

ДОДАТОК  
до наказу Міністерства охорони  
здоров'я України  
17.04.2014 № 276

## **ЕПІЛЕПСІЇ**

**АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,  
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

**2014**

**Робоча група з адаптації клінічної настанови, заснованої на доказах,  
«Епілепсії»**

Міщенко Тамара Сергіївна	Завідувач відділення судинної патології головного мозку Державної установи «Інститут клінічної та експериментальної неврології і психіатрії НАМН України», д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Неврологія»
Морозов Анатолій Миколайович	Професор кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені академіка О.О. Богомольця, д.мед.н., професор
Степаненко Алла Василівна	Радник Міністра охорони здоров'я, д.мед.н., професор
Горачук Вікторія Валентинівна	Доцент кафедри управління охорони здоров'я Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.м.н.
Горанський Юрій Іванович	Доцент кафедри неврології та нейрохірургії Одеського державного медичного університету, д.мед.н.
Дубенко Андрій Євгенійович	Провідний науковий співробітник Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», д.мед.н., професор
Євтушенко Станіслав Костянтинівич	Завідувач кафедри дитячої та дорослої неврології Донецького національного медичного університету імені М. Горького, д.мед.н., професор
Коростій Володимир Іванович	Професор кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного медичного університету, д.мед.н., професор
Літовченко Тетяна Анатоліївна	Завідувач кафедри невропатології Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.мед.н., професор
Мартинюк Володимир Юрійович	Директор Державної установи «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи», к.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча неврологія»
Марута Наталія Олександрівна	Заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», д.мед.н. професор
Марценковський Ігор Анатолійович	Керівник відділу психічних розладів дітей та підлітків Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, доцент кафедри дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, к.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча психіатрія»
Мар'єнко Лідія Борисівна	Доцент кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, керівник Львівського обласного протиепілептичного центру, к.м.н.
Мостовенко Раїса Василівна	Завідувач дитячого інфекційного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія»

Пінчук Ірина Яківна	Директор Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Психіатрія»
Танцура Людмила Миколаївна	Керівник відділу дитячої психоневрології і клінічної нейрогенетики Державної установи «Інститут неврології, психіатрії і наркології Національної академії медичних наук України»
Харчук Сергій Михайлович	Керівник лікувально-діагностичного центру «Епілепсія» м. Київ, Президент Української протиепілептичної ліги, к.м.н.
Чабан Олег Созонтович	Завідувач відділу пограничних станів та соматичних розладів Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, професор кафедри медичної та загальної психології і педагогіки Національного медичного університету імені академіка О.О. Богомольця, д.мед.н., професор
Юр'єва Людмила Миколаївна	Завідувач кафедри психіатрії факультету післядипломної освіти Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України, д.мед.н., професор
Малюга Валентина Дмитрівна	Сімейний лікар Калинівської амбулаторії загальної практики – сімейної медицини Васильківського району Київської області
Імерелі Руслан Едуардович	Голова Всеукраїнської громадської організації інвалідів користувачів психіатричної допомоги «Юзер»
Костюк Костянтин Романович	Завідувач відділення функціональної нейрохірургії Державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова АМН України», к.м.н., Віце-президент Української протиепілептичної ліги
Смоланка Володимир Іванович	Завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, директор Обласного клінічного центру нейрохірургії та неврології; Президент Української асоціації нейрохірургів, д.мед.н., професор

### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Ліщишина О.М.	Директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.м.н.
Горох Є.Л.	Начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.т.н.
Мельник Є.О.	Начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
Шилкіна О.О.	Начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
Черніцька М.В.	Експерт Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

**Державний експертний центр МОЗ України є членом**

**Guidelines International Network**  
(Міжнародна мережа настанов)



**ADAPTE (Франція)**  
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



**Рецензенти:**

Волошина Наталія Петрівна	Керівник відділу нейроінфекції та розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор
Дзяк Людмила Антонівна	Завідувач кафедри нервових хвороб та нейрохірургії ФПО Дніпропетровської державної медичної академії, Заслужений діяч науки і техніки України, головний позаштатний невролог ГУОЗ Дніпропетровської ОДА, д.мед.н., професор
Дубенко Євген Григорович	Професор-консультант науково-практичного медичного центру Харківського національного медичного університету, Заслужений діяч науки України, академік АНВШ, д.мед.н., професор
Кирилова Людмила Григорівна	Науковий керівник відділення психоневрології по вивченню захворювань та реабілітації нервової системи новонароджених та дітей раннього віку Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», д.мед.н.
Пилягіна Галина Яківна	Професор кафедри дитячої, соціальної та судової психіатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, д.мед.н., професор

## Перелік скорочень

АКТГ –адренокортикотропний гормон

АТ – артеріальний тиск

АП – антипсихотики

АД – антидепресанти

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ЕФ – еквівалент фенітоїну

Е – епілепсія

ЕЕГ – електроенцефалограма

ЕКГ – електрокардіограма

ЕС – епілептичний статус

ГСЕН – гострі симптоматичні епілептичні напади

ГТК – генералізовані тоніко-клонічні напади

Д – депресія

ІГЕ – ідіопатична генералізована епілепсія

КН – клінічні настанови

КБП – когнітивно-біхевіоральна психотерапія

КТ – комп'ютерна томографія

МС – медичні стандарти

МПЕЛ – Міжнародна протиепілептична ліга

МРТ – Магнітно- резонансна томографія

ПСТ – психосоціальні тренінги

ПЕП – протиепілептичні препарати

РКД – рандомізоване клінічне дослідження

РП – раціональна психотерапія

СБН – стимуляція блукаючого нерва

ЧМТ – черепно-мозкова травма

ЦНС – центральна нервова система

ЮМЕ – ювенільна міоклонічна епілепсія

AAN – American academy of neurology (Американська академія неврології)

AGREE - The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (Опитувальник з оцінки та аналізу настанов)

ALSG – Agricultural and Life Sciences Group (група із сільського господарства і наук про життя)

AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality's (Агенція з якості медичних досліджень)

BNF - British National Formulary (Британський національний формуляр)

ESN – Epilepsy specialist nurses (медична сестра, яка спеціалізується в епілепсії)

EMA – European medicines Agency (Європейське медичне агентство)

FDA – Food and drug administration (Адміністрація з контролю харчових продуктів та лікарських засобів)

GMP – Good Manufacturing Practice (Належна виробнича практика)

HENWHO – Health Evidence Network of the World Health Organization (Статистична база даних Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я)

IGE – Idiopathic generalized epilepsy (Ідіопатична генералізована епілепсія)

ILAE - International League against Epilepsy (Міжнародна протиепілептична ліга)

NICE – National Institute for health and care excellence (Національний інститут здоров'я та клінічної практики)

NZGG - New Zealand Guidelines Group (Новозеландська група з розробки рекомендацій)

SANAD study - The Standard and New Antiepileptic Drugs (SANAD) study (Дослідження стандартних і нових протиепілептичних препаратів)

SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Шотландська міждисциплінарна мережа з розробки настанов)

SUDEP – Sudden unexpected death in epilepsy patients (раптова неочікувана смерть при епілепсії)

## СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

За прототип Адаптованої клінічної настанови «Епілепсія» взято Клінічну настанову «**NICE CG 137 – The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care**» (Епілепсії: діагностика та лікування епілепсій у дорослих та дітей при наданні первинної та вторинної медичної допомоги) 2012

### Додаткові докази включені з інших джерел:

1. Epilepsia. 2010 Jun;51(6):1069-77. Epub 2009 Nov 3. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the adhoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Perucca E, Wiebe S, French J. Source
2. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009/ A. T. Berg, S. F. Berkovic, M. J. Brodie, et al.// Epilepsia,.-2010.-V.51(4).-P.676–685].
3. Shorvon S.D. The etiologic classification of epilepsy. Epilepsia 2011; 52: 1052–1057
4. Shorvon S.D., Andermann F., Guerrini R. The Causes of Epilepsy: Common and Uncommon Causes in Adults and Children. Cambridge University Press, 2011.-787
5. Mike P. Kerr, ySeth Mensah, Frank Besag, Bertrand de Toffol, Alan Ettinger, Kousuke Kanemoto, Andres Kanner, Steven Kemp, zzEnnapadum Krishnamoorthy, Curt LaFrance Jr, Marco Mula, Bettina Schmitz, Ludgers Tebartz van Elst, Julian Trollor, and Sarah J. Wilson International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. // Epilepsia, 52(11):2133–2138, 2011. \*
6. E.S. Krishnamoorthy, M.R. Trimble, D. Blumer c The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: A proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy Epilepsy & Behavior 10 (2007) 349–353
7. T.Glauser, E.Ben-Menachem, B.Bourgeois et al. for the ILAE subcommission of AED Guidelines.-2013. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes //2013.- Epilepsia.-1–13.- <http://www.ilae.org/Visitors/Documents/Guidelines-epilepsia-12074-2013.pdf>

### ***Передмова робочої групи з адаптації клінічної настанови за темою «Епілепсії»***

*В останні десятиріччя у всьому світі для забезпечення якості і ефективності медичної допомоги, для створення якісних клінічних протоколів (Clinical Pathway) та/або медичних стандартів (МС) як третинне джерело доказової медицини використовуються клінічні настанови (КН).*

*Клінічна настанова (Clinical practice guidelines) – це документ, що містить систематизовані положення стосовно медичної та медико-соціальної допомоги, розроблені з використанням методології доказової медицини на основі підтвердження їх надійності та доведеності, і має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях.*

*Відповідно до положень наказу МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313, створення КН в Україні здійснюється шляхом адаптації вже існуючих клінічних настанов, які розроблені на засадах доказової медицини у відомих світових центрах - NICE (Англія), SIGN (Шотландія), AHRQ (США), HEN WHO (ВООЗ), NZGG (Нова Зеландія) та ін. Клінічні настанови, що розроблені на науковій основі,*

мають основні ознаки, що відповідають назві, визначенню та змісту клінічних настанов, а саме:

- наявність переліку членів мультидисциплінарної робочої групи;
- наявність зовнішніх рецензентів;
- визначення дати перегляду клінічної настанови;
- наявність шкали рівнів доказів у клінічній настанові;
- список періоджерел літератури (статті за результатами рандомізованих клінічних досліджень, мета-аналізи, огляди літератури) тощо.

Адаптована клінічна настанова за темою «Епілепсії» створена мультидисциплінарною робочою групою МОЗ України на основі оригінальної Клінічної настанови NICE 137 «The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care», 2012 року, яка була попередньо оцінена групою експертів за допомогою Опитувальника AGREE. Результати оцінки задокументовані і зберігаються у робочих матеріалах групи. Механізм адаптації передбачає внесення в оригінальний текст настанови, який залишається незмінним, коментарів робочої групи, у яких відбивається можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах нашої національної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність зареєстрованих в Україні ліків, що зазначені у КН, відповідність нормативної бази щодо організаційних засад надання медичної допомоги тощо.

Запропонована адаптована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Адаптована клінічна настанова «Епілепсії», відповідно до свого визначення, має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги.

Клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, заснованої на доказах ефективності, в першу чергу для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і вторинну медичну допомогу.

На основі Адаптованої клінічної настанови «Епілепсії» робоча група розробила Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Епілепсії», у якому використані доказові положення Адаптованої клінічної настанови щодо ефективності медичних втручань, які також слугували основою для визначення індикаторів якості надання медичної допомоги пацієнтам з епілепсіями.

Представлена адаптована клінічна настанова має бути переглянута не пізніше 2017 р. мультидисциплінарною робочою групою за участю головного позаштатного спеціаліста МОЗ України, практикуючих лікарів, які надають первинну і вторинну медичну допомогу, науковців, організаторів охорони здоров'я, представників громадських організацій, що зацікавлені у підвищенні якості медичної допомоги та ін.

### Адаптація системи обґрунтованості доказів, які використовуються

Кожен із відібраних для адаптації КН прототипів, використовує власну систему градації первинних даних та оцінки рекомендацій. Втім, різні системи градації рекомендацій, хоча і різняться, зокрема, за номенклатурою (абеткова чи числова) та деякими нюансами, але дуже схожі за сутністю визначень. Тому, щоб уникнути непорозумінь та протиріч в характеристиках обґрунтованості рекомендацій в клінічних настановах «Епілепсії: діагностика та лікування епілепсій у дорослих та дітей при наданні первинної та вторинної медичної допомоги» - Клінічна настанова NICE 137, розробники дійшли до згоди щодо використання єдиного підходу до класифікації рівнів обґрунтованості. На наш погляд, така градація є найбільш зрозумілою та практичною.

<b>Таблиця 1. Визначення рівнів обґрунтованості доказів в цьому документі</b>	
Ступінь	Критерії
А	Рекомендації, що переконливо обґрунтовані результатами рандомізованих контрольованих досліджень або мета-аналізів рандомізованих контрольованих досліджень. Бажані ефекти переконливо переважають над небажаними (у разі позитивних рекомендацій), або навпаки (у разі негативних рекомендацій).
В	Рекомендації, що обґрунтовані переконливими результатами одного рандомізованого контрольованого дослідження або обсерваційного дослідження з належним дизайном; або результатами когортного дослідження або аналітичного дослідження “випадок - контроль” з належним дизайном; або результатами кількох досліджень серій клінічних випадків, що спостерігалися впродовж певного часу; або вражаючими результатами неконтрольованого дослідження. Бажані ефекти збалансовані з небажаними.
С	Рекомендації, що обґрунтовані результатами принаймні одного не експериментального описового дослідження з належним дизайном (наприклад, порівнювального дослідження, дослідження кореляції, дослідження випадків); або звітом комітету експертів, точкою зору та/або досвідом поважних установ, в тому числі – узгодженою точкою зору груп з розробки та/або рецензування.

<b>Таблиця 2. Шкала оцінки доказовості для потенційно відповідних досліджень</b>	
Клас	Критерій
I	<p>Проспективне, рандомізоване, контрольоване клінічне дослідження (РКД) або мета-аналіз РКД в репрезентативній популяції, що відповідає всім шести критеріям:</p> <p>Показник первинного результату: контрольована або клінічна ефективність</p> <p>Тривалість лікування: <math>\geq 48</math> тижнів</p> <p>Дизайн дослідження: подвійний сліпий</p> <p>Дизайн:</p> <p>Для досліджень вищої ефективності: демонстрація вищої ефективності</p> <p>Для досліджень не меншої ефективності або невдалого дослідження вищої ефективності: нижня межа ефективності досліджуваного препарату (95% довірчий інтервал) вище 20% нижньої межі щодо точкової оцінки ефективності відповідного препарату порівняння з використанням популяції дослідження «всі пацієнти, які виконали вимоги протоколу» (для підгруп за віком/типом нападів).</p> <p>Закінчення дослідження: Дослідження не припиняється при виникненні заздалегідь визначеної кількості неочікуваних нападів під час лікування.</p> <p>Відповідний статистичний аналіз</p>



II	<p>РКД або мета-аналіз, що відповідає всім критеріям класу I за винятком: Тривалість лікування: <math>\geq 24</math> тижні, але <math>&lt; 48</math> тижнів АБО</p> <p>Дизайн: Для дослідження не меншої ефективності або невдалого дослідження вищої ефективності: нижня межа ефективності досліджуваного препарату (95% довірчий інтервал) знаходиться в межах 21-30% нижньої межі щодо точкової оцінки ефективності відповідного препарату порівняння з використанням популяції дослідження «всі пацієнти, які виконали вимоги протоколу» (для підгруп за віком/типом нападів).</p>
III	<p>РКД або мета-аналіз, що не відповідає критеріям будь-якої категорії класу I або II. Приклади включають:</p> <p>Відкрите дослідження</p> <p>Дослідження з визначеним критерієм його припинення</p> <p>Невдале подвійне сліпе дослідження вищої ефективності, у якому не надані дані про популяцію дослідження «всі пацієнти, які виконали вимоги протоколу» (для підгруп за віком/типом нападів)</p> <p>Задане дослідження не меншої ефективності або невдале подвійне сліпе дослідження вищої ефективності, у якому нижня межа ефективності досліджуваного препарату (95% довірчий інтервал) нижче 30% нижньої межі щодо точкової оцінки ефективності відповідного препарату порівняння з використанням популяції дослідження «всі пацієнти, які виконали вимоги протоколу» (для підгруп за віком/типом нападів)</p> <p>Для досліджень не меншої ефективності, відсутність відповідного препарату порівняння, коли такий існує</p>
IV	<p>Докази з нерандомізованих, проспективних, контрольованих або неконтрольованих досліджень, серії клінічних випадків або звітів експертів</p>

### **Потреба в настанові**

Епілепсія (Е), як одне з найбільш розповсюджених неврологічних захворювань, є значною медичною і соціальною проблемою. Розповсюдженість Е в світі складає від 5 до 8 на 1000 населення, причому в країнах, що розвиваються, ця цифра вдвічі більша. В Європі на Е страждає 6 млн. осіб, з них 40% не отримує належного лікування, а в країнах з низьким рівнем життя відсоток таких пацієнтів складає 75%. Європейська комісія Міжнародної протиепілептичної ліги (МПЕЛ) відмітила, що діапазон і характер проблем, пов'язаних з Е, є подібним в усіх європейських країнах, незважаючи на їх економічні, соціальні та інші особливості. Це недостатній розвиток системи адекватної допомоги хворим, в тому числі хірургічного лікування, стигматизація і соціальні проблеми, дорожняча протиепілептичних препаратів (особливо нових), труднощі фінансування, недостатня кількість фахівців і спеціалізованої допомоги, дефіцит знань щодо Е в суспільстві, недостатня інформація щодо поширеності захворювання.

### **Компетенції даної клінічної настанови**

#### ***Коментар робочої групи***

##### *Загальні цілі*

1. Головною метою цієї настанови є допомога організаторам охорони здоров'я, лікарям сімейної медицини, лікарям неврологам та психіатрам поліклінічної і стаціонарної ланки, в покращенні надання медичної допомоги пацієнтам з епілепсією. Акцент робиться на наступності в організації медичної допомоги, діагностиці та сучасних методах лікування. в тому числі хірургічного, ранній вторинній профілактиці.

2. Також розробники КН вважають, що використання доказової бази, яка лежить в

основі даної настанови,

а) зменшить необґрунтовану варіабельність клінічної тактики при наданні медичної допомоги пацієнтам з епілепсією, особливо при призначенні першої монотерапії після встановлення діагнозу.

б) збільшить доступ широкого загалу медичних працівників та інших осіб, що залучені в процес надання медичної допомоги пацієнтам з епілепсією, до сучасної наукової інформації високої якості доказовості.

в) прискорить втілення наукових досягнень в практику сучасної протиепілептичної допомоги в Україні.

г) підвищить якість надання медичної допомоги пацієнтам з епілепсією та дозволить раціонально використовувати ресурси системи охорони здоров'я.

## **Вступ**

Ця настанова Національного інституту здоров'я та досконалості медичної допомоги (NICE) оновлює та замінює клінічну настанову NICE 20. Ця настанова також надає нові дані та оновлює оцінку технології NICE 76 (2004 р.) і оцінку технології NICE 79 (2004 р.).

Нові рекомендації були додані до фармакологічного лікування осіб з епілепсією, включаючи використання кетогенної дієти (для отримання детальної інформації див. Про цю настанову NICE

Епілепсія представляє собою поширений неврологічний розлад, що характеризується нападами, які повторюються. Різні типи епілепсії обумовлені різними причинами. Важко надати точну оцінку захворюваності та поширеності, тому що ідентифікація людей, які можуть страждати від епілепсії, ускладнена. Вважається, що в Англії на епілепсію хворіють від 362 000 до 415 000 осіб. Крім того, у 5-30%, що дорівнює 124 500 особам, встановлений діагноз епілепсії, є помилковим. Захворюваність оцінюється в 50 випадків на 100 000 населення на рік, а поширеність активної форми епілепсії в Об'єднаному Королівстві складатиме 5-10 випадків на 1000. Дві третини хворих з активною формою епілепсії контролюють свій стан задовільним чином за допомогою протиепілептичних препаратів (ПЕП). Інші підходи можуть включати хірургічні операції. Оптимальне лікування покращує загальний стан здоров'я, а також може допомогти мінімізувати інші, часто пагубні, наслідки для соціальної, освітньої та професійної діяльності. Клінічні протоколи NICE 20 - «Епілепсії» стверджують, що щорічна очікувана величина витрат на лікування встановлених епілепсій становила £ 2 мільярди (прямі та непрямі витрати).

Зараз виписують сучасніші та більш дорогі ПЕП, отже за умови ймовірного зростання витрат на лікування у найближчі роки дуже важливо визначити ПЕП з доведеною клінічною та економічною ефективністю. Докази, що використовувались для розробки клінічних настанов («Епілепсії» - клінічна настанова NICE 20; «Сучасніші препарати для лікування епілепсії у дорослих» оцінка технології NICE, протокол 76; й «Сучасніші препарати для лікування епілепсії у дітей» оцінка технології NICE, протокол 79) продемонстрували відсутність різниці в ефективності між сучаснішими та попередніми ПЕП, або між сучаснішими препаратами (у якості монотерапії) для контролю нападів. Однак, велике багаточетрове випробування (випробування SANAD), яке оцінювало сучасніші препарати в лікуванні вперше виявленої епілепсії (приймаючи деякі обмеження) висунуло припущення, що натрію вальпроат має стати препаратом вибору при генералізованих та некласифікованих епілепсіях, а ламотриджин при фокальних епілепсіях. Отже, було прийнято рішення про необхідність розгляду нових доказів стосовно ПЕП в межах оновлення клінічних протоколів NICE 20 (опублікованої в 2004 р.).

Протоколи NICE припускають, що лікарі будуть застосовувати коротку характеристику препарату для інформування про рішення щодо конкретних пацієнтів.

