

А.Н. БУРДАКОВ, И.В. МАКАРОВ,
Ю.А. ФЕСЕНКО, Е.В. БУРДАКОВА

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ В ДЕТСКОЙ ПСИХИАТРИИ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2018

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ

Антиконвульсанты (анти- + лат. *convulsio* — судорога) — фармацевтические препараты противосудорожного действия, применяемые для лечения эпилепсии, купирования мышечных судорог различного происхождения (при эпилепсии, эклампсии, интоксикациях, столбняке).

С 80-х годов прошлого столетия лечение эпилепсии приняло характер монотерапии (использование одного антиэпилептического препарата), что позволило выделить в качестве основного приоритета в фармакотерапии эпилепсии не припадки, а самого больного, уровень качества его жизни. Принципами медикаментозной терапии эпилепсии стали: своевременное начало лечения, индивидуальность терапии, предпочтение монотерапии, постепенность в изменении дозирования, непрерывность и длительность, постепенная отмена препарата при достижении контроля припадков, контроль уровня антиэпилептического препарата в плазме крови, комплексность терапии, преємственность терапии.

Основными в лечении являются антиконвульсанты — препараты противосудорожного действия [карбамазепин (Финлепсин[▲], Тегретол[▲]), фенобарбитал, препараты вальпроєвой кислоты (Депакин[▲], Конвулекс[▲]), фенитоин (Дифенин[▲]), Бензонал[▲], ламотриджин (Ламиктал[▲], Ламитор[▲]), леветирацетам (Кеппра[▲]), окскарбазепин (Трилептал[▲]), топирамат (Топамакс[▲]), клоназепам]. Они также используются для лечения биполярных расстройств (маниакально-депрессивных психозов), так как многие препараты этой группы стабилизируют настроение наряду с нормотимиками.

Противосудорожным действием обладают многие транквилизаторы — производные бензодиазепина (диазепам, нитразепам, клоназепам). Более того, клоназепам во многих фармацевтических классификациях обозначается в первую очередь как антиконвульсант.

Комплексность терапии эпилепсии подразумевает воздействие не только на подавление припадков, но и на предполагаемую причину заболевания. В связи с этим используются: рассасывающая терапия (Лидаза[†], Пирогенал[†], алоэ), дегидратационная (Диакарб[†], Лазикс[†], 40% раствор Глюкозы[†] и т.д.) и метаболическая терапия (витамины группы А, В, Е, С, РР, фолиевая кислота), фитотерапия, ноотропы, Танакан[†], психотерапия.

Только при неэффективности правильно подобранной *монотерапии*, причем после не менее чем двух последовательных попыток, возможна *политерапия*. В этих случаях при продолжении припадков на фоне монотерапии целесообразно присоединение второго препарата. При достижении хорошего эффекта возможна отмена первого препарата, так как длительное лечение двумя препаратами осуществляется исключительно при невозможности адекватной монотерапии. Возможна постепенная замена первого дополнительного препарата (при его неэффективности) другим дополнительным препаратом. Лечение тремя препаратами допустимо лишь при неэффективности терапии двумя адекватными препаратами.

Отмена препарата осуществляется с обязательным учетом формы эпилепсии и ее прогноза, возможности возобновления припадков, индивидуальных особенностей пациента (во внимание принимаются и медицинские, и социальные факторы). Проводится отмена противоэпилептических препаратов, как правило, не ранее чем через 2–3 года (срок этот иногда увеличивают до 5 лет) после полного прекращения припадков.

Препараты выбора при *парциальных припадках (без вторичной генерализации или вторично-генерализованных)* — карбамазепины [Тегретол[†], Финлепсин[†], карбамазепин, окскарбазепин, клоназепам (Ривотрил[†])], топирамат и вальпроаты (Депакин[†], Конвулекс[†], Конвульсофин[†], Энкорат хроно[†]). При этих припадках ряд препаратов (карбамазепины, вальпроаты, топирамат, фенобарбитал) обладают достаточной эффективностью, но из-за выраженных побочных действий топирамат и фенобарбитал препаратами выбора не являются.

Карбамазепины

Карбамазепин (Carbamazepine)

МНН и действующее вещество: кабамазепин

Торговое наименование: Карбамазепин-Апо[†]

Синтезирован в 1957 г., введен в лечебную практику в Швейцарии и Англии в 1963 году.

Фармакологическое действие: противосудорожное средство, оказывающее также антидепрессивное и анальгетическое действия. Активи-

рует центральную тормозную ГАМК-эргическую систему. Блокирует натриевые каналы мембран нервных клеток, уменьшает активность возбуждающих нейромедиаторных клеток (глутамата, аспартата), взаимодействует с центральными аденозиновыми рецепторами. Психотропный эффект проявляется в устранении эпилептических изменений личности и в повышении коммуникативности пациентов и их социальной реабилитации.

Способ применения и дозы: у детей лечение необходимо начинать с дозы 10–15 мг/кг, поддерживающая доза — 10–30 мг/кг в сутки.

Принимают внутрь, во время еды.

Форма выпуска: таблетки (1 таблетка содержит 200 мг карбамазепина).

Аналоги карбамазепина

Тегретол*

Форма выпуска: таблетки по 200 и 400 мг; таблетки-ретард (Тегретол-ЦР*) по 200 и 400 мг карбамазепина; сироп 100 мг в 5 мл; флакон 100 мл в комплекте с дозировочной ложкой.

У детей в возрасте 4 лет и младше рекомендуется начинать лечение с применения 20–60 мг/сут и повышать дозу на 20–60 мг через день.

