапии по показателю свободы от приступов через 12 мес применения перампанела в качестве препарата дополнительной терапии. (ФП – фокальные приступы, ГТКП – генерализованные тонико-клонические приступы)

Как следует из столбиковой диаграммы максимальный эффект ПЕР проявляет в отношении самых тяжело протекающих билатеральных тонико-клонических (син. генерализованных судорожных, генерализованных тонико-клонических приступов), позволяя достигнуть медикаментозной ремиссии практически у 70% пациентов. По всем типам приступов и по фокальным эффективность ранней дополнительной терапии ПЕР по сравнению с поздней оказалась выше в 3 раза! Анализ НПР не выявил не описанных ранее: наиболее частыми были головокружение, сонливость и раздражительность, однако при раннем назначении ПЕР они наблюдались с частотой в 1,5–3 раза реже, чем при позднем (Liguori, 2023).

Эффективность и переносимость перампанела в качестве первой дополнительной терапии в комбинации с различными ПЭП была проанализирована Е. Santamarina, и соавт. (2020). Данное ретроспективное наблюдательное исследование продемонстрировало, что в условиях реальной клинической практики ПЕР эффективен и хорошо переносится в качестве первой дополнительной терапии. Средняя доза ПЕР составила всего 6,2 мг/сут у пациентов с ФЭ или ИГЭ, которым не удалось достичь контроля над приступами при использовании монотерапии. Удержание на терапии в течение 12 месяцев исследуемого периода составило 85,2% пациентов.

Более низкий контроль над приступами наблюдался при сочетании ПЕР с блокаторами Na⁺ каналов и сильными ферментиндукторами системы цитохрома Р 450, такими как карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал. Авторы отмечают, что в случае таких комбинаций могут потребоваться более высокие дозировки ПЕР для достижения сопоставимой с другими комбинациями эффективности. Однако, по нашим личным наблюдениям, суточные дозировки при ИГЭ составляют 4 мг, а при фокальной 6–8 мг (Власов П.Н., 2020).

Более высокая эффективность была продемонстрирована при сочетании ПЕР с ингибиторами микросомальных ферментов печени вальпроат. Комбинация ПЕР с леветирацетамом была эффективна и имела профиль переносимости аналогичный другим комбинациям. ПЕР продемонстрировал сопоставимую переносимость независимо от типа сопутствующих ПЭП (Santa 2020).

Исследование К.Ю.Мухина и соавт. (2024), проведенное на детской популяции (n = 270), продемонстрировало высокий процент респондеров 76% (206 пациентов); из них ремиссии достигли 21,4% (58) пациентов. При этом назначение ПЕР в качестве дополнительного ПЭП последовательно вторым, третьим, четвертым ПЭП приводило к экспоненциальному снижению эффективности как по числу респондеров, так и по проценту достижения медикаментозной ремиссии (Мухин К.Ю., 2024).

Резюмируя основные моменты по применению ПЕР в настоящее время, следует отметить, что ПЕР:

- является препаратом дополнительной терапии при фокальной +/- билатеральные тонико-клонические приступы (≥ 4 лет) и генерализованной эпилепсии (≥ 7 лет);



- обладает высокой эффективностью, хорошей переносимостью с прогнозируемыми НПР;
- не снижает когнитивные функции;
- повышает качество жизни;
- улучшает структуру сна, повышает его качество и уменьшает дневную сонливость;
- снижает уровень тревоги;
- применение ПЕР насчитывает большое число наблюдений в реальной клинической практике;
- эффективен при структурной эпилепсии опухолевой природы;
- практически в 2–3 раза эффективней при раннем назначении, при этом частота НПР снижается в 1,5–3 раза.

Особенности диагностики и терапии эпилепсии у подростков

В.И. ГУЗЕВА, В.В. ГУЗЕВА, О.В. ГУЗЕВА

Государственный педиатрический медицинский Университет, Санкт-Петербург

В подростковом возрасте в клиническом течении эпилепсии имеются особенности: преобладают генерализованные приступы – в 71,91% случаев и фокальные – в 46,07% случаев; частыми оказались приступы у 28,09% детей, редкими – у 25,84% детей, единичными – у 46,07% детей. Существуют юношеские формы эпилепсии, которые характеризуются временем дебюта именно в этом возрасте и особенностями течения, включая влияние приступов на психику подростка. К этим формам относятся юношеская абсанс-эпилепсия и ювенильная миоклоническая эпилепсия. Они же являются самыми частыми генетическими формами юношеского возраста. По мере взросления у подростков и взрослых в структуре лобной эпилепсии доля приступов с падением уменьшается, а возрастает число психопатологических проявлений, сходных с конверсионными.

В детском и подростковом возрасте особенно актуально проведение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) антиконвульсантов, в связи с тем, что организм ребенка в процессе онтогенеза претерпевает значительные возрастзависимые физиологические и биохимические изменения, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику антиконвульсантов. Идеальная приверженность терапии очень важна для успешного лечения эпилепсии. В детском и подростковом возрасте часто имеет место снижение комплаентности в отношении приема антиэпилептических препаратов (АЭП). Это может наблюдаться из-за того, что дети забывают принимать таблетки или пропускают их прием специально из-за боязни побочных эффектов. На кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России

проведено исследование с оценкой ТЛМ у пациентов с эпилепсией, которое выявило снижение комплаентности более, чем у половины обследуемых.

У подростков с эпилепсией установлены изменения показателей гормонов в зависимости от лечения различными АЭП. У детей с эпилепсией в лаборатории научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России проведены исследования по определению концентрации гормонов в крови (фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, эстрадиола, тестостерона, прогестерона, пролактина, дегидроэпиандростерон-сульфата; трийодтиронина, тироксина, тиреотропного гормона, антител к тиреоглобулину, паратиреоидного гормона и кортизола) и установлено влияние АЭП на уровень всех гормонов, при этом наибольшее изменение как у мальчиков, так и у девочек наблюдалось при приеме вальпроатов.

С 18-летнего возраста девушек с эпилепсией рекомендуется направлять в консультативные центры по оказанию помощи взрослым больным эпилепсией для наблюдения эпилептологом и гинекологом, в том числе во время беременности и родов, а родившимся у них детям обеспечить диспансерное наблюдение детскими специалистами. Мониторинг эпилепсии у детей и подростков должен включать оценку переносимости, эффективности и концентрации АЭП в крови, а также необходимо учитывать полиморфизм основных генов детоксикации и содержание гормонов в крови в динамике для проведения своевременной коррекции и предупреждения осложнений антиэпилептической терапии. Выбор препарата для стартовой терапии эпилепсии в подростковом возрасте и переключение с одного препарата на другой должны быть обоснованными (персонализированными), зависят от особенностей течения эпилепсии (характера приступов), становления репродуктивной функции, наличия побочных эффектов АЭП, ухудшающих качество жизни (увеличение массы тела, выпадение волос, поликистоз яичников и другие).

Гендерные аспекты в лечении эпилепсии: о чем необходимо помнить?

И.А. ЖИДКОВА

Российский Университет медицины, Москва

Впервые в России начало изучению гендерных аспектов эпилепсии было положено в 80-е годы XX века отечественным неврологом профессором Карловым В.А.:

им была выделена проблема «женской» эпилепсии. Тогда же появились первые исследования, посвященные изучению нейроэндокринных нарушений у мужчин (Мухин К.Ю., 1989) и у женщин, страдающих эпилепсией (Бадалян Л.О. с соав., 1988; 1989). В 90-е годы XX века и в начале XXI столетия описаны клинко-ЭЭГ-гормональные особенности катамениальной эпилепсии, специфика клинических проявлений, течения, патогенетические механизмы эпилепсии у женщин, разработаны подходы

к лечению эпилепсии с учетом возрасто-половых особенностей и алгоритмы ведения беременных с эпилепсией (Карлов В.А., Власов П.Н., 1990-2010; Мухин К.Ю., Петрухин А.С., 2000; Железнова Е.В., Калинин В.В. 2006; 2010; Жидкова И.А., 2010). В 2010 г вышел в свет фундаментальный труд В.А. Карлова «Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин» – итог 50-летнего личного опыта крупнейшего исследователя и клинициста в области отечественной эпилептологии, где отдельные главы посвящены эпилепсии у женщин и эпилепсии у мужчин (Карлов В.А., Власов П.Н., 2010), а в 2019 г. – 2-е издание руководства.