Протоколи NICE рекомендують призначення деяких ПЕП що не мають реєстраційного посвідчення в Об'єднаному Королівстві на момент публікації, у разі якщо наявні достатні докази, що обґрунтовують їхнє застосування.

### **Коментар робочої групи.**

Епілепсія займає 3-є місце за розповсюдженістю серед хвороб нервової системи. Смертність при епілепсії в 2-3 рази перевищує таку у популяції, що пов'язано значною мірою з етіологією захворювання (цереброваскулярні хвороби і пухлини мозку), нещасними випадками під час нападів (травми, утоплення і та ін), а також з випадками так званої SUDEP (*sudden unexpected death in epilepsy*) - раптової неочікуваної смерті при епілепсії.

В Україні, за останніми даними [МОЗ, 2012], налічується близько 100 000 хворих на епілепсію, але ця цифра з врахуванням середньостатистичного світового показника поширеності захворювання, швидше всього, занижена. У зв'язку з наданням допомоги хворим на епілепсію неврологами та психіатрами і, відповідно, завдяки подвійному кодуванню і реєстрації клінічної і експертної епідеміології, статистичні дані принципово некоректні і потребують нового регламентування. Вже більше 15 років триває всесвітня кампанія Міжнародної проти епілептичної Ліги «Епілепсія- з тіні» (*Epilepsy out of shadows*), яка має на меті привернути увагу до проблем хворих на епілепсію політичних діячів, законодавців, органів охорони здоров'я, медичних і немедичних організацій всіх країн та вивести хворих на епілепсію з «тіні» соціальної стигматизації, а саме захворювання – з «тіні» на «світло» одного з пріоритетних напрямків в системі охорони здоров'я. Протокол, прийнятий в Україні, стане ще одним свідченням участі медичної спільноти нашої держави в цій кампанії і допоможе фахівцям, як первинної, так і наступних ланок медичної допомоги, забезпечити правильну діагностику та лікування епілепсії, а в подальшому і адекватну статистичну звітність

Підхід до лікування хворих на епілепсію повинен мати мультидисциплінарний характер, Фахівці, які опікуються таким контингентом хворих, повинні включати лікарів загальної практики-сімейних лікарів, неврологів, психіатрів, нейрохірургів, психологів, нейрофізіологів, нейрорадіологів, соціальних працівників, середній медичний персонал.

Переконливі результати нещодавно виконаних високоякісних досліджень, дозволили сформулювати в світовій епілептології головні стратегічні напрямки, що будуть впливати на захворюваність, смертність та результати лікування і реабілітації у пацієнтів з епілепсією.

Публікації стандартів та клінічних рекомендацій останніх років, які мають високі рівні доказовості, стали передумовою написання представлених клінічних настанов (КН).

### **ПЕРСОНІФІКОВАНЕ ЛІКУВАННЯ**

Дані протоколи NICE пропонують поради на підставі найбільш ефективних методів лікування дітей, та дорослих різних вікових груп.

Застосовані методи обстеження, лікування та спостереження мають брати до уваги потреби та соціальні особливості пацієнтів. Люди, хворі на епілепсію, повинні мати можливість приймати рішення на підставі всієї наявної інформації щодо їхнього обстеження, лікування та спостереження за участю спеціалістів охорони здоров'я. Якщо людина не в змозі самостійно прийняти рішення, спеціалісти охорони здоров'я мають дотримуватись Порад департаменту охорони здоров'я щодо отримання згоди та зведених правил, що супроводжують закону про дієздатність.

Якщо особі ще не виповнилось 16 років, спеціалісти охорони здоров'я мають дотримуватись вказівок в Отримання згоди: робота с дітьми. Добре налагоджений зв'язок між спеціалістами охорони здоров'я людьми, хворими на епілепсію (та їхніми сім'ями та особами, що здійснюють догляд за хворим), є обов'язковим. Він має спиратись на доказово обґрунтовану письмову інформацію відповідно до потреб конкретної людини. Лікування та догляд, а також інформація, яку люди отримують стосовно епілепсії, мають бути культурально прийнятними. Вони мають бути доступні людям з додатковими потребами, наприклад з обмеженими фізичними та сенсорними можливостями або нездатністю до навчання, а також людям, які не говорять або не читають англійською.

Якщо особа дає згоду, сім'я та особи, що здійснюють догляд за хворим, повинні мати можливість брати участь у прийнятті рішень щодо лікування. Сім'ям та особам, що здійснюють догляд за хворим, також слід надати повну інформацію, а також підтримку, яка їм необхідна.

Догляд за підлітками, які переходять від дитячої до дорослої медичної служби, має плануватись та здійснюватись відповідно до методичних рекомендацій, описаних в рекомендаціях «Перехід лікування: як зробити це правильно для молодих людей». Дорослі та дитячі підрозділи закладів охорони здоров'я мають працювати разом з метою оцінки стану та надання допомоги молодим людям, хворим на епілепсію. Під час здійснення переходу слід переглянути діагностику та лікування, й чітко встановити, хто буде провідним фахівцем, з метою забезпечення безперервності лікування.

## **Настанова NICE визначає у якості першочергових завдань наступні завдання для реалізації**

### ***Діагностика***

Всі діти, підлітки та дорослі з підозрюваним нападом, що трапився нещодавно, мають бути терміново оглянуті спеціалістом. Це необхідно для забезпечення точної та ранньої діагностики і початку терапії відповідно до потреб клінічної ситуації.

### ***Коментар робочої групи***

*Початок лікування пацієнтів з епілепсією можливий лише у випадках, коли є впевненість в тому, що напади є епілептичними.*

*Наявність у пацієнта двох і більше епілептичних нападів вимагає початку лікування протиепілептичними препаратами. Лікування пацієнтів з епілепсією починають з монотерапії препаратом першої лінії вибору, ефективність якого оцінюють протягом періоду не менше 3 місяців після досягнення терапевтичної дози препарату. Оцінка ефективності протягом меншого періоду часу не дозволяє визначити ефективність ПЕП, і призводить до частой їх зміни і розвитку вторинної фармакорезистентності.*

*При виборі ПЕП першої лінії необхідно пам'ятати про найбільш часті побічні ефекти, які можуть погіршити якість життя хворих більшою мірою, ніж наявність епілептичних нападів. Препарат обирається залежно від статі, віку та соціального функціонування пацієнта.*

*При ефективності першого призначення ПЕП його рекомендують вживати тривало в терапевтичних дозах протягом мінімум 2-3 років.*

*Тип нападу є одним з основних критеріїв вибору ПЕП у дорослих, оскільки встановити синдром епілепсії у них часто буває неможливим. ПЕП необхідно призначати в дозах не нижче терапевтичних з адекватною для кожного препарату кратністю прийому. Це дозволить підтримувати стабільну концентрацію препарату в плазмі крові і уникнути піків концентрації, під час яких можлива поява дозозалежних ефектів або падіння концентрації ПЕП, що призводить до різкого зниження їх ефективності та можливості декомпенсації епілепсії.*

### ***Ведення пацієнтів***

Спеціалісти охорони здоров'я мають дотримуватись консультативного стилю взаємодії, який дозволяє дитині, підлітку або дорослому з епілепсією та їхнім сім'ям та/або особам, що здійснюють догляд за хворим, залежно від ситуації, брати участь в якості партнерів у прийнятті всіх рішень, що стосуються їх обстеження, лікування та спостереження та повною мірою враховувати особливості їхньої раси, культури, а також будь-які особливі потреби. Всі діти, підлітки та дорослі, хворі на епілепсію, повинні мати докладний план обстеження, лікування та спостереження, узгоджений між пацієнтом, його сім'єю та/або особою, що здійснюють догляд за хворим, залежно від ситуації, та медичними працівниками різних рівнів надання медичної допомоги. Стратегію лікування із застосуванням ПЕП (протиепілептичного засобу) слід обирати індивідуально відповідно до типу випадків, епілептичного синдрому, форми епілепсії, супутніх ліків та супутніх захворювань, способу життя дитини, підлітка або дорослого та соціальної ситуації пацієнта, його сім'ї та/або особи, що здійснює догляд за хворим, залежно від ситуації.

Жінкам та дівчатам, хворим на епілепсію, та їхнім партнерам, залежно від ситуації,

потрібно надавати точну інформацію і консультації стосовно контрацепції, запліднення, вагітності, догляду за дітьми, годування груддю та менопаузи.

### ***Спостереження та диспансеризація***

Всі діти, підлітки та дорослі, хворі на епілепсію, мають проходити регулярний спеціалізований огляд. Для дітей та підлітків цей огляд має проводитися щонайменше раз на рік за участі спеціаліста (але, за необхідністю, діапазон терміну може варіювати між 3 та 12 місяцями). Для дорослих такий огляд має проводитися щонайменше раз на рік за участю як лікаря широкого профілю, так і спеціаліста, залежно від того, як добре контролюється епілепсія та/або при наявності змін способу життя, що можуть вплинути на перебіг захворювання.

Під час проведення огляду діти, підлітки та дорослі повинні мати доступ до: письмової та візуальної інформації; консультативних послуг; інформації про громадські організації, медичні центри, які спеціалізуються в галузі епілепсії; своєчасного і належного проведення досліджень; звернення за третинною медичною допомогою, включаючи, за необхідності, хірургічні процедури.

Якщо напади неконтрольовані та/або існує діагностична невизначеність або невдача лікування, діти, підлітки та дорослі мають найближчим часом звернутись за третинною допомогою для отримання додаткового обстеження та спеціалізованого лікування.

## **1. Рекомендації**

Наведені нижче рекомендації NICE базуються на найбільш достовірних доказах. В цих протоколах термін «дорослі» використовують для характеристики осіб віком від 18 років і більше, а «діти» - для осіб віком від 28 днів до 11 років. Термін «підлітки» стосується осіб віком від 12 до 17 років. Термін «Люди похилого віку» використовують для характеристики осіб віком від 65 років і більше – цей віковий діапазон базується на доказах, розглянутих групою розробки Протоколів. Тим не менш, визнають, що існує мінливий віковий діапазон (15–19 років), в якому локальні управління охорони здоров'я та організації первинної допомоги переміщують надання лікування між дитячою та дорослою медичною службою.

### **1.1. Принцип прийняття рішення**

1.1.1. Спеціалісти охорони здоров'я мають дотримуватись консультативного стилю взаємодії, який дозволяє дитині, підлітку або дорослому з епілепсією та їхнім сім'ям та/або особі, що здійснює догляд за хворим, залежно від ситуації, брати участь в якості партнерів у прийнятті всіх рішень, що стосуються охорони їхнього здоров'я та повною мірою враховувати особливості їхньої раси, культури, а також будь-які особливі потреби.

### **1.2. Загальні положення ведення осіб з епілепсією**

1.2.1. Діти, молоді люди та дорослі, хворі на епілепсію, та їхні сім'ї та/або особи, що здійснюють догляд за хворим, повинні мати можливість якнайкраще слідкувати за своїм станом та контролювати його.

1.2.2. Дорослі мають отримувати належну інформацію та роз'яснення стосовно всіх аспектів епілепсії. Найкращим способом для цього є складання структурованих планів догляду за собою.

1.2.3. Для дітей та підлітків, необхідного догляду за собою при епілепсії можна досягти за допомоги активних навчальних моделей та втручань, орієнтованих на дитину.

1.2.4. Спеціалісти охорони здоров'я повинні роз'яснити всі аспекти експертних програми підготовки пацієнтів ([www.expertpatients.co.uk](http://www.expertpatients.co.uk)[5]) для дітей, підлітків та дорослих, хворих на епілепсію, які бажають більш ефективно управляти своїм станом.

### **1.3. Інформація**

1.3.1. Діти, підлітки, та дорослі, хворі на епілепсію, та їхні сім'ї та/або особи, що здійснюють догляд за хворим, повинні, якщо це потрібно, мати доступ до джерел інформації

про:

- епілепсію в цілому
- діагностику та варіанти лікування
- препарати та побічні ефекти
- тип(и) нападів, тригери та контроль нападів
- самообслуговування
- управління ризиками
- першу допомогу, безпеку і профілактику травм вдома та у школі або на роботі
- психологічні аспекти
- соціальні виплати та соціальне забезпечення
- питання страхування
- освіти та охорону здоров'я в школі
- роботу та незалежне життя для дорослих
- важливість розкриття інформації, у разі потреби, про епілепсію на роботі (якщо будуть необхідними подальша інформація чи роз'яснення слід звертатись до волонтерських організацій)
- безпеку на дорозі та безпечне керування автомобілем
- прогноз
- раптову смерть при епілепсії (SUDEP)
- епілептичний статус
- спосіб життя, вільний час та соціальні проблеми (включаючи легкі наркотики, алкоголь, сексуальну активність та недосипання)
- планування сім'ї та вагітність
- волонтерські організації, такі як групи підтримки та благодійні організації, та як зв'язатись з ними.

1.3.2. Час, в який потрібно надавати цю інформацію, залежить від визначеності діагнозу та необхідності в підтверджуючих дослідженнях.

1.3.3. Інформацію слід надавати із застосуванням такого формату, мови та способу, який відповідає вимогам дитини, підлітка та дорослого. Особливу увагу слід приділити віковому розвитку, статі, культурі та етапу життя особи.

1.3.4. Якщо діти, підлітки та дорослі, хворі на епілепсію, та їхні сім'ї та/або особи, що здійснюють догляд за хворим, не отримали вичерпної інформації від волонтерських організацій та з інших джерел, спеціалісти охорони здоров'я повинні повідомити їх про різноманітні джерела (із використанням Інтернету за можливості: наприклад, веб-сайт Об'єднаної ради з питань епілепсії Великобританії та Ірландії, [www.jointpilepsycouncil.org.uk](http://www.jointpilepsycouncil.org.uk)).

1.3.5. Під час консультації необхідно виділити достатньо часу для надання інформації, до якої слід повернутись під час наступних консультацій.

1.3.6. Для нагадування дітям, підліткам та дорослим, а також спеціалістам охорони здоров'я, про інформацію, яку необхідно обговорити під час консультації, слід застосовувати контрольні переліки.

1.3.7. Кожен, хто надає догляд та лікування дітям, підліткам та дорослим, хворим на епілепсію, повинен бути в змозі забезпечити всю необхідну інформацію.

1.3.8. Дитина, підліток або дорослий, хворі на епілепсію та їхня сім'я та/або особи, що здійснюють догляд за хворим, залежно від ситуації, має знати, як зв'язатись з конкретною особою у разі потреби в певній інформації. Ця конкретна особа має бути членом команди охорони здоров'я та відповідає за гарантію того, що інформаційні потреби дитини, підлітка або дорослого та/або їхньої сім'ї та/або осіб, що здійснюють догляд за хворим, будуть задоволені триманою інформацією.

1.3.9. Слід обговорити можливість розвитку нападів та надати всю можливу інформацію про них перед їхньою появою дітям (батькам), підліткам та дорослим у групі високого ризику розвитку нападів (наприклад, після важкого ушкодження мозку), у осіб з нездатністю до навчання, або з наявністю епілепсії в сімейному анамнезі.

1.3.10. Дітям, підліткам та дорослим, хворим на епілепсію, потрібно надати відповідну інформацію перед прийняттям важливих рішень (наприклад, стосовно вагітності або роботи).

#### **Раптова неочікувана смерть при епілепсії (SUDEP)**

1.3.11. Інформація про SUDEP має бути включена до літератури, присвяченою питанням епілепсії для того, щоб показати, наскільки важливе попередження випадків. Спеціальна інформація стосовно відносного ризику SUDEP для пацієнта має бути обов'язковою частиною плану консультаційних прийомів дітей, підлітків та дорослих, хворих на епілепсію, а також обов'язковою інформацією для їхніх сімей та/або осіб, що здійснюють догляд за хворим.

1.3.12. Ризик SUDEP може бути мінімізований шляхом:

- оптимізації контролю нападів
- інформування про потенційні наслідки нічних нападів.

1.3.13. При проведенні консультацій та обговорень дитина, підліток або дорослий, хворі на епілепсію, їхня сім'я та/або особи, що здійснюють догляд за хворим (залежно від ситуації), та спеціалісти охорони здоров'я повинні взяти до уваги невеликий, але існуючий ризик SUDEP.

1.3.14. У випадку SUDEP, спеціалісти охорони здоров'я повинні зв'язатись з сім'ями та/або особами, що здійснюють догляд за хворим, щоб запропонувати свої співчуття, запросити їх для обговорення смерті та запропонувати звернутись за психологічною консультацією до групи підтримки у випадках SUDEP.

#### **1.4. Тактика після першого нападу**

1.4.1. Діти, підлітки та дорослі, які потрапили до відділення екстреної медичної допомоги після підозрілого нападу, спочатку мають пройти систематизацію (скринінг). Це має бути зроблено лікарем-терапевтом або педіатром з подальшим зверненням до спеціаліста у разі підозри на епілептичний напад або у випадку діагностичного сумніву у характері нападу.

1.4.2. Необхідно складати протоколи для лікувально-діагностичних закладів, які надають належний діагностичний та терапевтичний алгоритм в екстрених ситуаціях для дітей, підлітків та дорослих з епілептичним нападом (підозрюваним або підтвердженим).

1.4.3. Інформація, котру необхідно отримати від дорослого та/або сім'ї, або особи, що здійснює догляд за хворим, при підозрі на можливий епілептичний напад, міститься в алгоритмі, який наведено нижче (додаток D).

1.4.4. Інформація, котру необхідно отримати від дитини або підлітка та/або когось з батьків або особи, що здійснює догляд за хворим, при підозрі на можливий епілептичний напад, міститься в алгоритмі, який наведено нижче (додаток D).

1.4.5. Рекомендовано якомога скоріше оглянути всіх дорослих після першого нападу (можливо епілептичного) за участю спеціаліста невролога або психіатра для встановлення точного та своєчасного діагнозу та початку адекватного лікування.

1.4.6. Рекомендовано якомога скоріше оглядати всіх дітей та підлітків, які перенесли перший нефебрильний напад за участю дитячого невролога для встановлення точного та своєчасного діагнозу та початку адекватного лікування.

1.4.7. При проведенні первинної оцінки нападу з недавнім початком спеціаліст повинен мати доступ до результатів відповідних досліджень.

1.4.8. Дитині, підлітку або дорослому, у яких трапився напад, слід провести ретельний фізикальний огляд. Він має включати в себе дослідження кардіологічного, неврологічного та психічного статусу, та у випадках, коли це необхідно дослідження має проводитися неодноразово.

1.4.9. Пацієнтам і/або їх родині/особі, що здійснює догляд за хворим слід надати необхідну інформацію про те, як розпізнати напад, надати першу допомогу та щодо важливості реєстрації та повідомлення лікаря про наступні напади. Таку інформацію має бути надана ще до встановлення остаточного діагнозу.

#### **1.5 Встановлення діагнозу**

1.5.1 Діагноз епілепсії у дорослих має бути встановлений лікарем-спеціалістом терапевтичного профілю (неврологом або психіатром), що пройшов підготовку та має досвід в галузі ведення епілепсії.

1.5.2. Діагноз епілепсії у дітей та підлітків має бути встановлений педіатром-спеціалістом (дитячим неврологом), що пройшов підготовку та має досвід в галузі ведення епілепсії.

1.5.3. Дітям, підліткам та дорослим та їхнім сім'ям та/або особам, що здійснюють догляд за хворим, має бути надана можливість обговорити діагноз з відповідним спеціалістом сфери охорони здоров'я.

1.5.4. Від дитини, підлітка або дорослого та/або очевидця нападу, за можливості, потрібно отримати детальний опис ситуації з метою визначення, чи мав місце епілептичний напад

1.5.5 Клінічне рішення щодо того, чи мав місце епілептичний напад, має спиратися на поєднання характеру нападу та наявності характерних симптомів. Діагностика не може базуватись на наявності або відсутності окремих ознак.

1.5.6. Не завжди існує можливість лише за клінічними ознаками встановити точний діагноз епілепсії. В цьому випадку слід застосовувати подальші дослідження (див. розділ 1.6) та/або звернення до високоспеціалізованого фахівця в галузі епілепсії [8] (див. рекомендації 1.10.2). У будь-якому випадку слід організовувати подальший нагляд.

1.5.7. У випадку, коли є підозра на неепілептичний напад, слід звернутись до психолога та/або психіатра для подальшого дослідження та лікування.

1.5.8. Проспективна реєстрація пароксизмальних явищ, в тому числі відео-запис та письмові описи, можуть бути корисними у постановці діагнозу.

#### **Коментар робочої групи.**

*В Україні остаточний діагноз «епілепсія» має встановлюватися неврологом (дитячим неврологом) та/або психіатром (дитячим психіатром) в закладах охорони здоров'я, що нажають третинну медичну допомогу. У закладах, що надають первинну та вторинну медичну допомогу, можливо встановлення імовірного діагнозу епілепсія з обов'язковим подальшим скеруванням хворого до невролога або психіатра закладу, що надає третинну медичну допомогу, обізнаного в проблемі епілепсії. Пацієнту має бути надана можливість своєчасного комплексного обстеження в амбулаторних або стаціонарних умовах. При наявності коморбідних психічних розладів, за винятком розумової відсталості, високоспеціалізована медична допомога надається психіатром (дитячим психіатром).*

### **1.6 Обстеження**

1.6.1 Дітям, підліткам та дорослим, їх сім'ям та/або особам, що здійснюють догляд за хворим, залежно від ситуації, слід надавати інформацію стосовно причин та необхідності проведення конкретних досліджень, значення їх результатів для діагностики та вибору терапевтичної тактики.

1.6.2. Всі обстеження дітей мають проводитись тільки в спеціалізованому педіатричному медичному закладі.

