

Роль вальпроатов в терапии эпилепсии сегодня

П.Н.Власов

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Настоящая статья написана в помощь практикующему неврологу. Общеизвестно, что терапия любого заболевания начинается лишь после постановки диагноза. Итак, сомнений в диагнозе относительно того, что у пациента истинная эпилепсия, у врача нет. Решив положительно этот принципиальный вопрос, врач задает самому себе следующий: «лечить или не лечить?». В случае олигоэпилепсии (единичные приступы с частотой 1 раз в несколько лет, особенно развивающиеся во сне) назначение противоэпилептического препарата (ПЭП) может быть отсрочено до сколь угодно длительного времени либо до ситуации, когда заболевание начинает прогрессировать. Если же приступы наблюдаются с определенной частотой и регулярностью либо эпилептиформная активность нарушает деятельность головного мозга (даже без эпилептических приступов – эпилептическая энцефалопатия 2-го типа по В.А.Карлову, 2010), то требуются незамедлительное назначение и постоянный прием ПЭП. Появление в последние десятилетия целого ряда «новых» ПЭП, с одной стороны, существенно расширило возможности терапии эпилепсий и эпилептических синдромов, а с другой – появилась проблема выбора из широкого спектра имеющихся в наличии ПЭП. Основными критериями применения того или иного ПЭП являются показатели «эффективность» и «переносимость», причем основополагающим критерием остается качество жизни пациента [14]. Одной из общих характеристик «новых» ПЭП является то, что они были синтезированы в результате целенаправленного синтеза; также постулируется лучшая переносимость последних. В то же время ряд проведенных ранее исследований свидетельствует о сопоставимой эффективности так называемых «базовых» (вальпроат и карбамазепин – КБЗ) и «новых» ПЭП. В этой связи возникает необходимость пересмотра роли базовых ПЭП на современном этапе развития эпилептологии, например по такому базовому препарату, как вальпроевая кислота – ВК (вальпроат, препараты ВК).

Введение

В практической работе эпилептолог опирается на имеющиеся сведения относительно эффективности ПЭП касательно определенного типа припадков и

формы эпилепсии, переносимости и безопасности с учетом механизма действия ПЭП, фармакокинетики, фармакодинамики, сопутствующей соматической патологии и др. Немаловажными преимуществами при выборе терапии являются разнообразие лекарственных форм и их стоимость. Однако постоянно следует помнить о том, что исходно невысокая стоимость ПЭП может быть многократно превышена за счет не прямых затрат, которые возникают при декомпенсации заболевания и включают оплату листа нетрудоспособности, госпитализацию, проведение дополнительных методов обследования и т.п., так как известно, что затраты на приобретение самого ПЭП составляют менее 5% от общего объема затрат на лечение эпилепсии. В связи с этим возникает проблема применения генериков, стоимость которых обычно ниже оригинального препарата, и в погоне за экономией средств в рамках программы государственных гарантий приобретаются генерические ПЭП. В силу ограниченности бюджета полностью отказаться от применения генериков не удастся, так как конкуренция не позволяет необоснованно завышать стоимость бренда. С другой стороны, клиническая эффективность и переносимость генерического препарата могут существенно отличаться. Как исход такой замены – обострение заболевания и ухудшение переносимости лечения в виде появления побочных эффектов более чем у 25% пациентов [7]. Особенно это важно в случае медикаментозной ремиссии. Российская противоэпилептическая лига не рекомендует любую замену ПЭП, особенно в случае достижения медикаментозной ремиссии заболевания [18], а врачу и пациенту всеми силами следует оберегать это состояние. Тем более что в Российской Федерации уровень ремиссий в ведущих эпилептологических центрах сопоставим с показателями в развитых странах (60–75%), а эпидемиологические исследования в целом приводят крайне низкий их процент (менее 15%) [9]. Вероятно, это свидетельствует о неадекватном выборе ПЭП. Вместе с тем более широкое применение в терапии эпилепсии такого базового препарата, как ВК, повышает показатели ремиссии пропорционально объему его назначения в структуре терапии разных стран [12, 22].

