



МЕКСИДОЛ Mexidolum®

Методические рекомендации

**ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ
И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ**

Москва 2006



Министерство здравоохранения и социального развития РФ
ГОУ ВПО «Российский Государственный медицинский университет»
Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета
с курсом ФУВ

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Пособие для врачей

Москва 2006

**Министерство Здравоохранения и социального развития РФ
ГОУ ВПО «Российский Государственный медицинский университет» Росздрава
Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета с курсом ФУВ**

Авторы:

**профессор, д. м. н. Г.Н. Авакян
д. м.н. А.В. Анисимова
д. м. н. О.Л. Бадалян
к. м. н. С.Г. Бурд
к. м. н. Л.А. Медведева
к. м. н. О.М. Олейникова
к. м. н. М.И. Стойко**

Под редакцией академика РАМН, профессора Е.И. Гусева

**Рецензенты: профессор, д.м.н. И.Д. Стулин
(Заведующий кафедрой неврологии лечебного факультета
МГМСУ) профессор, д.м.н. М.А. Лобов
(Руководитель отдела детской неврологии МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского)**

**Пособие предназначено для практических врачей – неврологов,
эпилептологов**

**Пособие выполнено по договору № 011/122/050 с Министерством
Здравоохранения и социального развития РФ**

**Данное пособие содержит описание современных представлений о
классификации эпилепсии, тактике врача при подборе
противоэпилептических препаратов, механизмах действия
антиконвульсантов, возможностях комбинированной терапии, а также
роли немедикаментозных методов в комплексной терапии эпилепсий.**

ВВЕДЕНИЕ

ЭПИЛЕПСИИ – хронические заболевания головного мозга, характеризующиеся повторными непровоцируемыми приступами нарушений двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных и психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов.

Эта группа распространенных заболеваний затрагивает функции ЦНС, имеет хроническое, прогрессирующее течение и высокий уровень инвалидизации. Заболеваемость эпилепсией составляет 50–70 человек на 100 000; распространенность – 5–10 человек на 1000 [Е.И. Гусев и др., 1999]. В России эпилепсии встречаются с частотой от 1,1 до 8,9 случаев на 1000 человек. Риск возникновения эпилепсий зависит от возраста: наиболее часто болеют дети до 15 лет и лица старше 65 лет. Около 2% детей до 2 лет и около 5% 8–летних имеют, по крайней мере, один эпилептический приступ [Е.И. Гусев, Г.С. Бурд, 1994].

Бурное развитие нейрофармакологии, синтез новых высокоэффективных антиконвульсантов, кардинальный пересмотр многих принципов лечения эпилепсий, позволило отнести их в настоящее время к курабельным заболеваниям [А.С. Петрухин, 1998]. Между тем сохраняются значительные трудности при лечении эпилепсий, а эффективность терапии не превышает 70–75% во всем мире. В связи с этим все большее значение на современном этапе при лечении придается комплексной терапии с использованием новых медикаментозных средств, а также нетрадиционным методам воздействия. Современный подход к проблеме эпилепсии предусматривает решение широкого круга вопросов, основным из которых является достижение максимального терапевтического эффекта. Вместе с тем, эффективное лечение не должно являться конечным этапом оказания помощи больным эпилепсией. В первую очередь рассматриваются вопросы социальной адаптации, тактики ведения и вопросы качества жизни больных эпилепсией.

Как указывает Комитет экспертов ВОЗ (1995), более 75% из 40 миллионов больных эпилепсией не получают адекватного лечения [M.S. Yerby, 2000].

Согласно классификации (Приложение 1), все эпилептические припадки подразделяются по характеру на парциальные (фокальные или локально обусловленные) и генерализованные. При парциальных эпилептических припадках начальные клинические и электроэнцефалографические проявления свидетельствуют о вовлечении в эпилептический процесс одной области одного полушария головного мозга. Среди парциальных эпилептических припадков выделяют простые, протекающие при сохранном сознании, и сложные парциальные припадки, характеризующиеся нарушением сознания. Генерализованные эпилептические припадки, при которых начальные клинические и ЭЭГ-характеристики свидетельствуют о вовлечении в эпилептический процесс обоих полушарий мозга.

В свою очередь, эпилепсии подразделяются на идиопатические, симптоматические и криптогенные (Приложение 1).

Современный уровень знаний об этиологии и патогенезе заболевания, а также классификация эпилепсий и эпилептических синдромов способствует стандартизации терминологии, унификации диагноза эпилепсий, определяет тактику ведения пациентов и предполагаемый прогноз, с учетом нозологической формы.

В данном пособии представлены некоторые аспекты тактики ведения больных и дополнительные возможности медикаментозной и немедикаментозной терапии эпилепсий, в том числе описана *методика комплексной патогенетической терапии эпилепсий с использованием сочетания антиконвульсантов (депакина и карбамазепина) и антиоксиданта (мексидола)*.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

ПОКАЗАНИЯ.

В настоящее время считается целесообразным начинать терапию противосудорожными препаратами при наличии в анамнезе двух и более неспровоцированных эпилептических припадков.

Показаниями для назначения депакина являются все формы эпилепсий.

Показаниями для применения мексидола являются когнитивные расстройства различного генеза, вегетативно-сосудистые расстройства, острая интоксикация антипсихотическими средствами и др.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

Противопоказания к назначению антиконвульсантов разнятся в зависимости от выбранного препарата.

Противопоказаниями к применению депакина являются: гиперчувствительность, нарушение функции печени и/или почек, гепатит в т. ч. в семейном анамнезе, геморрагический диатез, беременность (I триместр), кормление грудью.