#### **Електроенцефалографічне обстеження (ЕЕГ)**

1.6.3. Діти, підлітки та дорослі, що потребують ЕЕГ, мають пройти дослідження відразу після виникнення необхідності в цьому обстеженні.

1.6.4. ЕЕГ слід проводити тільки для підтвердження діагнозу епілепсії у дорослих, клінічній ситуація у яких дає можливість підозрювати, що напад може бути епілептичним за своєю природою.

1.6.5. ЕЕГ слід проводити тільки для підтвердження діагнозу епілепсії у дітей та підлітків. Якщо проведення ЕЕГ вважається необхідним, це слід робити після другого епілептичного нападу, але за деяких умов, у разі призначення спеціалістом, можна вважати доцільним її проведення і після першого епілептичного нападу.

1.6.6. ЕЕГ не доцільно проводити у випадку ймовірної синкопи через можливість хибно-



позитивного результату.

1.6.7. ЕЕГ не можна використовувати для виключення діагнозу епілепсії у дитини, підлітка або дорослого, клінічна картина яких підтримує свідчить про наявність того чи іншого неепілептичного стану.

1.6.8. Ізольовані від клінічної картини данні ЕЕГ не можна використовувати для постановки діагнозу епілепсії.

1.6.9. ЕЕГ можна використовувати для визначення типу нападу та епілептичного синдрому у дітей, підлітків та дорослих, в яких встановлено епілепсію. Це може допомогти встановити прогноз захворювання у пацієнта.

1.6.10. Для дітей, підлітків та дорослих з першим неспровокованим нападом, недвозначна епілептиформна активність, встановлена на ЕЕГ, може бути використана для оцінки ризику рецидиву нападів.

1.6.11. У дітей, підлітків та дорослих, в яких підозрюють епілепсію, але постановка діагнозу у них ускладнена, данні ЕЕГ має додатково оцінити фахівець.

1.6.12. Повторні стандартні ЕЕГ можуть стати корисними у випадку, коли діагноз епілепсії або синдрому епілепсії є неясним. Однак, якщо діагноз був встановлений, повторення ЕЕГ, ймовірно, не буде доцільним.

1.6.13. Повторні стандартні ЕЕГ не треба використовувати у якості альтернативи проведенням ЕЕГ під час сну або депривації сну. [2004]

1.6.14. Якщо застосування стандартної ЕЕГ не дозволила встановити діагноз або класифікувати тип нападу або форму епілепсії, доцільно провести ЕЕГ під час сну.

1.6.15. Для дітей та підлітків найбільш інформативною є ЕЕГ сну проведена після депривації сну або використання мелатоніну.

1.6.16. Тривалу відео- або амбулаторну ЕЕГ можна використовувати в оцінюванні дітей, підлітків та дорослих, постановка діагнозу у яких становить певні труднощі після проведення клінічної оцінки та стандартної ЕЕГ.

1.6.17. Різні провокації за показаннями можуть бути використані при оцінці ЕЕГ показників неепілептичного нападу. Тим не менш, вони мають обмежену роль та можуть призвести у деяких пацієнтів до хибно-позитивних результатів.

1.6.18. Фотостимуляція та гіпервентиляція мають залишатись частиною стандартного ЕЕГ-дослідження. Дитина, підліток або дорослий та сім'я та/або особа, що здійснює догляд за хворим, мають бути повідомлені, що такі процедури активації можуть викликати припадок, і вони мають право відмовитись.

### **Коментар робочої групи**

*Для адекватності використання методу ЕЕГ необхідно пам'ятати про вимоги Міжнародної протиепілептичної ліги до проведення ЕЕГ дослідження:*

1. не менше 12 -ти каналів запису одночасно;
2. розташування електродів за схемою 10-20;
3. наявність інших каналів для моніторингу ЕКГ, дихання, міограми, руху очей;
4. аналіз не менше 20 хвилин якісного запису фонові ЕЕГ;
- 5 можливість проведення функціональних навантажень - звукової стимуляції, фотостимуляції 3-6-12-20 Гц по 10-15 сек. з інтервалом в 30 сек, гіпервентиляції не менше 3-х хвилин(максимум 5 хв.).

*Тільки відповідність цим вимогам, які можна виконати практично в будь-якій електрофізіологічній лабораторії, дозволить зробити рутинну ЕЕГ реальним інструментом для диференційної діагностики пароксизмальних станів. При цьому, необхідно пам'ятати, що інтеріктальна ЕЕГ не може служити 100 % діагностичним критерієм діагнозу епілепсії. Але її дані відіграють істотну роль у диференційній діагностиці пароксизмальних станів. Наявність епілептиформних феноменів на ЕЕГ робить більш імовірним діагноз епілептичного нападу. При оцінці інтеріктальної ЕЕГ необхідно пам'ятати про те, що у хворих на епілепсію можуть*

бути нормальні результати, а у хворих з іншими пароксизмами можуть бути патологічні, в тому числі епілептиформні зміни на ЕЕГ.

Дані ЕЕГ повинні обов'язково поєднуватися з даними клінічної картини пароксизмів. Якщо у фоновій ЕЕГ не виявляються патологічні феномени, хворому повинні бути надані фізіологічні навантаження, викладені вище. Якщо сумніви залишаються, то можливий запис ЕЕГ після депривації сну, що є більш значним провокатором епілептичної активності, ніж фото-, фоностимуляція, і гіпервентиляція

Електроенцефалографічний відеомоніторинг (ЕЕГ-відеомоніторинг) – діагностична методика, яка потребує значних коштів і тривалого часу і значних затрат праці, заснована вона на безперервному запису ЕЕГ протягом тривалого часу (від кількох годин до тижня) з одночасним відеозаписом клінічних проявів, що й дозволяє зареєструвати ті або інші клінічні події й оцінити біоелектричну активність головного мозку в певний, необхідний для встановлення діагнозу, відрізок часу в кореляції із клінічною подією., Методика також дозволяє оцінити динаміку біоелектричної активності головного мозку протягом часу, необхідного для вирішення діагностичних та терапевтичних завдань.

Адекватне застосування методики можливо тільки при наявності чітко поставлених діагностичних завдань і плідної співпраці між клініцистом і лікарем функціональної діагностики, який проводить оцінку даних (нейроелектрофізіологом). Аналіз даних, отриманих при тривалому ЕЕГ-відеомоніторингу даних проводиться з урахуванням усіх функціональних проб і станів пацієнта під час запису. Крім традиційного аналізу фоновій біоелектричної активності головного мозку, а також зміни її при стандартних функціональних навантаженнях, при проведенні даного обстеження з'являється можливість простежити динаміку змін функціональної активності головного мозку протягом доби, при різних видах діяльності.

Можливості ЕЕГ-відеомоніторингу не обмежені лише відео реєстрацією події. Запис ЕЕГ навіть протягом доби значно підвищує можливості підтвердження наявності епілептиформної активності та встановлення її характеру, а також підтверджує чи заперечує відповідність морфологічного церебрального вогнища з епілептогенним.

Висновок результатів ЕЕГ-відеомоніторингу має бути уніфікованим, але при цьому містить відповіді на запитання клініциста. До паперового висновку обов'язково має додаватися електронний носій, який містить найбільш показові та значущі для діагностики фрагменти. Електронний носій мусить бути доступним для перегляду.

Оптимізація використання даного методу діагностики в практичній діяльності неврологів, психіатрів, а також лікарів загальної практики дозволить поліпшити якість діагностики як епілепсії, так і неепілептичних пароксизмальних станів, що підвищить ефективність лікування, дозволить оцінити клінічний перебіг та якість ремісії захворювання.

### **Нейровізуалізація**

1.6.19. Нейровізуалізацію слід використовувати для виявлення структурних аномалій, які викликають певні види епілепсії.

1.6.20. Для нейровізуалізації у дітей, молодих людей та дорослих, хворих на епілепсію методом вибору має бути МРТ.

1.6.21. Використання МРТ є надзвичайно важливим для пацієнтів:

- у пацієнтів з дебютом епілепсії з'явилась до 2 років або у дорослому віці;
- при наявності в анамнезі, результатах дослідження або ЕЕГ ознак фокального початку (до появи чітких доказів доброякісної фокальної епілепсії);
- у яких напади продовжуються, незважаючи на адекватну терапію першої лінії

1.6.22. Всі пацієнти, які потребують МРТ, мають пройти дослідження як можна скоріше для уточнення морфологічного діагноза.

1.6.23. Нейровізуалізацію не можна вважати дослідженням першої лінії вибору для встановлення діагнозу ідіопатична генералізована епілепсія.

Пвипадку, якщо до МРТ не можливо зробити, або воно протипоказано, і для дітей або

підлітків людей, яким для проведення МРТ потрібна загальна анестезія чи наркоз.

1.6.25. Тільки в гострій ситуації, при неможливості ургентного проведення МРТ, КТ можна використовувати для визначення, чи був напад (симптоматичний напад) спричинений гострим неврологічним ураженням або гострою хворобою головного мозку.

### **Коментар робочої групи**

*Базовими нейрорентгенологічними методами обстеження при епілепсії є магнітно-резонансна томографія (МРТ) та комп'ютерна томографія (КТ), які дозволяють ідентифікувати та локалізувати структурне ураження головного мозку, що є причиною епілептичних нападів у більшості випадків. МРТ є найкращим методом візуалізації мозкової речовини, тому кожне доопераційне обстеження повинно включати в себе проведення МРТ, при цьому особливу увагу необхідно звертати на медіанні відділи скроневої частки, яка частіше за інші ділянки мозку уражується при епілепсії. МРТ дослідження хворих на епілепсію необхідно проводити за спеціальним протоколом, який включає проведення сканування перпендикулярно до осі гіпокампа, з товщиною зрізів не більше 2,0 мм. Обстеження виконують у T2WI режимі та в режимі із пригніченням сигналу від рідини (FLAIR) або зображення протонної щільності на МРТ апараті з індукцією магнітного поля не менше 1,5 Тесла. При підозрі на пухлинний характер патологічного процесу необхідно проводити МРТ дослідження із контрастивним посиленням. Комплексне обстеження дає можливість виявити вогнищеві патологічні зміни у мозку пацієнтів та визначитись із подальшою лікувальною тактикою. При збільшенні потужності МРТ апарату ймовірність виявлення патологічних змін мозку зростає.*

### **Інші обстеження**

1.6.26. Вимірювання пролактину в сироватці вважається недоцільним у діагностиці епілепсії.

1.6.27. У дорослих слід вважати доцільним проведення відповідних біохімічних аналізів крові (наприклад, електроліти плазми, глюкоза, кальцій) для виявлення потенційних причин розвитку нападів та/або визначення будь-яких клінічно важливих коморбідних захворювань.

1.6.28. Для дітей та підлітків, інші дослідження, включаючи біохімію крові та сечі, мають бути застосовані на призначення спеціаліста з метою уточнення діагнозу, виключення інших пароксизмальних станів та встановлення етіології епілепсії.

1.6.29. ЕКГ у 12 відведеннях доцільно застосовувати для дорослих з можливою епілепсією для диференційної діагностики.

1.6.30. Для дітей та підлітків у випадках діагностичної невизначеності доцільно використання ЕКГ у 12 відведеннях.

1.6.31. У разі діагностичної невизначеності про характер пароксизмальних станів доцільна можливість звернення до кардіолога для проведення ретельного обстеження та уточнення діагнозу.

### **Нейропсихологічне оцінювання**

1.6.32. Застосування нейропсихологічного оцінювання у дітей, підлітків та дорослих, доцільно у випадках, коли необхідно оцінити здатність до навчання та ступень когнітивної дисфункції, особливо це стосується дослідження мовних можливостей та функцій пам'яті.

1.6.33. Призначення психологічного оцінювання (дослідження) показане в наступних випадках:

- коли дитина, підліток або дорослий, хворі на епілепсію, мають освітні та професійні труднощі;
- коли МРТ виявило аномалії в когнітивно важливих ділянках мозку
- коли дитина, підліток або дорослий скаржаться на пам'ять або інші когнітивні розлади та/або зниження когнітивних здібностей

### **Коментар робочої групи**

Також звернення за нейропсихологічним оцінюванням показане:

- при симптоматичних епілепсіях, спричинених органічним ураженням головного мозку;
- коли хворі на епілепсію мають показання до хірургічного лікування епілепсії
- для уточнення плану психосоціальної реабілітації хворого на епілепсію
- при лікуванні ПЕП, які можуть спричинювати вплив на когнітивні функції.

Нейропсихологічне оцінювання в Україні мають проводити спеціалісти лікар-психолог та/або практичний психолог, компетенцією яких є визначення об'єму та методів обстеження у кожному окремому випадку.

В дитячому віці, при наявності нейропсихологічних порушень має бути проведено скринінгове дослідження для виключення розладів зі спектру аутизму.

## 1.7 Класифікація

1.7.1. Епілептичні випадки та епілептичні синдроми у дітей, підлітків та дорослих мають бути класифіковані з використанням багатоосової діагностичної схеми. Осі, які обов'язкові при встановленні діагнозу згідно із сучасними класифікаційними підходами: опис нападу (іктальна феноменологія); тип нападу; врахування форми епілепсії та/або епілептичного синдрому та етіології епілепсії.

1.7.2. Тип(и) нападу та епілептичний синдром, етіологія та супутні захворювання мають бути визначені, тому що неправильна класифікація форми епілепсії та епілептичного синдрому, а також інших клінічних феноменів епілепсії може призвести до неадекватного лікування та збереженні нападів, а також розвитку фармакорезистентності епілепсій.

1.7.3. Дітям, підліткам та дорослим, хворим на епілепсію, потрібно надати інформацію про тип(и) нападу, форму епілепсії або різновид епілептичного синдрому, а також імовірний прогноз захворювання.

### Коментар робочої групи

На теперішній час загальнозживаними є класифікація типу епілептичного нападу, що прийнята в 1981 року.

### Міжнародна класифікація епілептичних нападів (ILAE 1981)

I. Парціальні (фокальні, локальні) епілептичні напади:

A. Прості парціальні напади (свідомість не порушена):

1. З моторними симптомами:

- a) фокальні моторні без маршу;
- b) фокальні моторні з маршем (джексонівський марш);
- c) версивні;
- d) постуральні;
- e) фонаторні (вокалізація або зупинка мови).

2. Із соматосенсорними або специфічними сенсорними симптомами (прості галюцинації):

- a) сомато-сенсорні;
- b) зорові;
- c) слухові;
- d) нюхові;
- e) смакові;
- f) запаморочення.

3. З вегетативними симптомами (епігастральні відчуття, блідість, пітливість, почервоніння обличчя, лихоманкоподібне тремтіння, пілоерекція, розширення зіниць).

4. Із психічними симптомами (порушення вищих церебральних функцій). Ці симптоми рідко з'являються без порушення свідомості й частіше супроводжують комплексні (складні) парціальні напади:

- a) дисфазичні;
- b) дисмнестичні (déjà vu);
- c) когнітивні (сновидні стани, порушення відчуття часу);

- d) афективні (страх, злість);
- e) ілюзії (макро- мікропсії);
- f) структурні галюцинації (музика, сцени).

**B. Комплексні (складні) парціальні випадки (з порушенням свідомості, іноді можуть починатися із простих симптомів):**

1. Починаються як прості парціальні з наступним порушенням свідомості:

a) початок із простих парціальних випадків (від А1 до А4) з наступним порушенням свідомості;

b) з автоматизмами.

2. З порушенням свідомості на початку:

a) тільки з порушенням свідомості;

b) з автоматизмами.

**C. Парціальні напади із вторинною генералізацією (можуть бути генералізовані тоніко-клонічні, тонічні або клонічні судоми) (можлива швидка генералізація):**

1. Прості парціальні напади (А) із вторинною генералізацією.

2. Комплексні (складні) парціальні напади (В) із вторинною генералізацією.

3. Прості парціальні напади (А), що переходять у комплексні парціальні (В) з наступною вторинною генералізацією.

**II. Генералізовані напади (судомні і безсудомні):**

**A1. Абсанси:**

a) тільки з порушенням свідомості;

b) із клонічним компонентом;

c) з атонічним компонентом;

d) із тонічним компонентом;

e) з автоматизмами;

f) з автономними (вегетативними) симптомами

(b-f можуть бути присутніми ізольовано або в комбінаціях.)

**A2. Атипові абсанси:**

a) зміни тону білльш значні ніж при А1;

b) початок і/або закінчення поступові (не раптові).

**B. Міоклонічні напади. (Міоклонічні посмикування поодинокі або множинні)**

**C. Клонічні напади.**

**D. Тонічні напади.**

**E. Тоніко-клонічні напади.**

**F. Атонічні (астатичні) напади**

*А також,*

**Класифікація епілепсій і епілептичних синдромів (переглянута і доповнена).**

Комісія з класифікації і термінології Міжнародної протиепілептичної ліги (1989).

1. Пов'язані з локалізацією (фокальні, локальні, парціальні) епілепсії і синдроми.

1.1. Ідіопатичні (з початком в певному віці)

1.1.1. Доброякісна епілепсія дитячого віку з центрально-темпоральними спайками.

1.1.2. Епілепсія дитячого віку з потиличними пароксизмами

1.1.3. Первинна епілепсія читання.

1.2. Симптоматичні.

1.2.1. Хронічна проградієнтна *epilepsia partials continua* (синдром Кожевнікова) дитячого віку.

1.2.2. Синдроми, що характеризуються специфічними способами викликання.

1.2.3. Різні синдроми, визначення яких ґрунтується переважно на типі нападу і інших клінічних особливостях :

скроневі епілепсії,

лобні епілепсії,

тім'яні епілепсії,  
потиличні епілепсії.

1.2.4. Пов'язані з локалізацією ідіопатичні епілепсії: (лобна нічна спадкова епілепсія)

1.3. Криптогенні.

2. Генералізовані епілепсії і синдроми.

2.1. Ідіопатичні (з початком в певному віці, в порядку віку появи)

2.1.1. Доброякісні сімейні судоми новонароджених.

2.1.2. Доброякісні судоми новонароджених.

2.1.3. Доброякісна дитяча міоклонічна епілепсія.

2.1.4. Епілепсія з пікнолептичними абсансами (пікнолепсія, епілепсія з абсансами)

дитячого віку.

2.1.5. Юнацька епілепсія з абсансами.

2.1.6. Юнацька міоклонічна епілепсія (епілепсія з імпульсивними *petit mal*)

2.1.7. Епілепсія з великими судомними випадками при пробудженні.

2.1.8. Інші генералізовані ідіопатичні епілепсії.

2.1.9. Епілепсія із специфічним способом викликання.

2.2. Криптогенні або симптоматичні (в порядку віку появи).

2.2.1. Епілепсія з блискавичними, кивковими, салаам-нападами (синдром Уэста)

2.2.2. Синдром Леннокса-Гасто.

2.2.3. Епілепсія з міоклоніко-астатичними нападами (синдром Дууз).

2.2.4. Епілепсія з міоклонічними абсансами (синдром Тассінарі)

2.3. Симптоматичні.

2.3.1. Неспецифічної етіології:

рання міоклонічна енцефалопатія;

рання епілептична енцефалопатія з паттерном «спалах-пригнічення» на ЕЕГ;

інші симптоматичні генералізовані епілепсії.

2.3.2. Специфічні синдроми.

Епілептичні напади можуть ускладнювати багато хвороб. Під цим заголовком зібрані ті захворювання, при яких напади є основним або переважачим проявом:

- порушення розвитку;

- доведені або передбачувані порушення обміну речовин.

3. Епілепсії і синдроми, не визначені відносно того, чи є вони фокальними, чи генералізованими.

3.1. З генералізованими і фокальними випадками.

3.1.1. Неонатальні напади

3.1.2. Важка міоклонічна епілепсія дитинства.

3.1.3. Епілепсія з безперервними комплексами спайк-хвиля в повільно-хвилевому сні.

3.1.4. Синдром епілептичної афазії (Ландау-Клеффнера).

3.1.5. Інші невизначені епілепсії.

3.2. Без однозначних генералізованих або фокальних рис.

Сюди відносяться усі випадки з генералізованими тоніко-клонічними нападами, при яких клінічні і ЕЕГ дані не дозволяють чітко класифікувати генералізовані або локальні, як, наприклад випадки *grand mal* уві сні.

4. Спеціальні синдроми.

Ситуаційно - обумовлені випадки.

4.1. Фебрильні напади.

4.2. Ізольований епілептичний напад або ізольований епілептичний статус.

4.3. Напади, які виникають виключно при гострих метаболічних або токсичних порушеннях або під впливом таких чинників як алкоголь, медикаменти, еклампсія, кататонія, гіперглікемія.

Слід відзначити, що ці класифікації у теперішній час переглядаються і основні положення новітньої класифікації епілепсії наведені нижче.

У 2009 р. МПЕЛ запропонувала визначення гострого симптоматичного епілептичного нападу (ГСЕН) (замість ситуативно обумовленого нападу):

ГСЕН – клінічний напад, який виникає під час системного патологічного стану або в тісній часовій кореляції із задокументованим мозковим захворюванням.

Наприклад, ГСЕН в межах 1 тижня після інсульту, ЧМТ, аноксичної енцефалопатії або інтракраніального хірургічного втручання, при субдуральній гематомі, в активній фазі інфекції ЦНС, при загостренні РС або іншого аутоімунного захворювання, при наявності важких метаболічних порушень, підтверджених специфічними біохімічними і гематологічними аналізами в межах 24 год., при наркотичній і алкогольній інтоксикації (або припиненні вживання), або при вживанні епілептогенних (проконвульсивних) лікарських засобів.