У детей в возрасте старше 4 лет лечение может быть начато с применения препарата в дозе 100 мг/сут; дозу повышают постепенно — каждую неделю на 100 мг.

Поддерживающие дозы **для детей** составляют 10–20 мг/кг в сутки (в несколько приемов).

Рекомендуемые дозы Тегретола у детей*

Возраст у детей	Суточная доза
До 1 года	100–200 мг (в 1 прием)
1–5 лет	200–400 мг (в 1–2 приема)
6–10 лет	400–600 мг (в 2–3 приема)
11–15 лет	600–1000 мг (в 2–3 приема)

Финлепсин*

Форма выпуска: таблетки по 200 мг; таблетки-ретард — по 200 и 400 мг карбамазепина.

Принимают внутрь, во время или после еды, запивая достаточным количеством жидкости.

Рекомендуемые дозы Финлепсина у детей*

Возрастные группы	Начальная доза, ежедневно	Поддерживающая доза, ежедневно
Детям от 1 года до 4 лет	По 1/4 таблетки 1 раз в сутки	По 1 таблетке 1–2 раза в сутки
Детям от 4 до 6 лет	По 1/2 таблетки 1–2 раза в сутки	По 1 таблетке 1–2 раза в сутки
Детям от 6 до 10 лет	По 1/2 таблетки 2 раза в сутки	По 1 таблетке 3 раза в сутки
Детям от 11 до 15 лет	По 1/2 таблетки 2–3 раза в сутки	По 1 таблетке 3–5 раз в сутки

Несколько другим, чем карбамазепин, препаратом является окскарбазепин.

Оскарбазепин (Oxcarbazepine)

МНН и действующее вещество: окскарбазепин

Торговое наименование: Трилептал*

Фармакологическое действие: 10, 11-дигидро-10-окси — производное карбамазепина. Окскарбазепин блокируют потенциал-зависимые Na^+ -каналы, что приводит к стабилизации мембран перевозбужденных нейронов, ингибированию возникновения серийных разрядов нейронов и снижению синаптического проведения импульсов. Повышенная проводимость K^+ - и модуляция Ca^{2+} -каналов, активируемых высоким потенциалом мембраны, также участвуют в противоэпилептическом действии препарата.

Показания к применению: монотерапия (в качестве препарата первого выбора), а также в составе комбинированной терапии: простые и сложные парциальные (фокальные) эпилептические приступы (с потерей или без потери сознания), в том числе с вторичной генерализацией; генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы.

Применение у детей: после еды, во время еды или в промежутках между приемами пищи, запивая небольшим количеством жидкости.

При монотерапии и при применении препарата в составе комбинированной терапии: рекомендуемая начальная доза — 8–10 мг/кг массы тела в сутки (на 2 приема). В комбинации с другими противоэпилептическими препаратами хороший терапевтический эффект наблюдается при средней поддерживающей дозе Трилептала* 30 мг/кг.

При необходимости для достижения желаемого терапевтического эффекта возможно постепенное повышение дозы: с интервалом при-

мерно в неделю дозу увеличивают максимум на 10 мг/кг в сутки до максимальной суточной дозы из расчета 46 мг/кг.

Для пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) рекомендуемая начальная доза — 300 мг/сут; повышать дозу следует медленно, до достижения желаемого терапевтического ответа.

Форма выпуска: суспензия для приема внутрь во флаконах по 100 и 250 мл (60 мг/мл); таблетки, покрытые оболочкой, по 10, 20 и 30 штук (по 150, 300 и 600 мг).

Перед приемом суспензии для приема внутрь флакон следует тщательно встряхнуть и сразу же отмерить необходимое количество суспензии. Нужную дозу (мл) набирают из флакона с помощью прилагаемого шприца. При использовании шприца на 10 мл (поставляемого с флаконом на 250 мл — для взрослых и детей старшего возраста) количество суспензии следует округлять до 0,5 мл. При использовании шприца на 1 мл (поставляемого с флаконом на 100 мл — для детей младшего возраста) количество суспензии следует округлять до 0,1 мл. После каждого использования следует плотно закрывать флакон и протирать шприц чистой сухой тканью. Суспензию можно принимать непосредственно из шприца или разбавлять небольшим количеством воды перед приемом. Открытый флакон хранить не более 7 нед.

Клоназепам (Clonazepam)

МНН и действующее вещество: клоназепам

Фармакологическое действие: противоэпилептическое средство, производное бензодиазепина, оказывает также седативно-снотворное и центральное миорелаксирующее действие. Усиливает ингибирующее действие ГАМК (медиатор пре- и постсинаптического торможения во всех отделах ЦНС) на передачу нервных импульсов. Стимулирует бензодиазепиновые рецепторы, расположенные в аллостерическом центре постсинаптических ГАМК-рецепторов восходящей активирующей ретикулярной формации ствола мозга и вставочных нейронов боковых рогов спинного мозга; уменьшает возбудимость подкорковых структур головного мозга (лимбическая система, таламус, гипоталамус), тормозит полисинаптические спинальные рефлексы. Анксиолитическое действие обусловлено влиянием на миндалевидный комплекс лимбической системы и проявляется в уменьшении эмоционального напряжения, ослаблении тревоги, страха, беспокойства. Седативный эффект обусловлен влиянием на ретикулярную формацию ствола головного мозга и неспецифические ядра таламуса и проявляется уменьшением симптоматики невротического происхождения (тревоги, страха). Противосудорожное действие реализуется

путем усиления пресинаптического торможения. Подавляется распространение эпилептогенной активности, но не снимается возбужденное состояние очага.