Противопоказания к использованию мексидола: гиперчувствительность, острые нарушения функции печени и почек, беременность, кормление грудью.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

В лечении эпилепсий применяются, главным образом, противоэпилептические средства, терапия которыми проводится непрерывно в течение нескольких лет, а иногда и всей жизни больного [В.А. Карлов, 1996].

Механизм действия противосудорожных средств, предотвращающих распространение возбуждения нейронов, не до конца установлен. Противосудорожные средства делятся на препараты со стабилизирующим эффектом на возбудимые мембраны клеток и препараты, изменяющие функциональную активность нейронов, что сопровождается ингибирующим воздействием на распространение судорожной активности путем блокады синаптической передачи.

Из нейромедиаторов, изменяющихся под влиянием противосудорожных средств, основным является нейромедиатор ингибиторного типа - гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Бензодиазепины и барбитураты повышают функцию ГАМК путем взаимодействия с ГАМК-рецепторами на уровне ГАМК-бензодиазепинового комплекса с рецептором. Вальпроаты повышают содержание ГАМК, путем увеличения синтеза ГАМК и/или ее высвобождения.

При тщательном подборе дозы возможно эффективное лечение эпилепсии с использованием одного антиконвульсанта. Второй препарат назначают только в том случае, если эффективность первого недостаточна, несмотря на необходимую концентрацию его в крови, либо, если первый из выбранных препаратов вызывает непереносимые побочные эффекты. Терапевтическая широта действия у всех противосудорожных

препаратов небольшая, поэтому важен тщательный индивидуальный подбор дозы для обеспечения максимальной терапевтической эффективности при минимальных побочных реакциях. С целью подбора индивидуальных терапевтических доз по возможности следует определять концентрацию препарата в плазме или сыворотке крови.

В связи с удобством применения предпочтение отдается препаратам, которые принимаются 1–2 раза в сутки. Однако это не всегда возможно, так как побочные эффекты проявляются при максимальной концентрации препарата в крови, которая создается после однократного приема большой дозы. К дозозависимым побочным эффектам противосудорожных средств относятся: общее седативное действие, нистагм, атаксия, а также психические изменения, такие как флюктуация сознания, потеря памяти и депрессия. Кроме того, противосудорожные средства могут вызывать некоторые изменения настроения и поведения. В этой связи большинство противосудорожных средств предпочтительно принимать 2 раза в день.

Фармакотерапию следует начинать с препарата первой очереди выбора, которая зависит от формы эпилепсии и типа припадка (таблица 1).

Таблица 1

Препараты выбора в зависимости от типа припадка

Тип припадка	Препараты 1 ряда	Препараты 2 ряда
Парциальные: Простые Сложные Вторично-генерализованные	Карбамазепин Вальпроаты Фенитоин Вальпроаты Топирамат	Ламотриджин Клобазам Ацетазоламид Фенобарбитал
Генерализованные: Тонико-клонические Тонические Клонические Типичные абсансы Атипичные абсансы Атонические Тонические Миоклонические	Вальпроаты Карбамазепин Топирамат Фенитоин Вальпроаты Этосуксимид Вальпроат	Ламотриджин Клобазам Фенобарбитал Ацетазоламид Клоназепам Клобазам Фенобарбитал Фенобарбитал Ацетазоламид Клоназепам

При генерализованных эпилепсиях препаратом выбора являются препараты вальпроевой кислоты (депакин, конвулекс, конвульсофин) (таблица 2). При парциальных эпилепсиях препаратами выбора являются карбамазепины и вальпроаты (таблица 3).

Таблица 2

**Торговые названия, международные наименования
и номера государственной регистрации препаратов**

Торговое название	Международное наименование	Номер и дата регистрации препарата
Депакин хроно	Вальпроат натрия + вальпроевая кислота	№ 013004/01-2001 28.05.01.
Депакин энтерик	Вальпроат натрия	№013995/01-2001 28.05.02.
Энкорат	Вальпроат натрия + вальпроевая кислота	П-8-242№011201 30.06.04
Энкорат хроно	Вальпроат натрия	П №014475/01-2002 22.10.02
Конвулекс	Вальпроат калия	П-8-242№011170 24.06.04
Конвулекс ретард	Вальпроат калия	П №015315/0123.06.04
Карбамазепин – акри	Карбамазепин	№ 000852/01 – 2001 27.11.01.
Карбамазепин – никомед	Карбамазепин	№ 012662\01 – 2001 08.02.01.
Карбамазепин – тева	Карбамазепин	№ 014091\01 – 2002 06.06.02.
Карбапин	Карбамазепин	№ 011627\01 – 2000 13.01.00.
Тегретол	Карбамазепин	№ 012130\01 – 2000 19.07.00.
Тегретол ЦР	Карбамазепин	№ 012082\01 – 2000 06.07.00
Зептол	Карбамазепин	П №011348/01-1999 26.08.04
Зептол ретард	Карбамазепин	П №011348/02-2002 26.08.04
Кеппра	Левирецитам	014627/01 – 2002
Суксилеп	Этосуксимид	013730/01 – 14.02.2002
Стазепин	Карбамазепин	008221 – 1997
Тимонил	Карбамазепин	008791 – 1999
Клоназепам	Клоназепам	012884/02 – 2003
Дифенин	Фенитоин	64/228/75
Фенобарбитал	Фенобарбитал	00813/01 – 09.11.2001
Диакارب	Ацетазоламид	014889/01 – 2003
Сабрил	Вигабатрин	010425 – 18.08.1998
Нейронтин	Габалентин	013567/01 – 2001
Ламиктал	Ламотриджин	011753/01 - 2000
Топамакс	Топиромат	011415/01 – 1999 – 30.09.1999
Мексидол	нет	001916/02 – 2003; 96/432/8

При неэффективности терапии препаратами первого выбора, назначенными в эффективных дозах, к терапии следует присоединять препараты следующей очереди выбора.