У 2010 р. опубліковані нові пропозиції робочої групи МПЕЛ щодо змін в класифікації епілепсії і епілептичних нападів [Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009/ A. T. Berg, S. F. Berkovic, M. J. Brodie, et al. // *Epilepsia* - 2010. - V.51(4). - P.676–685]. Пропонується відмовитись від терміну «генералізований епілептичний напад» у зв'язку з новими даними щодо функціональних та анатомічних зв'язків в головному мозку, які доводять наявність епілептогенного вогнища при всіх формах епілепсії. Нові дані щодо перебігу так званих «доброякісних» дитячих епілепсій, які часом можуть набувати недуже сприятливого перебігу, дають підстави відмовитись від терміну «доброякісні» в тій же мірі, як і від фаталістичного терміну «катастрофічні» епілепсії дитячого віку. Рекомендується замінити назви симптоматичної епілепсії на структурно-метаболічну, ідіопатичної - на генетичну, криптогенної - на епілепсію з невідомою етіологією.

У 2011 р. S. Shorvon et al запропонували нову етіологічну класифікацію епілепсії, де симптоматичну епілепсію пропонується розділити на епілепсію з переважно генетичними/вродженими та з переважно набутими причинами, вводиться нова концепція «спровокованих епілепсій».

## **1.8. Загальні принципи ведення хворих на епілепсію**

1.8.1. Діти, підлітки та дорослі, хворі на епілепсію, повинні мати доступ до відповідних служб та структур системи охорони здоров'я, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

1.8.2. Всі діти, підлітки та дорослі, хворі на епілепсію, повинні мати комплексний план медичної та соціальної допомоги, узгоджений між пацієнтом, сім'єю та/або особою, що здійснює догляд за хворим та відповідними фахівцями первинної та вторинної медичної допомоги у всіх можливих випадках. Він має враховувати не тільки медичні питання, а й у той же мірі аспекти способу та якості життя.

1.8.3. Медичні сестри, які спеціалізуються в галузі епілепсії (ESN) мають стати невід'ємною частиною мережі догляду дітей, підлітків, та дорослих, хворих на епілепсію. Ключові обов'язки ESN – надавати допомогу та забезпечувати комунікаційний зв'язок між спеціалістами по епілепсії, та лікарями загальної практики, забезпечувати доступ до спільноти, мультидисциплінарних послуг та міжвідомчих послуг та надавати інформацію, що стосується навчання та соціальної підтримки дитини, підлітка або дорослого, а також здійснювати допомогу у медичних та соціальних питаннях сім'ям та/або особам, що здійснюють догляд за хворим та, у випадку дитини, усім особам, що приймають участь в наданні дитині освіти, опікуються її соціальними та медичними проблемами.

1.8.4. Спеціалісти охорони здоров'я (лікарі, які спостерігають хворих) відповідають за надання знань про епілепсію іншим фахівцям, які мають відношення до хворого з метою зниження упередженого ставлення (стигматизації). Вони повинні надавати необхідну інформацію про епілепсію людям, які контактують з дітьми, підлітками та дорослими хворими на епілепсію, в тому числі персоналу школи, працівникам служби соціальної допомоги та іншим.

## 1.9. Медикаментозне лікування

Примітка: дивись додаток Е для отримання детальної інформації про медикаментозне лікування.

Членам Групи з розробки настанови відомо про протипоказання до призначення карбамазепіну деякими людям китайського або тайського походження. Рекомендації у цьому розділі пропонують альтернативи, отже ніякі конкретні рекомендації для цих етнічних груп не надані.

Членам Групи з розробки настанови також відомо про конкретні проблеми, пов'язані з призначенням натрію вальпроату дівчатам та жінкам дітородного віку. Рекомендації в цьому розділі пропонують альтернативні варіанти лікування для цієї групи. Рекомендації 1.9.1.10, 1.9.17.3, 1.9.17.6, 1.9.17.9 та 1.15.1.4 також надають додаткову спеціальну інформацію про призначення ПЕП жінкам дітородного віку.

NICE також випустив рекомендації NICE щодо застосування ретигабіну в якості варіанта для допоміжної терапії парціальних (термін «фокальний» був використаний в цій настанові) нападів з або без вторинної генералізації для дорослих у віці від 18 років та старше, хворих на епілепсію, у рекомендаціях «Ретигабін для допоміжного лікування парціальних випадків при епілепсії» (оцінку технології NICE, настанова 232).

### ***Коментар робочої групи***

*Ретигабін не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.01.2014р.*

### **1.9.1. Загальна інформація стосовно фармакологічного лікування**

1.9.1.1. Інформація, надана щодо протиепілептичних препаратів (ПЕП), має відповідати тій, що була представлена виробником, наприклад, показання, побічні ефекти та реєстраційний статус.

1.9.1.2. Стратегію лікування із застосуванням ПЕП слід обирати індивідуально, відповідно до типу випадку, епілептичного синдрому, супутніх ліків та супутніх захворювань, способу життя дитини, підлітка або дорослого та інших особливостей та уподобань особи, її сім'ї та/або осіб, що здійснюють догляд за хворим, залежно від ситуації (див. додаток Е).

1.9.1.3. Діагноз епілепсії потрібно критично оцінити (поставити під сумнів) у випадку, коли симптоматика продовжує спостерігатися, незважаючи на адекватний вибір та оптимальне дозування ПЕП першої лінії.

1.9.1.4. Рекомендоване постійне постачання препаратів ПЕП одного виробника дитині, підлітку або дорослому, хворим на епілепсію, доки лікар, який призначив лікування та спостерігає пацієнта порадившись з ним (дитиною, підлітком або дорослим) та їхньою сім'єю та/або особою, що здійснює догляд за хворим, залежно від ситуації, вирішить, що це питання заміни генериків не становить проблеми. Різні препарати деяких ПЕП, що виготовлені різними виробниками, можуть варіювати в біодоступності та фармакокінетичному профілі, отже при їх заміні слід бути дуже уважними для запобігання зниження ефекту або появи додаткових побічних ефектів (дозозалежних). Зверніться до короткої характеристики препарату (SPC) та «Британського національного формуляра» (BNF; наявний на сайті <http://bnf.org>) для отримання інформації щодо біодоступності та фармакокінетичних профілів конкретних ПЕП, однак треба мати на увазі, що вони не надають інформації стосовно порівняння біодоступності різних генеричних препаратів.

### ***Коментар робочої групи:***

*Слід відзначити, що питання призначення, або заміни генеричних препаратів при епілепсії є дуже актуальним, вона обговорюється провідними фахівцями на найбільших світових та європейських фахових форумах. Крім NICE це питання регламентовано у багатьох розвинутих країнах: США/ Американська академія неврології (AAN); Німеччина/німецьке відділення ILAE; Італія/італійське відділення ILAE; Польща/польська асоціація епілептології;*



*Шотландія/Skotish Intercollegiate Guidelines Network; Швеція /Шведська агенція медичної продукції; Нідерланди/Декілька фахових інституцій; Росія/Експертна Рада Російської Протиепілептичної Ліги; Франція/Ліга Франції проти епілепсії; Міжнародне бюро з епілепсії (IBE). Всі ці установи визначають, що ПЕП є особливим класом препаратів, який потребує особливого відношення для використання брендів та генериків; ПЕП є особливим класом лікарських засобів і це створює особливі проблеми при переводі хворого з бренду на генерик, з генерика на генерик і навіть з генерика на бренд. Зважаючи на вищенаведене, робоча група пропонує доцільним при використанні генеричних препаратів користуватися рекомендаціями, що наведені нижче (Обговорені та підтримані Українською Протиепілептичною Лігою).*

### **Рекомендації Української протиепілептичної ліги щодо застосування оригінальних і відтворених препаратів (генериків) для лікування епілепсії**

*Необхідність розробки даних рекомендацій визначається високою медико-соціальною значущістю епілепсії, особливістю фармакологічної та фармакоеконімічної ситуації в Україні у зв'язку з присутністю на ринку великої кількості відтворених препаратів, в тому числі і з відхиленнями від стандартів якості (відсутність дослідження біоеквівалентності), а також відсутністю механізмів, що забезпечують безперервний доступ хворого до призначеного лікарем препарату.*

#### **Основні визначення**

*Бренд – інноваційний (оригінальний) препарат - нова активна субстанція або вже відомий фармакологічний продукт при новому показанні до його застосування, проходить повний цикл доклінічних і клінічних досліджень, активні інгредієнти брендового препарату захищені патентом на певний термін.*

*– відтворений препарат- препарат, який є терапевтичним еквівалентом бренду і випускається тільки після закінчення терміну дії патенту на оригінальний препарат. Для генеричних препаратів доказ біоеквівалентності бренду є обов'язковим для реєстрації генерика в більшості країн світу(еквівалентність швидкості і ступеню абсорбції активної речовини). При цьому необхідно зазначити, що просте дослідження на пацієнтах не замінює визначення біоеквівалентності генерика бренду і в жодному разі не є достатнім для реєстрації генерика.*

*Біоеквівалентність – це визначення швидкості і ступеню всмоктування оригінального (інноваційного) лікарського засобу і генерика при прийомі в однакових дозах і лікарських формах всередину або іншими способами на підставі визначення концентрації в рідинах і тканинах організму (біодоступність). Два лікарських препарата вважаються біоеквівалентними, якщо вони забезпечують однакову біодоступність лікарського засобу.*

*В Україні на фармацевтичному ринку присутня достатня кількість генериків, що не мають біоеквівалентності оригінальним препаратам і не завжди відповідають вимогам GMP.*

*Беручи до уваги рекомендації провідних країн Європейського Союзу, США, Канади і Російської Федерації, а також існуючу законодавчу базу та практику застосування в Україні оригінальних і відтворених препаратів, Експертна рада Української протиепілептичної ліги розробила наступні рекомендації.*

#### **Загальні положення**

*Застосування генериків при епілепсії повинно бути більш обґрунтованим, ніж при багатьох інших захворюваннях.*

*Протиепілептичні препарати (ПЕП) є особливим класом лікарських засобів, і це створює особливі проблеми в переведенні пацієнта з бренду на генерик, з генерика на генерик, а також з генерика на бренд.*

*Невеликі відмінності в концентрації ПЕП між препаратами може викликати токсичні реакції і почастишення нападів.*

*На відміну від інших захворювань, навіть одноразовий рецидив тільки одного симптому - епілептичного нападу- при переведенні з однієї форми на іншу (з одного препарату на інший) може викликати катастрофічні наслідки.*

Пріоритет інтересів пацієнта, незалежність лікаря в прийнятті рішення щодо призначення того чи іншого лікарського засобу і вільний доступ хворого до виписаного медикаменту – головні етичні принципи медичної практики.

Українська протиепілептична ліга заперечує проти тих законодавчих актів, розпоряджень і правил загальноукраїнського і підпорядкованих рівнів, які обмежують можливості лікаря у виборі протиепілептичного препарату для пацієнтів з епілепсією. Необхідне забезпечення пацієнтів з епілепсією всім спектром зареєстрованих в Україні протиепілептичних препаратів.

#### **Біоеквівалентність і фармаконагляд**

Українська протиепілептична ліга вважає необхідним привести у відповідність вимоги українських регуляторних органів до проведення досліджень біоеквівалентності відтворених протиепілептичних лікарських засобів і оцінки отриманих результатів до вимог ВООЗ, FDA, ЕМЕА і рекомендує дослідження біоеквівалентності як обов'язкове при реєстрації і/або дозволу до застосування для будь-якого протиепілептичного препарату на території України.

Експертна рада Української протиепілептичної ліги вважає важливим проведення порівняльних досліджень відтворених препаратів, які ініціюються і підтримуються державними регуляторними органами (IV фаза): згідно з єдиним протоколом; з адекватною вибіркою пацієнтів; з валідною тривалістю спостереження, що дозволить достовірно вивчити терапевтичну еквівалентність і взаємозамінюваність оригінальних і зареєстрованих відтворених препаратів.

Українська протиепілептична ліга рекомендує активізувати діяльність фармаконагляду та інших контролюючих інстанцій по моніторингу ефективності і безпеки вживаних протиепілептичних брендів і генеричних препаратів окремо по кожному зареєстрованому препарату і інформувати лікарське співтовариство про результати вказаного моніторингу.

Потрібне вдосконалення системи реєстрації небажаних явищ (на основі впровадження реєстраційних форм), що виникають в процесі застосування протиепілептичних препаратів.

#### **Особливості фармакотерапії**

На початку лікування слід інформувати пацієнта про наявність оригінальних і відтворених препаратів, їх переваги та недоліки. Потрібне інформування пацієнта про наявність маркетингової і законодавчої інформації з цього питання.

Починати і тривало продовжувати терапію бажано оригінальними препаратами або генериками, виготовленими за стандартами GMP з доведеною біоеквівалентністю оригінальному препарату. У кожному випадку має бути гарантоване безперервне забезпечення хворого протиепілептичним препаратом, який призначив лікар.

Слід уникати необґрунтованих замін з бренду на генерик, з генерика на генерик і навіть з генерика на бренд у зв'язку з тим, що вони можуть мати істотні фармакокінетичні відмінності.

У хворого в ремісії слід уникати будь-якої заміни препарату (бренду на генерик, генерика на генерик і навіть генерика на бренд). Заміна може спричинити відновлення нападів, небажані явища і соціальні наслідки для хворого.

Особливі групи (діти, вагітні жінки, літні пацієнти, пацієнти з коморбідною патологією) мають більш високий ризик невдачі терапії при заміні протиепілептичного препарату (бренду на генерик, генерика на генерик і навіть генерика на бренд) і вимагають більш обережного і ретельно зваженого підходу, з визначенням концентрації препарату в крові.

Працівники аптечної мережі не повинні робити заміну протиепілептичного препарату без узгодження з лікарем. Лікар повинен інформувати пацієнта про можливі наслідки заміни.

При вимушеній заміні протиепілептичного препарату рекомендується моніторування його концентрації в крові.

Потрібне вдосконалення і впровадження освітніх програм для лікарів, пацієнтів, працівників регуляторної сфери охорони здоров'я, що стосуються питань створення і застосування оригінальних і відтворених протиепілептичних препаратів.

1.9.1.5. Рекомендовано, за можливості, лікувати дітей, підлітків та дорослих з використанням одного ПЕП (монотерапії). Якщо початкове лікування є неуспішним, слід спробувати монотерапію з використанням іншого препарату. Протягом періоду зміни лікарського засобу слід бути дуже уважними до стану хворого.

1.9.1.6. Якщо застосування ПЕП виявляється невдалим через небажані ефекти або напади, що продовжують виникати, слід розпочати прийом другого препарату (який може бути альтернативним препаратом першої або другої лінії) та збільшити дозу до терапевтично адекватної чи максимально переносимої, після чого прийом першого препарату потрібно повільно скорочувати з подальшою відміною.

1.9.1.7. Якщо другий препарат не допомагає, перед початком застосування іншого препарату, доза першого або другого препарату може бути скорочена або препарат поступово відмінено залежно від відносної ефективності, наявності побічних ефектів та того, наскільки добре перший чи другий препарати переносяться.

1.9.1.8. Рекомендовано розглянути можливість застосування комбінованої терапії (допоміжної чи додаткової терапії) тільки, якщо спроби використати ПЕП не призвели до звільнення від нападів. У разі, коли спроба застосувати комбіновану терапію не принесла користі, слід повернутись до схеми лікування (монотерапії чи комбінованої терапії), яка виявилась найбільш прийнятною для дитини, підлітка або дорослого з урахуванням балансу між ефективністю в зниженні частоти нападів та переносимістю препарату у наслідок побічних ефектів.

1.9.1.9. При застосуванні карбамазепіну слід призначати препарати карбамазепіну з контрольованим вивільненням (препарати пролонгованої дії).

1.9.1.10. Призначаючи натрію вальпроат дівчатам та жінкам дітородного віку, необхідно обговорити з ними можливий ризик вад розвитку та порушень нервової системи у дитини, яка може народитися в майбутньому, особливо у разі застосування високих доз вальпроату або у випадку використання його в якості частини політерапії.

## **1.9.2. Початок медикаментозного лікування**

1.9.2.1. Терапію ПЕП слід починати тільки після підтвердження діагнозу епілепсії, але можуть бути виняткові випадки, які потребують обговорення та узгодження між лікарем, що приймає рішення про початок лікування, спеціалістом - консультантом та дитиною, підлітком або дорослим та їхньою сім'єю та/або особою, що здійснює догляд за хворим, з урахуванням усіх аспектів медичної та соціальної ситуації.

1.9.2.2. У дорослих терапію ПЕП слід починати за рекомендацією спеціаліста.

1.9.2.3. У дітей та підлітків терапію ПЕП має починати дитячий спеціаліст.

1.9.2.4. Рішення почати терапію повинні спільно прийняти дитина, підліток або дорослий, їхня сім'я та/або особи, що здійснюють догляд за хворим (залежно від ситуації), та спеціаліст після ретельного обговорення ризиків та користі лікування. Таке обговорення має брати до уваги подробиці епілептичного синдрому особи, прогноз захворювання, особливості соціального функціонування.

1.9.2.5. Починати терапію ПЕП зазвичай рекомендують після другого епілептичного нападу.

1.9.2.6. Вибір ПЕП слід в першу чергу базувати на основі чітко визначеного клінічно або за допомогою додаткових методів дослідження епілептичного синдрому, якщо це можливо. Якщо епілептичний синдром залишається не визначеним, рішення про обрання того чи іншого ПЕП потрібно приймати, спираючись на тип(и) нападів.

1.9.2.7. Початок терапії ПЕП слід вважати можливими та доцільними, розглядати можливість її застосування та обговорювати з дітьми, підлітками та дорослими та їхньою сім'єю та/або особами, що здійснюють догляд за хворим, після першого неспровокованого випадку в наступних клінічних ситуаціях:

- дитина, підліток або дорослий має актуальні неврологічні розлади
- ЕЕГ дослідження демонструє безсумнівну незначну епілептичну активність

- дитина, підліток або дорослий та/або їхня сім'я та/або особи, що здійснюють догляд за хворим, вважають ризик появи наступного нападу неприйнятним
- сканування головного мозку демонструє структурну аномалію, яка може бути епілептогенною.

1.9.2.8. Слід розуміти, що після ретельного обговорення ризиків та користі деякі діти, підлітки та дорослі (або їхні сім'ї та/або особи, що здійснюють догляд за хворим, у деяких випадках) можуть відмовитись від терапії ПЕП.

### **Коментар робочої групи**

*Початок лікування пацієнтів з епілепсією можливий лише у випадках, коли є впевненість в тому, що напади є епілептичними.*

*Наявність у пацієнта двох і більше епілептичних нападів вимагає початку лікування протиепілептичними препаратами. Лікування пацієнтів з епілепсією починають з монотерапії препаратом першої лінії вибору, ефективність якого оцінюють протягом періоду не менше 3 місяців після досягнення терапевтичної дози препарату. Оцінка ефективності протягом меншого періоду часу не дозволяє визначити ефективність ПЕП, і призводить до частоті їх зміни і розвитку вторинної фармакорезистентності.*

*При виборі ПЕП першої лінії необхідно пам'ятати про найбільш часті побічні ефекти, які можуть погіршити якість життя хворих більшою мірою, ніж наявність епілептичних нападів. Препарат обирається залежно від статі, віку та соціального функціонування пацієнта.*

*При ефективності першого призначення ПЕП його рекомендують вживати тривало в терапевтичних дозах протягом мінімум 2-3 років.*

*Тип нападу є одним з основних критеріїв вибору ПЕП у дорослих, оскільки встановити синдром епілепсії у них часто буває неможливим. ПЕП необхідно призначати в дозах не нижче терапевтичних з адекватною для кожного препарату кратністю прийому. Це дозволить підтримувати стабільну концентрацію препарату в плазмі крові і уникнути піків концентрації, під час яких можлива поява дозозалежних ефектів або падіння концентрації ПЕП, що призводить до різкого зниження їх ефективності та можливості декомпенсації епілепсії.*

### **Медикаментозне лікування фокальних нападів**

#### **Лікування першої лінії для дітей, підлітків та дорослих з вперше виявленими фокальними нападами**

1.9.3.1. Карбамазепін чи ламотриджин доцільно використовувати у якості лікування першої лінії дітям, підліткам та дорослим з вперше виявленими фокальними нападами.

1.9.3.2. При підрахунку питомих витрат в червні 2011 р. використання леветирацетама виявилось економічно необґрунтованим. Доцільно використання леветирацетама, окскарбазепіну чи натрію вальпроату (за умови, що фактична вартість леветирацетама впала мінімум на 50% від вартості в червні 2011 р., задокументованої в реєстрі лікарських засобів Національної служби охорони здоров'я для Англії та Уельсу), якщо застосування карбамазепіну та ламотриджину є не доцільним клінічно або вони погано переносяться хворим. Якщо перший спробований ПЕП є неефективним, запропонуйте альтернативу з цих п'яти ПЕП. Пам'ятайте про тератогенні ризики натрію вальпроату (див. рекомендацію 1.9.1.10).

1.9.3.3. Доцільно розглянути можливість застосування додаткової терапії, якщо другий ПЕП, який добре переноситься, є неефективним (див. рекомендації 1.9.3.1 та 1.9.3.2).

#### **Додаткова терапія для дітей, підлітків та дорослих з рефрактерними фокальними нападами**

1.9.3.4. Доцільно застосування карбамазепіну, клобазаму, габапентину, ламотриджину, леветирацетама, окскарбазепіну, натрію вальпроату чи топірамату у якості допоміжної терапії дітям, підліткам та дорослим з фокальними нападами, якщо лікування першої лінії (див.

рекомендації 1.9.3.1 та 1.9.3.2) виявилось неефективним або погано переносилось. Пам'ятайте про тератогенні ризики натрію вальпроату (див. рекомендацію 1.9.1.10).