Эксперименты, а также исследования ЭЭГ показали, что клоназепам быстро подавляет пароксизмальную активность разных типов, в том числе комплексы «спайк-волна» при абсансах (*petit mal*), медленные и генерализованные комплексы «спайк-волна», «спайки» височной и других локализаций, а также нерегулярные «спайки» и волны. Изменения на ЭЭГ генерализованного типа подавляются в большей степени, чем фокального. В соответствии с этими данными клоназепам оказывает благоприятный эффект при генерализованных и фокальных формах эпилепсии. Центральное миорелаксирующее действие обусловлено торможением полисинаптических спинальных афферентных тормозных путей (в меньшей степени и моносинаптических). Возможно и прямое торможение двигательных нервов и функции мышц.

Показания к применению: эпилепсия у детей и взрослых (акинетическая, миоклоническая, генерализованные субмаксимальные, височные и фокальные припадки); синдромы пароксизмального страха, фобии (у пациентов старше 18 лет); маниакальная фаза циклотимии, психомоторное возбуждение при реактивных психозах. У детей: эффективен при абсансах, но, как правило, не является препаратом выбора из-за побочных эффектов и возможности привыкания к нему. Показан в качестве исходной или дополнительной терапии при атипичных абсансах, атонических и миоклонических припадках.

Способ применения и дозы: внутрь, после еды. *Детям:* начальная доза — 1 мг/сут в 2 приема, затем — повышение на 0,5 мг каждые 3 дня. *У детей до 10 лет* — 0,01–0,03 мг/кг. В возрасте *до года* начинать необходимо с 0,25 мг и увеличивать до 0,5–1 мг; 1–5 лет — до 1–3 мг; 5–12 лет — начинать с 0,5 до 3–6 мг. Поддерживающая доза *у детей до 5 лет* — 1–3 мг/сут, *от 5 до 12 лет* — 3–6 мг/сут.

Форма выпуска: 1 таблетка содержит клоназепама 0,5 или 2 мг; в блистере 30 штук, в коробке 1 блистер.

Топирамат (Topiramate)

МНН и действующее вещество: топирамат

Фармакологическое действие: блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона. Повышает частоту активации ГАМКА-рецепторов, увеличивает ГАМК-индуцированный поток ионов хлора внутрь нейрона, потенцирует тормозную ГАМК-эргическую передачу. Препятствует активации каинатом подтипа каинат/АМПК-глутаматных рецепторов и угнетает возбуждающую глутаматер-

гическую нейротрансмиссию. Уменьшает частоту возникновения потенциалов действия, характерных для нейрона в состоянии стойкой деполяризации, что свидетельствует о зависимости блокирующего действия топирамата на Na^+ -каналы от состояния нейрона.

Показания к применению: парциальные или генерализованные тонико-клонические припадки в качестве монотерапии и в комбинации с другими противосудорожными средствами; дополнительная терапия при лечении припадков, связанных с синдромом Леннокса—Гасто (у взрослых и детей); впервые диагностированная эпилепсия (у взрослых и *детей старше 2 лет*).

Способ применения и дозы. *Детям старше 2 лет* при монотерапии в первую неделю лечения — по 0,5–1 мг/кг в сутки (суточную дозу делят на 2 приема). Величина дозы и скорость ее повышения определяются клинической эффективностью и переносимостью терапии.

Рекомендуемый диапазон доз при монотерапии топираматом *у детей старше 2 лет* — 3–6 мг/кг в сутки. При недавно диагностированных парциальных припадках — до 500 мг/сут.

При проведении комбинированной противосудорожной терапии *у детей старше 2 лет* рекомендуемая суммарная суточная доза — 5–9 мг/кг за 2 приема. Подбор дозы начинают с 25 мг/сут (или менее, из расчета 1–3 мг/кг в сутки) на ночь в течение 1 нед. В дальнейшем дозу можно увеличивать на 1–3 мг/кг в 1–2 нед и принимать в 2 приема. Отменять препарат следует постепенно, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты припадков.

Форма выпуска: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержащая активное вещество топирамат, 25 и 100 мг.

Аналог топирамата

Топамакс* (Торатах)

МНН и действующее вещество: топирамат

Торговое наименование: Топамакс*

Современный противоэпилептический препарат, разработанный и внедренный в 1998 г. компанией Janssen-Cilag. Это новое соединение, сульфатзамещенное производное D-фруктозы.

Фармакологическое действие: Топамакс* имеет линейную фармакокинетику, то есть увеличение концентрации препарата в крови происходит прямо пропорционально увеличению дозы. Это позволяет практически не контролировать его концентрацию в сыворотке и упрощает подбор дозы.

Показания к применению: разрешен к применению *у детей в возрасте 2–18 лет* для лечения парциальных, генерализованных и вторично генерализованных эпилептических припадков в качестве монотерапии

или как дополнительный препарат в комбинации с другими антиконвульсантами.

Способ применения и дозы: см. Топирамат.

Принимается внутрь, независимо от приема пищи. Капсулы предназначены для пациентов, испытывающих трудности с проглатыванием таблеток (например, для детей младшего возраста). В таких случаях капсулу препарата Топамакс* следует осторожно открыть, смешать ее содержимое с небольшим количеством (около 1 чайной ложки) какой-либо мягкой пищи. Эту смесь следует немедленно проглотить, не разжевывая.

