

Раздел 5: Антиконвульсанты/противоэпилептические лекарственные средства

5.1 Контроль эпилепсии

5.1 Контроль эпилепсии

Лечение всегда следует начинать с одного лекарственного средства, выбор антиконвульсанта должен быть строго индивидуальным и определяться эффективностью лекарства и его переносимостью пациентом. Если при его использовании в полной терапевтической дозе и в течение адекватного периода времени не удастся достичь контроля припадков, или если оно не переносимо, его следует постепенно заменить другим с отменой первого средства только после того как новый режим в основном подобран. При неэффективности монотерапии, следует назначить комбинацию из двух лекарств; могут потребоваться попытки применения различных режимов терапии, прежде чем наиболее подходящий будет определен.

Первоначальную дозу препарата выбора следует определить на основании степени срочности (неотложности) ситуации, размера (рост, вес) и возраста пациента. Дозу следует повышать постепенно до получения полного эффекта. Все противоэпилептические средства в слишком высоких дозах часто вызывают неврологические побочные эффекты, поэтому необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет побочных эффектов для точного титрования дозы. За исключением фенитоина, измерение концентраций антиконвульсантов в плазме редко полезно для подбора дозы. Некомплаентность в связи с неадекватным дозированием и передозировки являются основными препятствиями эффективного противоэпилептического лечения. В идеале пациенты должны находиться под наблюдением во все время лечения.

ОТМЕНА АНТИКОНВУЛЬСАНТА

Лечение обычно продолжают минимум в течение двух лет после последнего припадка. Отмену следует растянуть на период в несколько месяцев, так как резкая отмена может привести к осложнениям, таким как эпилептический статус. У пациентов, принимающих несколько противоэпилептических средств, следует отменять их только по одному. После отмены терапии у большинства взрослых пациентов возникают рецидивы, поэтому следует продолжать терапию неопределенно длительно, в особенности, когда вероятность возврата припадков повышается в связи с изменением образа жизни.

БЕРЕМЕННОСТЬ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ

Эпилепсия, не леченная во время беременности, может нанести вред плоду; поэтому нет смысла резко отменять лечение, хотя можно отменить терапию если пациентка не имела припадков по меньшей мере в течение 2 лет; можно рассматривать вопрос о возобновлении терапии после первого триместра. При продолжении терапии противоэпилептическими средствами во время беременности, предпочтительна монотерапия самой низкой эффективной дозой, подобранной в соответствии с изменениями плазменных концентраций, связанных с беременностью. Риск развития дефектов у плода при применении антиконвульсантов повышен, особенно при использовании **карбамазепина**, **вальпроатов** и **фенитоина**. Однако, при наличии хорошего контроля припадков у беременной пациентки, замена одного противоэпилептического средства другим, вероятно, дополнительных преимуществ не дает. В связи с риском развития дефектов нервной трубки и других, необходимо информировать об этом пациенток, которые могут стать беременными. Следует предложить беременным пациенткам консультирование и антенатальный скрининг. Для противодействия риску развития дефекта нервной трубки, женщинам до и во время беременности рекомендуется адекватное дополнительное введение **фолиевой кислоты**. В связи с риском кровотечений у новорожденных, связанным с приемом **карбамазепина**, **фенбарбитала** и **фенитоина**, рекомендуется профилактика **фитоменадионом (витамин K1)** для новорожденного и матери перед родами. Можно продолжать прием противоэпилептических средств во время кормления грудью (см. также Приложение 3).

ВОЖДЕНИЕ АВТОМОБИЛЯ

Во многих странах существуют правила, которые могут, например, ограничить вождение автомобилей пациентами с эпилепсией, разрешив его только тем, у кого припадки хорошо контролированы. Противосудорожные средства могут вызывать угнетение ЦНС, особенно на ранних стадиях лечения, поэтому пациенты при развитии таких побочных эффектов как сонливость или головокружение, не должны управлять движущимися механизмами или водить автомобиль.