1.9.3.5. Якщо допоміжна терапія (див. рекомендацію 1.9.3.4) є неефективною або погано переноситься, потрібне звернення до високоспеціалізованого фахівця в галузі епілепсії. ПЕП, щодо використання яких високоспеціалізований фахівець в галузі епілепсії може прийняти рішення про їх призначення – це еслікарбазепіну ацетат, лакосамід, фенобарбітал, фенітоїн, прегабалін, тіагабін, вігабатрін та зонісамід. При застосуванні вігабатріну треба ретельно розглянути співвідношення ризик-користь через ризик незворотнього ефекту на поля зору.

### **Коментар робочої групи**

Масштабне відкрите РКД 2007 року порівнювало карбамазепін, габапентин, ламотриджин, окскарбазепін і топірамат серед 1721 пацієнта з парціальними нападами (Marson et al., 2007a). Ламотриджин був ефективніший, ніж карбамазепін, габапентин і топірамат відносно часу неефективності лікування. Карбамазепін був ефективніший, ніж габапентин стосовно 12-місячної ремісії. Аналіз популяції «всі пацієнти, які виконали вимоги протоколу» через 2 і 4 роки запропонував не меншу ефективність ламотриджину у порівнянні із карбамазепіном серед частки пацієнтів, що досягла 12-місячної ремісії. Відкрите РКД високої ефективності 2005 року порівнювало ламотриджин і карбамазепін у якості 24-тижневої монотерапії серед пацієнтів у віці 12 років і більше з вперше діагностованими парціальними епілептичними нападами (Steinhoff et al., 2005). Рівень відсутності нападів для 88 пацієнтів на ламотриджині був таким самим, як у 88 пацієнтів на карбамазепіні. Подвійне сліпе РКД 2010 року порівнювало монотерапію топіраматом ( $n = 132$ ) і фенітоїном ( $n = 127$ ) серед пацієнтів у віці 12-65 років з вперше діагностованими парціальними нападами (Ramsay et al., 2010). Через 28 днів оцінений рівень відсутності судом, змодельований за допомогою аналізу виживання, склав 81% для топірамату у порівнянні з 90,3% для фенітоїну. Прегабалін ( $n=330$ ) і ламотриджин ( $n=330$ ) порівнювалися в подвійному сліпому дослідженні не меншої ефективності, при цьому первинною кінцевою точкою ефективності була частка пацієнтів, які залишалися без нападів шість або більше місяців без перерви протягом 52-тижневої фази оцінки ефективності. Прегабалін був менш ефективний, ніж ламотриджин як в аналізі популяції «всі пацієнти, які почали одержувати лікування» (52% vs. 68%, оцінена дійсна різниця  $-0,16$  з 95% ДІ від  $-0,24$  до  $-0,09$ ), так і в аналізі популяції «всі пацієнти, які виконали вимоги протоколу» (різниця  $-0,16$  з 95% ДІ від  $-0,24$  до  $-0,08$ ) (Kwan et al., 2011). Проте, ламотриджин не був визнаний відповідним препаратом порівняння при цьому типі нападів і дослідження скоріше відноситься до класу III, а не до класу I.

Чотири нещодавніх мета-аналізи досліджували ефективність ПЕП у контрольованих і клінічних умовах для дорослих з парціальними нападами. У мета-аналізах були однакові кінцеві точки: час до скасування лікування, кількість пацієнтів, які досягли відсутності нападів протягом 6 і більше місяців, і час до виникнення першого нападу.

Ефективність карбамазепіну, леветирацетаму, фенітоїну і занісаміду встановлена (рівень A); вальпроати наймовірніше ефективний (рівень B); габапентин, ламотриджин, окскарбазепін, фенобарбітал, топірамат і вігабатрін можливо ефективні (рівень C); у той час як клоназепам і примідон потенційно ефективні (рівень D) у якості початкової монотерапії для дорослих із вперше діагностованими і нелікованими парціальними нападами.

Слід відмітити, що різні національні настанови з лікування епілепсії та дані доказових досліджень та мета-аналізів показують майже однаковий рівень доказової ефективності вальпроєвої кислоти, карбамазепіну, ламотриджину, леветирацетаму, окскарбазепіну та топірамату для терапії парціальних нападів без обо з вторинною генералізацією, тому всі вони можуть бути віднесені до препаратів першої лінії лікування дорослих, підлітків і дітей з фокальними нападами, а також використовуватися при рефрактерності епілепсії.

Протягом останніх 6-8 років було проведено два РКД (Sobaniec et al., 2005; Eunet al., 2011) та чотири нових мета-аналізи (Gamble et al., 2006a,b; Muller et al., 2006; Koch & Polman, 2009), присвячених ініціальній монотерапії дітей з фокальними нападами. Інші РКД

відносяться до III класу досліджень у зв'язку з тим, що вони мали відкритий дизайн або коротку тривалість. Згідно з результатами цих досліджень, при вперше діагностованих фокальних епілепсіях у дітей лише окскарбазепін має доведену ефективність (Рівень А), карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, топірамат, вальпроати та вігабатрин є можливо ефективними (Рівень С), а клобазам, клоназепам, ламотриджин та зонісамід потенційно ефективні (Рівень D).

*Клобазам, фенітоїн, тіагабін, вігабатрин, зонісамід, примідон, фенобарбітал у формі ін'єкції не зареєстровані в Україні як лікарські засоби станом на 01.01.2014р.*

### **Фармакологічне лікування вперше виявлених генералізованих тоніко-клонічних (ГТК) нападів**

#### ***Лікування першої лінії для дітей, молодих людей та дорослих з вперше виявленими ГТК випадками***

1.9.4.1. Доцільно використання натрію вальпроат у якості лікування першої лінії дітям, підліткам та дорослим з вперше виявленими ГТК випадками. Пам'ятайте про тератогенні ризики натрію вальпроату (див. рекомендацію 1.9.1.10).

1.9.4.2. Якщо натрію вальпроат є неефективним, має побічні дії або його використання недоцільне з інших причин слід призначити ламотриджин. Якщо в особи в клінічній картині присутні міоклонічні випадки або існує підозра, що у пацієнта - ювенільна міоклонічна епілепсія (ЮМЕ), пам'ятайте, що ламотриджин може агроувати міоклонічні напади.

1.9.4.3. У якості першої лінії вибору можливе застосування карбамазепіну та окскарбазепіну, але слід пам'ятати про ризик агровації міоклонічних нападів чи абсансів.

#### ***Додаткова терапія для дітей, підлітків людей та дорослих з ГТК нападами***

1.9.4.4. Доцільно використання клобазаму, ламотриджину, леветирацетаму, натрію вальпроату чи топірамату у якості додаткової терапії дітям, підліткам та дорослим з ГТК нападами, якщо лікування першої лінії (див. рекомендації 1.9.4.1, 1.9.4.2 та 1.9.4.3) є неефективним або погано переноситься. Пам'ятайте про тератогенні ризики натрію вальпроату (див. рекомендацію 1.9.1.10).

1.9.4.5. Якщо в клінічній картині присутні абсанси чи міоклонічні напади, або якщо існує підозра на ЮМЕ, не слід використовувати карбамазепін, габапентин, окскарбазепін, фенітоїн, прегабалін, тіагабін чи вігабатрин.

#### ***Коментар робочої групи***

*При виборі першої терапії дорослим пацієнтам з генералізованими тоніко-клонічними нападами обов'язково слід враховувати наявність інших генералізованих нападів в анамнезі (міоклонічних, абсансів та інших). При їх наявності в анамнезі таких нападів слід пам'ятати про феномен агровації епілептичних нападів. Агровація нападів – парадоксальний фармакодинамічний ефект ПЕП, завдяки якому зростає частота нападів або виникають нові епілептичні напади. Агровація нападів – специфічна реакція, яка виникає при приймі того чи іншого ПЕП.*

*Агровація нападів під впливом тих чи інших ПЕП при генералізованих формах епілепсії достатньо добре вивчена.*

*Барбітурати можуть викликати абсанси, або збільшувати їх частоту; цей феномен зазвичай спостерігається при призначенні високих доз препарату; також барбітурати можуть приводити до агровації тонічних генералізованих нападів незалежно від дози. При призначенні карбамазепіну та фенітоїну може збільшитись частота абсансів та міоклонічних нападів; фенітоїн (значно рідше - карбамазепін) можуть агроувати розвиток атонічних нападів; слід відзначити, що в окремих випадках у хворих можуть з'являтися всі три типи нападів. Ламотриджин викликає підвищення частоти міоклоній, яке описано тільки при синдромі Драве. При інших формах генералізованої епілепсії з міоклонічними нападами чітких*

даних про агравацію міоклоній ламотриджином немає, більш того показана ефективність препарату при цих формах епілепсії; однак призначення ламотриджину у хворих з міоклонією в анамнезі повинно здійснюватися з обережністю. Окскарбазепін, також як і його попередник – карбамазепін, може викликати агравації абсансів, міоклонічних та атонічних нападів, і хоча цей феномен зустрічається рідше ніж при прийомі карбамазепіну, про це слід пам'ятати при лікуванні окскарбазепіном хворих з генералізованими тоніко-клонічними нападами.

Згідно з рекомендаціями МПЕЛ по лікуванню епілептичних нападів і синдромів, заснованих на доказовому аналізі ефективності протиепілептичних препаратів» (Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes// *Epilepsia*// T.Glauser, E. Ben-Menachem, B.Bourgeois et al. for the ILAE subcommission of AED Guidelines.-2013.- *Epilepsia*.-1-13.-doi: 10.1111/epi.12074) Три недавніх мета-аналізи вивчали ефективність ПЕП у контрольованих і клінічних умовах для дорослих з генералізованими тоніко-клонічними нападами 27 РКД та дослідження SANAD, було зроблено висновки, що

- для цієї категорії немає відповідних препаратів порівняння;

- Карбамазепін, ламотриджин, окскарбазепін, фенобарбітал, фенітоїн, топірамаат і вальпроат можливо ефективні (рівень C), а габапентин, леветірацетам і вігобатрін потенційно ефективні (рівень D) у якості початкової монотерапії для дорослих пацієнтів з вперше діагностованими або нелакованими генералізованими тоніко-клонічними нападами.

Доказовість класу IV вказує на те, що карбамазепін і фенітоїн, можуть провокувати або підсилювати генералізовані тоніко-клонічні напади (Guerrini et al., 1998; Genton, 2000; Somerville, 2009).

За даними МПЕЛ, в період з 2006 року по теперішній час не було проведено нових РКД, присвячених вивченню генералізованих тоніко-клонічних нападів у дітей, попередня доповідь виявила 14 РКД III класу. Для жодного ПЕП докази ефективності при генералізованих тоніко-клонічних нападах у дітей не досягають високого рівня А чи В. Карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, топірамаат та вальпроева кислота вірогідно (рівень C), а окскарбазепін потенційно (рівень D) ефективні у дітей з вперше діагностованими тоніко-клонічними нападами та тоніко-клонічними нападами, які не лікувалися раніше (Glauser T. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // *Epilepsia*. – 2013. – v. 54(3). – pp. 551–563.)

### **1.9.5. Медикаментозне лікування дитячої абсансної епілепсії, ювенільної абсансної епілепсії або інших абсансних епілепсій**

#### **Лікування дітей, підлітків та дорослих з абсансами**

1.9.5.1. Препаратами першої лінії вибору для лікування абсансів у дітей, підлітків та дорослих є етосуксимід та вальпроат. У випадках, коли існує високий ризик виникнення ГТК нападів, в першу чергу необхідно застосовувати вальпроат. Необхідно пам'ятати про тератогенні ризики вальпроату (див. рекомендацію 1.9.1.10).

1.9.5.2. У випадках, коли етосуксимід та вальпроат виявилися неефективними, або при їх застосуванні виникали побічні ефекти, необхідно рекомендувати для лікування ламотриджин.

#### **Коментар робочої групи**

*Етосуксимід не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.01.2014р.*

#### **Додаткова терапія для дітей, підлітків та дорослих з абсансами**

1.9.5.3 Якщо два ПЕП першої лінії (див. рекомендації 1.9.5.1 та 1.9.5.2) виявляються неефективними для дітей, підлітків та дорослих з абсансами, необхідно розглянути застосування комбінації двох з цих трьох ПЕП у якості допоміжної терапії: етосуксимід, ламотриджин, вальпроат. Потрібно пам'ятати про тератогенні ризики натрію вальпроату (див. рекомендацію 1.9.1.10).

1.9.5.4 Якщо допоміжна терапія (див. рекомендацію 1.9.5.3) є неефективною або погано

переноситься, обговоріть з пацієнтом або зверніться до високоспеціалізованого фахівця в галузі епілепсії та розгляньте застосування клобазаму, клоназепаму, леветирацетаму, топірамату чи зонісаміду.

1.9.5.5 Не рекомендовані для застосування карбамазепін, габапентин, окскарбазепін, фенітоїн, прегабалін, тіагабін чи вігабатрин.

#### **Коментар робочої групи**

Після проведених двох досліджень ще у 1970-х 1980-х роках (Broune T.R. et al., 1975; Sherwin A. et al., 1976; Callaghan et al., 1982; Sato et al., 1982; Martinovic, 1983;) та більш пізніх (Trudeau et al., 1996; Frank et al., 1999; Coppola et al., 2004; Posner et al., 2005; Fattore et al., 2011; Glauser et al., 2010) залишився незмінним основний висновок, що етосуксимід та вальпроат – найбільш ефективні та є препаратами першої лінії вибору в монотерапії абсансів (рівень доказовості A). Ламотриджин також вірогідно може бути ефективним (рівень C) в якості початкової терапії вперше діагностованих абсансів. Доведено неефективність габапентину у дітей з абсансами (рівень D), а застосування таких препаратів як карбамазепін, окскарбазепін, фенобарбітал, фенітоїн, тіагабін та вігабатрин можуть сприяти виникненню або погіршувати перебіг абсансів у дітей (Guerrini et al., 1998; Genton, 2000; Somerville, 2009).

#### **1.9.6 Медикаментозне лікування міоклонічних нападів**

**Лікування для дітей, підлітків та дорослих з міоклонічними нападами ПЕП першої лінії вибору**

1.9.6.1 Препаратом першої лінії вибору для дітей, підлітків та дорослих з вперше виявленими міоклонічними нападами є солі вальпроєвої кислоти, якщо вони ефективні та добре переносяться. Причому слід пам'ятати про тератогенні ризики вальпроатів (див. рекомендацію 1.9.1.10).

1.9.6.2 Якщо вальпроати не є ефективними або погано переносяться, розгляньте можливість застосування леветирацетаму або топірамату. Слід зазначити, що топірамат має менш сприятливий профіль побічних ефектів, ніж леветирацетам та вальпроати, що треба враховувати.

#### **Додаткове лікування для дітей, підлітків та дорослих з міоклонічними нападами**

1.9.6.3 Якщо препарати першої лінії вибору (див. рекомендації 1.9.6.1 та 1.9.6.2) є неефективними або погано переносяться, слід запропонувати леветирацетам, солі вальпроєвої кислоти чи топірамат в якості додаткової терапії для дітей, підлітків та дорослих з міоклонічними нападами.

1.9.6.4 Якщо допоміжне лікування (див. рекомендацію 1.9.6.3) є неефективним або погано переноситься, обговоріть це питання з високоспеціалізованим фахівцем в галузі епілепсії та розгляньте клобазам, клоназепам, пірацетам чи зонісамід.

1.9.6.5 При міоклонічних нападах протипоказаними є: карбамазепін, габапентин, окскарбазепін, фенітоїн, прегабалін, тіагабін та вігабатрин.

#### **Коментар робочої групи**

Згідно з результатами мета-аналізу (Рівень C), представленому в роботі «Panayotopoulos principles of Therapy in the Epilepsies. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment» (Springer 2007:155-184), препаратами першої лінії вибору при ізольованих міоклонічних нападах є: серед «старих» ПЕП – клоназепам, вальпроати, фенобарбітал, а серед «нових» – леветирацетам; друга лінія вибору представлена серед «старих» ПЕП – етосуксимідом, а серед «нових» – топіраматом. Дані про високу ефективність леветирацетаму при міоклонічних нападах представлені також в результатах дослідження N 166 Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures (Neurology 2008; 70: 607-618).



### **1.9.7. Медикаментозне лікування тонічних або атонічних нападів**

#### **Лікування препаратами першої лінії вибору дітей, підлітків та дорослих з тонічними або атонічними нападами**

1.9.7.1. Препаратом першої лінії вибору для дітей, підлітків та дорослих з тонічними або атонічними нападами є вальпроат. При цьому слід пам'ятати про тератогенні ризики вальпроату (див. рекомендацію 1.9.1.10).

#### **Допоміжна терапія для дітей, підлітків та дорослих з тонічними або атонічними нападами**

1.9.7.2. В якості допоміжної терапії дітям, підліткам та дорослим з тонічними або атонічними нападами може бути використаний ламотриджин, якщо лікування першої лінії із використанням вальпроату є неефективним або погано переноситься.

1.9.7.3. Якщо допоміжна терапія (див. рекомендацію 1.9.7.2) є неефективною або погано переноситься, слід обговорити подальшу тактику з високоспеціалізованим фахівцем в галузі епілепсії. Інші ПЕП, щодо яких високоспеціалізований фахівець в галузі епілепсії має прийняти рішення – це руфінамід та топірамат.

1.9.7.4. При тонічних або атонічних нападах слід уникти призначення карбамазепіну, габапентину, окскарбазепіну, прегабаліну, тіагабіну чи вігабатрину.

#### **Коментар робочої групи**

*Препаратами першої лінії вибору атонічних нападах серед «старих» ПЕП є етосукцимід та вальпроати, серед «нових» – леветірацетам; другої лінії серед «старих» ПЕП – клоназепам, а серед «нових» – зонісамід та топірамат. При тонічних нападах в якості препаратів першої лінії вибору рекомендовані серед «старих» ПЕП – вальпроат, фенітоїн, фенобарбітал, серед «нових» – топірамат, ламотриджин, друга лінія вибору серед «старих» ПЕП – клоназепам, серед нових – зонісамід. (Panayotopoulos principles of Therapy in the Epilepsies. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. (Springer 2007:155-184) (Рівень С).*

*Руфінамід не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.01.2014р.*

### **1.9.8. Медикаментозне лікування інфантильних спазмів**

#### **Лікування немовлят з інфантильними спазмами препаратами першої лінії вибору**

1.9.8.1. Обговоріть або зверніться до високоспеціалізованого дитячого фахівця в галузі епілепсії, якщо в немовляти присутні інфантильні спазми.

1.9.8.2. Запропонуйте стероїд (преднізолон чи тетракозактид) або вігабатрін у якості лікування першої лінії для немовлят з інфантильними спазмами, які виникли не внаслідок туберозного склерозу. При застосовуванні вігабатрину чи стероїдів ретельно розгляньте співвідношення ризик-користь.

1.9.8.3. Запропонуйте вігабатрін у якості лікування першої лінії для немовлят з інфантильними спазмами, які виникли не внаслідок туберозного склерозу. Якщо вігабатрін є неефективним, запропонуйте стероїд (преднізолон чи тетракозактид). При застосовуванні вігабатрину чи стероїдів ретельно розгляньте співвідношення ризик-користь.

#### **Коментар робочої групи**

*На теперішній час більшість спеціалістів, в якості препарату першої лінії вибору, схильються до альтернативного вибору при синдромі Веста (інфантильних спазмах): стероїди або вігабатрін. Чітких та однозначних рекомендацій з цього приводу не існує. Найбільше мультицентрове дослідження, в якому порівнювалась ефективність синтетичних аналогів АКТГ та вігабатрину серед 107 немовлят (Lix et al. 2005), показало, що повне щезнення нападів спостерігалось у 76% дітей, які приймали тетракозактид, у 70% дітей, які приймали преднізолон (різниця не має достовірності, та тільки у 54%, які приймали вігабатрін. Однак ефективність ПЕП, які порівнювалися, не відрізнялися. Повна відсутність нападів спостерігалась у 75% пацієнтів, які приймали гормони, і у 76% пацієнтів, які приймали вігабатрін через 12-14 місяців від початку дослідження. (Рівень доказовості В).*

Інші ПЕП, які традиційно використовуються для лікування дітей з інфантильними спазмами – вальпроат, топірамат, бензодіазепіни, імуноглобуліни, вітамін В6, дотримання дітьми кетогенної дієти - показали нижчу ефективність, ніж синтетичні аналоги АКТГ та вігабатрін.

Альтернативи вігабатрину та АКТГ при лікуванні інфантильних спазмів немає, ефективність інших препаратів не доведена. Однак, вищезазначені препарати в Україні не зареєстровані. Члени робочої групи вважають необхідною реєстрацію цих препаратів.

- Синдроми Драве та Леннокса-Гасто відносяться до важкокурабельних та фармакорезистентних форм епілепсії дитячого віку, а клобазам є доведено ефективним ПЕП в лікуванні найбільш тяжких проявів цих захворювань.

- Високоефективним та доступним засобом лікування серійних епілептичних нападів та епілептичного статусу є ректальне введення діазепаму.

Тетракозактид не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.01.2014р.

Діазепам в даній лікарській формі не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.01.2014р.

Вітамін В6 за МНН - Піридоксин

### **1.9.9. Медикаментозне лікування синдрому Драве**

#### **Лікування дітей з синдромом Драве препаратами першої лінії вибору**

1.9.9.1. При підозрі у дитини на синдром Драве необхідно звернутися до високоспеціалізованого експерта в галузі епілепсії.

1.9.9.2. В якості препаратів першої лінії вибору при синдромі Драве можуть бути застосовані вальпроати або топірамат.

#### **Допоміжна терапія для дітей, підлітків та дорослих з синдромом Драве**

1.9.9.3. Якщо лікування дітей з синдромом Драве препаратами першої лінії є неефективним або погано переноситься, слід повторно звернутися до високоспеціалізованого експерта в галузі епілепсії, може бути розглянута можливість застосування клобазаму чи стіропентолу в якості допоміжної терапії.