Регуляция половых гормонов осуществляется гипоталамусом, который в свою очередь находится в тесных взаимоотношениях с лимбической корой. И у мужчин и у женщин, страдающих эпилепсией, уже изначально имеются предпосылки для развития гормональных нарушений. Эпилептические приступы нарушают кортикальную регуляцию высвобождения гормонов гипоталамусом и могут расстраивать целостность гипоталамо-гипофизарно-половой системы. В свою очередь противоэпилептические препараты (ПЭП) посредством индукции или ингибирования микросомальных ферментов печени вмешиваются в метаболизм половых гормонов. В современной литературе широко обсуждается вопрос о различном влиянии ПЭП на репродуктивное здоровье женщин и мужчин. Наиболее неблагоприятным воздействием на репродуктивную систему обладают вальпроаты, наименьшим – ПЭП нового поколения. Стратегически важной является проблема тератогенного влияния ПЭП, что необходимо учитывать при назначении лечения женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность.

Все известные ПЭП в большей или в меньшей степени обладают потенциальным тератогенным эффектом

и могут вызывать врожденные пороки развития (ВПР). По данным крупнейшего Европейского регистра беременности (EURAP), в котором зарегистрировано на январь 2025 г более 30 700 беременностей, максимальным тератогенным эффектом обладает вальпроевая кислота (ВК) – от 6 до 25% в зависимости от дозы; также значительный дозозависимый тератогенный эффект отмечен у фенobarбитала и карбамазепина (КБЗ). Для ПЭП нового поколения: ламотриджина (ЛТД), леветирацетама (ЛЕВ), окскарбазепина (ОКС) тератогенные риски находятся в пределах популяционных значений. Анализ распространенности ВПР за 25 лет наблюдения в EURAP показал, что частота ВПР снизилась на 39% с течением времени наряду со снижением использования ВК и КБЗ и более широкого применения ЛТД и ЛЕВ.

Новые данные по безопасности лекарственных препаратов с МНН вальпроевая кислота свидетельствуют о повышенном риске нарушений нервно-психического развития детей, рожденных от мужчин, получавших лечение препаратами ВК в течение 3 месяцев до зачатия, по сравнению с мужчинами, получавшими ЛТД или ЛЕВ.

Заключение. Эпилептические приступы и ПЭП могут вызывать гормональные и репродуктивные нарушения у женщин и у мужчин. ВК следует избегать в лечении эпилепсии у девочек и женщин репродуктивного возраста. ВК имеет максимальный риск ВПР плода и нейрокогнитивного развития будущего ребенка. Наименьший тератогенный риск зарегистрирован у ЛТД, ЛЕВ, ОКС (по данным международных регистров эпилепсии и беременности). ВК может неблагоприятно влиять на репродуктивные функции мужчин. При диагностике бесплодия у мужчин, принимающих ферментиндуцирующие ПЭП или ВК и исключении других причин бесплодия, рекомендован переход на альтернативный ПЭП нового поколения.

Сложность своевременной постановки диагноза эпилепсия у детей. Своевременное назначение адекватной терапии

Г.В. КАЛМЫКОВА¹, Е.А. БАЛАКИРЕВА¹, Г.А. БЕРЕСТОВОЙ¹,
Н.А. БЕРЕСТОВАЯ², В.А. РОГУЛЕНКО²

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, медицинский институт, г. Белгород

² Детская областная клиническая больница, г. Белгород

В большинстве развитых стран ежегодно регистрируется 50–70 случаев заболеваемости эпилепсией на 100'000 населения. Эпилепсией страдает 0,5–0,75% до 4–5% всего детского населения. Заболевание дебютирует чаще до 16 лет, с пиком в возрасте от 9 до 14 лет, в 29% случаев в возрасте до 3 лет.

В то же время врачи сталкиваются с рядом неясных состояний у детей, которые трудно отнести к нормальным, адаптационным или патологическим. Среди них заметное место занимают неэпилептические парок-

сизмы (НЭПС). Неправильный диагноз эпилепсии, как и не вовремя поставленный диагноз эпилепсии, особенно в детстве, будет влиять на развитие ребенка, его качество жизни. По своим клиническим проявлениям неэпилептические приступы (или пароксизмы) очень похожи на эпилептические – они могут проявляться нарушением сознания, падением, фокальным и генерализованным повышением мышечного тонуса и т.д. Представления о встречаемости НЭПС зависят от среды и дизайна исследований, однако можно упомянуть следующие показатели: в условиях отделения неврологии среди детей до 18 лет с пароксизмальными расстройствами сознания и движения неэпилептические состояния отмечены у 15,2% обследованных. Однако в младшей возрастной группе (до 5 лет) количество детей с этими нарушениями составило 54% [1]. В проекте классификации ILAE [2] раздел «имитаторов эпилепсии» включает синкопы и аноксические приступы, поведенческие, психологические и психиатрические нарушения; состояния, зависящие от сна; пароксизмальные расстройства движений; нарушения, ассоциированные с мигренью; смешанные нарушения. Поми-



мо данной классификации, можно систематизировать НЭПС по возрасту дебюта [3].

У многих состояний схожесть клинических проявлений эпилептическими приступами такова, что далеко не всегда врач может различить по ним эпилептический и неэпилептический приступ. Руководства по дифференциальной диагностике эпилепсии насчитывают более 40 различных состояний и заболеваний со схожими клиническими симптомами. Многие из них наблюдаются у 4–5% детского населения. Гипердиагностика эпилепсии, по данным некоторых эпилептологических центров, достигает 40% [4].

Диагноз «эпилепсия» основывается на двух основных компонентах: первое – это клиническая картина заболевания, предполагающая наличие персистирующих эпилептических приступов и второе – характерные изменения электроэнцефалограммы в межприступном периоде и во время припадка. В большинстве случаев на амбулаторном приеме у невролога поликлиники, а часто и в стационаре, мнение о характере припадков складывается исключительно из анамнестических данных, субъективно представленных родственниками пациента или свидетелями приступа. Поскольку у большинства пациентов приступы возникают не чаще один раз в сутки, лечащему врачу не представляется возможным увидеть пароксизм, и зафиксировать ЭЭГ во время приступа.

К тому же эпилептиформная активность не является специфическим ЭЭГ-феноменом у больных эпилепсией. Так, при проведении стандартной (рутинной) ЭЭГ в общей группе взрослых пациентов с эпилепсией частота обнаружения эпилептиформной активности варьирует от 29 до 55% [5]. Но повторные ЭЭГ (до 4 исследований) с депривацией сна увеличивают вероятность выявления эпилептиформных изменений у больных эпилепсией до 80% [6]. Длительный ЭЭГ-мониторинг повышает выявляемость эпилептиформной активности на ЭЭГ у больных эпилепсией на 20% [6]. Запись ЭЭГ во сне повышает выявляемость эпилептиформных изменений до 85–90% [7, 8].

Цель: анализ частоты и причин несвоевременной постановки диагноза эпилепсии и ошибок в назначении лечения пациентам с эпилепсией и неэпилептическими пароксизмальными состояниями.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 89 историй болезни детей с пароксизмальными состояниями (из 1024 пациентов неврологического отделения), находившихся на обследовании и лечении в ОГБУЗ «Детская областная больница» в 2023 г. и 111 историй болезни детей (из 1020 пациентов неврологического отделения), находившихся на обследовании и лечении в ОГБУЗ «Детская областная больница» в 2024 г.

Результаты и обсуждение. Всем детям было проведено обследование лабораторное (анализы крови, мочи, при необходимости – ликвора) и инструментальное (ЭКГ, ЭЭГ видеомониторинг с включением сна, МРТ, УЗИ внутренних органов и щитовидной железы, сердца), консультация психолога и при необходимости эндокринолога, нейрохирурга, кардиолога, генетика.