Таблица 1. Выбор ПЭП в соответствии с типом эпилептического припадков (по NICE, 2012; в руководстве ПЭП указаны в алфавитном порядке)

Тип припадков	1-я группа выбора	Дополнительный ПЭП	Другие ПЭП	ПЭП противопоказан
Генерализованный тонико-клонический	ВК, КБЗ, ЛТД, ОКБЗ	ВК, КЛБЗ, ЛТД, ЛТЦ, ТПМ		Если наблюдаются также абсансы или миоклонические типы: ВГБ, ГБП, КБЗ, ОКБЗ, ПГБ, ТГБ, ФТ
Тонический или атонический	ВК	ЛТД	РУФ, ТПМ	ВГБ, ГБП, КБЗ, ОКБЗ, ПГБ, ТГБ
Абсанс	ВК, ЛТД, ЭСМ	ВК, ЛТД, ЭСМ	ЗНС, КЛБЗ, КЛЗП, ЛТЦ, ТПМ	ВГБ, ГБП, КБЗ, ОКБЗ, ПГБ, ТГБ, ФТ
Миоклонический	ВК, ЛТЦ, ТПМ	ВК, ЛТЦ, ТПМ	КЛБЗ, КЛЗП, ЗНС, ПЦТ	ВГБ, ГБП, КБЗ, ОКБЗ, ПГБ, ТГБ, ФТ
Фокальный	ВК, ЛТД, ЛТЦ, КБЗ, ОКБЗ	ВК, ГБП, КБЗ, КЛБЗ, ЛТД, ЛТЦ, ОКБЗ, ТПМ	ВГБ, ЗНС, ЛКСМ, ПГБ, ТГБ, ЭКБЗ, ФБ, ФТ	

Примечание. ВГБ – вигабатрин, ГБП – габапентин, ЗНС – зонисамид, КЛБЗ – клобазам, КЛЗП – клоназепам, ЛКСМ – лакосамид, ПГБ – прегабалин, ПЦТ – пираретам, РУФ – руфинамид, ТГБ – тиагабин, ФТ – фенитоин, ФБ – фенобарбитал, ЭКБЗ – эсликарбазепин, ЭСМ – этосуксимид.

Таблица 2. Рекомендации ILAE (2013 г.) к назначению первой монотерапии в соответствии с типом приступов или эпилептическим синдромом (препараты даны в алфавитном порядке)

Тип припадков или эпилептический синдром	Уровень эффективности и доказательности
Взрослые с фокальной эпилепсией	Уровень А: ЗНС, КБЗ, ЛТЦ, ФТ
	Уровень В: ВК
	Уровень С: ВГБ, ГБП, ЛТД, ОКБЗ, ТПМ, ФБ
	Уровень D: КЛЗП, ПРМ
Дети с фокальной эпилепсией	Уровень А: ОКБЗ
	Уровень В: нет
	Уровень С: ВГБ, ВК, КБЗ, ТПМ, ФБ, ФТ
Уровень D: ЗНС, КЛБЗ, КЛЗП, ЛТД	Уровень А: ГБП, ЛТД
	Уровень В: нет
	Уровень С: КБЗ
	Уровень D: ВК, ТПМ
Взрослые с первичными генерализованными тонико-клоническими приступами	Уровень А: нет
	Уровень В: нет
	Уровень С: ВК, КБЗ, ЛТД, ОКБЗ, ТПМ, ФТ, ФБ
	Уровень D: ВГБ, ГБП, ЛТЦ
Дети с первичными генерализованными тонико-клоническими приступами	Уровень А: нет
	Уровень В: нет
	Уровень С: ВК, КБЗ, ТПМ, ФБ, ФТ
	Уровень D: ОКБЗ
Дети с абсансами	Уровень А: ВК, ЭСМ
	Уровень В: нет
	Уровень С: ЛТД
	Уровень D: нет
Доброкачественная эпилепсия с центротемпоральными спайками	Уровень А: нет
	Уровень В: нет
	Уровень С: ВК, КБЗ
	Уровень D: ГБП, ЛТЦ, ОКБЗ, СТМ
ЮМЭ	Уровень А: нет
	Уровень В: нет
	Уровень С: нет
	Уровень D: ВК ТПМ

Примечание. ПРМ – примидон, СТМ – сультам.

