

**Современные стратегии подбора  
терапии при эпилепсиях:  
международные клинические  
рекомендации, основанные на  
доказательствах**

Профессор Ахмадеева  
Лейла Ринатовна  
[www.ufaneuro.org](http://www.ufaneuro.org)

## Основные рекомендации, использованные для этой лекции

- ILAE (2013, 2014)
- NICE (2014) Великобритания
- AAN (2013) США

- ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes by Glauser, Ben-Menachem, Bourgeois, Cnaan, Chadwick, Guerreiro, Kälviäinen, Mattson, Perucca and Tomson. *Epilepsia* 47(7):1-27, **2006**

Тип пароксизмов и синдромов	Доказательства эффективности (в алфавитном порядке)	Средние рекомендуемые дозы для взрослых
Эпилепсия с началом в виде парциальных приступов у взрослых	Уровень А: КБЗ, ФНТ Уровень В: ВПТ Уровень С: ВГТ, ГБП, ЛМТ, ОКС, ТПМ, ФБ	ВГТ (вигабатрин) – 2-4 г/сут ВПТ (вальпроаты) – 500-2000 мг/сут ГБП (габапентин) – 900-1800 мг/сут КБЗ (карбамазепин) – 600-1000 мг/сут ЛМТ (ламотриджин) – 300-500 мг/сут ОКС (окскарбазепин) – 600-1200 мг/сут
Эпилепсия с началом в виде парциальных приступов у детей	Уровень А: ОКС Уровень В: -- Уровень С: ВПТ, КБЗ, ТПМ, ФБ, ФНТ	ТПМ (топирамат) – 100-500 мг/сут ФНТ (фенитоин) – 300-400 мг/сут ФБ (фенобарбитал) – 90-180 мг/сут ЭСМ (этосуксимид) – 250-1000 мг/сут
Эпилепсия с началом в виде парциальных приступов у пожилых	Уровень А: ГБП, ЛМТ Уровень В: -- Уровень С: КБЗ	Эквивалентны по эффективности 600 мг КБЗ = 100-200 мг ТПМ = 1250 мг ВПТ = 900-1800 мг ГБП
Начало с генерализованными приступов с тонико-клоническими судорогами у взрослых	Уровень А, В: -- Уровень С: ВПТ, КБЗ, ЛМТ, ОКС, ТПМ, ФБ, ФНТ	
Начало с генерализованными приступов с тонико-клоническими судорогами у детей	Уровень А, В: -- Уровень С: ВПТ, КБЗ, ТПМ, ФБ, ФНТ	
Абсансы у детей	Уровень А, В: -- Уровень С: ВПТ, ЛМТ, ЭСМ	

Рекомендации по лечению Международной Лиги против эпилепсии ИЛАЕ (опубликовано T.Glauser с соавт. на английском языке в журнале *Epilepsia*, 47(7):1094-1120, 2006).  
Перевод директора Центра неврологии БГМУ, Председателя Баш. отд. Общества специалистов доказательной медицины, проф.каф. неврологии с курсами нейрохирургии и мед. генетики БГМУ Асмадеевой Л.

## Что изменилось?

**Новое** определение эпилепсий (ILAE, 2014)

**Новые** препараты добавлены к списку 36 существовавших ранее противоэпилептических средств (ILAE 2013)

Lacosamide = Вимпат ,

Rufinamide

**Новые** данные про немедикаментозное лечение (стимуляция блуждающего нерва)

## ILAE OFFICIAL REPORT

### A practical clinical definition of epilepsy

\*Robert S. Fisher, †Carlos Acevedo, ‡Alexis Arzimanoglou, §Alicia Bogacz, ¶J. Helen Cross,  
#Christian E. Elger, \*\*Jerome Engel Jr, ††Lars Forsgren, ‡‡Jacqueline A. French, §§Mike  
Glynn, ¶¶Dale C. Hesdorffer, ##B.I. Lee, \*\*\*Gary W. Mathern, †††Solomon L. Moshé,  
‡‡‡Emilio Perucca, §§§Ingrid E. Scheffer, ¶¶¶Torbjörn Tomson, ###Masako Watanabe, and  
\*\*\*\*Samuel Wiebe

*Epilepsia*, 55(4):475–482, 2014  
doi: 10.1111/epi.12550

## Определение ILAE, 2005

Эпилептический приступ – это проходящее появление симптома и/или жалобы из-за патологической избыточной или синхронной нейрональной активности в головном мозге.