Распределение пациентов по нозологиям приведено на рисунке 1.

Как видно из диаграмм, пациенты с пароксизмальными расстройствами составили 41,7% в 2023 году и 41% в 2024 году. После обследования и уточнения диагноза диагноз эпилепсии был установлен у 25% пациентов. У остальных 75% имели место неэпилептические пароксизмальные состояния.

Причины неверного диагноза при поступлении детей в отделение различны. Так, неопытный врач склонен преувеличивать возможность развития у пациента какой-то относительно более редкой болезни. Любая потеря сознания с падением в его интерпретации становится эпилептическим приступом, такие же ошибки допускают врачи и фельдшера скорой помощи, но здесь причина, вероятнее всего, в необходимости быстро реагировать на ситуацию. В результате непрофильные пациенты проходят лечение в неврологическом стационаре, при основном диагнозе «пароксизмальные состояния» сопутствующий диагноз может быть гораздо

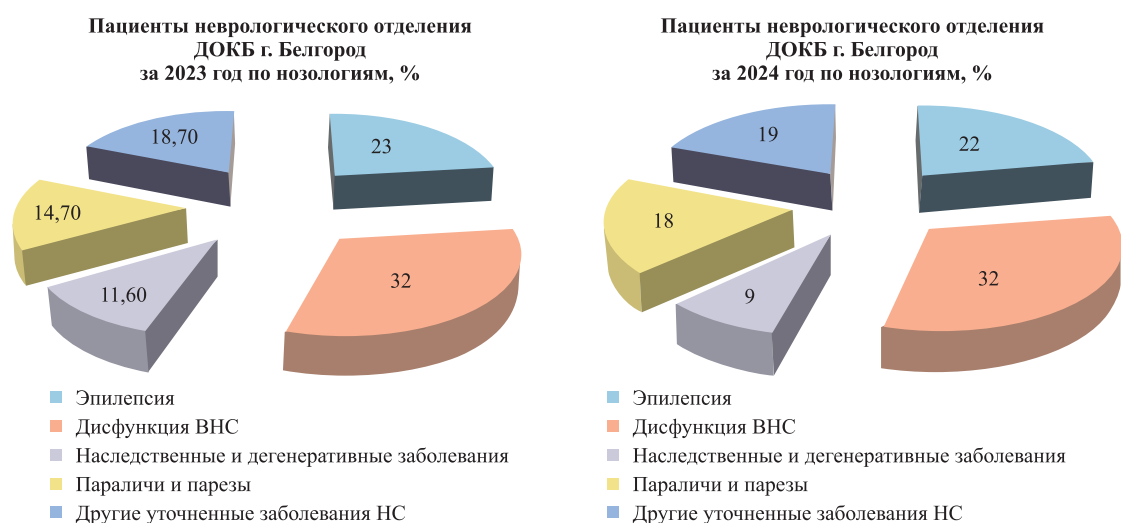


Рис. 1. Распределение пациентов по нозологиям по годам

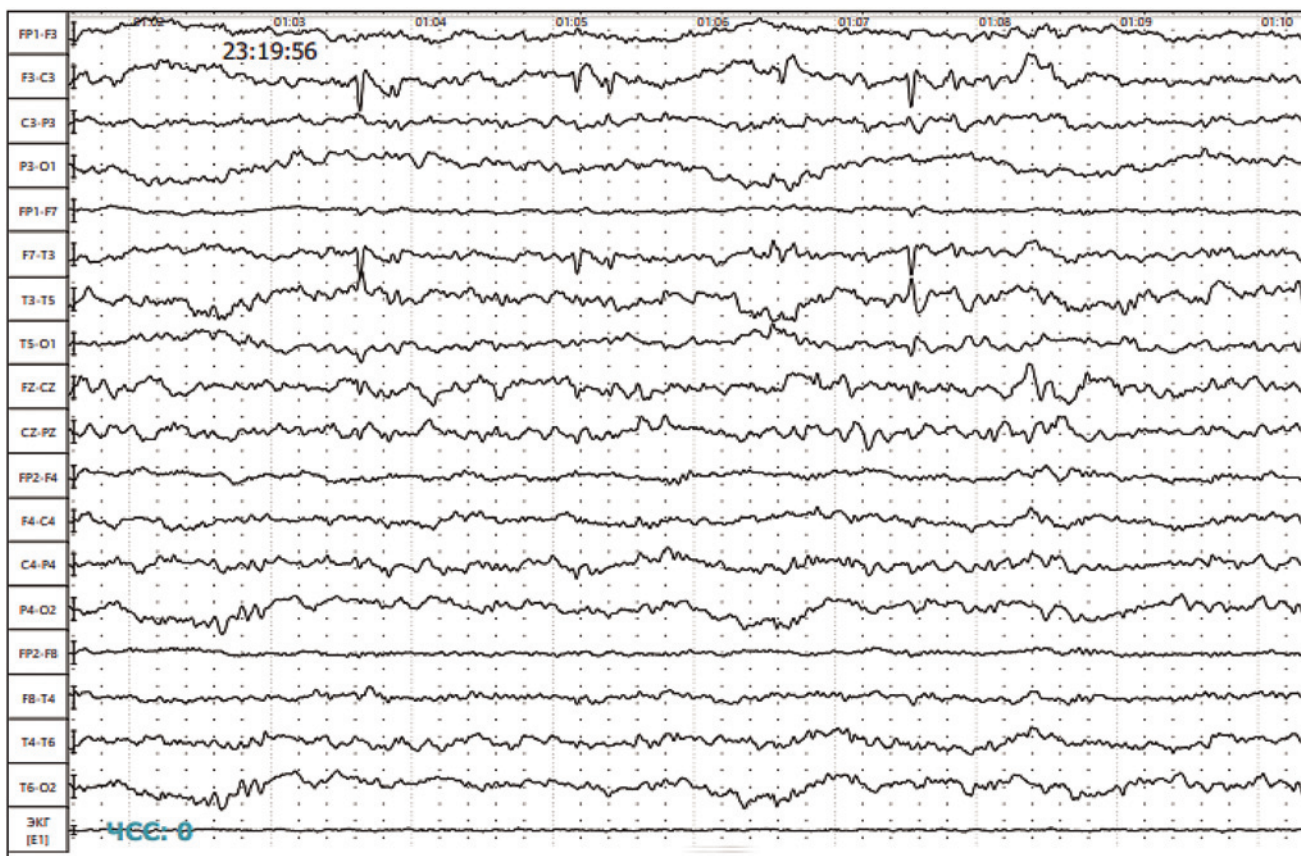


Рис. 2. ЭЭГ пациента Ю.

серьезнее, а эписиндром, зафиксированный врачом, остается с ним на всю жизнь.

Состояния с прерыванием целенаправленной деятельности и остановкой взгляда – «дневными дремами» (day dreaming от dream – англ. сон, сновидение или мечта), трактуются как абсансы, различные миоклонии или другие избыточные движения – как миоклонус эпилепсия, дистонические атаки, гиперкинезы, аффекты, панические атаки также могут вводить в заблуждение.

Клинический случай 1. Пациент Ю. 9 лет. Обратился к неврологу с жалобами на эпизоды слабости, головокружений. В это время хочется лечь.

Анамнез заболевания и жизни: эти состояния появились около 5 месяцев назад, невролог поликлиники назначил ЭЭГ. От нормальной беременности и родов. На учете у кардиолога.

На ЭЭГ выявлены фокальные эпилептиформные изменения в виде ДЭРД (рис. 2).

В неврологическом статусе без очаговой симптоматики. При беседе выяснено, что ребенок стоит на учете у кардиолога с атриовентрикулярной блокадой 2-й степени. МРТ – без патологии.

Клинический диагноз при выписке: Дисфункция вегетативной нервной системы. Пароксизмальные состояния (липотимия).

Сопутствующий диагноз: А-В блокада II степени. АКХМК. ДТЛЖ. Фокальные ДЭРД на ЭЭГ.