Механизм действия

ВК является препаратом с множественным механизмом действия: посредством воздействия на γ-аминомасляную кислоту, Ca²⁺, K⁺, Na⁺-каналы [14, 27].

Общая характеристика

Широкое применение ВК в эпилептологии объясняется прежде всего его высокой эффективностью при разных типах припадков и формах эпилепсии [2, 28], хорошей переносимостью [8], возможностью быстрого подбора эффективной дозы [14], благоприятным фармакокинетическим профилем и профилем взаимодействия с другими ПЭП, множеством форм выпуска (оригинальный препарат Депакин®, Депакин® сироп, Депакин® Энтерик, Депакин® Хроно, Депакин® Хроносфера и Депакин® для внутривенного введения). Также важным свойством ВК является минимальный риск фармакодинамической аггравации (синоним – парадоксальное, т.е. непредсказуемое, утяжеление заболевания, несмотря на то что ПЭП назначен адекватно в соответствии с типом приступа и формой эпилепсии) [8, 21]. В этой связи особый интерес представляют формы пролонгированного действия с контролируемым высвобождением активного вещества – Депакин® Хроно и Депакин® Хроносфера, обеспечивающие ста-

бильную терапевтическую концентрацию в крови. Применение данных форм ВК приводит к отсутствию пиков концентрации, что минимизирует риск развития побочных эффектов, а постоянное нахождение концентрации препарата в пределах границ терапевтического уровня обеспечивает его устойчивую терапевтическую эффективность. В гранулированной форме ВК с пролонгированными свойствами (Депакин® Хроносфера) обладает рядом дополнительных положительных свойств: отсутствие проблем с проглатыванием препарата, а также меньшим раздражающим действием на слизистую желудка. Гранулированная форма позволяет вводить препарат с пищей, это особенно важно для пациентов, у которых затруднен контроль приема ПЭП (дети, пожилые). Депакин® для внутривенного введения оказался первым ПЭП для внутривенного введения в России. Отличительные свойства Депакина для внутривенного введения – его высокая эффективность [29] и простота применения вследствие того, что ВК в отличие от бензодиазепинов и барбитуратов не снижает уровень бодрствования, не оказывает гемодинамического влияния, не вызывает депрессии дыхательного центра. Описанные у ВК многообразные свойства, такие как нейропротективные и нейрорегуляторные, а также обеспечивающие рост и развитие нейронов, позволяют обоснованно говорить о собственно противосудорожном лечебном эффекте препарата [12]. Эти же свойства объясняют эффективность применения ВК при эпилепсии у детей и, в частности, при эпилептических энцефалопатиях. ВК обладает еще целым рядом благоприятных свойств: препарат эффективен при мигрени, активно используется в психиатрической службе для лечения и профилактики биполярных аффективных расстройств вне зависимости от типа нарушения аффекта при последнем эпизоде (маниакальное, депрессивное или смешанное), имеет выраженный нормотимический эффект [26], описаны противоопухолевые свойства [12]. Ярким примером того, что препарат чрезвычайно востребован, несмотря на появление за последние годы целого ряда новых ПЭП, является включение его в самые современные руководства по лекарственной терапии эпилепсии [1, 20, 28]. В табл. 1 отражено применение ПЭП при разных типах припадков.