Выбор противосудорожного средства в лечении/ведении судорожных расстройств

ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ТОНИКО-КЛОНИЧЕСКИЕ, ПРОСТЫЕ ПАРЦИАЛЬНЫЕ И СЛОЖНЫЕ ПАРЦИАЛЬНЫЕ ПРИПАДКИ

Карбамазепин, **фенобарбитал**, **фенитоин**, и **вальпроаты** широко используются в лечении этих состояний. Однако, каждое из этих лекарств характеризуется дозо-зависимыми и идиосинкразическими побочными эффектами, и поэтому рекомендуется мониторинг гематологических показателей и функций печени, особенно для карбамазепина и вальпроатов.

МАЛЫЕ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРИПАДКИ (АБСАНСЫ)

Этосуксимид и **вальпроаты** широко используются для лечения малых эпилептических припадков (*petit mal*) и обычно хорошо переносятся. Однако, этосуксимид может в редких случаях вызывать красную волчанку и психозы, которые являются показанием для немедленной, но осторожной отмены. Абсансы часто сочетаются с тонико-клоническими припадками, и поэтому вальпроаты являются предпочтительными средствами, так как эффективны при обоих расстройствах.

ТОНИЧЕСКИЕ, АТОНИЧЕСКИЕ ПРИПАДКИ И АТИПИЧНЫЕ АБСАНСЫ

Фенобарбитал или **фенитоин** широко используются при тонических припадках, **вальпроаты** или **клоназепам** – при атонических, и **клоназепам** - при атипичных абсансах.

МИОКЛОНИЧЕСКИЕ ПРИПАДКИ

Вальпроаты широко используются и являются наиболее эффективными при ювенильных миоклонических припадках. Однако, и вальпроаты, и этот тип припадков характеризуются высокой частотой рецидивов, и часто приходится продолжать терапию неопределенно длительно. Другие типы миоклонических припадков часто резистентны к терапии, некоторые не имеют эпилептической основы. **Вальпроаты** или **клоназепам** и другие противосудорожные средства могут быть полезны в этих случаях. Оба лекарства обычно хорошо переносятся, хотя имеются сообщения о толерантности к клоназепаму.

ИНФАНТИЛЬНЫЕ СПАЗМЫ (ИНФАНТИЛЬНАЯ МИОКЛОНУС ЭПИЛЕПСИЯ)

Инфантильные спазмы, которые часто связаны с тяжелым поражением мозга, могут быть резистентны к противосудорожным средствам. **Клоназепам** иногда полезен в резистентных случаях.

ФЕБРИЛЬНЫЕ СУДОРОГИ

Кратковременные фебрильные судороги обычно купируются обтиранием прохладной водой и антипиретиками, такими как парацетамол (раздел 2.1.2). Повторяющиеся фебрильные судороги или длительные судороги (продолжающиеся 15 минут и более) лечатся **диазепамом**, вводимым либо ректально в форме раствора, или внутривенной инъекцией для предотвращения возможного повреждения мозга.

Интермиттирующая профилактика с помощью диазепама, вводимого при первоначальном подъеме температуры, может предотвратить повторение фебрильных судорог только у небольшой части детей. Противоречивы сведения об использовании противосудорожных средств для *продолженной (постоянной) профилактики*; такая профилактика, возможно,

показана небольшому числу детей, включая тех, у кого первые припадки случились в первые 14 месяцев жизни, или тех, у кого уже имеются очевидные неврологические нарушения, или тех, у кого уже были длительные или фокальные судороги. В этих случаях может быть использован **фенобарбитал**, но необходим тщательный клинический мониторинг и подбор дозы, чтобы минимизировать риск побочных эффектов. **Вальпроаты**, хотя эффективны, не рекомендуются в связи с `большим риском гепатотоксического действия у маленьких детей.

Эпилептический статус.