Однако несвоевременная постановка диагноза эпилепсия также может иметь негативные последствия для жизни пациента.

Клинический случай 2. Пациент А. Дата рождения: 07.08.2022 год. **Жалобы при обращении:** состояния во время бодрствования и во время сна, когда возникает секундное состояние потери равновесия, иногда с противопоставлением и сжатием кисти правой руки. Эти состояния чаще после сна.

Анамнез заболевания и жизни: Впервые приступ возник в начале декабря 2024 г. после парагриппа. Наблюдается у невролога с последствиями перинатального поражения ЦНС, ЗРР. Ребенок от 2-й беременности, протекавшей нормально, 2 самопроизвольных родов на сроке 41 недели с применением акушерских пособий (выдавливала), вес 3600 гр, р – 52 см, по Апгар 7/9 баллов, на 2-сутки перевод в ОРИТ – ВЖК. КТ, МРТ. В ОРИТ ДОКБ получал лечение нейрохирурга. Выписан через 1 месяц. Рост и развитие: по возрасту. Профилактические прививки: привит индивидуально. Перенесенные заболевания: ОРВИ. Аллергический анамнез: спокоен. «Д» учет: невролог.

Соматический статус: Рост – 95 см; вес – 14 кг. Без особенностей. **Неврологический статус:** Сознание ясное, контакту доступен по возрасту. ЧМН: Зрение не снижено ориентировочно, обоняние сохранено. Глазные щели S < D. Зрачки D = S, фотореакции живые. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагм установочный. Поля зрения проверить не удалось. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Симптом ресниц отрицательный. Чувствительность на лице сохранена. Носогубные складки асимметричны. Лицо асимметрично в покое и при спонтанных движениях. Фонация и гло-

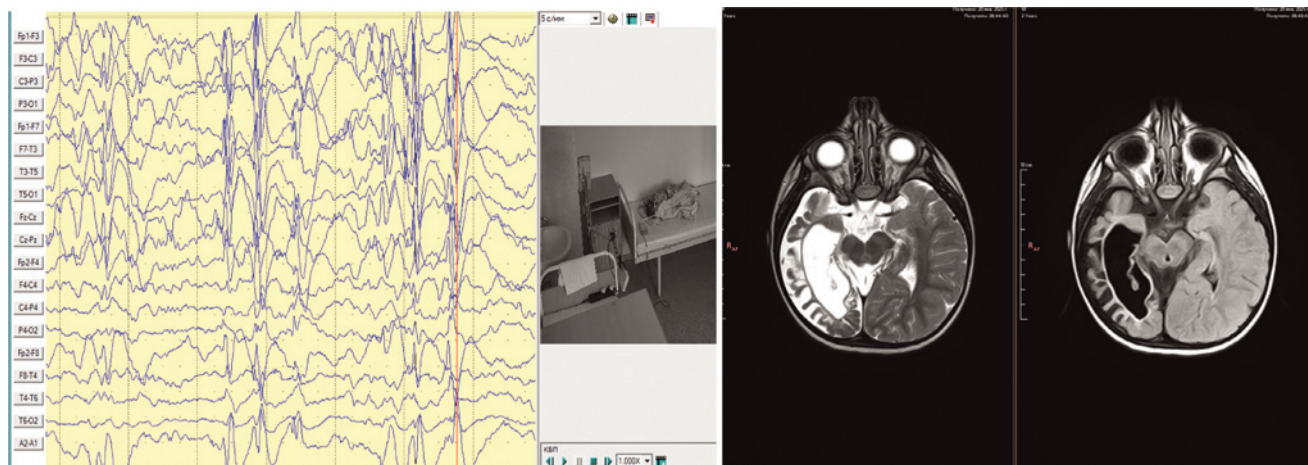


Рис. 3. Данные ЭЭГ видеомониторинга и МРТ головного мозга пациента А.

тание не нарушены. Язык по средней линии. Походка с акцентом на левую ногу. Мышечный тонус в конечностях сохранен, D = S. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей D = S, живые; коленные D = S, средней живости; ахилловы D = S, средней живости с диссоциацией. Брюшные рефлексы живые. Патологические рефлексы Бабинского $\pm$.

В отделении проведено обследование. Данные ЭЭГ видеомониторинга и МРТ головного мозга приведены на рисунке 3.

Процент интериктальной эпилептиформной активности во время сна в отдельные эпохи от 20 до 80%. На МРТ кистозно-глиозные изменения головного мозга. На флексорные тонические приступы родители обратили внимание только после беседы с лечащим врачом в отделении. До этого ребенок получал терапию по поводу задержки речевого развития.

Клинический диагноз заключительный: G40.8 Эпилепсия с фокальными моторными и билатерально синхронными приступами, структурная. Продолженная эпилептическая активность во время сна. Атрофические и кистозно-глиозные изменения правого полушария головного мозга, правых отделов ствола, атрофия мозолистого тела, асимметричная гидроцефалия заместительного характера (последствия ВЖК в перинатальном периоде). В настоящее время получает препарат вальпроевой кислоты в гранулах пролонгированного действия с положительным эффектом.

Таким образом, неправильный диагноз может быть поставлен в 30% случаев после первого приступа. Необходимо принять во внимание: видео приступов, паттерны ЭЭГ, результаты нейровизуализации, результаты лабораторных, и, в том числе, генетических исследований. Дискутабельным является также решение о назначении терапии после первого приступа.

В течение последних лет произошла переоценка понятия эффективности противосудорожной терапии. Эффективность лекарственного средства определяется как комплекс свойств, оказывающих позитивное влияние на различные аспекты жизни пациента, стирающих восприятие болезни (Резолюция

2021). Выбор первой линии монотерапии в клинической практике в настоящее время осуществляется не только на основании эффективности и переносимости с учетом типа приступов (эпилептического синдрома), но и способности препарата удерживать пациента в длительной стабильной ремиссии, отсутствия влияния на коморбидные расстройства, минимизацию лекарственных взаимодействий, особенностей пациентов и социо-экономических и культуральных факторов. Цель лечения эпилепсии – улучшение качества жизни больных (В.А. Карлов, 2000).

Наиболее эффективна и прогностически значима стартовая терапия. Несмотря на наличие на фармацевтическом рынке достаточного количества противосудорожных препаратов остаются сложности с назначением лечения детям, особенно в возрасте до 3–4 лет.

По данным литературы первая и вторая схемы лечения были успешными у 49,5 и 36% соответственно; все методы лечения антиэпилептическими препаратами (АЭП) после неэффективности первых двух препаратов имели значительно более низкий показатель успеха – с 12,5 до 22,2%; шансы контролировать приступы резко снижаются после неудачи второго АЭП; АЭП считается эффективным, если период без приступов составляет классически 12 месяцев или, по крайней мере, в три раза больше продолжительности периода между приступами перед началом лечения; пациенты с ФРЭ представляют собой спектр различных клинических и нейробиологических картин, а не группу пациентов с одним и тем же заболеванием. Альтернативное лечение: хирургическое, VNS-терапию; кетогенную диету надо назначать как можно раньше, если по результатам обследования это показано. При назначении фармакотерапии необходимо помнить, что возможна аггравация приступов при применении отдельных препаратов.

Клинический случай 3. Пациентка Л. 2018 год рождения. Жалобы: нарушение развития, нарушение походки, приступы судорог с фокальным началом. На момент консультации получала вальпроевую кислоту в гранулах пролонгированного действия, перампанел. До

этого окскарбазепин. На фоне приема окскарбазепина – билатеральная синхронизация и приступы с потерей сознания, улучшение мама отмечала на сочетании окскарбазепина и вальпроата. Врач на приеме рекомендовал отмену окскарбазепина и добавление в терапию перампанела. Со слов матери отмечено значительное учащение приступов. Анамнез заболевания и жизни: отставание в развитии заметили с 4 месяцев, приступы с 2021 года. Неврологический статус: ЗППР. Левосторонний гемипарез, по GMFCS I уровень. ЭЭГ видеомониторинг с включением сна: ДЭРД и комплексы острая-МВ справа лоб-центр-висок. Феномен ВБС. МРТ – порок развития головного мозга – уменьшение в размерах правой лобной доли с нарушением строения извилин, шизэнцефалия?