Согласно рекомендациям Национального института качества медицинской помощи (National Institute for Clinical Excellence – NICE) препараты ВК входят в 1-ю группу выбора при следующих синдромах: детская абсансная эпилепсия или другие абсансные синдромы; ювенильная абсансная эпилепсия или другие абсансные синдромы; ювенильная миоклоническая эпилепсия – ЮМЭ; эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами; идиопатические генерализованные эпилепсии – ИГЭ; доброкачественная фокальная эпилепсия с центротемпоральными спайками; синдром Панайотопулоса – детской затылочной эпилепсии с поздним началом (тип Гасто); синдром Драве; синдром Леннокса–Гасто. В табл. 2 даны рекомендации Международной лиги по борьбе с эпилепсией (International League Against Epilepsy – ILAE) при выборе первой монотерапии на основании метаанализа.

При проведении метаанализа авторы статьи подчеркивают крайне малое количество исследований высокого уровня достоверности [20].

На практике при назначении терапии врач ориентируется на эпилептический синдром (идиопатические/криптогенные/симптоматические, фокальные/генерализованные, эпилептические энцефалопатии), так как к настоящему времени прогноз для большинства эпилептических синдромов всесторонне исследован. Также следует учитывать особенности назначения препарата для особых групп пациентов (дети, беременные, пожилые).

Вальпроат при недифференцированной эпилепсии

Постановка диагноза формы эпилепсии/эпилептического синдрома не всегда бывает достижима вследствие ограниченности наших возможностей обследования либо противоречивости полученных результатов. Кроме того, не следует забывать о двойственной патологии (например, сочетание у одного пациента фокальной симптоматической и идиопатической генерализованной эпилепсии). Именно поэтому во всех случаях так называемой недифференцированной/неклассифицированной эпилепсии либо при формах заболевания, при которых врач затрудняется в ее идентификации, ВК следует признать препаратом выбора, доказавшим высокую эффективность, хорошую переносимость и наибольшую длительность удержания на препарате в сравнении с топираматом (ТПМ) и ламотриджином (ЛТД) [24].

Вальпроат при ИГЭ

В 1990-е годы ВК рассматривался как препарат выбора в терапии ИГЭ. На высокую эффективность ВК при всех формах ИГЭ (детской и юношеской абсансной эпилепсии, ЮМЭ и эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими судорожными приступами пробуждения) указывают авторитетнейшие российские [14, 16] и зарубежные авторы [20, 27, 28]. К сожалению, в практической работе постоянно приходится сталкиваться с неправильной диагностикой такой достаточно распространенной формы эпилепсии, как ЮМЭ. Нераспознавание данной формы эпилепсии приводит к тому, что невролог, как правило, назначает КБЗ, который противопоказан при ЮМЭ, это приводит к ятрогенному утяжелению течения заболевания, что является абсолютно недопустимым [14, 16].

Применение ВК в терапии фокальных эпилепсий

Вероятно, применение ВК в России при фокальной эпилепсии было впервые официально задокументировано при катамениальной эпилепсии в начале 1990-х годов. В те годы спектр ПЭП, доступных в России в практическом здравоохранении, был крайне ограничен. Такое свойство ВК, как отсутствие ферментиндукции цитохрома Р-450, и предопределило его эффективное применение при фокальной эпилепсии [6]. Последующие исследования с большой выборкой [2, 23] свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости ВК при применении препарата в качестве первой монотерапии при фокальной эпилепсии. Большое количество наблюдений, представленных в российском (1580 пациентов) и европейском (1988 больных) исследованиях, убедительно показало сопоставимость полученных результатов: ремиссия на протяжении 6 мес была достигнута у детей в 83,7% (VIPe), у взрослых в 72,7% (VIPe) и в 73,9% в российском исследовании в общей группе пациентов, начиная с 6-летнего возраста. Отмена в связи с непереносимыми побочными явлениями была проведена всего в 0,6% случаях из 1580 пациентов. Наиболее частыми побочными эффектами были увеличение массы тела у 29 (1,8%) из 1580 пациентов, алопеция – у 28 (1,8%) и тремор – у 25 (1,5%). Агравация в европейском исследовании отмечена всего у 5 из 1988 пациентов. Авторы отметили высокий процент удержания на терапии – 1478 (93,5%) пациентов из 1580. Вальпроаты показали максимальную эффективность и минимальное количество нежелательных явлений при сопоставлении с ТПМ и КБЗ у детей при фокальной эпилепсии вне зависимости от локализации эпилептического очага [3–5].