Таблица 3

Препараты выбора при парциальной эпилепсии

Действующее вещество	Препарат	Суточная доза для взрослых	Показания	Побочные эффекты
Карбамазепин	Тегретол Финлепсин Тимонил Стазепин	400–1200 мг за 1–3 приема	Очаговые и генерализованные приступы. Не эффективны при абсансах	Сонливость, тошнота, диплопия, пошатывание
Фенитоин	Дифенин Дилантин Гидантоин Фенидан	150–300 мг за 1–2 приема	Очаговые и генерализованные приступы. Не эффективны при абсансах	Сонливость, нарушение координации и речи. Набухание десен, оволосение, угревая сыпь
Производные вальпроевой кислоты	Депакин Конвулекс Орфирил Эргенил	600–1800 мг за 1–3 приема	Очаговые и генерализованные приступы, а также абсансы	Редко сонливость, тремор, прожорливость Выпадение волос, запоры
Ламотриджин	Ламиктал	200–400 мг за 2 приема	Очаговые и вторично-генерализованные приступы	Головокружение, сыпь
Топирамат	Топамакс	200–400 мг за 2 приема	Очаговые и генерализованные приступы	Снижение веса, редко нефролитиаз

Препараты последнего поколения

Наиболее широко применяемыми из новых антиконвульсантов в России являются ламотриджин (ламиктал, ламитор), топирамат (топамакс), габапентин (нейронтин) и леветирацетам (кепра) (таблица 2).

Ламиктал – зарегистрирован в России с 1997 году. Показан для лечения парциальных и генерализованных припадков, включая тонико-клонические припадки, а также припадки, связанные с синдромом Леннокс-

са-Гасто. Не обнаружено мутагенного, канцерогенного и тератогенного действия препарата, влияния его на фертильность. Объективным критерием эффективности является способность уменьшать частоту спайков на ЭЭГ на 78–98%. Слабо ингибирует дегидрофолатредуктазу, не снижает содержание гемоглобина и фолатов в крови.

Топамакс (топирамат) – зарегистрирован в России в 1999 году. Препарат обладает широким спектром действия как в качестве средства монотерапии, так и в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами. Особенности применения топамакса является тот факт, что лечение часто сопровождается потерей массы тела. Фармакокинетика топирамата носит линейный характер и терапия не требует проведения ТЛМ.

Кеппра (леветирацетам) – зарегистрирован в России в 2002 году, является дополнительным средством терапии парциальных эпилепсий. Отличительными свойствами препарата является отсутствие взаимодействия с другими препаратами и сохранение нормальной нейротрансмиссии. Препарат также не влияет на ферментативную активность гепатоцитов.

Еще одним из перспективных направлений в комплексном лечении эпилепсии является применение блокаторов кальциевых каналов, однако, данная проблема требует дальнейшего изучения.

Тактика применения препаратов при парциальной эпилепсии

1. Назначение адекватной для данных типов припадков и синдромов парциальной эпилепсии терапии одним (монотерапия) из препаратов 1-го ряда; лечение начинают с небольшой дозы (1/8 – 1/4) и постепенно увеличивают ее до прекращения припадков или появления признаков передозировки.
2. При недостаточном эффекте уточняют форму эпилепсии и тип приступа, проверяют регулярность приема препарата, рассчитывают достижение максимально переносимой дозы с учетом массы тела.
3. Как правило, у 70% больных правильно подобранная монотерапия, обеспечивает адекватный контроль припадков.
4. При применении большинства традиционных препаратов желательно оценивать их концентрацию в крови, а при применении фенитоина – обязательно.

5. Препараты выбора при парциальных припадках (без вторичной генерализации или вторично-генерализованных) – вальпроевая кислота и ее производные, карбамазепин, топирамат.
6. В целом при парциальных припадках ряд препаратов (вальпроевая кислота и ее производные, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал) обладают достаточной эффективностью, однако фенобарбитал и фенитоин не являются препаратами выбора вследствие побочных явлений.
7. При резистентности к карбамазепинам и вальпроатам или плохой их переносимости применяют новые ПЭП (топирамат, леветирацетам, окскарбазепин, тиагабин, ламотриджин) в качестве дополнительной терапии или монотерапии (если таковая предусмотрена зарегистрированными для данного препарата показаниями)
8. Из перечисленных новых препаратов наиболее сильное противоэпилептическое действие (критерий эффективности – доля больных 50% с уменьшением частоты припадков) в режиме дополнительной терапии при парциальной эпилепсии имеют топирамат и леветирацетам.
9. Только при неэффективности правильно подобранной монотерапии возможна политерапия.
10. Политерапия целесообразна после не менее чем двух последовательных попыток применения препаратов в режиме монотерапии. При плохой переносимости первого назначенного в режиме монотерапии препарата вторая монотерапия обязательна.
11. В то же время, при хорошей переносимости и неэффективности терапевтических доз первого адекватно назначенного в режиме монотерапии препарата возможен переход на комбинированную терапию (два препарата).
12. Длительное лечение двумя препаратами осуществляют исключительно при невозможности адекватной монотерапии. Лечение тремя препаратами целесообразно только при неэффективности терапии двумя адекватными препаратами.
13. Резкая отмена противоэпилептических препаратов угрожает жизни пациентов.
14. Частота приема ПЭП обычно определяется их периодом полувыведения.