Форма выпуска: капсулы (топирамат) по 15, 25, 50 (по 60 капсул в упаковке); таблетки по 25 и 100 мг (28 таблеток в упаковке).

Вальпроаты

В последнее время (последние 25 лет) вальпроевая кислота и ее натриевая соль — вальпроат натрия — нашли широкое применение в клинической практике. Сегодня они считаются одними из наиболее эффективных противосудорожных средств. Для лечения эпилепсии наиболее часто применяют вальпроат натрия и вальпроевую кислоту (Депакин*, Конвулекс*). Во многих странах также применяют кальциевую соль вальпроевой кислоты — Конвульсофин*. Наиболее перспективной сегодня считается пролонгированная форма, представляющая собой сочетание вальпроата натрия и вальпроевой кислоты — Депакин Хроно*.

Считается, что вальпроаты способствуют повышению концентрации ГАМК в ЦНС, ингибируя фермент ГАМК-трансферазу.

Депакин* (Depakine)

МНН и действующее вещество: вальпроевая кислота (*Valproic acidum*)

Торговое наименование: Депакин*

Фармакологическое действие: противосудорожное средство, эффективное при различных формах эпилепсии. Оказывает центральное миорелаксирующее и седативное действие. Механизм действия связан с повышением содержания ГАМК в ЦНС (за счет ингибирования ГАМК-трансферазы, а также с уменьшением обратного захвата ГАМК в головном мозге), в результате чего снижается возбудимость и судорожная готовность моторных зон головного мозга. Действует на участки постсинаптических рецепторов, имитируя или усиливая тормозящий эффект ГАМК. Возможное прямое влияние на активность мембран связано с изменениями проводимости для K^+ . Улучшает психическое состояние и настроение больных.

Показания к применению: лечение генерализованной или фокальной эпилепсии, особенно при следующих типах припадков: абсансы,

миоклонические, тонико-клонические, атонические, смешанные; при фокальной эпилепсии: простые или комбинированные припадки, вторичные генерализованные припадки, специфические синдромы (Веста, Леннокса—Гасто); профилактика судорог при лихорадке у детей или при наличии факторов риска рецидива припадка.

Способ применения и дозы: у *детей* начинают с дозы 15–20 мг/кг. Поддерживающая доза — 30–50 (иногда до 80) мг/кг в сутки. Пролонгированные формы назначаются *детям с массой тела более 17 кг*.

Форма выпуска: капсулы (гранулы); сироп для детей (сироп 5,7% для приема внутрь во флаконах по 150 мл; 1 флакон в комплекте с дозирующей ложкой; 1 двусторонняя дозирующая ложка сиропа содержит 100 или 200 мг вальпроата натрия; 100 мл сиропа содержит 5,764 г вальпроата натрия); таблетки Депакин Энтерик*, покрытые оболочкой, по 100 штук в упаковке, 1 таблетка содержит 300 мг вальпроата натрия; таблетки Депакин Хроно*, по 30 или 100 штук в упаковке, 1 таблетка содержит 199,8 или 333 мг вальпроата натрия и 87 или 145 мг вальпроевой кислоты (это соответствует 300 или 500 мг вальпроата натрия); Депакин Хроносфера* гранулы пролонгированного действия в пакетиках по 30 или 50 штук в упаковке, 1 пакет содержит 66,66; 166,76; 333,3; 500,06 или 666,6 мг вальпроата натрия и 29,03; 72,61; 145,14; 217,75 или 290,27 мг вальпроевой кислоты (соответствует 100, 250, 500, 750 или 1000 мг вальпроата натрия); Депакин* лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций во флаконах по 4 мл, 4 штуки в упаковке, в комплекте с растворителем в ампулах по 4 мл (вода для инъекций), 1 флакон содержит 400 мг вальпроата натрия; сухое вещество для внутривенного введения — 400 мг в комплекте с растворителем; питьевой раствор — 200 мг в мерной ложке.

Конвулекс* (Convulex)

МНН и действующее вещество: вальпроевая кислота

Торговое наименование: Конвулекс*

Фармакологическое действие: противозэпилептическое средство, оказывает также центральное миорелаксирующее и седативное действие.

Показания к применению: эпилепсия любого генеза; эпилептические припадки (в том числе генерализованные и парциальные, а также на фоне органических заболеваний мозга); расстройства характера и поведения, связанные с эпилепсией; фебрильные судороги у *детей*; маниакально-депрессивный синдром с биполярным течением, не поддающийся лечению препаратами лития или другими лекарственными средствами.

Способ применения и дозы: *дети* с массой тела 7,5–25 кг: средняя суточная доза при монотерапии — 15–45 мг/кг, максимальная — 50 мг/кг. При комбинированной терапии — 30–100 мг/кг в сутки.

Средние суточные дозы в зависимости от массы тела

Вес ребенка или подростка, кг	Доза, мг/сут	Количество капель
7,5–14	150–450	15–45
14–21	300–600	30–60
21–32	600–900	60–90
32–50	900–1500	–
50–90	1500–2500	–

Форма выпуска: капсулы, растворимые в кишечнике (в 1 капсуле 150, 300 и 500 мг вальпроевой кислоты); в контурной ячейковой упаковке 10 штук, в коробке 10 упаковок (150 и 500 мг); или в контурной ячейковой упаковке 20 штук, в коробке 5 упаковок (300 мг); сироп для детей (в 100 мл — 4,338 г, 50 мг/мл) во флаконах по 100 мл, в комплекте с мерным шприцем, в коробке 1 комплект; капли для приема внутрь (в 1 мл 300 мг вальпроевой кислоты) во флаконах по 100 мл, в коробке 1 флакон; таблетки пролонгированного действия (Конвулекс-ретард*), покрытые оболочкой (по 300 и 500 мг вальпроевой кислоты в 1 таблетке) во флаконах полиэтиленовых или флаконах темного стекла по 50 штук.