Применение ВК особенно обосновано при идиопатических фокальных и аутосомно-доминантных формах эпилепсий, так как применение КБЗ при данных

Таблица 3. Психиатрические побочные эффекты у пациентов с эпилепсией на фоне применения ПЭП (по М. Mula, А. Kanner, В. Schmitz, S. Schachter, 2013)

Депрессия	Психоз	Раздражительность/эмоциональная лабильность
Барбитураты	ЭСМ	Фелбамат
ТГБ	ЛТЦ	ЛТД
ТПМ	ФТ (токсические уровни)	ЛТЦ
ВГБ	ТПМ	
ЗНС	ВГБ	
	ЗНС	

эпилепсиях может приводить к утяжелению имеющихся и возникновению других типов приступов вплоть до выраженного прогрессирования заболевания с развитием серии приступов и эпилептического статуса, а также задержки общего и речевого развития [11, 13].

Вальпроаты в лечении эпилептических энцефалопатий

Вальпроаты хорошо зарекомендовали себя в качестве препарата стартовой терапии при большинстве эпилептических энцефалопатий у детей, таких как ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с супрессивно-взрывным паттерном на электроэнцефалограмме (синдром Отахара), при злокачественных мигрирующих парциальных приступах младенчества, синдроме Леннокса–Гастро, синдроме Ландау–Клеффнера, эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом в фазе медленного сна и др. Исключением являются митохондриальные энцефалопатии, при которых вальпроаты не показаны, и наблюдалась агgravация приступов при определенных генетических мутациях [17].

Применение ВК у детей

Проблемы терапии эпилепсии в детском возрасте заключаются в многообразии форм патологии и полиморфизме клинических проявлений. Соответственно, диагноз по многим объективным и субъективным причинам (возрастные трудности клинической интерпретации симптомов, полиморфизм клинических проявлений, недостаточность инструментального и аппаратного обеспечения, квалификации специалистов) зачастую не может быть точно установлен на ранних этапах, что влечет за собой возможные ошибки в назначении ПЭП, неэффективность и даже ятрогенное отягощение заболевания. Следовательно, преимущественно пользуются ПЭП с широким спектром противоэпилептического влияния. Таким препаратом, подавляющим практически все основные типы припадков, является вальпроат (ВК), назначение которого позволяет добиться высокого процента ремиссий при хорошей переносимости и практическом отсутствии свойств агgravации [8, 14, 16]. Вальпроат оказался значительно эффективнее при сравнении с леветирacetамом (ЛТЦ) и окскарбазепином (ОКБЗ) при стартовой терапии эпилепсии у детей и взрослых [19].

Применение ВК у мужчин и женщин

Выбор препарата с учетом половой принадлежности пациента важен, так как эффективная терапия позволяет вести активный образ жизни без существенных ограничений. Принципиальных возражений против назначения вальпроата и длительного его применения у лиц мужского пола нет [14]. Более взвешенный подход требуется при назначении ВК лицам женского пола: вероятно, не следует назначать препарат пациентам с повышенным индексом массы тела, с осторожностью – при сопутствующей нейроэндокринной