1.9.9.4. При синдромі Драве не мають призначатися: карбамазепін, габапентин, ламотриджин, окскарбазепін, фенітоїн, прегабалін, тіагабін чи вігабатрін.

#### **Коментар робочої групи**

Синдром Драве вважається одним із найбільш резистентних до терапії епілептичних синдромів. Базовими ПЕП, які можуть бути рекомендованими для лікування цього синдрому є вальпроат (Guerrini et al., 1994), топірамат (Nieto-Barrera et al., 2000; Cuelatans et al., 2004; Dravet et al., 2005) та стіропентол в поєднанні з клобазамом (Chiron et al., 2000).

Ламотриджин, карбамазепін і фенітоїн, можуть провокувати або підсилювати всі типи нападів при синдромі Драве, а особливо міоклонічні напади (Dravet et al., 2005).

Клобазам в Україні не зареєстрований, однак, доведена його ефективність в лікуванні найбільш тяжких нападів при синдромі Драве. Члени робочої групи вважають необхідною реєстрацію цього препарату.

Стіропентол не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.01.2014р.

### **1.9.10 . Медикаментозне лікування синдрому Леннокса-Гасто**

#### **Лікування першої лінії для дітей з синдромом Леннокса-Гасто**

1.9.10.1. При підозрі на наявність у дитини синдрому Леннокса-Гасто діагностика і лікування повинні проводитися фахівцями закладів третинного рівню допомоги.

1.9.10.2. Препаратом першої лінії для дітей з синдромом Леннокса-Гасто є вальпроат натрію (кальцію). У осіб жіночої статі із перспективою дітонародження слід враховувати тератогенні ефекти вальпроатів.

### ***Допоміжна терапія для дітей, молодих людей та дорослих з синдромом Леннокса-Гасто***

1.9.10.2. Якщо лікування першої лінії із використанням вальпроату натрію (кальцію) є неефективним або погано переноситься препаратом другої лінії є ламотриджин

1.9.10.3. Якщо допоміжна терапія є неефективною або погано переноситься можуть бути застосовані інші ПЕП - топірамат, барбітурати, леветірацетам, клоназепам, які діють на усі види нападів.

1.9.10.4. Для контролю абсансів може застосовуватися етосуксїмід.

1.9.10.5. Для контролю тонічних нападів може застосовуватися дифенін.

1.9.10.6. Карбамазепін, окскарбазепін, габапентин прегабалін, тіагабін та вігабатрін є протипоказаними через агравацію абсансів та міоклонічних нападів.

1.9.10.7. На ініціальній стадії захворювання або при загостреннях доцільним є використання глюкокортикостероїдів та внутрішньовенних інфузій імуноглобулінів.

***Коментар робочої групи:*** Синдром Леннокса-Гасто є вкрай тяжким епілептичним синдромом. Кількість контрольованих досліджень стосовно його лікування обмежена – на жовтень 2012 року їх лише 9. На сьогодні не існує достатньо даних для обґрунтованої демонстрації переваг того чи іншого виду терапії. Терапевтичні рекомендації в більшій мірі базуються на доказах класу C і D. Згідно з цими рекомендаціями, препаратами першої лінії вибору є вальпроати та топірамат. В якості додаткової терапії можуть використовуватися: ламотриджин, леветірацетам, карбамазепін, етосуксїмід, бензодіазепіни (клобазам), фенітоїн (Arzimanoglou A. et al. 2009; Hancock E., Cross J., 2013)

Клобазам в Україні не зареєстрований, однак доведена його ефективність в лікуванні атонічно-астатичних нападів при синдромі Леннокса-Гасто, які часто призводять до травмування дитини та обтяжують перебіг захворювання. Члени робочої групи вважають необхідною реєстрацію цього препарату в Україні.

### ***1.9.11 Медикаментозне лікування доброякісної епілепсії з центрально-скроневими піками, синдромом Панайотопулоса або дитячою потиличною епілепсією з пізнім початком (типу Гасто)***

***Лікування для дітей та молодих людей з доброякісною епілепсією з центрально-скроневими піками, синдромом Панайотопулоса або дитячою потиличною епілепсією з пізнім початком (типу Гасто) ПЕП першої лінії вибору***

1.9.11.1 Дані форми епілепсії мають доброякісний перебіг та сприятливий прогноз, тому рішення про призначення антиепілептичних препаратів цим хворим приймається з урахуванням думки батьків або інших осіб, які доглядають за дитиною, а також частоти нападів, їх впливу на соціальне функціонування пацієнта.

1.9.11.2 У якості лікування для дітей та молодих людей з доброякісною епілепсією з центрально-скроневими піками, синдромом Панайотопулоса або дитячою потиличною епілепсією з пізнім початком (типу Гасто) призначаються ПЕП першої лінії вибору, такі як карбамазепін або ламотриджин.

1.9.11.3 Якщо препарати першої лінії вибору (карбамазепін або ламотриджин) є неефективними або погано переносяться, можуть призначатися леветірацетам, окскарбазепін, вальпроати.

### ***Медикаментозне лікування доброякісної епілепсії з центрально-скроневими піками, синдромом Панайотопулоса або дитячою потиличною епілепсією з пізнім початком (типу Гасто)***

1.9.11.4. Лікування ПЕП з приводу доброякісної епілепсії з центрально-скроневими піками та синдромом Панайотопулоса може бути не обов'язковим у зв'язку з високою ймовірністю доброякісного перебігу (невелика кількість нападів, невелика важкість симптомів окремого нападу, великі міжприступні інтервали, виникнення нападів у соціально неактивний час).

1.9.11.5. Пацієнтам та їх батькам (опікунам) мають бути роз'яснені ризики можливих повторних нападів, можливі варіанти перебігу епілепсії та можливі небажані ефекти терапії ПЕП. При згоді батьків (опікунів) та позитивно оціненій доступності невідкладної допомоги лікування ПЕП може не призначатися після першого нападу. Рішення про лікування ПЕП після другого та наступних нападів приймається після повторної оцінки впливу на якість життя та шансів на доброякісний перебіг.

1.9.11.6. У зв'язку з тим, що при дитячій потиличній епілепсії з пізнім початком (типу Гасто), напади виникають переважно у соціально активний час, можливий початок лікування ПЕП після першого нападу, якщо є повна впевненість в діагнозі.

1.9.11.7. Препаратом першої лінії лікування для дітей з доброякісною епілепсією з центрально-скроневими піками, синдромом Панайотопулоса або дитячою потиличною епілепсією з пізнім початком (типу Гасто) є окскарбазепін.

***Допоміжна терапія для дітей та молодих людей з доброякісною епілепсією з центрально-скроневими піками, синдромом Панайотопулоса або дитячою потиличною епілепсією з пізнім початком (типу Гасто)***

1.9.11.8. Якщо лікування препаратами першої лінії є неефективним або погано переноситься, застосовується лікування препаратами другої лінії - карбамазепін, ламотриджин, вальпроат натрію (кальцію), леветирацетам, габапентин, топірамаат, клоназепам.

1.9.11.9. При виборі ПЕП слід пам'ятати, що карбамазепін та окскарбамазепін можуть активувати феномен електричного епілептичного статусу сну та враховувати небажані ефекти вальпроатів у осіб жіночої статі.

1.9.11.10. Якщо терапія другої лінії є неефективною або погано переноситься або у пацієнта є ознаки розвитку епілептичної енцефалопатії, тоді хворий має скеровуватися до закладів третинного рівню медичної допомоги.

1.9.11.11. Якщо монотерапія є неефективною повинна розглядатися можливість комбінованої терапії. При розвитку епілептичної енцефалопатії можуть бути застосовані глюкокортикостероїди та внутрішньовенні інфузії імуноглобулінів.

***Коментар експертної групи:***

*Терапевтичні рекомендації базуються доказовій базі стосовно лікування фокальних нападів у дітей, якими характеризуються означені епілептичні синдроми. Найвищий рівень доказовості має окскарбазепін (рівень А). Карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, топірамаат, вальпроати, вігабатрин мають рівень доказів С. Клоназепам, ламотриджин мають рівень доказів D.*

*Щодо лікування доброякісної епілепсії з центрально-темпоральними спайками, то на сьогодні не існує препаратів з рівнем доказової бази А або В. Карбамазепін та вальпроати мають рівень доказовості С, але обидва мають суттєві вади в ситуації доброякісних фокальних епілепсій дитинства (агравація, спектр небажаних явищ). Рівень D мають габапентин, леветирацетам, окскарбазепін.*

*У порівнянні з карбамазепіном та іншими препаратами окскарбазепін має кращі фармакокінетичні властивості та демонструє більш високий рівень утримання на терапії. Леветирацетам має сприятливий профіль ефективності та безпечності, але його соціоекономічні показники не сприяють його призначенню як препарату першої лінії.*

*Дослідження Sorrola et al. (2007), було присвячено початковій монотерапії при дитячій доброякісній епілепсії з центрально-скроневими піками. Це РКД розглядається як дослідження III класу, оскільки його дизайн був відкритим. Попередні два РКД III класу були окремими плацебо-контрольованими дослідженнями габапентину та сультіаму (Boirgeois et al., 1998; Rating et al., 2000). Тоді як в новому РКД порівнювалися леветирацетам та окскарбазепін. У відкритому РКД співставлялася монотерапія леветирацетамом та окскарбазепіном у дітей з вперше діагностованою доброякісною епілепсією з центрально-скроневими спайк-хвилями. Рівень відсутності нападів у 21 дитини в групі леветирацетаму був схожим з таким у 18*

дітей в групі окскарбазепіну. З урахуванням результатів досліджень, проведених в попередні роки, карбамазепіни та вальпроати є можливо ефективними (рівень C), а леветирацетам, окскарбазепін, габапентин можливо ефективними (рівень D) при цій формі епілепсії.

Сультіам не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.01.2014р.

### **1.9.12 Медикаментозне лікування ідіопатичної генералізованої епілепсії (ІГЕ)**

#### **Лікування першої лінії для дітей, підлітків та дорослих з ІГЕ**

1.9.12.1. Доцільно використання натрію вальпроату у якості лікування першої лінії дітям, підліткам та дорослим з вперше виявленими ІГЕ, особливо на фоні фотопароксизмальної відповіді на ЕЕГ. Пам'ятайте про тератогенні ризики натрію вальпроату (див. рекомендацію 1.9.1.110).

1.9.12.2. Якщо натрію вальпроат є неефективним, має побічні дії або його використання недоцільне з інших причин слід призначити ламотриджин. Слід пам'ятати, що ламотриджин може спровокувати або причастити міоклонічні напади. Якщо існує підозра на ЮМЕ, див. рекомендації 1.9.13.1 та 1.9.13.2.

1.9.12.3. Доцільно також використання у якості препарату першої лінії вибору топірамату, але слід пам'ятати, що він має менш сприятливий профіль побічних ефектів, ніж у натрію вальпроата та ламотриджина.

#### **Додаткова терапія для дітей, молодих людей та дорослих з ІГЕ**

1.9.12.4. Доцільно використання ламотриджину, леветирацетаму, натрію вальпроату чи топірамату у якості додаткової терапії дітям, підліткам, та дорослим з ІГЕ, якщо лікування першої лінії (див. рекомендації 1.9.12.1, 1.9.12.2 та 1.9.12.3) виявляється неефективним або погано переноситься. Пам'ятайте про тератогенні ризики натрію вальпроату (див. рекомендацію 1.9.1.10).

1.9.12.5. Якщо додаткова терапія (див. рекомендацію 1.9.12.4) є неефективною або погано переноситься, потрібне звернення до високоспеціалізованого експерта в галузі епілепсії. ПЕП, щодо використання яких високоспеціалізований експерт в галузі епілепсії може прийняти рішення про їх призначення – клобазам, клоназепам чи зонісамід.

1.9.12.6 Для лікування хворих з ІГЕ не слід використовувати карбамазепін, габапентин, окскарбазепін, фенітоїн, прегабалін, тіагабін чи вігабатрін.

### **1.9.13. Медикаментозне лікування ювенільної міоклонічної епілепсії (ЮМЕ)**

#### **Лікування першої лінії для дітей, підлітків та дорослих з ЮМЕ**

1.9.13.1 Препаратом першої лінії вибору для дітей, підлітків та дорослих з вперше виявленою ЮМЕ є вальпроати, якщо вони є ефективними та добре переносяться. Причому слід пам'ятати про тератогенні ризики вальпроатів (див. рекомендацію 1.9.1.10).

1.9.13.2 Якщо вальпроати не є ефективними або погано переносяться, в якості другої лінії вибору можуть застосовуватися ламотриджин, леветирацетам або топірамат. Слід зазначити, що топірамат має менш сприятливий профіль побічних ефектів, ніж ламотриджин, леветирацетам та вальпроати, і що ламотриджин може загострити міоклонічні напади, що треба враховувати.

1.9.13.3 Якщо препарати другої лінії вибору (допоміжна терапія) є неефективними або погано переносяться, слід звернутися до високоспеціалізованого фахівця в галузі епілепсії та розглянути можливість застосування клобазаму, клоназепаму, пірацетаму або зонісаміду.

1.9.13.4 При міоклонічних нападах протипоказаними є: карбамазепін, габапентин, окскарбазепін, фенітоїн, прегабалін, тіагабін та вігабатрін.

#### **Коментар робочої групи**

Згідно з висновком, представленим групою експертів American Academy of Pediatrics (Pediatrics in Review Vol.34, No.8, August 2013), які можуть розцінюватися на рівні доказовості C, препаратами вибору при класичній ЮМЕ є препарати вальпроєвої кислоти або леветирацетам.

В одному РКД (Levinsohn & Holland, 2007) перевірялася початкова монотерапія ювенільної міоклонічної епілепсії у дітей. Це дослідження розглядається як дослідження III класу, оскільки його тривалість була короткою. В цій категорії раніше РКД не проводилися. В подвійному сліпому РКД порівнювали монотерапію топіраматом та вальпроєвою кислотою у пацієнтів як з вперше виявленою ювенільною міоклонічною епілепсією, так і з тією, яка вже лікувалася. Лише у 16 з 28 пацієнтів, які брали участь в дослідженні, діагноз був встановлений вперше, і раніше вони не отримували лікування. 12 дітей були рандомізовані в групу топірамату, а 4 – в групу вальпроєвої кислоти. Невелика кількість пацієнтів не дає змогу зробити відповідні висновки.

Низка досліджень IV класу показали, що карбамазепін, габапентін, окскарбазепін, фенітоїн, тіагабін та вігабатрин можуть аграувати міоклонічні напади. Мають місце також кілька повідомлень про те, що ламотриджин може призводити до агравації нападів при ювенільній міоклонічній епілепсії, однак ці повідомлення мають невисокий рівень доказовості (Guerrini et al., 1998; Genton, 2000; Somerville, 2009).

#### **1.9.14. Медикаментозне лікування епілепсії тільки з генералізованими тоніко-клонічними (ГТК) нападами.**

##### **Лікування першої лінії для дітей, підлітків та дорослих, хворих на епілепсію тільки з ГТК нападами.**

1.9.14.1. Доцільно використання ламотриджину чи натрію вальпроату у якості лікування першої лінії дітям, підліткам та дорослим хворим на епілепсію тільки з ГТК нападами. Якщо існує підозра на міоклонічні випадки або підозра на наявність ЮМЕ, спочатку запропонуйте натрію вальпроат, якщо його використання є клінічно доцільним. Пам'ятайте про тератогенні ризики натрію вальпроату (див. рекомендацію 1.9.1.10).

1.9.14.2. Доцільно також використання у якості препарату першої лінії вибору карбамазепіну та окскарбазепіну, але слід пам'ятати про ризик агравації міоклонічних випадків чи абсансів

##### **Додаткова терапія для дітей, підлітків та дорослих, хворих на епілепсію тільки з ГТК нападами.**

1.9.14.3. Доцільно використання клобазаму, ламотриджину, леветирацетама, натрію вальпроату чи топірамату у якості додаткової терапії дітям, підліткам, та дорослим з ПЕ, якщо лікування першої лінії (див. рекомендації 1.9.14.1 та 1.9.14.2) виявляються неефективними або погано переносяться. Пам'ятайте про тератогенні ризики натрію вальпроату (див. рекомендацію 1.9.1.10).

#### **1.9.15. Медикаментозне лікування дитячої абсансної епілепсії, ювенільної абсансної епілепсії або інших абсансних епілептичних синдромів**

##### **Лікування першої лінії у дітей, підлітків та дорослих, які страждають на дитячу абсансну епілепсію, ювенільну абсансну епілепсію або інші абсансні епілептичні синдроми**

1.9.15.1. Препаратами першої лінії вибору для дітей, підлітків та дорослих з абсансними формами епілепсій є етосуксимід та вальпроати. У випадку наявності високого ризику розвитку генералізованих тоніко-клонічних судом першим призначають вальпроат, за винятком тих випадків, коли він не є доречним. При цьому слід пам'ятати про тератогенний ризик при застосуванні вальпроату.

1.9.15.2. Якщо етосуксимід та вальпроат є невідповідними, неефективними або погано переносяться, слід розглянути призначення ламотриджину.

##### **Додаткове лікування у дітей, молодих людей та дорослих, які страждають на дитячу абсансну епілепсію, ювенільну абсансну епілепсію або інші абсансні епілептичні синдроми**

1.9.15.3. Якщо ПЕП першої лінії вибору (див. рекомендації 1.9.15.1 та 1.9.15.2) є неефективними у дітей, підлітків та дорослих з абсансними формами епілепсій, слід розглянути

можливість застосування комбінації двох з трьох зазначених препаратів в якості додаткового лікування: етосуксимід, вальпроат або ламотриджин. При цьому слід пам'ятати про тератогенний ризик при застосуванні вальпроату.

1.9.15.4. Якщо й додаткове лікування є нефективним або погано переноситься, хворий має бути спрямований до спеціалізованого консультативного закладу з лікування епілепсії, розглядається можливість застосування клобазаму, клоназепаму, леветирацетаму, топірамату або зонісаміду.

1.9.15.5. В терапії абсансних форм епілепсій протипоказаними є карбамазепін, окскарбазепін, фенітоїн, прегабалін, тіагабін та вігабатрин.

### **1.9.16. Інші епілептичні синдроми**

1.9.16. Рекомендований огляд дитячого спеціаліста-епілептолога всіх дітей та підлітків, пацієнтів з тривалими комплексами пік-хвиля протягом повільної фази сну, синдромом Ландау-Клефнера або міоклоніко-астатичною епілепсією.

#### **Коментар робочої групи:**

*До цього часу досліджень ефективності лікування дітей з синдромом Ландау-Клефнера, які б відповідали високим рівням доказовості, проведено не було. Згідно з загальновизнаними рекомендаціями (Beaumont A., 1992; Tassinari C.A. et al., 2005) стартова терапія при наявності нападів здійснюється з використанням вальпроатів. При їх недостатній ефективності або побічних явищах, може бути доцільним призначення топірамату, який теж відноситься до першої лінії вибору при цій патології. При недостатній ефективності препаратів першої лінії рекомендованою є їх комбінація з етосуксимідом або з клобазамом. З метою блокування епілептиформної активності на ЕЕГ при синдромі Ландау-Клефнера найбільш ефективними визнаються комбінації ПЕП: вальпроат+клобазам; вальпроат+етосуксимід (Arzimanoglou A. et al., 2004; Мухин К.Ю., 2004)*

### **1.9.17. Довготривале медикаментозне лікування**

1.9.17.1. Слід підтримувати високий рівень пильності лікаря, пацієнта, сім'ї та/або особи, що здійснюють догляд за хворим, щодо розвитку побічних ефектів від препаратів протягом усього періоду лікування (наприклад, вплив на кістки або нейропсихіатричний стан).

1.9.17.2. Продовження та тривалість терапії із застосуванням ПЕП має плануватися спеціалістом. Воно має бути частиною узгодженого плану лікування дитини, підлітка або дорослого, який містить детальну інформацію щодо причин вибору тих чи інших лікарських препаратів, дозування, можливих небажаних явищ та заходів, що мають бути вжиті у разі продовження нападів.

1.9.17.3. Клінічні особливості та потреби дитини, підлітка або дорослого та їх родини та/або осіб, які ними опікуються, необхідно брати до уваги, при призначенні довготривалої терапії.

1.9.17.4. У тому випадку, коли діагноз та подальша курація не мають складнощів, призначення довготривалого лікування із застосуванням ПЕП може призначатися при первинному етапі медичної допомоги, якщо це дозволяють місцеві обставини та/або ліцензування.

1.9.17.5. Особа, яка призначає лікування, має впевнитись, що дитина, підліток або дорослий та члени їх родини та/або особи, які ними опікуються, повністю проінформовані щодо лікування, в тому числі щодо дій у разі пропуску дози або після шлунково-кишкового розладу.

1.9.17.6. Дотримання лікування може бути оптимізовано через:

- проведення освітньої роботи серед дітей, підлітків або дорослих та їх родин та/або осіб, які ними опікуються, щодо розуміння їх стану та обґрунтування потреби в лікуванні;
- зниження стигматизації по відношенню до даного стану (див. також розділ 1.2);
- застосування простих медикаментозних режимів
- позитивний взаємозв'язок між медичними працівниками, дитиною, підлітком або

дорослим та членами їх родини та/або особами, які ними опікуються.

1.9.17.7. Регулярний моніторинг показників аналізу крові у дорослих не є стандартно рекомендованим та має проводитися виключно за клінічними показаннями.

1.9.17.8. Регулярний моніторинг показників аналізу крові у дітей та підлітків не є стандартно рекомендованим та має проводитися виключно за клінічними показаннями та відповідно до рекомендації спеціаліста.