15. Следует стремиться к минимально возможной при лечении конкретным препаратом частоте приема (не более 2–3 раз в день).
16. Целесообразно применение пролонгированных форм ПЭП, вследствие стабильной концентрации в плазме крови или препаратов с 1–2 кратным применением.
17. Время приема препарата определяется как особенностями заболевания (временем развития припадков и т.д.), так и характеристиками препарата (в том числе, побочными эффектами).
18. Однако во избежание резких колебаний концентрации препарата в крови может быть предпочтительнее двукратный его прием.
19. У пожилых пациентов метаболизм ряда ПЭП снижен. В сравнении с пациентами молодого возраста, аналогичные дозы ПЭП создают более высокую их концентрацию в крови у пожилых. Это обуславливает необходимость начала лечения пожилых пациентов с малых доз препарата и тщательного их титрования. Начальная доза ПЭП у пожилых пациентов должна быть на 30-50% меньше.
20. В лечении парциальной эпилепсии у пожилых необходимо учитывать заболевания, вызвавшие эпилепсию, сопутствующую патологию, взаимодействие ПЭП с другими средствами, принимаемыми больным вследствие соматических расстройств, возможную гипоальбуминемию и возрастные особенности абсорбции лекарств.
21. Следует учитывать возможность взаимодействия ПЭП и других параллельно принимаемых препаратов.
22. Не следует назначать фенобарбитал из-за седативного влияния и индукции ферментов печени.

Показано, что при назначении большинства противозепилептических препаратов их побочным эффектом является повышение щелочной фосфатазы и развитие остеопороза. Для предотвращения этого явления больным эпилепсией показано назначение витамина D.

Фолиевая кислота применяется для снижения риска тератогенеза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ НЕТРАДИЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИЙ

- Фитотерапия
- Биологическая обратная связь
- Рефлексотерапия (Акупунктура и др.)
- Диеты (Кетогенная диета и др.)

В комплексной терапии эпилепсий возможно применение и *немедикаментозных методов воздействия*. Применение таких нетрадиционных методов лечения, как диетотерапия, рефлексотерапия, фитотерапия, лечебная гимнастика, психотерапия и др. требует дальнейших исследований.

Кетогенная диета

Кетогенной называется диета с повышенным содержанием жиров и пониженным содержанием белков и углеводов, которая используется для лечения резистентных к медикаментозному лечению эпилептических припадков. Физиологической основой кетогенной диеты является создание в организме условий сходных с теми, что наблюдаются при длительном голодании.

Известно, что при голодании в организме происходит переключение на производство энергии за счет окисления кетонов вместо глюкозы. Вследствие этого, уже на третий день к мозговому субстрату в качестве горючего поступают на 80% кетоновые тела, среди которых находятся соединения, обладающие противосудорожным действием, что и объясняет клинический эффект. Кетогенная диета рассчитана на то, чтобы, полностью удовлетворяя энергетические потребности организма, обеспечить энергетический метаболизм, аналогичный таковому при голодании. Этот эффект достигается переходом на питание, преимущественно, жирами и в малой части протеинами, при почти полном исключении углеводов.

Диета может применяться с годовалого возраста. Противопоказаниями являются: наличие заболеваний печени, почек, а у взрослых дополнительно гиперлипидемия, атеросклероз сосудов головного мозга, ИБС, сахарный диабет и т.д.

Кандидатами на лечение являются пациенты с резистентной к фармакотерапии эпилепсией. Назначению диеты предшествует полное клинико-лабораторное обследование с записью ЭКГ, ЭЭГ. В связи с повышенным риском непереносимых побочных эффектов диеты в комбинации с вальпроатами и топираматом, эти препараты исключаются не менее, чем за месяц до начала диеты и в течение ее. Исключаются также содержащие углеводы медикаменты.

Рефлексотерапия

Единого мнения о лечении эпилепсий методами традиционной восточной медицины не существует. Это можно объяснить и многообразием форм эпилепсий (как этиологических факторов, так и типов припадков) и отличиями в методиках различных школ рефлексотерапии. Важное значение имеет правильный выбор способов физического воздействия, точек и зон для терапии. При этом использование различных методов рефлексотерапии показания, относительные показания и противопоказания требуют дальнейшего уточнения.

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

При медикаментозной терапии эпилепсий целесообразно начинать лечение эпилепсий с *препаратов производных вальпроевой кислоты*, как наиболее эффективных при всех формах эпилепсий, всех типах припадков и обладающих наименьшей вероятностью нежелательных эффектов.

Терапевтическая концентрация препаратов производных вальпроевой кислоты в сыворотке крови 50–100 мкг/мл. Однако жесткой зависимости клинической эффективности препарата от содержания его в крови не существует. Взрослым препараты вальпроевой кислоты назначаются с дозировки 400–500 мг/сутки, с повышением до 20–30 мг/кг в сутки за 4–5 дней. При необходимости доза может быть увеличена. Препарат принимается в 2–3 приема. При использовании пролонгированных форм препаратов вальпроевой кислоты (депакин-хроно) возможен однократный прием препарата в сутки.

Очень часто назначение только противосудорожных препаратов является недостаточным для достижения адекватного клинического и терапевтического эффектов. На сегодняшний день актуальным является

комбинированная терапия, состоящая из противоэпилептического препарата и препарата обладающего синергическим и/или патогенетическим действием.

Основной группой препаратов, обладающих патогенетическим противоэпилептическим действием, являются *антиоксиданты*.

Наиболее перспективным антиоксидантом при лечении эпилепсий по нашим экспериментальным и клиническим данным является отечественный препарат мексидол.

Мексидол (3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат).