Приведем статистические данные по количеству детей, страдающих эпилепсией, и по применению Конвулекса* пролонгированного действия врачами ЦВЛ «Детская психиатрия» в 2005 году.

Эпилепсия	Количество пациентов		Всего
	дети	подростки	
Со слабоумием	129	87	216
Без слабоумия	192	153	345
Всего	321	240	561

Конвулекс пролонг* получал 31 пациент (5,5% общего количества курируемых больных), страдающий эпилепсией, резистентной к другим противосудорожным препаратам. Из этого количества **15 детей** были на монотерапии Конвулексом*, что составило 48% общего количества.

У 4 детей применение Конвулекса[®] сочеталось с Депакином[®], у 2 — с Топамаксом[®], у 3 — с Ламикталом[®], у 3 — с Бензоналом[®], у 2 — с клоназепамом, у 1 — с Финлепсином[®] и еще у 1 — с люминалом.

Осенью 2005 г. врачами диспансерных отделений ЦВЛ «Детская психиатрия» по договору с компанией «Герот Фармацойтика» (Австрия) было проведено открытое международное многоцентровое пострегистрационное исследование эффективности и переносимости Конвулекса[®] пролонгированного действия в терапии больных эпилепсией.

В отделениях ЦВЛ «Детская психиатрия» проведено исследование эффективности и переносимости Конвулекса[®] пролонгированного действия у 9 пациентов в *возрасте от 6 до 17 лет* с различными формами эпилепсии (еще 1 пациент начал исследование, но при госпитализации в неврологический стационар прием Конвулекса[®] был прекращен лечащим врачом).

При включении пациентов соблюдались все требования протокола (критерии включения и исключения).

На основании клинико-электроэнцефалографических данных всем пациентам установлен диагноз эпилепсии. Основные формы эпилепсии, диагностированные у больных, включенных в исследование, были следующими: генерализованная идиопатическая эпилепсия (3 ребенка), генерализованная симптоматическая эпилепсия (2 ребенка), парциальная симптоматическая эпилепсия (4 ребенка).

До начала исследования все пациенты принимали по 1 или 2 препарата: Депакин Хроно[®] — 3 ребенка, Депакин Энтерик[®] — 2, Бензонал[®] — 2, по 1 ребенку принимали карбамазепин короткого действия, Конвулекс[®] и Дифенин[®].

В результате коррекции терапии при проведении настоящего исследования 7 пациентов получали монотерапию Конвулексом[®] пролонгированного действия, а 2 — в комбинации с Бензоналом[®] (200 мг/сут).

Длительность лечения составила 4 мес. Каждый пациент имел 4 визита к психиатру.

Дозы Конвулекса[®], получаемые больными, составляли от 250 до 2000 мг в сутки в зависимости от возраста.

Основные результаты исследования

В процессе наблюдения за больными в двух случаях было отмечено снижение массы тела (не более 10%), что расценено как реакция на отмену Депакина[®], при приеме которого отмечалось увеличение массы тела у обоих пациентов. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. У 2 пациентов отмечалась повышенная возбудимость.

Эффект от проводимой терапии	Количество пациентов и % общего числа
Ремиссия (прекращение приступов)	4 (44%)
Значительное улучшение (практическое исчезновение припадков)	2 (23%)
Улучшение (урежение припадков)	3 (33%)
Без эффекта	Нет
Ухудшение	Нет

Результаты, полученные в отчетном исследовании, свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости препарата.

Конвульсофин* (Convulsofin)

МНН и действующее вещество: вальпроевая кислота (*Valproic acidum*)

Торговое наименование: Конвульсофин*

Способ применения и дозы: обычно руководствуются следующей ориентировочной схемой применения препарата: **детям в возрасте 3–6 лет** по 300–600 мг (1–2 таблетки) в сутки; **детям школьного возраста (6–14 лет)** по 450–1500 мг (1,5–5 таблеток) в сутки; **подросткам старше 14 лет** по 1200–2100 мг (4–7 таблеток) в сутки.

Во время лечения необходимо проведение контроля активности печеночных трансаминаз, билирубина, картины периферической крови, тромбоцитов, состояния системы свертывания крови, амилазы (каждые 3 мес).

Возможна комбинация с другими противоэpileптическими средствами. Пациентам, которые их получают, перевод на прием вальпроевой кислоты следует проводить постепенно, достигая клинически эффективной дозы через 2 нед. Затем проводят постепенную отмену других противоэpileптических средств. У пациентов, не получавших предварительного лечения другими противоэpileптическими средствами, клинически эффективная доза должна быть достигнута через 1 нед.

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

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

Форма выпуска: таблетки (в 1 таблетке — 333 мг кальция вальпроата дигидрата, что соответствует 300 мг кальция вальпроата) в пластиковых флаконах по 100 штук; в коробке 1 флакон.

Фенобарбитал (Phenobarbital)

МНН и действующее вещество: фенобарбитал

Торговые наименования: Корвалол[★], Андипал[★], Валокордин[★]

Фармакологическое действие: противоэпилептическое, снотворное средство.