1.9.17.9. Показання для моніторингу рівнів ПЕП у крові:

- виявлення недотримання призначеного медикаментозного лікування
- підозра на токсичність
- коригування дози фенітоїну
- контроль фармакокінетичної взаємодії (наприклад, зміни у біодоступності, зміни у виведенні та визначення можливості супутнього застосування лікарських препаратів, що мають взаємодію)
- специфічні клінічні стани, наприклад, епілептичний статус, органна недостатність та певні ситуації при вагітності (див. пункт 1.15.3.19).

1.9.17.10. Показання для проведення аналізу крові включають:

- перед проведенням операції – дослідження згортання крові у тих пацієнтів, які приймають натрію вальпроат;
- розгорнутий аналіз крові, рівень електролітів, печінкові проби, рівень вітаміну D та інші показники кісткового метаболізму (наприклад, рівень кальцію та лужної фосфатази) кожні 2–5 роки у дорослих, які приймають лікарські препарати, що сприяють підвищенню активності ферментів.

1.9.17.11. Безсимптомні незначні відхилення у показниках аналізів не обов'язково є показанням для зміни лікарських препаратів.

#### **Коментар робочої групи:**

*Для збільшення ефективності лікування та прихильності пацієнтів до нього на початку терапії та впродовж всього часу спостереження слід проводити з хворими та їх близькими наполегливу роз'яснювальну роботу щодо ризиків і небезпек, пов'язаних з недотриманням режиму лікування. Необхідно заохочувати хворих до ведення щоденнику нападів з відмітками про всі несприятливі чинники, які могли привести до почастішання нападів, або навіть зриву ремісії. Жінкам необхідно відмічати дні менструального циклу і, можливо, приурочені до них напади. Вважаємо, що загальний аналіз крові (включно з тромбоцитами) та печінкові проби необхідно контролювати у пацієнтів, що приймають індуктори та інгібітори печінкових ферментів (особливо у дозах, що вищі за середньо терапевтичні), принаймні один раз на 6 місяців для попередження можливих субклінічних уражень печінки та гемопоетичних органів. Показанням до проведення аналізу крові на плазмоконтрацію ПЕП може бути не тільки підозра на токсичність препарату, але й на його низький рівень і, відповідно, недостатню ефективність при прийомі адекватних, на думку лікаря, доз ліків.*

#### **1.9.18. Відміна медикаментозного лікування**

1.9.18.1 Рішення щодо продовження або відміни лікарського препарату має прийматися разом дитиною, підлітком або дорослим та членами їх родини та/або особами, що ними опікуються, та спеціалістом після повного обговорення ризиків та переваг такої відміни. Після завершення обговорення діти, підлітки або дорослі та члени їх родини та/або особи, які ними опікуються, мають розуміти ступень ризику рецидиву нападів за умови продовження лікування та при його відміні. Під час такого обговорення слід брати до уваги специфічність епілептичного синдрому дитини, підлітку або дорослого, можливий прогноз та соціальні особливості.

1.9.18.2. Відміна ПЕП має контролюватися або проводитися під керівництвом спеціаліста у галузі епілепсії.

1.9.18.3. Ризики та переваги продовження або відміни терапії із застосуванням ПЕП



необхідно обговорювати з дітьми, підлітками та дорослими, у яких не було нападів щонайменше протягом 2 років, та членами їх родин та/або особами, які ними опікуються.

1.9.18.4. У тому випадку, коли відміну лікування ПЕП проводять дитині, підлітку або дорослому, які не тривалий час не мають нападів, вона має бути повільною (щонайменше протягом 2–3 місяців), необхідно зазначити, що знижується та відмінюється тільки один ПЕП а далі також по одному інші.

1.9.18.5. Особливу обережність потрібна при відміні бензодіазепінів та барбітуратів (має проводитися протягом 6 місяців або довше), у зв'язку з можливістю розвитку симптомів відміни, що пов'язані з тривалим застосуванням цих ПЕП, та/або рецидиву нападів.

1.9.18.6. Має бути надійний план, що узгоджується з дитиною, підлітком та дорослим та членами їх родини та/або особами, які ними опікуються (за необхідності), відповідно до якого у разі рецидиву нападів слід скасувати останнє зниження дози та звернутися за медичною допомогою.

### **Коментар робочої групи**

*Питання відміни ПЕП є вкрай складним клінічним завданням, яке можливо вирішувати тільки у високоспеціалізованому закладі. Перед прийняттям рішення про можливу відміну ПЕП треба обстежити хворого з обов'язковим довготривалим ЕЕГ дослідженням та повторення МРТ на апараті з максимальними діагностичними можливостями. Співпадання морфологічного та епілептогенного вогнищ ставить під сумнів можливість та доцільність відміни ПЕП у пацієнта. Якщо дорослий пацієнт має довготривалу ремісію з ним необхідно провести відповідну бесіду про ризики зниження дозування та наступної відміни ПЕП. Тривалість ремісії повинна бути не менш 2 років, але, на нашу думку, питання зниження дози ПЕП для його подальшої відміни доцільно ставити через 3-5 років контролю нападів і лише при відсутності інших симптомів епілепсії. Слід зазначити, що ні рекомендації ІЛАЕ, ні жодні національні рекомендації не мають чітких показань для відміни ПЕП, а також алгоритму такої відміни. Зменшення дози та відміну ПЕП слід проводити під контролем ЕЕГ дослідження. У випадку погіршення показників при ЕЕГ-дослідженні в процесі відміни лікування необхідно призупинити відміну. При відновленні нападів вже після відміни ПЕП необхідно відновити лікування – призначити ті самі дози, які пацієнт приймав до відміни, але слід бути готовим до того, що не у всіх клінічних випадках така терапевтична тактика дасть ефект, тобто може знадобитися подальший підбір схеми ПЕП.*

*Відміна ПЕП у дітей проводиться за такими ж принципами, як і у дорослих пацієнтів. Оптимальна тривалість лікування епілепсії у дітей залежить від її форми. У більшості випадків прийом ПЕП становить 2-3 роки, і тільки при доброякісних за перебігом ідіопатичних формах епілепсій можлива відміна після 1-го року лікування.*

*Відміну терапії та можливі ризики, пов'язані з цим, необхідно обговорити з сім'єю пацієнта.*

*Швидкість, з якою ПЕП будуть скасовані, залежить не тільки від фармакодинамічних та фармакокінетичних особливостей препарату, а й динамічних змін на ЕЕГ. У випадку погіршення показників при ЕЕГ-дослідженні в процесі відміни лікування необхідно призупинити відміну. При відновленні нападів вже після відміни ПЕП необхідно відновити лікування – призначити ті самі дози, які дитина приймала до відміни.*

## **1.10. Курація пацієнтів у складних випадках або при рефрактерній епілепсії**

1.10.1. Всі діти, підлітки та дорослі, які страждають на епілепсію, повинні мати доступ до консультацій всіх необхідних спеціалістів, які повинні забезпечуватися лікарем, який спостерігає хворого, якщо цього вимагає клінічна ситуація.

1.10.2. У тому випадку, коли напади не піддаються контролю та/або існує діагностична невизначеність або невизначеність з вибором методу лікування, діти, підлітки та дорослі мають бути як можна скоріше направлені на спеціалізовану консультацію з метою проведення додаткового оцінювання їх стану. Направлення на спеціалізовану консультацію має бути

обов'язковим за умови наявності одному або більше критеріїв, зазначених нижче:

- епілепсія не піддається контролю за допомогою лікарських препаратів протягом 2 років;
- застосування двох препаратів(двох схем прийому ПЕП) не призвело - до контролю нападів;
- дитина віком до 2 років;
- у дитини, підлітка або дорослого є неприйнятні побічні ефекти ПЕП або вони мають високий ризик їх розвитку;
- наявність одностороннього структурного ураження головного мозку;
- наявність психологічної та/або психіатричної коморбидності
- наявність діагностичних сумнівів щодо природи нападів та/або епілептичного синдрому.

1.10.3. У дітей встановлення діагнозу та контроль епілепсії протягом перших років життя можуть бути вкрай проблематичними. У зв'язку з цим, дітей з підозрою на епілепсію слід направляти на спеціалізовану консультацію раніше, оскільки напади, що не є контрольованими мають дуже значний негативний вплив на розвиток, поведінку та психологічний стан дитини;

1.10.4. Регрес розвитку або поява поведінкових розладів, а також неможливість ідентифікувати епілептичний синдром у дитини, підлітка або дорослого має бути приводом для негайного направлення на спеціалізовану консультацію.

1.10.5. Дітей, молодих людей та дорослих, які страждають на специфічні синдроми, такі як синдром Штурге-Вебера, гемісферичні синдроми, енцефаліт Расмуссена та гіпоталамічну гамартому, слід направляти в спеціалізовані епілептичні центри.

1.10.6. Наявність коморбідного психіатричного розладу та/або відсутність патологічних змін при проведенні базових досліджень не має бути підставою для не направлення на спеціалізовану консультацію.

1.10.7. Спеціалізована консультація має бути надана в спеціалізованому мультидисциплінарному центрі, з участю спеціалістів різних профілів, які мають досвід в обстеженні та лікуванні дітей, підлітків та дорослих, що страждають на різні форми епілепсії; мультидисциплінарний центр повинен мати достатній рівень методів дослідження та можливість різних видів лікування, як медикаментозних, так і хірургічних.

1.10.8. Багатопрофільні групи спеціалістів, що надають допомогу хворим зі складними випадками епілепсії, мають включати фахівців у сферах психології, психіатрії, соціальної роботи, лікування професійних захворювань, нейрорадіології, сестринської справи, нейропсихології, неврології, нейрохірургії та нейроанестезіології. Група спеціалістів повинна мати у своєму розпорядженні обладнання для проведення МРТ та відеоЕЕ моніторингу.

1.10.9. Нейрохірург у багатопрофільній групі повинен мати спеціальний досвід та/або підготовку у галузі хірургії з приводу епілепсії та мати у своєму розпорядженні обладнання для запису інвазивної ЕЕГ.

1.10.10. Інформацію щодо причин, з яких розглядається можливість проведення хірургічного втручання, слід надати дітям, підліткам та дорослим і членам їх родини та/або особам, які ними опікуються. Переваги та ризики проведення операції необхідно в повній мірі пояснити перед одержанням інформованої згоди.

### **Коментар робочої групи.**

*Частота випадків фармакорезистентних форм епілепсії коливається від 20% до 40% усіх пацієнтів із епілепсією [83, 256, 314]. Шанс на припинення всіх епілептичних нападів після адекватної хірургічної операції в цих випадках повинен становити не менше 70-75%, з ризиком інвалідизації приблизно 2-3% і з ризиком смертності нижче 1%. Тому в даний час більшість авторів вважає, що показання до хірургічного втручання актуальні, коли виявлена фармакорезистентність до двох препаратів. Важливим моментом є своєчасне проведення хірургічного лікування, до прогресування епілептогенезу. А для цього треба вчасно встановити наявність фармакорезистентності пацієнта.*

*Причини фармакорезистентності все ще значною мірою не зрозумілі, і більшість важливих питань усе ще не вирішено: чи властива фармакорезистентність пацієнтам із*

епілепсією з самого початку, чи вона генетично детермінована або набута внаслідок тривалої неадекватної терапії. Проблема значно не зменшилася навіть після появи нових ПЕП, які виявилися більш ефективними у багатьох пацієнтів [352]. Проте причиною фармакорезистентності у конкретного хворого може бути не тільки форма епілепсії і тип перебігу захворювання, а й індивідуальна чутливість до призначеного препарату.

Робоча група МПЕЛ в 2009 році сформулювала визначення фармакорезистентної епілепсії - це невдача адекватного лікування двома переносними, відповідно обраними і використаними схемами протиепілептичних лікарських засобів (у монотерапії або в комбінації) у досягненні контролю нападів.

Незважаючи на те, що самі автори допускають можливість зміни даного визначення, воно є загальноприйнятим і рекомендовано ІЛАЕ як в рутинній клінічній практиці, так і для проведення клінічних досліджень.

Успішним лікуванням вважається тоді, коли повністю припиняються напади протягом одного року або триразового найбільш тривалого міжприступного інтервалу при декомпенсації епілепсії. Наприклад, якщо у пацієнта напади були 1 раз на 6 місяців, то для того, щоб зробити висновок, що пацієнт вільний від нападів (досягнутий контроль нападів) необхідна їх відсутність не менше 18 (6x3) місяців. Використання «правила 3-х» забезпечує 95% вірогідності. Винятком можна вважати випадки, коли препарат відмінюють, не досягнувши клінічно ефективної дози, через розвиток побічних ефектів. В таких випадках причиною відміни препарату не стала відсутність ефективності для досягнення контролю нападів.

При визначенні фармакорезистентності епілепсії необхідно користуватися новим визначенням ІЛАЕ.

Говорити про фармакорезистентність епілепсії можна тільки при верифікації епілепсії та при її попередньому адекватному лікуванні.

Невдача першої адекватної монотерапії дозволяє припускати у хворого фармакорезистентності епілепсії і застосовувати адекватну їй діагностичну стратегію.

Комбінацію ПЕП необхідно призначати після невдалої другої монотерапії і можливо - після першої. Дуотерапія доцільна при підозрі на резистентність після першої монотерапії

Комбінація ПЕП може бути настільки ж безпечною, як монотерапія при врахуванні фармакокінетичної і фармакодинамічної взаємодії ПЕП.

Діагностика фармакорезистентності епілепсії є показанням для консультації нейрохірурга для вирішення питання про проведення хірургічного лікування.

Обов'язкова консультація нейрохірурга при фармакорезистентній епілепсії за наступних умов:

- Наявність постійного вогнища епілептиформної активності при ЕЕГ-дослідженні (навіть при рутинній ЕЕГ) у хворих з парціальними нападами
- Склероз гіпокампу
- Збіг локалізації стабільного морфологічного вогнища і фокальної епілептиформної активності при ЕЕГ дослідженні.
- Прогресивне погіршення клінічного перебігу фокальної епілепсії

Епілепсії мають високий рівень коморбідності з психічними розладами. Порядок надання медичної допомоги при цих розладах визначається відповідними настановами. Найбільш поширеними коморбідними розладами при епілепсіях у дитячому віці є: розлади спектру аутизму, гіперкінетичний розлад, розлади поведінки, тривожні розлади. Протиепілептична терапія при цих розладах призначається з урахуванням можливого несприятливого впливу на перебіг коморбідних розладів, ризику фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії з психотропними препаратами.

Хірургічне лікування епілепсії розвивалось у двох основних напрямках. Перший – класичні резекційні операції, другий – функціональні або паліативні хірургічні втручання. До резекційних операцій належать передня скронева лобектомія, селективна амігдалогіпокампектомія, топектомія, гемісферектомія. До функціональних хірургічних втручань відносять

каллозотомію, множинну субпіальну транссекцію, різноманітні стреотаксичні втручання, включаючи радіохірургічні, а також електростимулюючі операції (стимуляція блукаючого нерва, глибинна мозкова стимуляція, хронічна коркова та мозочкова стимуляція).

Метою резекційних операцій є, по-перше, видалення первинного епілептичного фокуса, включаючи зону морфологічного ураження; по-друге – у разі неможливості повного видалення первинного фокуса, відключення його від інших мозкових структур, які беруть активну участь у поширенні епілептичної активності; по-третє – зменшення загальної кількості нейронів із епілептогенною активністю.

Функціональні або паліативні операції використовують у тих випадках, коли неможливо виконати резекцію епілептичного фокуса через його локалізацію у функціонально важливій ділянці мозку, а також за наявності кількох епілептичних фокусів, множинного ураження головного мозку, двосторонніх змін електричної активності головного мозку.

У прототипі настанови питання психічних розладів у хворих на епілепсію освітлені недостатньо. Психічні та поведінкові розлади в структурі клінічних проявів у хворих на епілепсію можуть розвиватися досить часто, і є суттєвою проблемою для вітчизняної клінічної практики. Вважаємо за потрібне освітити особливості лікування психічних та поведінкових розладів у хворих на епілепсію.

Психічні та поведінкові розлади у хворих на епілепсію можуть проявитися у вигляді психотичних розладів, специфічних розладів особистості, когнітивних та мнестичних порушень та епілептичних нападів з порушенням психічних функцій.

Лікування психічних та поведінкових розладів у хворих на епілепсію включає психофармакотерапію, психотерапію та психосоціальні тренінги, які використовуються в залежності від форми патології, її перебігу, коморбідних розладів та інших чинників. Лікування слід проводити, не відмінюючи ПЕП.

При розвитку **депресії та тривоги** терапія проводиться згідно з протоколами лікування депресивних та тривожних розладів органічного генезу.

Особливостями терапевтичної тактики у хворих на епілепсію є наступне:

- бажано застосування антиконвульсантів з антидепресивною дією;
- при призначенні ПЕП необхідно пам'ятати про їх можливу депресогенну дію;
- антидепресанти бажано призначати тільки при досягненні максимально можливої компенсації епілепсії;
- серед антидепресантів препаратами вибору є інгібітори зворотного захвату серотоніну;
- при призначенні лікування необхідно урахування взаємодії ПЕП та антидепресантів.

**Розлади особистості** що формуються на тлі епілепсії, проявляються змінами емоційного контролю, соціальної поведінки та мотивацій. Довготривалий перебіг епілепсії супроводжується формуванням у хворих розладів особистості. Цей розлад характеризується значними змінами преморбідної поведінки. Особливо страждають емоційна сфера, сфера потреб та мотивацій. Розлади особистості проявляються в егоцентричності, сполученні догідливості, утрірованої солодкуватості зі спалахами злостивості, жорстокістю, мстивістю, злопам'ятністю і так званою «полярністю характеру». У хворих знижується коло інтересів, вони стають педантичними, причепливими, відзначається схильність до дисфорічних реакцій, що раптово виникають. Для цих хворих характерна афективна в'язкість, формування афективних розрядів у вигляді раптової агресії. У цьому стані хворі становлять небезпеку для оточуючих. Сполучення афективної в'язкості, вибуховості й полярності афектів породжує у хворих на епілепсію тривалі мстиві тенденції, що зберігаються роками й нерідко завершуються агресією, в тому числі іноді надмірно та неадекватно жорстокою.

У хворих з розладом особистості потрібно розглянути можливість проведення психотерапії та переглянути протиепілептичне лікування. При розладах особистості епілептичного генезу основою лікування є поєднання психофармакотерапії (АП, АД, анксиолітики, снодійні) та психотерапії (РП, СП, КБП).

**Когнітивні розлади**, що формуються на тлі епілепсії носять хронічний часто прогресуючий характер, проявляється порушенням низки вищих коркових функцій, включаючи пам'ять, мислення, орієнтування, розуміння, рахунок, здатність до навчання, мову, міркування. Свідомість у хворих збережена, порушенню когнітивних функцій передують зміни емоційного контролю, соціальної поведінки та мотивацій. Характер інтелектуального зниження залежить від соціального та культурного оточення, в якому мешкає людина.

Терапія проводиться згідно з протоколами лікування когнітивного розладу органічного генезу. Особливостями терапевтичної тактики у хворих на епілепсію є наступне:

- лікування когнітивного розладу бажано призначати тільки при досягненні максимально можливої компенсації епілепсії;
- психотерапія когнітивних функцій (психосоціальний тренінг) призначається при наявності показань.
- необхідно враховувати можливість впливу ПЕП на когнітивні функції хворих на епілепсію;
- при призначенні засобів, які покращують метаболізм мозку, необхідно пам'ятати про їх можливу проепілептичну дію;
- при призначенні лікування необхідно урахування взаємодії препаратів для лікування когнітивних розладів та ПЕП.

**Психотичні розлади** при епілепсії носять характер гострих, затяжних та хронічних.

Гострі епілептичні психотичні розлади виникають на будь-якій стадії перебігу епілептичного процесу у дорослих, як при фокальних, так і при генералізованих формах; хронічні психотичні стани у дорослих найчастіше виникають при наявності в анамнезі окреслених дисфорій, повторних сутінкових станів, а в ряді випадків і явищ епілептичного недоумства. Маячні ідеї одноманітні, уривчасті, стереотипні, конкретні, залежать від змісту галюцинацій. На тлі психотичної симптоматики відзначаються характерні для хворих на епілепсію афективна напруженість, відчуття страху, туги, а в деяких випадках - стан екстазу. Формування стійкої і, в ряді випадків, хронічної психотичної симптоматики відбувається при тривалому перебігу епілептичного процесу.

По відношенню до епілептичних нападів епілептичні психози прийнято розділяти на іктальні, постіктальні та інтеріктальні психози.

**Епілептичні напади** з психотичними розладами, у іктальному та постіктальному періодах проявляються у наступних варіантах:

- сутінкове потьмарення свідомості, що супроводжується тривогою, жахом, агресивністю з наступною амнезією; при цьому у хворих можливі зорові, нюхові або слухові галюцинації, маревні ідеї переслідування, загальної загибелі, величі, реформаторства;
- деліріозний стан з яскравими зоровими галюцинаціями й напруженим афектом;
- онейроїдний стан із фантастичним змістом переживань;
- амбулаторний автоматизм у вигляді короткочасних автоматизованих дій за повної відчуженості від оточуючих, порушенням свідомості й наступною амнезією;
- fuga – стан потьмареної свідомості, коли хворі, усунуті від оточення, прагнуть кудись бігти;
- транс – тривалі розлади свідомості, під час яких хворі автоматично пересуваються, здійснюють невмотивовані поїздки або подорожі, іноді на значні відстані;
- дисфорія, що проявляється пригніченим настроєм, тугою, тривогою, злостивістю, напруженістю, агресивною поведінкою;
- особливі стани, у вигляді деперсоналізації і дереалізації з явищами метаморфозів, які супроводжуються страхом, тугою, тривогою, галюцинаціями.