- Препарат: раствор 5% – 2мл (100 мг), таблетки по 125 мг
- Повышает устойчивость мозга к гипоксии
- Стабилизирует мембранные структуры сосудистой стенки
- Ингибирует агрегацию тромбоцитов
- Увеличивает содержание цАМФ
- Ингибирует ФДЭ (фосфодиэстеразу)
- Тормозит фибринообразование
- Ингибирует свободнорадикальное окисление
- Меняет содержание кальция в синаптической мембране

В эксперименте нами показано, что комбинированное применение карбамазепина (10 мг/кг) и мексидола (50 мг/кг), обладающего мембранотропной антиоксидантной активностью приводит:

- 1) к усилению противосудорожных свойств карбамазепина;
- 2) к снижению терапевтических доз последнего (до 2 раз);
- 3) к минимизации побочных эффектов.

В нашем экспериментальном исследовании (на экспериментальных моделях у животных) комбинация мексидола в дозе 50 мг/кг и депакина в неэффективной при монотерапии дозе 20 мг/кг, оказывала существенное влияние на снижение эпилептической активности.

При использовании данной комбинации, по сравнению с монотерапией депакином в дозе 20 мг/кг, наблюдалось достоверное снижение, как числа разрядов, так и их длительности на всех этапах формирования эпилептической системы. В противоположность эффектам отдельных препаратов, под влиянием их комбинации выявлено существенное снижение

эпилептической активности не только в гипоталамусе, но и в корковом очаге на всех этапах развития эпилептической системы, с максимальным снижением на стадии генерализации (Таблица 4).

Таблица 4

Динамика изменения ведущей структуры эпилептической системы под влиянием препаратов

Ведущая структура	1 день	3-4 день	5-6 день	7-8 день	Введение нейротоксина
Контроль	Кора Гипоталамус	Кора	Гипоталамус	Гипоталамус Гиппокамп Кора	Гипоталамус
Депакин 20 мг/кг	Кора Гиппокамп	Кора	Кора	Гипоталамус Гиппокамп	Кора
Депакин 30 мг/кг	Гипоталамус	Кора Гиппокамп	Кора	Кора Гиппокамп	Гиппокамп Кора
Мексидол 50 мг/кг	Кора	Гиппокамп Кора	Кора Гиппокамп	Кора	Кора Гиппокамп
Депакин 20 мг/кг + Мексидол 50 мг/кг	Кора Гиппокамп	Кора Гиппокамп	Гиппокамп	Гиппокамп	Гиппокамп

В наших клинических исследованиях было выявлено, что курсовое применение комбинации депакин-хроно (500 мг) и мексидола (100 мг) приводило к нормализации биоэлектрической активности. Изучение пароксизмальной активности методом эквивалентных дипольных источников показало, что генератор разрядной патологической активности после курсового комбинированного применения мексидола и депакина редуцировался у всех пациентов.

Комбинированное применение мексидола и депакина-хроно привело к существенному усилению эффектов депакина на пространственную организацию биопотенциалов с нормализацией сниженных ранее показателей когерентности и достоверного ослабления связей в левой височной области по данным анализа пространственной организации электроэнцефалограмм методом когерентного анализа ЭЭГ (таблица 5).

Сопоставление результатов экспериментальных и клинических исследований

Экспериментальное исследование	Клиническое исследование
Под влиянием депакина гипоталамус теряет роль ведущей структуры	Под влиянием депакина происходит угнетение лимбико-гипоталамических зон генерации пароксизмальной активности
Под влиянием депакина, мексидола и их комбинации отмечается снижение частоты и длительности разрядов пароксизмальной активности	Под влиянием депакина, мексидола и их комбинации отмечается уменьшение пароксизмальной активности и ослабление или угнетение зон ее генерации
Только под влиянием комбинированной терапии мексидолом и депакином происходит угнетение коркового очага	Только под влиянием комбинированной терапии мексидолом и депакином происходит ослабление когерентных связей в левой височной области.
Совместное применение депакина и мексидола позволяет предотвратить появление вторично-генерализованных тонико-клонических судорог после введения нейротоксина у 90 % животных.	Совместное применение депакина и мексидола позволяет предотвратить появление вторично-генерализованных припадков у пациентов с эпилепсией.
Использование комбинации депакина с мексидолом позволяет получить не только потенцирование действия препаратов, но и качественно новые эффекты	

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Комбинированное применение антиконвульсанта (депакина-хроно) и антиоксиданта (мексидола) позволяет:

- снизить дозу антиконвульсанта на 33,3%;
- усилить эффект антиконвульсанта;
- расширить спектр воздействий препарата, в том числе путем нормализации когерентных связей;
- предотвратить появление токсических побочных эффектов антиконвульсантов.

Кроме того, применение мексидола у пациентов с эпилепсией позволяет проводить адекватную (с учетом патогенеза заболевания) нейропротекторную коррекцию ишемических и постишемических расстройств в мозговой ткани.

Дополнительные способы применения и дозы мексидола

Мексидол можно назначать внутривенно (струйно или капельно), внутримышечно и внутрь. При внутривенном способе введения препарат следует разводить водой для инъекций или в физиологическом растворе натрия хлорида. Для инфузионного введения следует использовать физиологический раствор NaCl. Струйно Мексидол вводят 1,5-3,0 минуты, капельно – со скоростью 80 – 120 капель в минуту. Продолжительность лечения и суточную дозу препарата желательно подбирать индивидуально в комбинации с базисной антиконвульсантной терапией и под контролем фармако ЭЭГ исследования.