Один из старейших противоэпилептических препаратов (начало его применения — 1911 г.), широко известный, безопасный, эффективный и недорогой. Однако он не является сегодня препаратом первого ряда, так как оказывает седативное действие (ранее назначался в качестве снотворного), нарушает когнитивные функции и влияет на поведение.

Взаимодействует с барбитуратным участком ГАМКА-бензодиазепин-барбитуратного рецепторного комплекса и повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору (ГАМК), в результате повышается длительность периода раскрытия нейрональных каналов для входящих токов ионов хлора и увеличивается поступление ионов хлора в клетку. Увеличение содержания ионов хлора внутри нейрона влечет за собой гиперполяризацию клеточной мембраны и понижает ее возбудимость. В результате усиливается тормозное влияние ГАМК и угнетение межнейронной передачи в различных отделах ЦНС.

Показания к применению: в качестве снотворного фенобарбитал применяется давно. Сейчас в качестве снотворного его назначают редко. В качестве успокаивающего фенобарбитал назначают в маленьких дозах (в 10 раз ниже снотворной) и чаще всего в сочетании с другими препаратами: успокаивающими, спазмолитиками, обезболивающими (Корвалол[★], Беллатаминал[★]), в основном — пациентам с невротическими состояниями, повышенной возбудимостью, спазмами гладких мышц внутренних органов, при гипертензии, стенокардии, мигрени.

В качестве противосудорожного препарата фенобарбитал назначают при различных видах эпилепсии, дозы его подбирают индивидуально: соответственно возрасту, частоте приступов. Начинают обычно с низких доз, постепенно повышают, пока не исчезнут припадки. Лечение проводится длительно, годами. Фенобарбитал вводят также в состав различных противосудорожных смесей: смесь Серейского, Глюферал[★], Паглюферал[★]. В европейских странах применение препарата ограничено из-за побочных эффектов.

Способ применения и дозы: препарат назначают внутрь после еды. Как противоэпилептическое средство препарат назначается врачом по индивидуальной схеме. **Детям** назначают по 3–5 мг/кг в сутки.

Форма выпуска: выпускается в порошке, таблетках по 0,005 (для детей).

Аналоги фенobarбитала

Бензобарбитал

МНН и действующее вещество: бензобарбитал

Торговое наименование: Бензонал*

Фармакологическое действие: противосудорожное. Усиливает тормозные ГАМК-эргические влияния в ЦНС.

Способ применения и дозы: таблетки **для детей** по 50 мг № 30. Назначаются в дозе 4–6 мг/кг в сутки: **детям в возрасте 3–6 лет** — по 25–50 мг на прием (100–150 мг/сут), **7–10 лет** — по 50–100 мг на прием (150–300 мг/сут), **11–14 лет** — по 100 мг на прием (300–400 мг/сут). Максимальные дозы **для детей** (старшего возраста): разовая — 150 мг, суточная — 450 мг.

Примидон

МНН и действующее вещество: примидон

Торговое наименование: Гексамидин*

Фармакологическое действие: противосудорожное, снотворное.

Способ применения и дозы: таблетки по 150 и 250 мг. Назначают по 12–25 мг/кг в сутки внутрь после еды; максимальная суточная доза — 1 г в два приема. Дети до 9 лет: начальная доза 50 мг 1 раз в сутки на ночь, через 3 сут дозу увеличивают до 50 мг 2 раза в сутки, еще через 3 сут — до 100 мг 2 раза в сутки; поддерживающая доза 125–250 мг 3 раза в сутки. Дети с 9 лет: начальная доза 100–125 мг 1 раз в сутки на ночь, через 3 сут дозу увеличивают до 100–125 мг 2 раза в сутки, еще через 3 сут — до 100–125 мг 3 раза в сутки; поддерживающая доза — 250 мг 3–4 раза в сутки.

Другие противоэпилептические препараты

При генерализованных припадках — *первично-генерализованных тонико-клонических, абсансах* (особенно в сочетании с генерализованными припадками в рамках синдромов идиопатической генерализованной эпилепсии), *миоклонических* — препаратами выбора являются вальпроаты. Карбамазепин и фенитоин **противопоказаны** при абсансах и миоклонических припадках. При *простых абсансах* препаратами выбора являются вальпроаты или этосуксимид. *Атипичные абсансы, атонические и тонические припадки* — нередко резистентны к лечению. В *индивидуальных случаях* может быть эффективен один из следующих препаратов: фенитоин, вальпроат, ламотриджин, клоназепам, этосуксимид, фенobarбитал, ацетазоламид и кортикостероиды, или их сочетание. При миоклонических припадках препаратами выбора являются вальпроат, а также клоназепам.

При *недифференцированных припадках* следует применять вальпроаты.

Ацетазоламид (Acetazolamide)

МНН и действующее вещество: ацетазоламид

Торговое наименование: Диакарб*

Фармакологическая группа: противоэпилептические средства, диуретики, ферменты и антиферменты.

Фармакологическое действие: избирательно ингибирует карбоангидразу (фермент, катализирующий обратимую реакцию гидратации диоксида углерода и последующую диссоциацию угольной кислоты). Диуретический эффект связан с угнетением активности карбоангидразы в почках (главным образом в проксимальных почечных канальцах). В результате угнетения карбоангидразы снижает реабсорбцию бикарбоната, ионов Na^+ , K^+ , не влияет на экскрецию ионов Cl^- , усиливает диурез. Снижение активности карбоангидразы в головном мозге обуславливает торможение чрезмерных пароксизмальных разрядов нейронов и противоэпилептическую активность.