Эпилепсия – патологическое состояние мозга, характеризующееся предрасположенностью генерировать эпилептические приступы и нейробиологическими, когнитивными и социальными последствиями этого состояния. Определение эпилепсии требует наличия как минимум одного эпилептического приступа

Эпилепсия – это **болезнь** мозга, которая определяется любым из нижеперечисленных состояний:

1. Как минимум два неспровоцированных (или рефлекторных) приступа, промежуток времени между которыми составляет **24 часа** или более
2. Один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и **вероятность** приступов в будущем, аналогичная общему риску повтора (как минимум 60%) после двух неспровоцированных припадков, на период последующих 10 лет



### 3. Диагноз эпилептического синдрома

Эпилепсия считается **разрешившимся** заболеванием у людей, которым был диагностирован *«возраст-зависимый эпилептический синдром»*, но уже пережили этот возрастной период, или у тех, у кого нет приступов в течение последних 10 лет и не принимают противоэпилептические препараты в течение последних 5 лет

# НОВЫЕ ПОСТУЛАТЫ

Не выставлять **«эпилептический синдром»**  
(бессмысленно, не отличается по сути от  
диагноза «эпилепсия»)

Не все формы эпилепсий надо лечить

Антиэпилептическими препаратами **не  
только** эпилепсии

# **ЗАДАЧИ ДЛЯ МАСТЕР-КЛАССА**

**Женщина 25 лет, 2й  
неспровоцированный  
приступ через год  
после первого**

**У пациентки  
эпилепсия (согласно  
и старому, и новому  
определениям)**

## Пациент 2

**Мужчина 65 лет, перенес ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии 6 недель назад и обратился за помощью после первого неспровоцированного приступа с судорогами.**

## Пациент 2

С приступом в этот временной период после инсульта (или травмы мозга, или энцефалитом).

В литературе указывается на высокий (>70%) риск другого неспровоцированного приступа.

Поэтому по новому (но не по старому!) определению, у этого пациента эпилепсия

## Пациент 3

**Мальчик 6 лет консультирован врачом после двух приступов (между приступами – 3 дня). Других приступов не было. Оба приступа случились во время компьютерной видео-игры со вспышками света. На ЭЭГ – патологическая активность в ответ на фотостимуляцию.**



## Пациент 3

**По новому (но не по старому!) определению, у мальчика – эпилепсия, несмотря на то, что оба приступа спровоцированы видеоиграми, потому что у мальчика зарегистрирована специфическая активность в ответ на фотостимуляцию на ЭЭГ**

## Пациент 4

**У пациента 22 лет были судороги в виде подергиваний в лице во время засыпания в возрасте 9, 10 и 14 лет. С тех пор приступов не было. На ЭЭГ в возрасте 9 лет были центрo-темпоральные спайки. Медикаменты не принимает с 16 лет.**

## Пациент 4

У молодого человека эпилепсия «разрешившаяся», потому что возраст данной формы (BECTS – benign epilepsy with centrotemporal spikes) вышел, а форма является «возраст-зависимой».

По старому определению нет указаний на то, что эпилепсия может разрешиться.

## Пациент 5

**У мужчины 40 лет наблюдался приступ  
фокальных судорог в виде скручивания  
в левой руке с переходом в тонико-  
клинические. Это его единственный  
приступ. Специалист МРТ пишет о  
вероятности дисплазии в правой лобной  
доле, на ЭЭГ – эпилептические  
вспышки вне приступа в правой лобно-  
височной зоне.**

## Пациент 5

Несмотря на то, что большинство клиницистов назначат антиконвульсанты, риск повторения приступов неизвестен, поэтому диагноз эпилепсии не выставляется ни по одному из определений. Возможно, дальнейшие эпидемиологические исследования прояснят ситуацию

## Пациент 6

**У женщины 70 лет возник  
неспровоцированный  
приступ. До этого приступ  
был в 15 лет.**

**На ЭЭГ, МРТ и в анамнезе -  
без особенностей.**

## Пациент 6

**И по старому, и по новому определениям у пациентки эпилепсия. Несмотря на наличие четкого диагноза, лечить эту пациентку большинство специалистов не станут в связи с низкой вероятностью повторения приступов. Если у клиницистов были бы данные о том, что причины этих двух приступов различны, диагноз эпилепсии не был бы выставлен**

## Пациент 7

У мужчины 20 лет в течение 6 месяцев отмечались 3 эпизода (которые никто не видел) с внезапным страхом, затруднением речи и потребностью ходить кругами. Других симптомов нет. До этого приступов не было. Факторов риска эпилепсии нет. Результаты ЭЭГ и МРТ – в пределах нормы.