Клинический диагноз: Эпилепсия с фокальными и билатерально синхронными приступами, структурная. Порок развития головного мозга. Рекомендована отмена перампанела и введение в терапию лакосамида в виде раствора для приема внутрь.

Выводы. Необходимо наиболее раннее установление диагноза эпилепсии. Обязательное проведение нейровизуализации, ЭЭГ видеомониторинга и генетического обследования с целью определения ее этиологии и назначение терапии с высоким уровнем доказательности.

Диагностика эпилепсии у детей в значительной степени синдромологическая. Установление синдрома помогает установить этиологию эпилепсии и назначить специфическое лечение.

Гипердиагностика эпилепсии является такой же важной проблемой, как и недостаточная ее диагностика. Большинство диагностических ошибок можно избежать путем тщательного сбора анамнеза, анализа семантики приступа, что остается главным в диагностике. Ранее применение альтернативных методов, например хирургического лечения, кетогенной диеты, если это показано. Повышение знаний в области эпилептологии у неврологов и работников аптек, исключение автозамен противоэпилептических препаратов.

Литература

1. Kotagal P, Costa M, Wyllie E, Wolgamuth B. Paroxysmal nonepileptic events in children and adolescents. *Pediatrics*. 2002;110(4):46.
2. Wolke D, Bilgin A. and Samara M. Systematic Review and Meta-Analysis: Fussing and Crying Durations and Prevalence of Colic in Infants. *The Journal of Pediatrics*. 2017;185:55–61.
3. Fejerman N. Nonepileptic disorders imitating generalized idiopathic epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46 (9):80–3.
4. Бобылова М.Ю., Козловский А.С., Полюдов С.А., Мызин А.В., Горицкая Т.А., Золотых М.Ю. Синдром Сандифера под «маской» кривошеи. *Педиатрия*. 2009;87(3):144–147.
5. Pillai J., Sperling M.R. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(1):14–22.
6. Smith S.J.M. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(Suppl II).
7. Delil S., Senel G.B., Demiray D.Y., Yeni N. The role of sleep Electroencephalography in patients with new onset epilepsy. *Seizure* 2015;31:80–3.
8. Глухова Л.Ю. Клиническое значение эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме. *Русский журнал детской неврологии*. 2016;11(4).

Психолого-психиатрическое сопровождение пациентов с фармакорезистентной эпилепсией до и после хирургического лечения

М.И. КАМЕНЕЦКАЯ, О.С. ЗАЙЦЕВ, Д.И. ПИЦХЕЛАУРИ, Э.С. КУДИЕВА

НИИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва

Цель: изучить особенности психологического состояния пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ) до и после хирургического лечения для разработки дифференцированной системы психолого-психиатрического сопровождения с учетом выявленных факторов риска.

Материалы и методы. В исследование включено 50 пациентов с ФРЭ (29 женщин и 21 мужчина) в возрасте от 18 до 55 лет. При анализе локализации эпилептического очага выявлено преобладание левополушарной локализации – 33 пациента (66%) по сравнению с правополушарной – 17 пациентов (34%). Все пациенты прошли комплексное обследование до и после хирургического лечения с использованием психометрических методик: госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и опросника выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90). Пери-

од послеоперационного наблюдения составил от 3 до 12 месяцев.

Результаты. При первичном обследовании по шкале HADS клинически значимые показатели тревоги выявлены у 31% пациентов, депрессии – у 27,6%. Детальный анализ психопатологической симптоматики по методике SCL-90 позволил уточнить структуру нарушений, выявив преобладание фобической тревожности (67,3%), соматизации (65,3%) и тревожности общего характера (59,2%). В ходе исследования обнаружены значимые различия в психологическом статусе пациентов в зависимости от гендерных, возрастных и локализационных характеристик.

Анализ гендерных различий по шкале HADS показал более высокую уязвимость женской подгруппы пациентов с преобладанием как тревожной (31% против 9,6% у мужчин), так и депрессивной симптоматики (27,6% против 19,1%). Послеоперационный период также характеризовался менее благоприятной динамикой у женщин: по данным повторного тестирования HADS отмечался более высокий процент ухудшения состояния (27,6%) и более частое сохранение патологических показателей (40–50%). Мужчины демонстрировали более благоприятный прогноз с сохранением нормативных показателей у 70–80% пациентов и низким риском ухудшения состояния (9,5%).



Возрастной анализ по данным HADS выявил наибольшую уязвимость группы пациентов до 30 лет: у 35,3% обнаружены признаки клинически значимой тревоги и депрессии. Подтверждением этих данных служат результаты SCL-90, где у молодых пациентов отмечались наиболее высокие показатели по шкалам тревожности и соматизации. Наиболее благоприятные показатели отмечались в возрастной группе 30–45 лет, где наблюдался наивысший процент улучшения состояния (25–35%). Пациенты старшей возрастной группы демонстрировали неоднозначную динамику с тенденцией к стабилизации состояния.

Существенное влияние на психологическое состояние оказывала локализация эпилептического очага. По данным HADS, при левополушарной локализации чаще регистрировалась клиническая тревога (15,2% против 0% при правополушарной локализации). Результаты SCL-90 подтвердили эту тенденцию, дополнительно выявив при левополушарной локализации более высокие показатели обсессивно-компульсивной симптоматики (разница 21,3%). В случаях правополушарной локализации преобладала субклиническая депрессия (23,5% против 15,2%), однако общий прогноз был более благоприятным с более высоким процентом улучшения состояния (35–47%).

На основании полученных данных представляется целесообразным разработку комплексной системы психолого-психиатрического сопровождения пациентов. Фундаментальным компонентом предлагаемой системы должна стать стратификация рисков, основанная на выявленных закономерностях. К группе высокого риска следует относить женщин до 30 лет с левополушарной локализацией очага и высокими показателями тревоги и депрессии. Группу среднего риска могут составить пациенты 30–45 лет с умеренными психопатологическими проявлениями. В группу низкого риска целесообразно включать преимущественно мужчин старше 30 лет с

правополушарной локализацией очага и нормативными показателями по психометрическим шкалам.

Для каждой группы риска рекомендуется дифференцированный подход к терапии и наблюдению. Пациентам высокого риска необходимо интенсивное сопровождение с ежемесячным мониторингом, профилактическими визитами и психотерапевтической поддержкой. Для группы среднего риска оптимальным представляется наблюдение раз в 2 месяца с проведением психообразования и психотерапевтических сессий по необходимости, а также медикаментозной поддержкой по показаниям. Пациентам низкого риска может быть рекомендовано поддерживающее сопровождение с контролем раз в 3 месяца и психообразованием.

Важным компонентом предлагаемой системы должно стать междисциплинарное взаимодействие команды специалистов, включающей нейрохирурга, невролога, психиатра и психолога. Взаимодействие предполагается осуществлять посредством регулярных консилиумов с ведением единой документации и согласованием тактики ведения пациентов.

Обсуждение и выводы. Проведенное исследование позволило выявить ключевые факторы риска неблагоприятного психологического прогноза у пациентов с ФРЭ, на основании которых предложена дифференцированная система психолого-психиатрического сопровождения. К неблагоприятным прогностическим факторам относятся женский пол, возраст до 30 лет и левополушарная локализация очага, тогда как мужской пол, возраст 30–45 лет и правополушарная локализация очага ассоциированы с более благоприятным прогнозом. Внедрение предложенной системы сопровождения представляется перспективным направлением оптимизации ведения пациентов с ФРЭ на всех этапах хирургического лечения и требует дальнейшего изучения ее эффективности в клинической практике.

Применение препарата Дибуфелон в комплексной терапии структурной посттравматической эпилепсии

П.С. КОВАЛЕВ, Н.Н. МАСЛОВА

Смоленский государственный медицинский Университет, г. Смоленск

Цель: оценить клинические особенности посттравматической эпилепсии и применение препарата Дибуфелон в качестве препарата комбинированной терапии.