Показания к применению: эпилепсия (большие припадки и малые припадки у детей, смешанные формы) в комбинации с противосудорожными препаратами.

Способ применения и дозы: внутрь, детям — в зависимости от массы тела, в 1–2 приема; при сочетании ацетазоламида с противосудорожными средствами начальная доза 250 мг 1 раз в сутки (при необходимости увеличивают); у детей не следует применять дозы выше чем 750 мг в сутки. **Детям: 4–12 мес** — 50 мг/сут в 1–2 приема, **2–3 года** — 50–125 мг/сут в 1–2 приема, **4–18 лет** — 125–250 мг однократно, утром.

Форма выпуска: таблетки по 250 мг; в контурной ячейковой упаковке 12 штук; в пачке картонной 2 упаковки.

Ламотриджин (Lamotrigine)

МНН и действующее вещество: ламотриджин

Торговые наименования: Ламиктал*, Веро-ламотриджин*, Ламолеп*

Фармакологическое действие: противоэпилептическое действие обусловлено тем, что ламотриджин является антагонистом рецепторов глутамата, а также связано с его влиянием на вольтаж-зависимые натриевые каналы.

Показания к применению: монотерапия и дополнительная терапия парциальных и генерализованных припадков.

Способ применения и дозы: **детям**, начиная с **2 лет**, внутрь; растворимые/жевательные таблетки можно жевать, растворять в небольшом объеме воды (достаточном для того, чтобы покрыть всю таблетку) или проглатывать целиком, запивая водой.

При монотерапии начинают с 25 мг с последовательным повышением на 25 мг, затем на 50 мг до достижения поддерживающей дозы 100–200 мг (редко — до 500 мг) в сутки, в 2 приема.

Дозу препарата следует повышать очень медленно, не чаще 1 раза в 3 нед.

Доза существенно отличается в зависимости от того, какова сопутствующая противоэпилептическая терапия.

Так, у *детей до 12 лет*, принимающих препараты — индукторы микросомальных ферментов печени, начинают с 2 мг/кг в сутки в 2 приема до достижения поддерживающей дозы 5–15 мг/кг в 2 приема в течение суток. У *детей*, принимающих ингибиторы ферментов печени (вальпроат), начинают с 0,2 мг/кг и медленно повышают до 1–5 мг/кг в сутки, так как сочетание вальпроатов с ламотриджином значительно увеличивает период полувыведения последнего.

Форма выпуска: ламотриджин: таблетки (1 таблетка содержит 25, 50 и 100 мг ламотриджина), в упаковке 10 и 30 штук; Ламиктал*: таблетки по 25, 50 и 100 мг; таблетки жевательные по 5, 25 и 100 мг; Веро-ламотриджин*: таблетки, таблетки жевательные/растворимые по 5, 25 и 100 мг; Ламолеп*: таблетки по 25, 50 и 100 мг; по 10 штук в контурной ячейковой упаковке; в пачке 3 упаковки.

Кеппра* (Керпра)

МНН и действующее вещество: леветирацетам

Торговое наименование: Кеппра*

Фармакологическая группа: разные противосудорожные, антиспастические средства.

Фармакологическое действие: под воздействием препарата происходит его связывание с гликопротеином синаптических везикул SV2A, содержащимся в сером веществе головного и спинного мозга. Таким образом реализуется противосудорожный эффект, который выражен в противодействии гипersинхронизации нейронной активности. Также леветирацетам воздействует на ГАМК- и глициновые рецепторы, модулируя их через различные эндогенные агенты. Подавляет эпилептиформные нейрональные вспышки, индуцированные агонистом ГАМК — бикукулином, снижает возбуждение глутаматных рецепторов. Влияет на различные звенья патогенеза эпилепсии, в том числе натриевые и кальциевые каналы.

Показания к применению: в качестве дополнительной терапии для лечения больных парциальной эпилепсией как с вторичной генерализацией, так и без нее. В исследованиях установлена эффективность леветирацетама также при монотерапии.

Леветирацетам — один из новых и вполне перспективных препаратов последнего поколения. Он является высокоэффективным препаратом широкого спектра действия, имея благоприятный фармакологический профиль. На сегодняшний день его применение в РФ разрешено только с 16 лет.

Способ применения и дозы: у взрослых и подростков (с 16 лет) — 1000—3000 мг в сутки (в 2 приема). Внутрь, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды.

Форма выпуска: таблетки по 250, 500 и 1000 мг в блистерах по 10 штук (3 и 6 блистеров в коробке); раствор для приема внутрь (100 мг препарата в 1 мл) во флаконах по 300 мл в комплекте с мерным шприцем.

Фенитоин

МНН и действующее вещество: фенитоин

Торговое наименование: Дифенин[▲]

Был создан в 30-х годах прошлого столетия и с тех пор является одним из самых распространенных, эффективных и недорогих противоэpileптических препаратов. Тем не менее его широкое применение ограничивается нелинейной фармакокинетикой и выраженными побочными эффектами (особенно при применении производимого у нас его варианта — Дифенина[▲]).

Фармакологическое действие: фенитоин влияет на вольтаж-зависимые натриевые каналы и уменьшает амплитуду синаптического потенциала.

Противосудорожное средство, производное гидантоина. Дифенин[▲] оказывает противосудорожное, антиаритмическое, анальгезирующее, миорелаксирующее действие.

Показания к применению: эпилепсия (все формы припадков за исключением абсансов); эпилептический статус с тонико-клоническими припадками; эпилептические припадки в нейрохирургии (профилактика и лечение). Эффективен при парциальных (в том числе — вторично-генерализованных) и первично-генерализованных тонико-клонических припадках.