Мексидол можно вводить:

- либо по 400 мг (8 мл) внутривенно капельно на 100 мл изотонического раствора NaCl ежедневно, в течение 10-15 дней;
- либо по 200 мг (4 мл) внутривенно струйно на 16 мл воды для инъекций или в изотоническом растворе натрия хлорида (16 мл) дважды в день, в течение 10–15 дней;
- либо по 100 мг (2 мл) внутривенно струйно на 10 мл изотонического раствора натрия хлорида, ежедневно курсом 10 дней;
- либо по 200 мг (4 мл) внутримышечно, ежедневно 10–15 дней.

В последующем рекомендуется пероральный прием Мексидола по 0,125 г (125 мг) три раза в сутки в течение 4–8 недель; затем по 0,125 г (125 мг) два раза в сутки в течение 4–5 недель.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ ДИАГНОСТИКА

1. ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЯ

Электрофизиологические исследования обязательны при исследовании всех видов приступов

А. Поверхностное исследования электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование

- Для отображения нормальных и патологических участков ЭЭГ необходимо не менее 16-ти каналов одновременной регистрации

(фоновая электроэнцефалограмма и ЭЭГ в условиях функциональных нагрузок – гипервентиляция, фотостимуляция).

- Дополнительные каналы могут быть использованы для контроля и наблюдения за другими физиологическими функциями (например, сердечный ритм, дыхание, мышечная активность, движение глаз)
- Базовая ЭЭГ должна содержать в себе, по крайней мере, 20 минут технически пригодной к расшифровке записи, однако, проведение дополнительно световой стимуляции, гипервентиляции, и, особенно, исследования во время сна, потребует уже более продолжительной регистрации записи. Зрительная, слуховая и соматосенсорная стимуляция могут быть проведены поочередно во время записи, давая дополнительную информацию о нарушениях мозговой деятельности у пациента

Б. Диагностические пробы

- В соответствии с общепринятыми правилами необходимо исследовать влияние на ЭЭГ некоторых раздражителей. Гипервентиляция должна выполняться (если она не противопоказана по медицинским или иным причинам) как минимум пять минут, с непрерывной записью, по крайней мере, в течение одной минуты после ее прекращения (допускается проведение гипервентиляции в два этапа – вначале три минуты, и, повторно, минимум две минуты спустя 5-10 минут после первой пробы).

Проведение ЭЭГ должно также включать в себя световую стимуляцию.

- Искомые нарушения могут быть зафиксированы в момент проведения провокационной пробы, а также по окончании в ответ на нее, и отображены на соответствующем канале ЭЭГ.

В. Долговременный мониторинг ЭЭГ

- Одновременная ЭЭГ и наблюдение клиники в течение продолжительного отрезка времени оценивает состояние больных.
- ЭЭГ может регистрироваться как от поверхностных, так и от вживленных электродов и передаваться напрямую по кабелю или посредством телеметрии.

- Долговременная запись ЭЭГ, необходимые исследования в эпилептологических центрах.
- LTME должен быть доступен в тех центрах, которым поручена предоперационная подготовка пациентов. Амбулаторный ЭЭГ – видеомониторинг требует минимум специального оборудования и несложен в исполнении. Это – практический способ контроля пациентов с приступами.
- В определённых случаях диагностически ценным является снятие ЭЭГ во время ночного сна. Поведение пациента может в течение длительного времени записываться одновременно с записью ЭЭГ

2. МЕТОДЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ

Получение изображений головного мозга проводится в целях:

- а) определения этиологии заболевания;
- б) выяснения прогноза на будущее;
- в) оказания помощи в планировании операции.

Возможные методы исследований – КТ, МРТ, ОЭТ, ПЭТ и другие.

3. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторные исследования необходимы в диагностике причин приступов, в период лечения антиконвульсантами и при проведении клинических обследований.

А. ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

Б. БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

В. АНАЛИЗ МОЧИ

Г. НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Д. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭПИЛЕПСИИ

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- Концентрация некоторых ПЭП может подвергаться перманентному контролю с целью оптимизации эффективности лечения, предупреждения и/или выявления токсического действия, обнаружения или подтверждения низкого уровня препарата в крови.
- Экспресс-методы определения концентрации препаратов должны быть в наличии в лабораториях для следующих антиэпилептических лекарств: фенитоин, карбамазепин, вальпроат, фенобарбитал, этосуксимид.
- Для всех других антиэпилептических лекарств и важных метаболитов доступны хроматографические пробы (например, для ламотриджина, габапентина), хотя их ценность в рамках обычной практики не установлена.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИЙ (при резистентных формах эпилепсии)

Любое нейрохирургическое вмешательство, главной целью которого является уменьшение эпилептических приступов, может быть расценено как хирургическое лечение эпилепсий.

А. ВЫБОР ПАЦИЕНТА

- Приступы, которые повторяются, несмотря на адекватное лечение антиэпилептическими лекарствами, включая терапию с комбинацией как минимум двух антиконвульсантов, чьи серологические уровни находятся в пределах их терапевтических диапазонов, могут рассматриваться как фармакорезистентные.
- Кандидатами для нейрохирургического лечения могут считаться больные с эпилептическими приступами, не поддающимися медикаментозному контролю и мешающими их ежедневной деятельности, учебе или работе, семейной жизни, общественной активности.

- Маленькие дети с плохим прогнозом заболевания, у которых приступы мешают обучению и психическому развитию.

Б. ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ:

- Хирургическое иссечение эпилептогенной мозговой ткани: кортикальная топэктомия, лобэктомия, мультилобэктомия, гемисферэктомия, и отдельные операции типа амигдалгиппокампэктомии.
- Каллозотомия и функциональное стереотаксическое вмешательство.
- Другие функциональные процедуры типа множественного рассечения **спаек** под мягкой мозговой оболочкой.
- Хирургическое исследование без иссечения (например, биопсия).
- Вагусная стимуляция.