Материалы и методы. Комплексно обследовано 82 пациента, перенесших черепно-мозговую травму (ЧМТ), с развившейся на ее фоне посттравматической эпилепсией (ПТЭ), и находившихся на стационарном лечении. Средний возраст пациентов составил 42,4 лет, (max = 76, min = 20). Среди пациентов с ПТЭ мужчин было 56 человек (68,3%), женщин – 26 (31,7%). Ушиб ГМ имели 42,7% больных, а сотрясение отмечалось в 57,3%

случаев. Установление диагноза «эпилепсия» проводилось согласно рекомендациям Всемирной противозепилептической Лиги (ILAE) при наличии 2 и более эпилептических приступов (ЭП), структурных изменений при нейровизуализации, а также патологической активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Вид ЭП устанавливался согласно современной классификации ILAE (2017). Пациентам, находившимся в стационарных условиях, назначалась терапия противозепилептическими препаратами (ПЭП) в качестве монотерапии и оценивалась эффективность через 6 и 12 месяцев [1, 2]. В качестве дополнительной терапии всем пациентам назначался Дибуфелон, и также проводилась оценка эффективности терапии через 12 месяцев.

Результаты. В абсолютном большинстве наблюдений у пациентов с ПТЭ дебют заболевания характеризовался генерализованными ЭП (80,5%), а частота фокальных составила 19,5%. Чаще всего у больных регистрировались поздние пароксизмы (96,3%) в различные сроки

посттравматического периода. Отмечено, что первый ЭП развивался в срок от 1 до 2 лет после перенесенной ЧМТ (28%). В дальнейшем отмечено, что у пациентов с развившейся ПТЭ при отсутствии контроля за лечением уже через год после дебюта начинали доминировать генерализованные ЭП (87,8%), а частота фокальных соответственно снижалась. После включения в схему лечения в качестве дополнительного препарата Дибуфелон, уже через 6 месяцев отмечалось значительное снижение как общей частоты приступов, так и количество генерализованных пароксизмов. Через 12 месяцев наблюдения частота приступов в группе наблюдения снизилась в 2 раза, и значительно реже регистрировались генерализованные пароксизмы (32%).

Выводы. Дибуфелон (фенозановая кислота) усиливает фармакологическое действие противосудорожных препаратов и улучшает когнитивные функции и комплаенс [1, 3]. Таким образом, пациентам с ПТЭ является целесообразным назначение Дибуфелона в

схему комплексной терапии вместе с основными противосудорожными препаратами [2, 3]. Дибуфелон показан взрослым пациентам с фокальной эпилепсией с генерализацией или без нее в режиме дополнительной терапии в случае сохранения неконтролируемых приступов.

Список литературы

1. Бурд С.Г., Лебедева А.В., Пантина Н.В. Клинические результаты и перспективы применения фенозановой кислоты у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(10):52–59.
2. Салтанова В.А., Рейхерт Л.И., Белова Е.В., Кичерова О.А. Новые возможности терапии эпилепсии: обзор литературных данных по препарату Дибуфелон. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2023;15(3):116–121.
3. Воронкова К.В., Алиева А.М., Никитин И.Г., Мусина Г.М., Сурская Е.В. Роль фенозановой кислоты в лечении пациентов с эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(2):151157.

Оценка безопасности противосудорожной терапии у беременных и кормящих женщин с эпилепсией

И.В. ПОНОМАРЕВА¹, Е.И. ЛУЗАНОВА²

¹ Областная клиническая больница № 3, г. Челябинск

² Южноуральский государственный медицинский университет, г. Челябинск

Введение. Грудное вскармливание имеет преимущество с точки зрения как краткосрочного, так и долгосрочного здоровья младенцев среди населения в целом. Несмотря на регулярные сообщения ВОЗ о важности грудного вскармливания для младенцев, тема грудного вскармливания не учитывалась как значимая проблема. В период с 2010 по 2023 год было проведено всего 18 исследований фармакокинетики препарата в период лактации. Недостаток данных о безопасности препарата у кормящих женщин связан с тем, что эта группа населения обычно не участвует в клинических испытаниях по научным, этическим, нормативным и юридическим соображениям. В настоящее время проводится 24 клинических исследования в период лактации, с использованием моделей, основанных на популяционной и физиологически обоснованной фармакокинетике, целью которых является определение воздействия препарата на кормящих матерей и/или грудное вскармливание детей.

Цель: анализ данных лекарственного мониторинга противосудорожных препаратов (ППП) у младенцев на грудном вскармливании от матерей с эпилепсией и их сравнение с прогнозируемыми уровнями плазменной концентрации препаратов на основе данных систематического обзора опубликованной информации о концентрациях антиэпилептических препаратов (АЭП) в сыворотке крови у детей, находящихся на грудном вскармливании.

Материалы и методы. По данным Регистра эпилепсии и других пароксизмальных состояний Челябинской области методом сплошной выборки в период с 18.12.2022 по 18.10.2024 была сформирована группа беременных/родивших пациенток, у которых анализировались уровни плазменных концентраций во время беременности и после родов, а также у ребенка после рождения (n = 14).

Лекарственный мониторинг у пациенток проводился перед приемом утренней дозы как минимум дважды – на 38-й неделе беременности и в первые 10–14 дней после родов, а у младенцев – в первые 10–14 дней после рождения, сразу после сеанса утреннего кормления в пунктах забора материала г. Челябинска и Челябинской области в лаборатории Инвитро (ООО «Инвитро-Объединенные коммуникации», Москва) и лаборатории Диалаб (ООО ДиАЛаб Плюс, Москва). Для исследования методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии (ГХ-МС) использовалась сыворотка крови пациента. В 2024 году 8 пациенток были обследованы в рамках программы «Феликс» (LLC «Alkaloid-RUS»).

Статистика: итоговые значения представлены в формате $M \pm m$, где M – среднее значение, а m – стандартное отклонение. Часть полученных данных подвергались статистической обработке с использованием программного обеспечения Windows 10, Excel 2016, IBM SPSS Statistics. Статистические различия между группами пациентов устанавливались на основании непараметрических критериев Фридмана, критерия χ^2 , критерия Вилкоксона и считались значимыми при $p < 0,05$. Производилась оценка потенциала метода прогнозирования концентрации АЭП в сыворотке ребенка. Для решения задачи предсказания эффективности предложенного алгоритма был рассчитан коэффициент детерминации (R^2).

Результаты и обсуждение. Нами обследовано 14 пар мать–ребенок. Возраст пациенток был $27,60 \pm 5,20$ лет,



стажем заболевания $9,58 \pm 7,60$ лет. Большинство пациенток – 12 случаев (85,7%) – до наступления беременности находились в состоянии ремиссии, длительность которой составила $3,35 \pm 2,65$ лет.

Анализ структуры эпилепсии в группе наблюдения выявил 11 (78,5%) пациенток с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ), находившихся в ремиссии на старте исследования, общей длительностью $3,35 \pm 2,14$, и 3 (21,4%) пациенток с эпилепсией различной этиологии с активной эпилепсией с редкими фокальными приступами (ЭФП).

Регулярно наблюдались и планировали беременность 14 (100%) пациенток. Для большинства женщин – 11 (78,5,6%) – текущая беременность была первой.

Учащения приступов, а также случаев эпилептического статуса в ходе беременности и после ее разрешения, а также приступов в родовой период в исследуемой группе не было.

Все пациентки получали антиэпилептическую терапию в режиме монотерапии.

В процессе лечения использовались следующие группы препаратов: ламотриджина – 6 (42,8%), в дозе $338,46 \pm 98,97$ мг в сутки, леветирацетамы – 7 (50,0%), в дозе $2333,33 \pm 1060,66$ мг, окскарбазепин – 1 (7,1%), в дозе $1300 \pm 589,49$ мг.

Группа ламотриджина была представлена препаратом Сейзар (производство Alkaloid (Республика Северная Македония); ламитор (производство Торрент Фармасьютикалс ЛТД (Индия), ламотриджин канон (Канон Продакшн ЗАО (Россия)).