Эпилептический статус – это неотложное состояние, которое характеризуется высокой смертностью. Первые действия должны включать удобное расположение пациента во избежание повреждений, обеспечение дыхания, включая дачу кислорода, поддержание артериального давления и коррекцию гипогликемии; поддержание проходимости дыхательных путей и искусственная вентиляция легких критически важны, даже когда достигнут контроль припадков, так как лекарства, используемые для купирования статуса, могут угнетать дыхание. Внутривенное введение **диазепама** или **клоназепама** часто оказывается эффективным при эпилептическом статусе. Диазепам, который действует быстро, должен быть введен в первую очередь с немедленным последующим введением нагрузочной дозы **фенитоина**, который действует более длительно. При невозможности катетеризации (внутривенного введения), диазепам можно ввести ректально в виде раствора (абсорбция из суппозитория слишком медленная для лечения эпилептического статуса). Внутривенное введение **фенобарбитала** также эффективно, но он при внутривенном введении с большей вероятностью вызывает угнетение дыхания. Фенобарбитал используется в рефрактерных случаях, но его следует избегать у пациентов, недавно получавших фенобарбитал внутрь. Также можно использовать ректальное введение паральдегида; он несущественно угнетает дыхание и поэтому полезен при отсутствии условий для реанимации. Если несмотря на лечение, припадки продолжаются, может понадобиться общая анестезия (наркоз). Во всех случаях необходимо определить причину припадков и воздействовать на нее.

Карбамазепин

Таблетки, карбамазепин 100 мг, 200 мг

Показания:

генерализованные тонико-клонические и парциальные припадки; тригеминальная невралгия (невралгия тройничного нерва); биполярные расстройства (раздел 24.2.2)

Противопоказания:

Нарушения атриовентрикулярной проводимости; угнетение костного мозга в анамнезе; порфирия

С осторожностью:

Печеночная недостаточность (Приложение 5); почечная недостаточность (Приложение 4); заболевания сердца (см. также Противопоказания); кожные реакции (см. Побочные эффекты); нарушения со стороны крови в анамнезе (подсчет форменных элементов крови до и во время лечения); глаукома; беременность (**важно**, см. выше; Приложение 2); кормление грудью (Приложение 3); избегать резкой отмены; **взаимодействия:** Приложение 1

НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ КРОВИ, ПЕЧЕНИ ИЛИ КОЖИ.

Необходимо проинформировать пациентов или ухаживающих за ними о распознавании признаков нарушений со стороны крови, печени или кожи, и проинструктировать их обращаться за немедленной медицинской помощью при таких симптомах как лихорадка, боль в горле, сыпь, язвы ротовой полости, появление синяков или кровотечений. При тяжелой лейкопении, прогрессирующей и связанной с клиническими проявлениями, необходима отмена препарата (при необходимости под прикрытием подходящих альтернатив)

СПЕЦИАЛЬНЫЕ НАВЫКИ/УМЕНИЯ.

Может нарушить способность управлять движущимися механизмами, водить автомобиль, также см. выше

Дозирование:

Генерализованные тонико-клонические припадки, парциальные припадки, *внутри*, **ВЗРОСЛЫМ** первоначально 100 мг два раза в день, увеличивая постепенно по ответу до обычной поддерживающей дозы 0.8-1.2 г в день в несколько приемов; **ПОЖИЛЫМ** снизить начальную дозу; **ДЕТЯМ** 10-20 мг/кг в день в несколько приемов

Тригеминальная невралгия, *внутри*, **ВЗРОСЛЫМ** первоначально 100 мг 1-2 раза в день, повышая постепенно по ответу; обычная доза 200 мг 3-4 раза в день до 1.6 г в день у некоторых пациентов

ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ. Концентрации в плазме, обеспечивающие оптимальный ответ 4-12 мг/литр (17-50 микромоль/литр)

Побочные эффекты:

головокружение, сонливость, головная боль, атаксия, нечеткость зрения, диплопия (может быть связана с высокими концентрациями в плазме); желудочно-кишечные нарушения, включая тошноту и рвоту, анорексию, боль в животе, сухость во рту, диарею или запор; часто: легкая проходящая генерализованная эритематозная сыпь (отменить при ухудшении или присоединении других симптомов); лейкопения и другие нарушения со стороны крови (включая тромбоцитопению, агранулоцитоз и апластическую анемию); имеются сообщения о следующих проявлениях: холестатическая желтуха, гепатит, острая почечная недостаточность, синдром Стивенса-Джонсона (мультиформная эритема), токсический эпидермальный некролиз, алопеция, тромбоэмболии, артралгии, лихорадка, протеинурия, увеличение лимфатических узлов, аритмии, остановка сердца и сердечная недостаточность, дискинезии, парестезии, депрессия, импотенция, мужское бесплодие, гинекомастия, галакторея, агрессия, активация психозов, фотосенсибилизация, легочная гиперчувствительность, гипонатриемия, отеки, нарушения костного метаболизма с остеомалацией; спутанность и возбуждение у пожилых