Вспомогательные приоперационные диагностические методы необходимы для пациентов и включают электрокортикографию, исследование вызванных потенциалов.

В. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ПРОЦЕДУР

- Удаление эпилептогенной мозговой ткани
- При плохо контролируемых очаговых приступах, подтвержденная локальная патология
- Гемисферэктомия
- Каллозотомия -паллиативная процедура, для пациентов с симптоматическими генерализованными припадками, с падением и травмами, обширными полушарными и неоперабельными повреждениями, или вторичной билатеральной синхронизацией
- Функциональные стереотаксические процедуры
Область применения окончательно не установлена. Частичная амигдалтомия и хирургическое прерывание путей распространения приступа могут быть показаны лишь для небольшого круга пациентов.
- Рассечение под мягкой мозговой оболочкой.
Это процедура, показания к которой пока не определены.

Меры вторичной профилактики приступов

- При впервые возникшем приступе важно исключить вторичные провоцирующие факторы, например, прием определенных лекарственных препаратов, синдром абстиненции при алкоголизме и т.д.
- Кроме противосудорожных средств, предотвращение приступов должно осуществляться самим пациентом путем соблюдения определенных правил жизненного распорядка. Это оптимизация режима сна и отдыха, полное или частичное исключение приема алкоголя, регулярный прием назначенных медикаментов (полезно везде иметь с собой небольшую коробочку для таблеток), избегание стрессов.
- Пациенту или его родственникам должны быть разъяснены правила первой помощи при приступе; нужно также предупредить о возможности побочных эффектов от проводимой противосудорожной терапии.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ

Помимо эффективности самого препарата и характера самого процесса лечения нужно принимать во внимание комплекс всех существующих данных о конкретном пациенте:

- Возраст
- Пол
- Имеющиеся сопутствующие заболевания
- Прием каких-либо других медикаментов
- Учет стоимости предписываемого лечения
- Предшествующее лечение и его переносимость. Например, если у пациента ранее отмечалось появление аллергической сыпи при приеме фенитоина или карбамазепина назначение ламотриджина нежелательно; при наличии почечных конкрементов не нужно назначать топирамат. С другой стороны, габапентин можно выбрать для лечения эпилепсий у пациента, страдающего хроническим болевым синдромом, т.к. габапентин эффективен при этих состояниях.

ПРОБЛЕМЫ

1. Достаточно часто не определяется нозологическая принадлежность эпилепсий и тип приступов.
2. Не выполняются современные стандарты обследования больных.
3. При выборе терапии не всегда учитываются форма заболевания и тип приступов.
4. В качестве стартового лечения необоснованно назначают комбинации антиконвульсантов различных фармакологических групп; применяют препараты второго и третьего выбора.
5. Имеет место назначение устаревших препаратов, часто барбитуратов: бензонала, гексамидина, фенобарбитала.
6. Неправильно подобранная доза и схема лечения – источник различных осложнений и развития псевдорезистентных форм патологии.
7. Вместе с антиконвульсантами прописываются дополнительные “сопутствующие средства”, взаимодействие которых не изучено.
8. Снижение качества жизни больных.

ПЛАН-СХЕМА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВРАЧ-ПАЦИЕНТ

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

Сбор анамнеза и жалоб собирается как у пациента, так и у свидетелей приступа и родственников больного. Особый акцент в анамнезе делается на:

- Наследственность – наличие эпилепсий и иных заболеваний, проявляющихся неврологическими пароксизмальными расстройствами у кровных родственников.
- Неонатальные приступы, судороги при повышении температуры.
- Токсические, ишемические, гипоксические, травматические и инфекционные поражения мозга, включая внутриутробный период.
- Возраст больного в момент первого приступа.

- Характеристику течения заболевания с учетом возрастной эволюции (включая периоды гормональных перестроек).
- Обстоятельства, способствующие появлению приступа: недосыпание, связь с токсикоманией, физические и психические перегрузки и специфические факторы, фармакотерапия.
- Клинические особенности типичных для данного пациента приступов (частота и время возникновения в течение суток, наличие ауры, продолжительность, состояние после приступа, психоневрологическая симптоматика во время приступа).

Полный неврологический осмотр проводится с целью определения возможных очаговых (фокальных) нарушений функции головного мозга и психоневрологического дефицита, выявления заболеваний сопровождающихся приступами, похожими на эпилептические.

- Электроэнцефалография проводится для выявления типичных электроэнцефалографических признаков, соответствующих диагнозу фокальной эпилепсии.
- В межприступный период характерные изменения ЭЭГ встречаются не более, чем у 20-30% пациентов, при повторных исследованиях у 50%, у **15% специфические признаки не выявляются.**
- При проведении ЭЭГ с функциональными пробами возможно развитие приступа, в связи с чем необходимо предусмотреть оказание экстренной помощи больному.
- МРТ показана для уточнения причин парциальной эпилепсии, проводится в 3-х плоскостях не менее чем в 2-х стандартных режимах. Процедура противопоказана при наличии электрокардиостимулятора, при наличии стальных металлических протезов, имплантатов, кавафильтров и др. У детей младших возрастов процедура может проводиться в условиях медикаментозной седации.
- КТ проводится дополнительно при наличии в анамнезе указаний на черепно-мозговую травму, для выявления плотных патологических образований в головном мозге.
- Количество лейкоцитов и тромбоцитов определяют для оценки возможных влияний лекарственных средств на клеточный состав крови.