патологии со стороны женской половой сферы, чрезвычайно взвешенный подход во время беременности (I триместр) из-за повышенного уровня тератогенеза [27] и снижения вербального IQ при применении матерями ВК во время беременности [25]. Проблема тератогенного влияния ВК заключается в том, что при выборе терапии необходимо взвешивать эффективность терапии ВК, применяемые дозы вальпроата и возможность альтернативного назначения ПЭП. На практике очень часто пациентки ставят в известность эпилептологов в том, что беременны, уже при сроках 8–12 нед, т.е. в период, когда основной гистооргано-генез уже произошел, и задачами команды неврологов, генетиков и акушеров являются ранняя диагностика и исключение врожденных пороков развития. Большим подспорьем при выборе суточной дозировки ВК с прогнозированием побочных явлений, тератогенного влияния, могут явиться фармакогенетические исследования, постепенно внедряющиеся во врачебную практику [10]. Для предотвращения побочных эффектов ВК во время беременности рекомендуется заранее готовить пациентку с коррекцией минимально эффективной дозы ВК, применением препаратов фолиевой кислоты (3–5 мг/сут) в период до зачатия и на протяжении I триместра беременности. Однако проблема очень многогранна, и исследования, проведенные в России, свидетельствуют о том, что в психофизическом развитии решающую роль играют не принимаемый во время беременности ПЭП, а социокультуральные условия развития ребенка [15]. В отношении прямого влияния ВК на развитие синдрома поликистозных яичников – данные противоречивы, до настоящего времени не представляется возможным, в частности, исследования, проведенные на нашей кафедре, и ряд других – двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Израиле, – не подтвердили прямой роли ВК в развитии синдрома поликистозных яичников [30].

Применение ВК у пожилых

У пациентов среднего и пожилого возраста с сопутствующей соматической патологией оказываются эффективными среднетерапевтические и даже низкие дозы ВК. Врач должен учитывать сопутствующую патологию, ее влияние на течение эпилепсии, проводимую противоэпилептическую терапию, а также взаимодействие ПЭП между собой и с другими лекарственными средствами. В этой связи у пациентов данной группы перспективно применение препарата Депакин® Хроносфера. У пожилых пациентов часто бывает достаточным применение вальпроата в дозе 500 мг/сут однократно или 1000 мг/сут при одно/двукратном приеме. Преимущество препарата – возможность его назначения сразу с эффективной дозы, так как он обычно не требует титрования. Пациент не испытывает затруднений при его приеме (можно растворить в воде, соке или йогурте), что существенно повышает комплаентность и общую эффективность терапии. Чрезвычайно важными являются нормотимическое свойство ВК, а также отсутствие негативного влияния препарата на психическую сферу (табл. 3) [25].

Перевод на препараты ВК

На практике нередко возникает необходимость перевода с КБЗ либо барбитуратов на ВК (Депакин® Хроно, Депакин® Хроносфера). Мы рекомендуем на фоне постоянного приема первого ПЭП назначить ВК до средней терапевтической дозы (дети 30 мг/кг; взрослые 20 мг/кг) и дальнейшую отмену барбитуратов производить крайне медленно (уменьшать по 25% исходной суточной дозы – 1 раз в 1,5–2 мес). КБЗ уменьшаем также на 25% с периодичностью 1–2 нед в

зависимости от синдрома и исходной тяжести течения эпилепсии.

Заключение

Таким образом, можно смело констатировать, что вальпроат, несмотря на почти 50-летнюю историю эффективного клинического применения, в настоящее время является препаратом из первой группы выбора в лечении идиопатических (генерализованных/фокальных) криптогенных и симптоматических фокальных эпилепсий у пациентов разных возрастных групп. Благодаря своему множественному механизму действия препарат эффективно применяется не только в эпилептологии. Существующие ограничения применения ВК минимальны: вальпроат следует с осторожностью применять в I триместре беременности; противопоказан в некоторых случаях митохондриальных энцефалопатий. Такие свойства ВК, как: широта действия – эффективность в отношении разных типов припадков и форм эпилепсии, хорошая переносимость, минимальный риск аггравации, высокий процент удержания на монотерапии, наличие разнообразных лекарственных форм, в том числе оригинальный препарат пролонгированного действия (Депакин® Хроно, Депакин® Хроносфера) и формы для внутривенного введения, благоприятный фармакокинетический и фармакодинамический профиль, – делают его незаменимым на современном этапе развития эпилептологии.