Группа леветирацетамов была представлена препаратами: Кеппра (производство UCB Pharma, Бельгия); Леветинол (производство Герофарм, Россия); леветирацетам канон (Канон Продакшн ЗАО (Россия); леветирацетам-Алиум (АЛИУМ АО, Россия).

Группа окскарбазепинов была представлена препаратом Трилептал (производство Novartis Pharma (Швейцария)).

Беременность разрешилась у всех 14 пациенток рождением 14 младенцев со средним баллом по шкале Апгар $8,20 \pm 1,65$. В самостоятельных родах родилось 3 младенца (21,4%), в оперативных родах – 11 малышей (78,5%).

Все препараты пациентки получали в среднетерапевтических дозах, анализ плазменных концентраций демонстрировал терапевтический диапазон этих препаратов и для ламотриджина он был $4,64 \pm 2,13$ мкг/мл, для леветирацетама и окскарбазепина $20,13 \pm 12,53$ мкг/мл и $25,62 \pm 00,00$ мкг/мл соответственно. Прогнозируемые концентрации препарата в крови у младенцев для ламотриджина были в диапазоне от $0,73 \pm 0,52$ мкг/мл до $3,06 \pm 2,20$ мкг/мл, для леветирацетама от $2,04 \pm 0,84$ мкг/мл до $12,41 \pm 4,01$ мкг/мл и для окскарбазепина от $0,034 \pm 0,00$ мкг/мл до $0,15 \pm 00,0$ мкг/мл. Фактические значения были значительно ниже или сравнимы с нижним терапевтическим диапазоном препаратов. Значимые различия ($p < 0,05$) в точности прогноза уровня плазменных концентраций между новорожденными в зависимости от принимаемой их матерями терапии не обнаружены. Коэффициент детерминации (R^2); R^2 в группе ЛЕМ = 0,40; R^2 в группе ЛАМ = 0,25, а

доля объема дисперсии в группе ЛЕМ 40%, 25% в группе ЛАМ, что также свидетельствовало о том, что не было достигнуто статистической значимости результатов. Вероятнее всего на результат повлиял малый объем выборки, и требуется учет дополнительных, факторов, влияющих на этот прогноз.

Клинический случай. Пациентка С.Д.А., 1995 г.р., жительница г. Челябинска. Дебют эпилепсии в 2016 году на 9 недели первой беременности. Известно, что у бабушки «были приступы в молодости». Фармакоанамнез: прием леветирацетама (в ходе лечения применялись разные бренды: кеппра, леветирацетам Канон, леветирацетам Алиум, леветинол) в дозе 1000 мг в сутки с формированием ремиссии в 2019 году. В 02.2020 году самоотмена АЭТ с рецидивом приступов через 6 месяцев и кратностью до 1 в месяц на фоне овуляции. Возобновила АЭТ препаратом леветирацетам (частые смены бренды: леветинол, леветирацетам Канон, леветирацетам Алиум) в дозе 1000 мг. Повторная ремиссия приступов сформировалась в 10.2020 года.

Наблюдалась с диагнозом: G40.4 Идиопатическая генерализованная эпилепсия с ТКП сна в стадии ремиссии приступов от 09.2020 (ранее была ремиссия с 2016 года).

В 04.2024 года пациентка обратилась на сроке беременности 12 недель.

При анализе рутинных ЭЭГ и ЭЭГ ВМ в динамике в дебюте заболевания и в ходе беременности регистрировалась эпилептиформная активность – паттерн ОМВ (острая-медленная волна) 3,5 Гц, диффузные разряды ОМВ, полиспайк-медленная волна.

Доза препарата в ходе беременности титровалась до 3500 мг в сутки в соответствии с данными лекарственного мониторинга и динамикой ЭЭГ (до регресса эпилептиформной активности). Срыва ремиссии не наблюдалось. Состояние пациентки было стабильным.

05.09.2024 в своевременных оперативных родах на сроке 38,4 недель беременности родилась девочка массой тела 3050 г, ростом 48 см с оценкой по Апгар 8/9 б. К груди была приложена сразу после рождения.

В течение 3 месяцев грудное вскармливание было успешным, но далее у ребенка появилась единичные кожные высыпания, которые стали прогрессировать, несмотря на строгое соблюдение пациенткой рекомендованной педиатром диеты. Было принято решение о прекращении ГВ 18.01.2025 и с 22.01.2025 сыпь полностью регрессировала. Зарегистрировано нежелательное явление на применение леветирацетама АЛИУМ (последний из принимаемых брендов), но весь период ГВ пациентка принимала леветирацетам разных производителей.

В ряде исследований анализировалась концентрация леветирацетама в одном образце грудного молока у пациенток и сообщалось о высокой межпациентской вариабельности концентраций леветирацетама в грудном молоке.

С учетом представленных данных можно предположить, что многократные взаимозамены леветирацетама быть одной из причин нестабильной плазменной концентрации препарата у матери и нежелательной побочной реакции в виде сыпи у ребенка.

Заключение. Эпилепсия относится к заболеваниям, требующим пристального внимания разных специалистов. Активное изучение грудного вскармливания новорожденных от матерей на антиэпилептической терапии, позволяет значительно расширить возможности помощи таким пациенткам. Несмотря на достаточный арсенал противоэпилептических препаратов, они не всегда оптимальны, особенно для больных эпилепсией

беременных женщин, в т.ч., и для использования в период лактации. Представленный клинический случай демонстрирует важность выбора и приверженности к терапии с возможностью прогноза плазменного уровня препарата для решения вопроса о безопасности грудного вскармливания и создания условий для поддержания ремиссии, как в ходе беременности, так и после ее разрешения.

Льготное лекарственное обеспечение пациентов с эпилепсией

САРЖИНА М.Н.

Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения, Москвы

Цель. Информирование медицинских работников и пациентов с диагнозом «эпилепсия» о получении бесплатной медицинской помощи, адекватной и оптимальной противоэпилептической терапии, контроль за эффективностью и переносимостью противоэпилептической терапии.

Материалы и методы. Проведен анализ нормативно-правовых актов, приказов Российской Федерации, регламентирующих порядок получения бесплатной медицинской помощи и обеспечения льготными лекарственными препаратами пациентов с эпилепсией.

Результаты. В настоящее время в Российской Федерации нормативно-правовая база, регламентирующая порядок получения бесплатной медицинской помощи и обеспечения льготными лекарственными препаратами пациентов с эпилепсией, включает в себя как федеральные, так и региональные законодательные акты. Пациенты с эпилепсией, вне зависимости от установления инвалидности, обеспечиваются льготными бесплатными противоэпилептическими препаратами не только из

перечня ЖНВЛП, но и не включенными в него и даже не зарегистрированными в РФ по региональной или федеральной льготе. Лекарственные препараты и формы выпуска, которые не включены в перечень ЖНВЛП, могут быть выписаны в конкретной лекарственной форме, разрешенной к применению в РФ по медицинским показаниям после проведения врачебной комиссии медицинского учреждения. Все противоэпилептические препараты выписываются по международному непатентованному наименованию, по торговому наименованию препарат может быть выписан только по решению врачебной комиссии. Препараты, не зарегистрированные к применению в РФ, могут быть назначены после проведения консилиума федерального медицинского учреждения.

Выводы. Все пациенты с эпилепсией, вне зависимости от наличия или отсутствия инвалидности, имеют право на обеспечение льготными противоэпилептическими препаратами не только из перечня ЖНВЛП, но и не включенными в него, и даже не зарегистрированными в РФ по региональной или федеральной льготе. Препараты или формы выпуска, которые не включены в перечень ЖНВЛП, или по торговому наименованию могут быть выписаны в конкретной лекарственной форме, разрешенной к применению в РФ по медицинским показаниям по решению врачебной комиссии медицинского учреждения.

Генетические эпилепсии с абсансными приступами

Н.В. ЧЕБАНЕНКО

Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования, Москва

Генетическую этиологию имеют около 30% всех эпилепсий. Согласно классификации эпилепсий Международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE) 2017 года, генетические эпилепсии определяются как эпилепсии, которые возникли в результате генетических мутаций и при которых приступы являются основным симптомом расстройства. Согласно ILAE, генетические эпилепсии включают как моногенные (с наследственными или *de novo*, то есть не наследственными, патогенными вари-

антами), так и сложные (полигенные с факторами окружающей среды или без них) виды наследования.