- АСТ и АЛТ определяют для выявления гепатотоксических влияний лекарств ЩФ и Г-ГТ более специфичны в отношении гепатотоксичности, чем трансаминазы.
- Снижение удельного веса мочи может свидетельствовать о появлении почечной недостаточности.
- Уровень креатинина и клубочковую фильтрацию исследуют в случае подозрения на почечную недостаточность.
- Для выбора лекарственных средств, подбора доз и схем приема лекарственных средств необходимо учесть массу тела, пол, возраст, возможность почечной и печеночной недостаточности и др.
- Определение α -фетопротеина у беременных позволяет судить о состоянии фетоплацентарного комплекса и внутриутробном развитии.
- Оценка уровня стероидных половых гормонов у женщин позволяет корректировать дозу антиконвульсантов при появлении фармакорезистентности.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Международная классификация эпилептических приступов (ILAE, Киото, 1981)

1) Парциальные

- а) простые парциальные
- б) сложные парциальные
- в) парциальные с вторичной генерализацией

2) Генерализованные

- а) абсансы
- б) миоклонические приступы
- в) клонические приступы
- г) тонические приступы
- д) тонико-клонические приступы
- е) атонические приступы

3) Неклассифицируемые

Классификация эпилепсий, эпилептических синдромов и схожих заболеваний, принятая Всемирной Противозэпилептической Лигой (г. Нью-Дели, 1989)

I. Локализационно-обусловленные формы (парциальные):

1.1 Идиопатические (с возраст зависимым началом)

- доброкачественная эпилепсия детского возраста с центрально-височными пиками (роландическая)
- эпилепсия детского возраста с затылочными пароксизмами
- первичная эпилепсия чтения

1.2. Симптоматические

- хроническая прогрессирующая парциальная эпилепсия Кожевникова
- припадки, характеризующиеся специфическими способами провокации
- другие формы эпилепсии с известной этиологией или органическими изменениями в мозге (лобная, височная, теменная, затылочные)

1.3. Криптогенные (с неустановленной этиологией)

II. Генерализованные формы эпилепсии

2.1 идиопатические (с возрастзависимым началом)

- доброкачественные семейные судороги новорожденных
- доброкачественные судороги новорожденных
- доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенческого возраста
- детская абсансная эпилепсия (пикнолепсия)
- юношеская абсансная эпилепсия
- юношеская миоклоническая эпилепсия
- эпилепсия с генерализованными судорожными приступами пробуждения
- другие идиопатические генерализованные формы эпилепсии
- формы, характеризующиеся специфическими способами провокации (рефлекторные эпилепсии)

2.2. криптогенные и/или симптоматические

- синдром Уэста (инфантильные спазмы)
- синдром Леннокса-Гасто
- эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами

– эпилепсия с миоклоническими абсансами

2.3. симптоматические

- неспецифической этиологии (ранняя миоклоническая энцефалопатия, синдром Отахара, другие симптоматические генерализованные эпилепсии)
- специфические синдромы

III. Эпилепсии, не имеющие четкой классификации как генерализованные или парциальные:

3.1. имеющие как генерализованные, так и парциальные проявления

- судороги новорожденных
- тяжелая миоклоническая эпилепсия раннего возраста
- эпилепсия с непрерывными пик-волнами во время медленного сна
- приобретенная эпилептическая афазия (синдром Ландау-Клеффнера)
- другие неклассифицируемые формы эпилепсии, не определенные выше

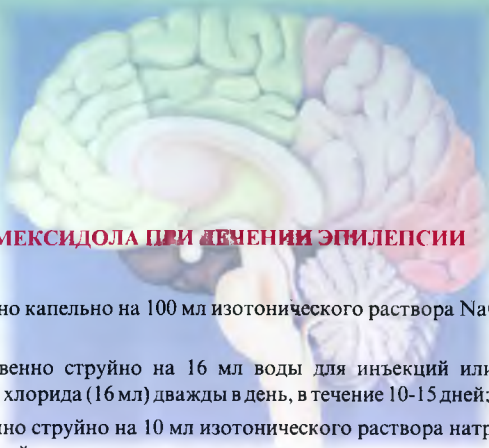
3.2. припадки, не имеющие четких генерализованных или парциальных признаков

IV. Специфические синдромы

4.1. ситуационно обусловленные припадки

- фебрильные судороги
- припадки, возникающие только в результате острых метаболических или токсических нарушений

4.2. изолированные припадки или изолированный эпилептический статус.



РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ МЕКСИДОЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

- либо по 400 мг (8 мл) внутривенно капельно на 100 мл изотонического раствора NaCl, ежедневно, в течение 10-15 дней;
- либо по 200 мг (4 мл) внутривенно струйно на 16 мл воды для инъекций или в изотоническом растворе натрия хлорида (16 мл) дважды в день, в течение 10-15 дней;
- либо по 100 мг (2 мл) внутривенно струйно на 10 мл изотонического раствора натрия хлорида, ежедневно курсом 10 дней;
- либо по 200 мг (4 мл) внутримышечно, ежедневно 10-15 дней.

В последующем рекомендуется пероральный прием Мексидола по 0,125 г (125 мг) три раза в сутки в течение 4-8 недель; затем по 0,125 г (125 мг) два раза в сутки в течение 4-5 недель.

Продолжительность лечения и суточную дозу препарата необходимо подбирать индивидуально в комбинации с базисной антиконвульсантной терапией.



ООО "НПК "ФАРМАСОФТ"

www.mexidol.ru

Farmasoft@mexidol.ru

бесплатный информационный телефон:

8-800-200-63-94