Клоназепам

Лекарственное средство является предметом международного контроля в соответствии с Конвенцией по психотропным веществам (1971)

Клоназепам – типичный представитель бензодиазепиновых антиконвульсантов. Различные препараты могут служить альтернативой

Клоназепам является дополнительным лекарственным средством

Таблетки, клоназепам 500 микрограммов

Показания:

Атонические припадки; миоклонические припадки; атипичные абсансы; абсансы, резистентные к этосуксимиду или вальпроатам; инфантильные спазмы

Противопоказания:

Угнетение дыхания; острая дыхательная недостаточность; миастения

С осторожностью:

Заболевания органов дыхания, печеночная недостаточность (Приложение 5), почечная недостаточность (Приложение 4); пожилые и ослабленные; беременность (см. выше, Приложение 2); кормление грудью (см. выше, Приложение 3); избегать резкой отмены; порфирия; **взаимодействия:** Приложение 1

СПЕЦИАЛЬНЫЕ НАВЫКИ/УМЕНИЯ. Может нарушить способность управлять движущимися механизмами, водить автомобиль, усилены эффекты алкоголя, см. выше

Дозирование:

Эпилепсия (см. Показания выше), *внутри*, **ВЗРОСЛЫМ** первоначально 1 мг на ночь на 4 ночи, повышая постепенно в течение 2-4 недель до обычной поддерживающей дозы в 4-8 мг в день в несколько приемов; **ПОЖИЛЫМ** (или ослабленным пациентам) начальная доза 500

микрограммов, повышая, как описано выше; **ДЕТЯМ** до 1 года первоначально 250 микрограммов, повышая как описано выше до 0.5-1 мг в день в несколько приемов; 1-5 лет первоначально 250 микрограммов, повышая до 1-3 мг в день в несколько приемов; 5-12 лет первоначально 500 микрограммов, повышая до 3-6 мг в день в несколько приемов

Побочные эффекты:

Сонливость, летаргия, атаксия, парадоксальная агрессия; раздражительность и изменения настроения; редко – нарушения со стороны крови, функциональных проб печени, избыточная саливация

Диазепам

Лекарственное средство является предметом международного контроля в соответствии с Конвенцией по психотропным веществам (1971)

Диазепам – типичный представитель бензодиазепиновых антиконвульсантов. Различные препараты могут служить альтернативой

Таблетки, диазепам 2 мг, 5 мг

Парентерально, инъекции (Раствор для инъекций), диазепам 5 мг/мл, ампула 2-мл

Ректально раствор, диазепам 2 мг/мл, 1.25- и 2.5-мл туба; 4 мг/мл, 2.5-мл туба [не включен в Модельный Список ВОЗ]

Показания:

эпилептический статус; экстренное купирование рецидивирующих припадков; фебрильные судороги; припадки, связанные с отравлениями и отменой лекарств; дополнительная терапия при острой алкогольной абстиненции; премедикация (раздел 1.3); тревожные расстройства (раздел 24.3)

Противопоказания:

Угнетение дыхания; острая дыхательная недостаточность; ночное апноэ; тяжелая печеночная недостаточность; миастения гравис; следует избегать инъекций, содержащих бензиловый спирт у новорожденных

С осторожностью:

заболевания органов дыхания, слабость мышц, злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами в анамнезе, выраженные расстройства личности; беременность (Приложение 2); кормление грудью (Приложение 3); снизить дозу у пожилых или ослабленных и при печеночной недостаточности (при тяжелой - избегать, Приложение 5), почечная недостаточность (Приложение 4); избегать длительного использования и резкой отмены; порфирия; **взаимодействия:** Приложение 1

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ ПРИ ВНУТРИВЕННОЙ ИНФУЗИИ.