Способ применения и дозы: у детей начинают с 5 мг/кг в сутки в 2 приема, поддерживающая доза — 4—8 мг/кг в сутки, максимальная — 300 мг/сут.

Форма выпуска: Дифенин[▲] — таблетки по 117 мг для приема внутрь (1 таблетка содержит 100 мг фенитоина); 10 и 20 штук в упаковке. Фенитоин в таблетированном виде в России отсутствует.

Этосуксимид

МНН и действующее вещество: этосуксимид

Торговое наименование: Суксилеп[▲]

Фармакологическое действие: противосудорожное, миорелаксирующее, анальгезирующее. Действие этосуксимида обусловлено влиянием на кальциевые каналы Т-типа, которые имеют большое значение

в регуляции таламокортикальных взаимодействий, при изменении которых запускается один из механизмов абсансов.

Препарат угнетает синаптическую передачу в моторных зонах коры головного мозга, повышает судорожный порог. Снижает частоту малых припадков эпилепсии, эпилептиформных атак, подавляет пароксизмальную электроэнцефалографическую активность, ассоциированную с характерными для абсансов нарушениями сознания. Эффективность этосуксимида при лечении типичных абсансов достигает 90%. В отдельных случаях применяется для лечения миоклонических приступов, но в сочетании с другими антиконвульсантами.

Показания к применению: малые эпилептические припадки: пикнолептические абсансы, сложные или атипичные судорожные припадки, миоклонико-астатические малые припадки (*petit mal*), юношеские миоклонические припадки (импульсивные малые припадки).

Способ применения и дозы: внутрь, доза подбирается строго индивидуально, в зависимости от клинической картины, индивидуальной реакции больного и переносимости. Начальная суточная доза **для детей** — 5–10 мг/кг с постепенным повышением на 5 мг/кг каждые 4–7 дней; частота приема — 1–3 раза в сутки. Максимальная суточная доза **у детей** — 40 мг/кг, поддерживающая — 15–30 мг/кг в сутки. **У детей до 6 лет** начинают с 10–15 мг/кг (не более 250 мг/сут). **У детей старше 6 лет** начинают с 250 мг/сут.

Форма выпуска: капсулы по 250 мг, 120 штук в упаковке.

Препараты, применяемые для лечения эпилептического статуса

Диазепам — средство первой очереди выбора, так как, несмотря на короткий срок его действия, он эффективен при всех видах эпилептического статуса.

Вводят препарат внутривенно со скоростью 2,5 мг/мин, у детей в дозе 0,2–0,3 мг/кг. Если необходимо, то возможно повторное введение через 10–20 мин. Возможно также капельное введение 100 мл диазепама (100 мг), разведенного в 500 мл 5% раствора Глюкозы* со скоростью 40 мл/ч, и применение 5–10 мл специального раствора для ректального введения.

Анксиолитическое средство (транквилизатор) бензодиазепинового ряда. Оказывает седативно-снотворное, противосудорожное и центральное миорелаксирующее действие (подробное описание см. в главе 10).

Форма выпуска: раствор для инъекций в ампулах по 2 мл (10 мг).

Фенитоин применяется тогда, когда эпилептический статус не купируется в течение 30 мин. Вводится препарат внутривенно, у детей из расчета 20 мг/кг со скоростью не более 2,5 мг/мин. Возможно введение

через зонд в дозе 20–25 мг/кг (измельченные таблетки). Повторное введение фенитоина допустимо не ранее чем через сутки и с показателями уровня препарата в крови не выше 20 мкг/кг (подробное описание фенитоина см. в начале этой главы).

Тиопентал натрия является препаратом третьей очереди выбора. Внутривенное введение в дозе 100–250 мг в течение 20 с, далее — 50 мг каждые 2–3 мин до прекращения припадков (в среднем — 3–5 мг/кг в час).

Тиопентал натрия (Thiopentalum sodium)

МНН и действующее вещество: тиопентал натрия

Торговое наименование: Тиопентал натрий*

Фармакологическое действие: смесь натриевой соли 5-(1-метилбутил)-5-этил-2-тиобарбитуровой кислоты с безводным натрия карбонатом. По фармакологическим свойствам близок к Гексеналу*, однако действует несколько сильнее. Вызывает более сильное мышечное расслабление, чем Гексенал*. По сравнению с Гексеналом* тиопентал натрия (как и другие тиобарбитураты) оказывает более сильное возбуждающее влияние на блуждающий нерв и может вызвать ларингоспазм, обильную секрецию слизи и другие признаки ваготонии. Тиопентал натрия вводят внутривенно, а также ректально (главным образом детям). Вводить тиопентал натрия в вену необходимо медленно (во избежание коллапса!).

Форма выпуска: тиопентал натрия лиофилизированный (*Thiopentalum-natrium lyophilisatum*) по 0,5 и 1 г во флаконах вместимостью 20 мл, герметично закрытых резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками.

Эпилептический статус абсансов хорошо купируется диазепамом.

При эпилептическом статусе миоклонических припадков у больных с миоклонус-эпилепсией диазепам нередко не оказывает стойкого эффекта. В этих случаях применяют вальпроаты в сочетании с большими дозами Ноотропила* — до 100 мг/сут, внутривенно.

Эффективным может быть сочетание вальпроатов с клоназепамом. Дозы клоназепама — 0,2–0,3 мг/кг в сутки при введении через назогастральный зонд (подробное описание препарата см. в начале этой главы).