## Пациент 7

**Ни по старому, ни по новому определению невозможно выставить диагноз «эпилепсия». Необходимо рассмотреть вероятность фокальных приступов в плане дифференциального диагноза, но оба определения требуют доказательства того, что хотя бы один из приступов был эпилептическим.**

**Сейчас ведутся дискуссии о возможности формулировки диагноза как «вероятная» или «возможная» эпилепсия и их различиях.**

## Пациент 8

**У женщины 85 лет в анамнезе – два  
фокальных приступа в возрасте 6 и 8  
лет. По данным ЭЭГ. МРТ, анализам  
крови и семейному анамнезу – без  
особенностей. Антиконвульсанты  
принимала два года – с 8 до 10 лет,  
потом прием был прерван. Других  
приступов не наблюдалось.**

## Пациент 8

**По новому определению у пациентки эпилепсия разрешилась, так как у нее нет приступов более 10 лет и она не принимает антиконвульсанты более 5 лет. Это не является гарантией того, что приступов не будет в будущем. Но пациентка в настоящее время не болеет эпилепсией**

Эти примеры были  
представлены 24 июня 2013г.  
аудитории (более 1000  
специалистов-эпилептологов) на  
симпозиуме конгресса ИАЕ.  
Было проведено голосование по  
каждому случаю.

## SPECIAL REPORT

### Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes

\*Tracy Glauser, †Elinor Ben-Menachem, ‡Blaise Bourgeois, §Avital Cnaan, ¶Carlos Guerreiro, #Reetta Kälviäinen, \*\*Richard Mattson, ††Jacqueline A. French, ‡‡Emilio Perucca, §§Torbjorn Tomson for the ILAE subcommission of AED Guidelines

\*Comprehensive Epilepsy Center, Division of Neurology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, U.S.A.; †Institution for Clinical Neuroscience, Sahlgrenska Academy, University of Göteborg, Göteborg, Sweden; ‡Department of Neurology, The Children's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, U.S.A.; §Division of Biostatistics and Study Methodology, Center for Translational Science, Children's National Medical Center, Washington, District of Columbia, U.S.A.; ¶Department of Neurology, University of Campinas (UNICAMP), Hospital das Clínicas, Campinas, Sao Paulo, Brazil; #Department of Neurology, Kuopio Epilepsy Center, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland; \*\*Department of Neurology, Yale University School of Medicine, Yale New Haven Hospital, New Haven, Connecticut, U.S.A.; ††Comprehensive Epilepsy Center, New York University Langone Medical Center, New York, New York, U.S.A.; ‡‡Clinical Pharmacology Unit, Institute of Neurology, IRCCS C. Mondino Foundation, University of Pavia, Pavia, Italy; and §§Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

# **В данные рекомендации вошли**

## **Данные комплексного анализа (1940 – 2012)**

- 64 рандомизированных клинических испытаний**
  - доказательства класса I – 7**
  - доказательства класса II - 2**
- 11 мета-анализов**

# **НОВЫЕ доказательства в лечении**

**Леветирацетам и зонисамид получили доказательства класса А для взрослых с парциальными приступами**

**Этосуксимид и вальпроевая кислота получили доказательства класса А для детей с абсансами, начавшимися в детском возрасте**





<p>≥ 1 Class I studies or meta-analysis meeting class I criteria sources OR</p> <p>≥ 2 Class II studies</p>	A	AED established as efficacious or effective as initial monotherapy
<p>1 Class II study or meta-analysis meeting class II criteria</p>	B	AED probably efficacious or effective as initial monotherapy
<p>≥ 2 Class III double-blind or open-label studies</p>	C	AED possibly efficacious or effective as initial monotherapy
<p>1 Class III double-blind or open-label study OR</p> <p>≥ 1 Class IV clinical studies OR</p> <p>Data from expert committee reports, opinions from experienced clinicians</p>	D	AED potentially efficacious or effective as initial monotherapy
<p>Absence of directly applicable clinical evidence upon which to base a recommendation</p>	E	No data available to assess if AED is effective as initial monotherapy
<p>Positive evidence of lack of efficacy or effectiveness based on class I to IV studies OR</p> <p>Significant risk of seizure aggravation based on class I to IV studies</p>	F	AED established as ineffective or significant risk of seizure aggravation