Внутривенные инфузии диазепама потенциально опасны (особенно длительные), требуют тщательного, постоянного наблюдения, их следует проводить в специализированных центрах с блоками интенсивной терапии. Длительные внутривенные инфузии могут вести к кумуляции и замедленному восстановлению.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ НАВЫКИ/УМЕНИЯ.

Может нарушить способность управлять движущимися механизмами, водить автомобиль, см. также выше

Дозирование:

Эпилептический статус или экстренное купирование рецидивирующих припадков, *внутривенно медленно* (со скоростью 5 мг/минуту), **ВЗРОСЛЫМ** 10-20 мг, при необходимости повторить через 30-60 минут; можно продолжать *внутривенно инфузионно* до максимальной дозы 3 мг/кг в течение 24 часов; *внутривенно медленно*, **ДЕТЯМ** 200 - 300 микрограммов/кг (*или* 1 мг на год жизни); *ректально* в виде раствора, **ВЗРОСЛЫМ** и **ДЕТЯМ** массой более 10 кг, 500 микрограммов/кг; **ПОЖИЛЫМ** 250 микрограммов/кг; при

необходимости повторять каждые 12 часов; если судороги не контролируются, следует использовать другие меры

Фебрильные судороги (предпочтительное лечение), *ректально* в виде раствора [можно использовать раствор для инъекций], **ДЕТЯМ** массой тела более 10 кг, 500 микрограммов/кг (максимально 10 мг), при необходимости повторять

Фебрильные судороги (альтернативное лечение), *внутривенно медленно*, **ДЕТЯМ** 200-300 микрограммов/кг (*или* 1 мг на год жизни)

Наркотическая или алкогольная абстиненция, *внутривенно медленно* (со скоростью 5 мг/минуту), **ВЗРОСЛЫМ** 10 мг; в зависимости от тяжести симптоматики более высокие дозы могут быть необходимы

Припадки, связанные с отравлениями, *внутривенно медленно* (со скоростью 5 мг/минуту), **ВЗРОСЛЫМ** 10-20 мг

Побочные эффекты:

Сонливость и чувство легкости в голове на следующий день; спутанность и атаксия (особенно у пожилых); амнезия; зависимость; парадоксальное усиление агрессии; слабость мышц; редко – головная боль, головокружение, изменения слюноотделения, желудочно-кишечные нарушения, кожные реакции, нарушения зрения, дизартрия, тремор, изменения либидо, недержание мочи, задержка мочи; нарушения со стороны крови и желтуха; гипотензия и апноэ, боль и тромбоз (при внутривенном введении)

Этосуксимид

Этосуксимид – вспомогательное противоэпилептическое средство

Капсулы, этосуксимид 250 мг

Сироп, этосуксимид 250 мг/5 мл

Показания:

абсансы

Противопоказания:

Печеночная или почечная недостаточность; рекомендуются анализы крови с подсчетом форменных элементов и функциональные пробы печени и почек; беременность (см. выше; Приложение 2); кормление грудью (см. выше; Приложение 3); избегать резкой отмены; порфирия; **взаимодействия:** Приложение 1

НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ КРОВИ. Необходимо проинформировать пациентов или ухаживающих на ними о распознавании признаков нарушений со стороны крови и проинструктировать их обращаться за немедленной медицинской помощью при таких симптомах как лихорадка, боль в горле, язвы ротовой полости, развитие синяков или кровотечений.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ НАВЫКИ/УМЕНИЯ. Может нарушить способность управлять движущимися механизмами, водить автомобиль, см. также выше

Дозирование:

Абсансы, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** и **ДЕТЯМ** старше 6 лет первоначально 500 мг в день, увеличивая на 250 мг с интервалами в 4-7 дней до обычной дозы в 1-1.5 г в день (редкл, до максимальной дозы 2 г в день); **ДЕТЯМ** до 6 лет первоначально 250 мг в день, увеличивая постепенно до обычной дозы 20 мг/кг в день

Консультирование пациентов. Суточные дозы в 1 г и выше следует принимать в 2 или более приемов

ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ. Концентрации в плазме, обеспечивающие оптимальный ответ, 40-100 мг/литр (300-700 микромоль/литр)

Побочные эффекты:

Желудочно-кишечные нарушения, включая анорексию, икота, тошнота и рвота, боли в эпигастрии (особенно в начале лечения); снижение массы тела, сонливость, головокружение, атаксия, головная боль, депрессии, легкая эйфория; редко – сыпи, включая синдром Стивенса-Джонсона (мультиформная эритема), системная красная волчанка, нарушения функций печени и почек (см. С осторожностью), нарушения со стороны крови, включая

лейкопению, агранулоцитоз, апластическую анемию, тромбоцитопению, панцитопению; имеются сообщения о следующих проявлениях: гиперплазия десен, отек языка, раздражительность, гиперактивность, нарушения сна, ночные кошмары, агрессивность, психозы, повышенное либидо, миопия, влагалищные кровотечения

Фенобарбитал

Лекарственное средство является предметом международного контроля в соответствии с Конвенцией по психотропным веществам (1971)

Таблетки, фенобарбитал 15 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг

Эликсир (Раствор для приема внутрь), фенобарбитал 15 мг/5 мл

Инъекции (Концентрат для приготовления раствора для инъекций), фенобарбитал натрия 200 мг/мл [не включен в Модельный Список ВОЗ]

Показания:

Генерализованные тонико-клонические припадки; парциальные припадки; припадки у новорожденных; фебрильные судороги; эпилептический статус (см. выше)

Противопоказания:

порфирия; абсансы

С осторожностью:

пожилые, ослабленные, дети (может вызывать изменения поведения); нарушенная функция почек (Приложение 4) или печени (Приложение 5), угнетение дыхания (при тяжелом избегать); беременность (см. выше; Приложение 2); кормление грудью (см. выше; Приложение 3); избегать резкой отмены; **взаимодействия:** Приложение 1

СПЕЦИАЛЬНЫЕ НАВЫКИ/УМЕНИЯ.

Может нарушить способность управлять движущимися механизмами, водить автомобиль, см. также выше

Дозирование:

Генерализованные тонико-клонические припадки, парциальные припадки, *внутри* ,

ВЗРОСЛЫМ 60-180 мг на ночь; **ДЕТЯМ** до 8 мг/кг в день

Фебрильные судороги, *внутри* , **ДЕТЯМ** до 8 мг/кг в день

Припадки новорожденных, *внутривенно* (развести в соотношении 1 к 10 водой для инъекций), **новорожденным** 5-10 мг/кг каждые 20-30 минут до концентраций в плазме 40 мг/литр

Эпилептический статус, *внутривенно* (развести в соотношении 1 к 10 водой для инъекций),

ВЗРОСЛЫМ 10 мг/кг со скоростью не более 100 мг/минуту (до максимальной общей дозы 1 г); **ДЕТЯМ** 5-10 мг/кг со скоростью не более 30 мг/минуту

ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ.

Фенобарбитал и фенобарбитал натрия могут считаться эквивалентными по эффекту при терапевтическом использовании.

Концентрации в плазме, обеспечивающие оптимальный ответ 15-40 мг/литр (65-170 микромоль/литр)

Побочные эффекты:

седация, угнетение мозга, атаксия, нистагм; аллергические кожные реакции, включая редко встречающиеся эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона (мультиформная эритема); парадоксальное возбуждение, неусидчивость и спутанность у пожилых; раздражительность и гиперактивность у детей; мегалобластная анемия (можно лечить фолиевой кислотой); остеомалация; эпилептический статус (при отмене терапии); гипотензия, шок, ларингоспазм и апноэ (при внутривенном введении)

Фенитоин натрий

Таблетки , фенитоин натрий 25 мг, 50 мг, 100 мг

Капсулы , фенитоин натрий 25 мг, 50 мг, 100 мг

Инъекции (Раствор для инъекций), фенитоин натрий 50 мг/мл, 5-мл ампула

Показания:

Генерализованные тонико-клонические припадки; парциальные припадки; эпилептический статус

Противопоказания:

порфирия; избегать парентерального введения при синусовой брадикардии, синоатриальный блок, блокады сердца второй и третьей степеней, синдром Морганьи-Адамса-Стокса

С осторожностью:

Печеночная недостаточность (снизить дозу; Приложение 5); беременность (**важно**, см. выше; Приложение 2); кормление грудью (см. выше; Приложение 3); сахарный диабет; контролировать кровь (подсчет форменных элементов); гипотензия и сердечная недостаточность (осторожность при парентеральном введении); внутривенное введение – должны быть условия для реанимации; раствор для инъекций обладает щелочными свойствами (раздражает ткани); **взаимодействия:** Приложение 1

НАРУШЕНИЯ СО

СТОРОНЫ КРОВИ ИЛИ КОЖИ.