Генетические генерализованные эпилепсии (ГГЭ) составляют 15–20% всех эпилепсий. Большинство ГГЭ обусловлены измененной функцией ионных каналов или генами, которые играют роль в возбудимости нейронов. Ионные каналы важны для развития незрелого мозга плода и ребенка раннего возраста. Мутации генов, кодирующих белки ионных каналов, изменяют созревание мозга – это приводит к эпилептогенезу, а иногда и к двигательным расстройствам. Гены ионных каналов можно в целом разделить на два класса: потенциалзависимые и лигандзависимые. Кроме того, благодаря доступности секвенирования следующего поколения идентифицировано множество генов, кодирующих белки, отличные от ионных каналов, но обуславливающие моногенные эпилепсии. Среди наиболее известных



примеров генов эпилепсии, не связанных с ионными каналами, – TSC1 и TSC2, компоненты пути мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR). Существует также много примеров генов с X-сцепленным типом наследования, которые обуславливают эпилепсию. Кластерная эпилепсия PCDH19 наследуется по X-сцепленному типу, была зарегистрирована как у мужчин, так и у женщин. Другой X-сцепленный ген, ARX, наследуется по X-сцепленному рецессивному типу.

Среди ГТЭ абсансные приступы составляют до 50% всех приступов. Основная патофизиология ГТЭ, ассоциированных с абсансными приступами, связана с кортикоталамической релейной системой, поскольку многие из вовлеченных генов участвуют в этом пути. Например, кальциевый канал T-типа экспрессируется в таламусе, а варианты в генах, кодирующих субъединицы кальциевых каналов T-типа, такие как CACNA1H, CACNA1G, CACNA1H, CACNA2D2, CACNB4, CACNG3, были обнаружены у пациентов с ГТЭ. Наряду с ними важную роль в возникновении абсансных приступов играют тормозные рецепторы ГАМКА, кодируемые генами GABRG2, GABRA1, GABRB3, GAT-1, а также калиевые каналы, кодируемые HCN2 и каналы, связанные с рецепторами глутамата, кодируемые генами GRIA4, CACNG2, CACNG2, CACNG4 и PICK1. Каждый полиморфизм этих генов в отдельности недостаточен для того, чтобы вызвать эпилепсию, однако их суммарный эффект может увеличить вероятность развития эпилепсии.

Хотя основная причина ГТЭ остается неясной, полигенная модель наследования кажется вероятной. Полигенное или многофакторное наследование часто связано с более распространенными, менее тяжелыми и с поздним дебютом приступов эпилепсиями. Молекулярное тестирование генов с низкой пенетрантностью в настоящее время обеспечивает ограниченную клиническую диагностическую ценность и прогностическую ценность в отношении начала и тяжести симптомов, связанных с эпилепсией. Однако, в 10% случаев у пациентов с ГТЭ с абсансными приступами, имеющих явный семейный анамнез, можно выявить моногенную причину. Например, в родословной, имеющей у членов семьи детскую абсансную эпилепсию и фебрильные судороги плюс, был выявлен и описан как причинный вариант

миссенс в GABRG2, кодирующий субъединицу $\gamma 2$ рецептора γ -аминомасляной кислоты (ГАМК А).

Закключение. Генетические генерализованные эпилепсии, ассоциированные с абсансными приступами, имеют полигенный тип наследования. Генетическое тестирование может принести пользу тем семьям с ГТЭ с абсансными приступами, у которых имеется очевидный семейный анамнез с предполагаемым менделевским наследованием, имеющим вариабельную экспрессивность и низкую пенетрантность.

Литература

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание. – М.: Издательский дом БИНОМ, 2019.
2. Chen Y., Lu J., Pan H., Zhang Y., et al. Association between Genetic Variation of CACNA1H and Childhood Absence Epilepsy. *Ann. Neurol.* 2003;54:239–243.
3. Hebbbar M., Mefford H.C. Recent Advances in Epilepsy Genomics and Genetic Testing. *F1000Res.* 2020;9:185.
4. Macdonald R.L., Kang J.-Q., Gallagher M.J. Mutations in GABAA Receptor Subunits Associated with Genetic Epilepsies. *J. Physiol.* 2010;588:1861–1869.
5. Maillard P.-Y., Baer S., Schaefer É., Desnos B., et al. Molecular and Clinical Descriptions of Patients with GABAA Receptor Gene Variants (GABRA1, GABRB2, GABRB3, GABRG2): A Cohort Study, Review of Literature, and Genotype-Phenotype Correlation. *Epilepsia.* 2022;63:2519–2533.
6. Myers K.A., Johnstone D.L., Dymont D.A. Epilepsy Genetics: Current Knowledge, Applications, and Future Directions. *Clin Genet.* 2019;95:95–111.
7. Orsini A., Zara F., Striano P. Recent Advances in Epilepsy Genetics. *Neurosci. Lett.* 2018;667:4–9.
8. Oyrer J., Maljevic S., Scheffer I.E., Berkovic S.F., Petrou S., Reid C.A. Ion Channels in Genetic Epilepsy: From Genes and Mechanisms to Disease-Targeted Therapies. *Pharmacol. Rev.* 2018;70:142–173.
9. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M.B., et al. ILAE Classification of the Epilepsies: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58:512–521.
10. Wallace R.H., Marini C., Petrou S., Harkin L.A., et al. Mutant GABA(A) Receptor Gamma2-Subunit in Childhood Absence Epilepsy and Febrile Seizures. *Nat. Genet.* 2001;28:49–52.
11. Wengert E.R., Patel M.K. The Role of the Persistent Sodium Current in Epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2021;21:40–47.
12. Whiting P.J., Bonnert T.P., McKernan R.M., Farrar S., et al. Molecular and Functional Diversity of the Expanding GABA-A Receptor Gene Family. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1999;868:645–653.

Противоэпилептические препараты «Канонфарма продакшн»

Полноценная жизнь ваших пациентов

★ СОВРЕМЕННЫЕ
ГЕНЕРАЦИИ ★

Габапентин Канон

Габапентин



капсулы

◦ 300 мг No30, No50, No90, No100

Ламотриджин Канон

Ламотриджин

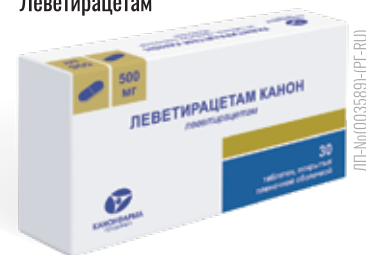


таблетки

◦ 25 мг No30 ◦ 50 мг No30
◦ 100 мг No30

Леветирацетам Канон

Леветирацетам



таблетки, покрытые пл.об.

◦ 250 мг No30 ◦ 500 мг No30, No60
◦ 1000 мг No30

Окскарбазепин Канон

Окскарбазепин



таблетки, покрытые пл.об.

◦ 150 мг No50 ◦ 600 мг No50

Прегабалин Канон

Прегабалин



капсулы

◦ 50 мг No56 ◦ 75 мг No14, No56
◦ 150 мг No14, No56 ◦ 200 мг No56
◦ 300 мг No14, No56

Топирамат Канон

Топирамат



таблетки, покрытые пл.об.

◦ 25 мг No28 ◦ 50 мг No30
◦ 100 мг No28

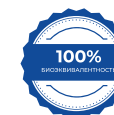
РЕКЛАМА

*Рогачева Т.А. Лечение эпилепсии. Инновационные технологии. МИА, Москва, 2019.



ЗАО «Канонфарма продакшн»
141100, Московская область, г.о. Щёлково,
г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105
Тел.: +7 (495) 740-03-81 www.canonpharma.ru

для подробной
ИНФОРМАЦИИ
ПЕРЕЙДИТЕ
ПО ССЫЛКЕ



EPILALB25

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