Литература

1. Агранович О.В., Белопасов В.В., Белоусова Е.Д. и др. Лечение фокальных эпилепсий: роль вальпроевой кислоты (депакина). Заключение экспертного совета. Журн. невропатологии и психиатрии. 2010; 3 (2): 91–2.
2. Белоусова Е.Д. Российское наблюдательное исследование эффективности и переносимости Депакин Хроно в качестве первой монотерапии парциальной эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010; 3: 47–52.
3. Болдырева С.Р., Ермаков А.Ю. Сравнительная эффективность карбамазепина, препаратов вальпроевой кислоты и топирама-та при височной медиальной эпилепсии у детей. Журн. неврологии и психиатрии. 2010; 4: 41–7.
4. Болдырева С.Р., Ермаков А.Ю. Сравнительная эффективность карбамазепина, препаратов вальпроевой кислоты и топирама-та при симптоматических и криптогенных затылочных эпилепсиях у детей. Журн. неврологии и психиатрии. 2010; 5: 39–44.
5. Болдырева С.Р., Ермаков А.Ю. Сравнительная эффективность карбамазепина, препаратов вальпроевой кислоты и топирама-та при симптоматических и криптогенных лобных эпилепсиях у детей. Журн. неврологии и психиатрии. 2010; 6: 58–65.
6. Власов П.Н. Катамениальная эпилепсия: клинические, нейрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты. Автореф. ... дис. канд. мед. наук. М., 1993.
7. Власов П.Н., Орехова Н.В., Шагрова Е.В. Эффективность и переносимость пролонгированных форм вальпроатов при их вынужденной замене. Фарматека. 2008; 5 (159): 91–4.
8. Власов П.Н., Орехова Н.В., Антонюк М.В., Филатова Н.В. Побочные эффекты вальпроатов. Клин. эпилептология. 2009. 1: 3–7.
9. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Хаузер В.А. и др. Эпидемиология эпилепсии в России. В кн.: Современная эпилептология. 2011; с. 77–84.
10. Дмитриенко Д.В. Профилактика врожденных пороков развития у плода с учетом фармакогенетических особенностей метаболизма противоэпилептических препаратов и наследственных нарушений фолатного цикла. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. Эпилепсия (Спецвыпуск). 2013; с. 31–8.
11. Ермоленко Н.А., Бучнева И.А., Захарова Е.И. Клинико-нейрофизиологические особенности эпилептических синдромов, ассоциированных с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. Эпилепсия. 2014; 1 (Спецвыпуск): 9–12.
12. Зенков Л.Р. Вальпроевая кислота в ретро- и перспективе. Неврол. журн. 2005; 6: 37–42.
13. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства (руководство для врачей). М.: МЕДпресс-информ, 2007.
14. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010.
15. Карлов В.А., Жидкова И.А., Серкина А.В., Кожокару А.Б. Интеллектуальное, психомоторное и речевое развитие детей, рожденных

от страдающих эпилепсией матерей. Журн. неврологии и психиатрии. Эпилепсия. 2010; 3: 25–30.

16. Мухин КЮ, Миронов МБ, Петрухин АС. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: Системные решения, 2014.

17. Мухин КЮ, Петрухин АС, Холин АА. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервисЛтд, 2011.

18. Рекомендации Экспертного совета Российской противозэпилептической лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. Журн. неврологии и психиатрии. Эпилепсия. 2011; 5: 23–4.

19. Bertsche A, Neining MP, Dabse AJ et al. initial anticonvulsant monotherapy in routine care of children and adolescents: levetiracetam fails more frequently than valproate and oxcarbazepine due to a lack of effectiveness. Eur J Pediatr 2014; 173: 87–92.

20. Glauser T, Ben-menachem E, Bourgeois B et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2013; 54 (3): 551–63.

21. Hirsch E, Genton P. Antiepileptic drug-induced pharmacodynamic aggravation of seizures: does valproate have a lower potential? CNS drugs 2003; 17 (3): 633–40.

22. Hollingworth SA, Eadie MJ. Antiepileptic drugs in Australia: 2002–2007. Pharmacoeconomics and Drug Safety 2010; 19: 82–9.

23. Jędrzejczak J, Kuncikova M, Magureanu S et al. VIPE study group an observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy. Eur J Neurol 2008; 15: 66–72.