Необходимо проинформировать пациентов или ухаживающих на ними о распознавании признаков нарушений со стороны крови или кожи, и проинструктировать их обращаться за немедленной медицинской помощью при таких симптомах как боль в горле, сыпь, язвы ротовой полости, развитие синяков или кровотечений. При тяжелой лейкопении, прогрессирующей или связанной с клиническими проявлениями, необходима отмена препарата (при необходимости под прикрытием подходящих альтернатив)

СПЕЦИАЛЬНЫЕ НАВЫКИ/УМЕНИЯ.

Может нарушить способность управлять движущимися механизмами, водить автомобиль, см. также выше

Дозирование:

Генерализованные тонико-клонические припадки; парциальные припадки, *внутрь* , **ВЗРОСЛЫМ** первоначально 3-4 мг/кг в день (однократно *или* в 2 приема), увеличивая постепенно с интервалами в 2 недели по необходимости (при мониторинге концентрации фенитоина в плазме); обычная доза 200-500 мг в день; **ДЕТЯМ** первоначально 5 мг/кг в день в 2 приема; обычный диапазон доз 4-8 мг/кг в день (максимум 300 мг)

ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ.

Концентрации в плазме, обеспечивающие оптимальный ответ 10-20 мг/литр (40-80 микромоль/литр)

Советы пациентам. Предпочтителен прием с или после еды.

Эпилептический статус, *внутривенно медленно или внутривенная инфузия* (при мониторинге давления крови и ЭКГ), **ВЗРОСЛЫМ** 15 мг/кг со скоростью не более 50 мг/минуту – в качестве нагрузочной дозы; поддерживающие дозы - около 100 мг *внутрь* или *внутривенно медленно* – следует вводить после нагрузочной с интервалами в 6-8 часов, при мониторинге концентраций в плазме; скорость введения и дозу уменьшать в соответствии с весом; **ДЕТЯМ** 15 мг/кг в качестве нагрузочной дозы со скоростью 1 мг/кг/минуту (не превышая 50 мг/минуту); **новорожденным** 15-20 мг/кг – нагрузочная доза со скоростью 1-3 мг/кг/минуту
РАЗВЕДЕНИЕ И ВВЕДЕНИЕ. В соответствии с инструкциями производителя

Побочные эффекты:

желудочные расстройства, головная боль, бессонница, возбуждение (в начале); седация, спутанность, нечеткость зрения, атаксия, нистагм, диплопия, смазанная речь, мозжечково-вестибулярные симптомы, нарушения поведения, галлюцинации, гипергликемия (могут быть признаками передозировки); гиперплазия десен, акне, огрубение черт лица, гирсутизм, лихорадка, гепатит, неврологические изменения (периферическая невропатия, хореоформные движения, нарушение когнитивных функций, учащение припадков); остеомаляция, рахит (связан со снижением уровня кальция в плазме); увеличение лимфатических узлов; сыпи (отменить; в легких случаях – повторно вводить осторожно, прекратить введение при появлении сыпи вновь); очень редко: синдром Стивенса-Джонсона (мультиформная эритема), системная красная волчанка, токсический эпидермальный некролиз; редко – нарушения со стороны крови, включая мегалобластную анемию (можно

лечить фолиевой кислотой), лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз без или с угнетением костного мозга; внутривенное введение – угнетение ЦНС и сердечно-сосудистой системы (особенно при слишком быстром введении) с развитием аритмий, гипотензия и коллапс, нарушения дыхания (включая дыхательную недостаточность)

Вальпроат натрия

Таблетки с кишечнорастворимым покрытием (желудочно-резистентные таблетки), натрия вальпроат 200 мг, 500 мг

Показания:

Генерализованные тонико-клонические припадки; парциальные припадки; атонические припадки; абсансы; миоклонические припадки; острая мания (раздел 24.2.2)

Противопоказания:

острые заболевания печени, тяжелые поражения печени в семье; панкреатит; порфирия

С осторожностью:

Следует мониторировать функции печени до и в первые 6 месяцев терапии (Приложение 5), особенно у пациентов высокого риска (дети до 3 лет, лица с метаболическими нарушениями, дегенеративными нарушениями, органическими поражениями мозга или тяжелыми судорожными расстройствами с умственной отсталостью, или множественная противоэпилептическая терапия); перед началом терапии следует убедиться в отсутствии причин для кровотечений, так же как и перед хирургическим вмешательством или антикоагулянтной терапией; почечная недостаточность (Приложение 4); беременность (**важно**, см. выше, Приложение 2 (скрининг на предмет дефекта нервной трубки)); кормление грудью (см. выше, Приложение 3); системная красная волчанка; ложноположительные результаты анализов мочи на кетоновые тела; избегать резкой отмены;

взаимодействия: Приложение 1

НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ КРОВИ ИЛИ ПЕЧЕНИ:

Необходимо проинформировать пациентов или ухаживающих на ними о распознавании признаков нарушений со стороны крови или печени, и проинструктировать их обращаться за немедленной медицинской помощью при таких симптомах как прекращение контроля припадков, недомогание, слабость, анорексия, летаргия, отеки, рвота, боль в животе, сонливость, желтуха или развитие синяков или кровотечений.

ПАНКРЕАТИТ:

Необходимо проинформировать пациентов или ухаживающих на ними о распознавании признаков панкреатита и проинструктировать их обращаться за немедленной медицинской помощью при развитии таких симптомов, как боль в животе, тошнота и рвота; следует отменить вальпроат натрия при развитии панкреатита.

Дозирование:

Генерализованные тонико-клонические припадки; парциальные припадки; атонические припадки; абсансы; миоклонические припадки, *внутри*, **ВЗРОСЛЫМ** первоначально 600 мг ежедневно в 2 приема, предпочтительно принимать с пищей, увеличивая на 200 мг в день с 3-дневными интервалами до максимальной дозы 2.5 г в день в несколько приемов; обычная поддерживающая доза 1-2 г в день (20-30 мг/кг в день); **ДЕТЯМ** до 20 кг, первоначально 20 мг/кг в день в несколько приемов, можно увеличить при мониторинге концентраций в плазме (при превышении 40 мг/кг в день также следует мониторировать биохимические и гематологические показатели крови); **ДЕТЯМ** более 20 кг массы тела, первоначально 400 мг в день в несколько приемов, увеличивая до достижения контроля (обычно в диапазоне 20-30 мг/кг в день); максимально 35 мг/кг в день

ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ.

Терапевтический диапазон концентраций – 40-100 мг/литр (280 – 700 микромоль/литр); польза оценки контроля по концентрациям не всеми признана, но высокие уровни связаны с увеличением частоты побочных эффектов; уровень в крови – индикатор комплаентности, изменения дозирования или совместного назначения лекарств

Побочные эффекты:

желудочно-кишечные нарушения, тошнота, повышенный аппетит и прибавка веса, гипераммониемия; атаксия, тремор; временное выпадение волос (при возобновлении роста волос, они могут стать вьющимися); отеки, тромбоцитопения, ингибирование агрегации тромбоцитов; нарушение функций печени и редко печеночная недостаточность -

смертельная (см. С осторожностью - отменить немедленно при недомогании, слабости, летаргии, отеках, боли в животе, рвоте, анорексии, желтухе, сонливости или утрате контроля над припадками); имеются сообщения о седации, а также о повышенной возбудимости/живости; расстройства поведения; редко панкреатит (измерять активность амилазы плазмы при острой боли в животе), экстрапирамидные симптомы, лейкопения, панцитопения, гипоплазия эритроцитов, снижение уровня фибриногена; имеются сообщения о следующих проявлениях: нерегулярные менструации, аменорея, гинекомастия, потеря слуха, синдром Фанкони, деменция, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона (мультиформная эритема), васкулиты, гирсутизм и акне