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТИПАМ ПРИСТУПОВ

Тип приступов	Работы класса I	Работы класса II	Работы класса III	Эффективность (по алфавиту)
Первичные парциальные у взрослых	4	1	34	A: CBZ, LEV, PHT, ZNS B: VPA C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB D: CZP, PRM

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТИПАМ ПРИСТУПОВ

Тип приступов	Работы класса I	Работы класса II	Работы класса III	Эффективность (по алфавиту)
Первичные парциальные у детей	1	0	19	A: OXC B: --- C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA, VGB D: CLB, CZP, LTG, ZNS

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТИПАМ ПРИСТУПОВ

Тип приступов	Работы класса I	Работы класса II	Работы класса III	Эффективность (по алфавиту)
Первичные парциальные у пожилых	1	1	3	A: GBP, LTG B: --- C: CBZ D: TPM, VPA

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТИПАМ ПРИСТУПОВ

Тип приступов	Работы класса I	Работы класса II	Работы класса III	Эффективность (по алфавиту)
Первичные генерализованные тонико-клинические у взрослых	0	0	27	A: --- B: --- C: CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA D: GBP, LEV, VGB

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТИПАМ ПРИСТУПОВ

Тип приступов	Работы класса I	Работы класса II	Работы класса III	Эффективность (по алфавиту)
Первичные генерализованные тонико-клинические у детей	0	0	14	A: --- B: --- C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA D: OXC

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТИПАМ ПРИСТУПОВ

Тип приступов	Работы класса I	Работы класса II	Работы класса III	Эффективность (по алфавиту)
Абсансы у детей	1	0	7	A: ESM, VPA B: --- C: LTG D---

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТИПАМ ПРИСТУПОВ

Тип приступов	Работы класса I	Работы класса II	Работы класса III	Эффективность (по алфавиту)
Доброкачественная эпилепсия с центро-темпоральными спайками (BECTS)	0	0	3	A: --- B: --- C: CBZ, VPA D: GBP, LEV, OXC, STM



## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТИПАМ ПРИСТУПОВ

Тип приступов	Работы класса I	Работы класса II	Работы класса III	Эффективность (по алфавиту)
Ювенильная миоклонус-эпилепсия	0	0	1	A: --- B: --- C: --- D: TPM, VPA

- Регулирующее агентство по лекарствам и продуктам для здравоохранения (MHRA) выпустило новые рекомендации по оральным антиконвульсантам и возможности их замены
- 3 категории

## NICE (Великобритания, 2014)

- 1 категория: фенитон, карбамазепин, фенобарбитал, примидон – не рекомендуется менять препарат и его производителя
- 2 категория: вальпроат, ламотриджин, перампанел, ретигабин, руфинамид, клобазам, клоназепам, окскарбазепин, эсликарбазепин, зонисамид, топирамат – возможна замена после согласования между врачом и пациентом и/или его семьей

- 3 категория – леветирацетам, лакосамид, тиагабин, габапентин, прегабалин, этосуксимид, вигабатрин – для этих препаратов обычно нет необходимости обеспечения пациента лекарством одного производителя, если нет особых вопросов со стороны пациента (тревога, риск опасности дозировки и т.п.)

- Обратить внимание девочек, девушек, женщин детородного возраста с эпилепсией на особый риск в плане врожденных пороков плода при приеме **вальпроатов**
- Кормление грудью *не сопряжено* с дополнительными рисками и должно быть рекомендовано женщинам с эпилепсией

# Подбор терапии – обсуждается в мире

- Монотерапия эффективна не у всех пациентов (50%?)
- Возможность и необходимость добавлять дополнительные средства к основной терапии

- Стимуляция блуждающего нерва (VNS) может рассматриваться как дополнительный метод лечения детей с парциальной или генерализованной эпилепсией, включая синдром Леннокса-Гасто (**уровень доказательности C**).

- Стимуляция блуждающего нерва (VNS) может дать дополнительные преимущества в плане улучшения настроения при лечении эпилепсии (**уровень доказательности C**).



- Стимуляция блуждающего нерва (VNS) может дать дополнительные нежелательные явления у детей по сравнению со взрослыми в виде риска инфицирования раны из-за особенностей поведения **(уровень исследований - IV)**.