24. Marson AG, Al-kharusi AS, Alwaidh M et al. Sanad study group the sanad study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet 2007; 369: 1016–26.

25. Meador KJ, Baker GA, Browning N. Etal cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. N Engl J Med 2009; 360 (16): 1597–605.

26. Mula M, Kanner AM, Schmitz B, Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: an expert consensus statement from the task force on therapeutic strategies of the ILAE commission on neuropsychobiology. Epilepsia 2013; 54 (1): 199–203.

27. Panayiotopolos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Revised second edition. Springer 2010.

28. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Issued: January 2012 last modified: december 2013. Nice clinical guideline 137.

29. Trinka E, Hofer J, Zerbs A, Brigo F. Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: a systematic review. CNS drugs. Doi 10.1007/s40263-014-0167-1

30. De Vries L, Karasik A, Landau Z et al. Endocrine effects of valproate in adolescent girls with epilepsy. Epilepsia 2007; 48 (3): 470–7.

Клиника и хирургия последствий черепно-мозговой травмы

Л.Б.Лихтерман, А.А.Потапов, А.Д.Кравчук, В.А.Охлопков
НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко РАН, Москва

Посттравматическая патология головного мозга и черепа может проявляться уже в остром периоде, но главным образом в промежуточном и отдаленном периодах травматической болезни. Последствия черепно-мозговой травмы (ЧМТ) носят массовый характер и имеют четкую тенденцию к непрерывному накоплению. Они являются «труднорастворимым осадком», накапливающимся многие годы, и, по существу, определяют здоровье населения, гуманитарное, социальное и экономическое значение анализируемой проблемы.

Большая часть хронических больных неврологического, психиатрического, а также соматического профиля имеют травматический анамнез, страдая теми или иными последствиями ЧМТ. Достаточно сказать, что число инвалидов вследствие ЧМТ в России превышает 2 млн, США – 5,5 млн.

Впервые проведенные НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко зондажные эпидемиологические исследования выявили, что частота только хирургически значимых последствий ЧМТ составляет 15–18 новых случаев на 100 тыс. населения, или около 25 тыс. пострадавших в России ежегодно нуждаются в нейрохирургической помощи по поводу краниальной посттравматической патологии [1].

Клиническая классификация последствий ЧМТ

В основу разработанной в НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко классификации последствий ЧМТ положены следующие принципы:

- патогенез последствий;
- морфологический субстрат;
- клинические проявления.

Как известно, внутрочерепное пространство занимают вещество мозга (≈85%), ликвор (≈10%) и кровь (≈5%), на которые, как и на твердые и мягкие покровы

головы, воздействует механическая энергия. Соответственно, рассматриваем 3 группы морфологических последствий ЧМТ:

1) тканевые:

- мозговые (атрофия, рубцы, спайки и др.);
 - черепные (дефекты, остеолит, остеосклероз и др.);
- 2) ликвородинамические (дисциркуляция, дисрезорбция, ликворея, ликворомы и др.);

3) сосудистые (дисциркуляция, ишемия, тромбоз и др.). С ними коррелируют 3 выделенные группы клинических форм последствий ЧМТ:

- 1) преимущественно тканевые;
- 2) преимущественно ликворные;
- 3) преимущественно сосудистые [2].

Мы выделили следующие **клинические формы тканевых последствий ЧМТ:**

- посттравматическая атрофия мозга:
 - локальная,
 - диффузная;
- посттравматический арахноидит;
- посттравматический пахименингит;
- оболочечно-мозговые рубцы:
 - без инородных тел,
 - с инородными телами;
- поражения черепных нервов;
- дефекты черепа;
- посттравматическая деформация черепа;
- сочетанные.

Клинические формы ликвородинамических последствий ЧМТ:

- гидроцефалия:
 - активная,
 - пассивная;
- порэнцефалия;
- менингоэнцефалоцеле;
- хронические гигромы;
- ликворные кисты;