**Гострі психотичні розлади** перебігають із потьмаренням свідомості (сутінки, онейроїд, делірій, аменція) і без потьмаренням свідомості (гострі афективні й галюцинаторно-параноїдні стани).

Найбільш частою формою гострих психотичних розладів із потьмаренням свідомості є сутінковий стан свідомості, що розвивається після серії судомних нападів і супроводжується

збудженням з емоційним напруженням та агресією. Для епілептичного онейроїду характерні яскраві фантастичні галюцинації, що супроводжуються різними емоційними переживаннями.

Найбільш частими **затяжними психотичними розладами** без потьмарення свідомості є депресивно-дисфоричні стани із тужливо-злісними настроєм, маревними ідеями відношення, переслідування, з підвищеною агресивністю і збудливістю. Рідше виникають депресивні стани із загальмованістю, а також гнівливі та «веселі» манії.

Епілептичні психотичні розлади в залежності від провідного синдрому проявляються у вигляді галюцинозу, кататонічного, паранойяльного, галюцинаторно-параноїдного, парафренного та афективного варіантів.

Терапія гострих та затяжних епілептичних психозів проводиться згідно з протоколами лікування психотичних розладів органічного генезу відповідно до клінічних проявів. Особливостями терапевтичної тактики при психотичних розладах у хворих на епілепсію є наступне:

- лікування психотичного розладу необхідно проводити у комплексі з протиепілептичним лікуванням з урахуванням можливого патогенетичного зв'язку з епілептичним захворюванням, з метою досягнення максимально можливої компенсації епілепсії;
- базовою є психофармакотерапія (переважно антипсихотичними засобами останнього покоління). Допоміжну функцію при наявності показань виконують психотерапія та психосоціальні тренінги.
- при призначенні антипсихотичних препаратів необхідно пам'ятати про їх можливу проепілептичну дію;
- необхідно враховувати можливість впливу деяких ПЕП на виникнення гострих психотичних розладів;
- при призначенні лікування необхідно врахування взаємодії антипсихотичних препаратів та ПЕП.

### **1.11. Психологічні інтервенції**

1.11.1. Психологічні інтервенції (релаксація, когнітивно-поведінкова терапія, біологічний зворотній зв'язок) можуть бути застосовані у комбінації з терапією із застосуванням ПЕП у дорослих, у випадках, коли з точки зору хворого або спеціаліста, контролювання нападів не є адекватним при оптимальній терапії із застосуванням ПЕП. Зазначений підхід може сприяти покращенню якості життя у деяких пацієнтів.

1.11.2. Психологічні інтервенції (релаксація, когнітивно-поведінкова терапія) можуть бути застосовані у дітей та підлітків, які страждають на фокальну епілепсію, що є стійкою до лікарських препаратів.

1.11.3. Психологічні інтервенції можуть бути застосовані у якості додаткової терапії. Не доведено, що вони мають вплив на частоту нападів, та вони не є альтернативою фармакологічного лікування.

#### **Коментар робочої групи.**

Вказані в настанові психологічні інтервенції та наведені нижче психотерапевтичні заходи у хворих, які страждають на епілепсію, проводяться лікарем медичним психологом та/або лікарем психотерапевтом. Психосоціальні тренінги проводяться також практичними психологами з немедичною базовою освітою у постійній співпраці з лікарем-психіатром чи неврологом, котрий веде лікування хворого.

Питання про вибір варіанту групи чи індивідуальної психотерапії вирішує психотерапевт після консультацій з ведучим лікарем (невролог, психіатр).

При різних формах психічних та поведінкових розладів, що спостерігаються у хворих на епілепсію, диференційовано застосовуються наступні психотерапевтичні та психосоціальні заходи.

Психотерапія в комплексному лікуванні застосовується у формі раціональної психотерапії (РП), когнітивно-біхевіоральної психотерапії (КБТ) та сімейної психотерапії

(СП). Всі форми психотерапевтичного впливу призначаються як індивідуально, так і в груповому варіанті.

РП базується на використанні здібностей пацієнта проводити співставлення, робити висновки та доводити їх обґрунтованість. Зміни дезадаптивних уявлень пацієнта досягаються певними засобами, основною яких є логічна аргументація. РП проводиться індивідуально, 2-5 разів на тиждень, в амбулаторних або стаціонарних умовах. Тривалість курсу лікування є індивідуальною.

КБТ сприяє підвищенню самоконтролю та тренінгу реакцій пристосування до складних життєвих ситуацій. Основою технік КБТ є моделювання складних ситуацій. КБТ проводиться як індивідуально, так й в групі, 2-3 рази на тиждень, в амбулаторних або стаціонарних умовах. Тривалість курсу лікування визначається індивідуально.

СП спрямована на корекцію міжособистисних відносин родини та відтворення її емоційного клімату, що сприяє оптимальному виконанню соціальних ролей (з урахуванням захворювання одного з її членів). Техніки СП базуються на діагностиці сімейного конфлікту чи фрустраційних ситуацій, спрямованих на їх усунення та реконструкцію відносин. СП здійснюється як в амбулаторних умовах, так й в умовах стаціонару. Частота сеансів та тривалість курсу терапії визначаються у кожному випадку індивідуально.

Особливою формою психолого-психологічного впливу є психосоціальні тренінги (ПСТ), які належать до компетенції лікаря-психотерапевта, лікаря-психологів та практичного психолога.

Психосоціальні тренінги (ПСТ) спрямовані на формування/відновлення недостатніх/втрачених внаслідок хвороби когнітивних, мотиваційних, емоційних ресурсів особистості, навичок, знань та вмінь взаємодіяти, вирішувати проблеми, використовувати стратегії оволодіння у хворих з порушенням соціальної адаптації, що забезпечує їх інтеграцію у суспільство. Для осіб з психічними та поведінковими розладами при епілепсії найбільшої значущості набувають тренінги проблем міжособистісної взаємодії та когнітивних функцій. Тренінги проводяться 2-3 рази на тиждень, в групі, в амбулаторних або стаціонарних умовах. Тривалість застосування тренінгів визначається індивідуально.

## **1.12 Кетогенна дієта**

1.12.1. Слід направляти дітей та молодих людей, які страждають на епілепсію та у яких випадки не піддаються впливу належних ПЕП, на консультацію спеціаліста з лікування епілепсії у дітей з метою розгляду можливості застосування кетогенної дієти. [нова редакція 2012]

### **Коментар робочої групи**

Перше мультицентрове дослідження кетогенної дієти (КД) було проведено лише в 1998 році (E.Vinning та співав.), що дозволило об'єктивно оцінити значення цього методу. Результати дослідження встановили позитивний ефект від використання КД у вигляді зниження частоти нападів більш ніж на 50% у 60-75% пацієнтів з фармакорезистентним перебігом епілепсії. В подальшому масштабне дослідження ефективності КД у дітей та підлітків були проведені JM Freeman et al. (1998) – проспективне дослідження, SA Hassan et al. (1999) – ретроспективне дослідження, G. Coppola et al. (2002) – мультицентрове дослідження.

На думку більшості авторів (Vinning EPG, Freeman JM), вік, стать, форма захворювання не впливають на ефективність використання КД. Однак, деякі автори відмічають, що ефективність використання КД зворотно пропорційна віку пацієнті. Більш висока ефективність КД у дітей молодшого віку, на їхню думку, може пояснюватися особливостями процесів обміну речовин в цьому віці, які сприяють швидкому розвитку кетозу та підтримці його стабільності в подальшому, а також особливостями форм епілепсій та меншою тривалістю захворювання (G. Coppola et al., 2002; E. Kossoff et al., 2002).

Показаннями для використання КД в дитячому віці на сучасному етапі вважаються всі форми епілепсії, резистентні до терапії ПЕП (базовими ПЕП та препаратами нового

покоління в моно- та політерапії, які призначалися у відповідності до типів нападів в терапевтичних дозах (під контролем концентрації препаратів в крові), а також випадки з непереносимими сторонніми ефектами протисудомної терапії. В першу чергу КД є показною при наявності у дитини розладів транспорту глюкози I типу, вродженому дефіциті фосфофруктокінази (може розглядатися як перша лінія вибору). Серед форм епілепсії дитинства, при яких розглядається можливість використання КД, безумовно, переважають тяжкі, резистентні форми: інфантильні спазми, міоклонічно-астатична епілепсія, синдром Драве, синдром Ретта, синдром Ленокса-Гасто.

Так, ефективність кетогенної дієти при інфантильних спазмах була показана в дослідженні Kossoff EN et al. (2002). Однак, слід зазначити, що при співставленні ефективності кетогенної дієти з використанням АКТГ, було показано більшу ефективність останнього. Ефективність кетогенної дієти, продемонстрована в цих дослідженнях, може розглядатися на рівні доказовості С.

Протипоказаннями для призначення КД є активні енцефалопатії внаслідок основного неврологічного або соматичного захворювання. А також деякі метаболічні розлади (дефіцит піруваткарбоксилази, первинний дефіцит карнітину, дефекти транспорту та окислення вільних жирних кислот).

Слід зазначити, що КД не є фізіологічною і може мати низку значущих сторонніх ефектів, серед яких часто спостерігаються: дизліпідемії, гіпоглікемія, порушення функціонального стану шлунково-кишкового тракту, сечовивідної системи, серцево-судинної системи, ускладнення з боку нервової системи, тому проведення заходів КД має здійснюватися лише в спеціалізованих відділеннях з відповідним клінічним та лабораторним оснащенням, наявністю мультидисциплінарної команди фахівців.

### **1.13. Стимуляція блукаючого нерва (СБН)**

1.13.1. Стимуляцію блукаючого нерву призначають в якості додаткової терапії з метою зниження частоти нападів у дорослих, які є несприйнятливими до протиепілептичних лікарських засобів, але які не є кандидатами для проведення резекційного хірургічного втручання. Це стосується дорослих, у яких епілептичні порушення проявляються переважно фокальними нападами (з вторинною генералізацією або без неї) або генералізованими нападами.

1.13.2. Стимуляцію блукаючого нерву призначають в якості додаткової терапії з метою зниження частоти нападів у дітей та підлітків, які є несприйнятливими до протиепілептичних лікарських засобів, але які не є кандидатами для проведення резекційного хірургічного втручання. Це стосується дітей та молодих людей, у яких епілептичні порушення проявляються переважно фокальними нападами (з вторинною генералізацією або без неї) або генералізованими нападами.

#### **Коментар робочої групи.**

Метою електростимуляційних хірургічних втручань є посилення гальмівних процесів у окремих мозкових структурах, які чинять інгібуючий вплив на міжпароксизмальну діяльність епілептичного вогнища, на виникнення, поширення та генералізацію епілептичних розрядів. Стимуляція блукаючого нерву може зумовити десинхронізацію біоелектричної активності головного мозку, що, в свою чергу, може блокувати епілептичні напади.

Відповідно до оцінки раних та віддалених результатів стимуляції блукаючого нерву, найкращими кандидатами щодо проведення подібних втручань є хворі на епілепсію, резистентні до медикаментозної терапії, у клінічній картині яких на перший план виступають ізольовані парціальні напади або парціальні напади з вторинною генералізацією. достатню ефективність та безпечність використання стимуляції блукаючого нерву у дітей із різними формами епілепсії та із синдромом Леннокса-Гасто. У багатьох випадках показання для проведення стимуляції блукаючого нерву були схожими із показаннями до виконання каллозотомії. Із збільшенням тривалості стимуляції блукаючого нерва ефективність цієї



методики збільшується, і тому не слід у короткий післяопераційний період робити висновки щодо незначної ефективності даного хірургічного втручання.

#### **1.14. Пролонговані або рецидивуючі напади та конвульсивний епілептичний статус**

1.14.1. Лікування першої лінії у дітей, підлітків та дорослих, які страждають на пролонговані або рецидивуючі генералізовані, конвульсивні (тоніко-клонічні, тонічні або клонічні) напади на догоспітальному етапі.

1.14.1.1. Слід надавати невідкладну медичну допомогу та лікування дітям, молодим людям та дорослим, які страждають на пролонговані (що тривають 5 хвилин або довше) або рецидивуючі (три або більше за годину) конвульсивні судоми на догоспітальному етапі.

1.14.1.2. Доцільно призначати лише мідазолам трансбукально або діазепам ректально для застосування на догоспітальному етапі у дітей, підлітків та дорослих, які вже мали раніше епізод пролонгованих або серійних конвульсивних нападів.

1.14.1.3. Доцільно застосування мідазоламу трансбукально, як лікування першої лінії у дітей, підлітків та дорослих, які страждають на пролонговані або рецидивуючі напади на догоспітальному етапі. Також у якості препарату першої лінії вибору можливе застосування діазепаму ректально, його також доцільно використовувати якщо мідазолам трансбукально не є доступним. Якщо є внутрішньовенний доступ та реанімаційне обладнання, доцільне застосування лоразепаму внутрішньовенно.

1.14.1.4. Лікування має проводитися підготовленим клінічним персоналом або, якщо є спеціальні інструкції, які було складено спеціалістом, догоспітальна допомога може бути надана членами родини хворого або особами, які ним опікуються, за умови їх належної підготовки.

1.14.1.5. Слід приділити увагу тому, щоб забезпечити прохідність дихальних шляхів дитини, підлітка або дорослого та оцінювати його/її респіраторну та серцеву функцію.

1.14.1.6. В залежності від реакції на лікування, особистої клінічної ситуації пацієнта та при наявності індивідуальних особливостей спостереження конкретного хворого, слід викликати швидко медичну допомогу, зокрема якщо:

- напад триває протягом 5 хвилин після застосування препарату невідкладної допомоги
- в анамнезі хворого наявні часті епізоди серійних нападів або він/вона має на теперішній час, або в анамнезі конвульсивний епілептичний статус, або даний епізод є першим, що вимагає застосування лікарського препарату невідкладної допомоги **або**
- є занепокоєння з приводу стану пацієнта, чи складно контролювати прохідність дихальних шляхів людини, дихання, кровообіг або інші життєво важливі функції.

#### **Коментар робочої групи**

*Мідазолам, лоразепам не зареєстрований в Україні як лікарський засіб станом на 01.01.2014р.*

#### **1.14.2. Лікування дітей, підлітків та дорослих з конвульсивним епілептичним статусом в умовах стаціонару.**

##### **Конвульсивний епілептичний статус**

1.14.2.1. У дітей, підлітків та дорослих з наявними генералізованими тоніко-клонічними нападами (конвульсивний епілептичний статус), які знаходяться у лікарні, слід негайно:

- забезпечити прохідність дихальних шляхів;
- дати кисень у високій концентрації;
- оцінити серцеву та дихальну функції;
- перевірити рівні глюкози у крові **та**
- забезпечити внутрішньовенний доступ до великої вени.

Див. також протоколи, що запропоновані у додатку F.

1.14.2.2. Застосовують лоразепам внутрішньовенно, як лікування першої лінії в умовах лікарні у дітей, підлітків та дорослих з наявними генералізованими тоніко-клонічними нападами (конвульсивний епілептичний статус). Застосовують діазепам внутрішньовенно, якщо не

можливе внутрішньовенне введення лоразепам, або мідазолам трансбукально, якщо неможливо забезпечити негайний доступ для внутрішньовенного введення. Застосовують, як максимум, дві дози лікарського препарату першої лінії (із урахуванням амбулаторної допомоги).

Див. також протоколи, що запропоновані у додатку F.

1.14.2.3. У разі, якщо напади тривають, застосовують внутрішньовенно фенобарбітал або фенітоїн як лікування другої лінії в умовах стаціонару у дітей, підлітків та дорослих з наявними генералізованим тоніко–клонічними судомами (конвульсивним епілептичним статусом). Див. також протоколи, що запропоновано у додатку F.

### **Рефрактерний конвульсивний епілептичний статус.**

1.14.2.4. Дотримуються протоколів, що запропоновано у додатку F для лікування рефрактерного конвульсивного епілептичного статусу при наданні вторинної медичної допомоги.

1.14.2.5. Застосовують внутрішньовенно мідазолам, пропофол або тіопентал натрію для лікування дорослих з рефракторним конвульсивним епілептичним статусом. Адекватний моніторинг, в тому числі рівнів ПЕП у крові, та підтримання систем життєзабезпечення є необхідними. Див. також протоколи, що запропоновано у додатку F.

1.14.2.6. Застосовують внутрішньовенно мідазолам або тіопентал натрію для лікування дітей та підлітків з рефрактерним конвульсивним епілептичним статусом. Адекватний моніторинг, в тому числі рівнів ПЕП у крові, та підтримання систем життєзабезпечення є необхідними. Див. також протоколи, що запропоновано у додатку F.

1.14.2.7. При проведенні подальшого лікування слід залучити до curaції хворого анестезіолога/ реаніматолога.

1.14.2.8. При необхідності застосування всього протоколу лікування конвульсивного епілептичного статусу та/або необхідності інтенсивної терапії, слід одержати спеціалізовану консультацію відповідного фахівця.

1.14.2.9. Регулярний прийом ПЕП слід продовжувати в оптимальних дозах, та необхідно встановити причини епілептичного статусу.

1.14.2.10. Індивідуальне лікування має бути розроблено для дітей, підлітків та дорослих, які мають рецидивуючий конвульсивний епілептичний статус.

### **1.14.3. Неконвульсивний епілептичний статус**

1.14.3.1. Неконвульсивний епілептичний статус не є розповсюдженим, та його контроль є менш невідкладним. Протоколи, що пропонуються, можна знайти у додатку F.

#### *Коментар робочої групи*

*Епілептичний статус - це велика медична проблема, з якої часто зіштовхуються у відділеннях швидкої, невідкладної допомоги та інтенсивної терапії. В популяційних дослідженнях у США показана частота розвитку епілептичного статусу до 50 чоловік на 100 000 громадян щороку, що означає всього близько 150 000 випадків. Помилки в діагностиці й лікуванні епілептичного статусу приведуть до високої інвалідації та смертності.*

*ILAE (2007) визначає наступні невирішені питання вибору терапії епілептичного статусу.*

*Питання вибору терапії епілептичного статусу визначається недоліком рандомізованих контрольованих досліджень. Крім того, у доступному для огляду майбутньому немає підстав сподіватися на проведення рандомізованих контрольованих досліджень у цій області внаслідок малої ймовірності їхнього субсидування з боку великих фармацевтичних фірм, а також неможливості одержання згоди на участь у них з боку пацієнта, що перебуває у важкому стані.*

*Відсутність стандартизованого підходу до застосування тих або інших інфузійних протиепілептичних препаратів, розходження в питаннях їхнього ліцензування в різних країнах*

Європи, а також безпідставна зміна спеціалізованих протоколів у цілому впливає на успішність лікування ЕС.

Існує кілька визначень епілептичного статусу.

ILAE (1989) визначає епілептичний статус (*Status epilepticus, SE*) як "стійкий епілептичний стан" з повторюваними або безперервними нападами, які тривають більше 30 хвилин, або між якими хворий не може повністю досягти свого нормального психічного й неврологічного стану.

Найбільш адекватним для застосування у клінічній практиці представляється визначення В.А. Карлова - Епілептичний статус (ЕС) визначається як стан, при якому епілептичні напади настільки часті та/або тривалі, що формується стабільно і якісно інший епілептичний стан. При ЕС кожний наступний напад виникає раніше, ніж хворий повністю вийшов з попереднього нападу, тобто в нього залишаються виражені порушення свідомості, гемодинаміки, подиху або гомеостазу. (Карлов В.А. 2006)

Згідно з МКХ-10 епілептичний статус класифікують у такий спосіб:

G41 Епілептичний статус

G41.0 Епілептичний статус *grand mal* (судомних нападів) (Виключено: епілепсія парціальна безперервна [Кожевникова] (G40.5)

G41.1 Епілептичний статус *petit mal* (малих нападів)

G41.2 Складний парціальний епілептичний статус

G41.8 Інший уточнений епілептичний статус

G41.9 Епілептичний статус не уточнений

Використовуючи електроклінічні характеристики, епілептичний статус можна класифікувати просто по наявності судом (судомний епілептичний статус) або їхній відсутності (безсудомний епілептичний статус). Далі їх можна підрозділяти на епілептичний статус із залученням усього тіла (генералізований епілептичний статус) або тільки частини тіла (парціальний епілептичний статус). Таким чином, ЕС може бути генералізований судомний (тоніко-клонічний ЕС), генералізований безсудомний (абсанснс, міоклонічні напади), парціальний судомний (прості парціальні рухові напади) або парціальний безсудомний (складні парціальні напади). Точна діагностика типу ЕС необхідна, тому що від цього залежить лікування.

Судомий тоніко-клонічний ЕС. Напади характеризуються втратою свідомості, тоніко-клонічною м'язовою активністю, прикушуванням язика й мимовільним сечовипусканням. Однак важливо розуміти, що тому що тривалість нападів наростає, судомна активність може ставати менш помітною, наприклад, тільки посмикування вік, незважаючи на триваючу електричну судомну активність

Безсудомний ЕС. До клінічних характеристик відносяться притуплення свідомості, що може змінюватися, ажитація, патологічні рухи очей (включаючи відхилення очних яблук і ністагм), афазія й нефізіологічне положення кінцівок. Недостатня специфічність клінічних симптомів пояснює той факт, що не існує загальноприйнятої класифікації безсудомного ЕС.

Статус парціальних нападів. Характеризується повторюваними парціальними нападами, простими або комплексними часто з порушенням свідомості. При збільшенні тривалості ЕС стирається чітка клінічна картина нападу й наростає загальномозкова симптоматика.

Епілептичний статус - це синдром, що може зустрічатися не тільки при епілепсії, а також при різних захворюваннях головного мозку та системних захворювань організму в цілому.

- епілепсія (як правило, до епілептичного статусу веде порушення регулярності прийому антиепілептичних препаратів)

- черепно-мозкова травма

- пухлина або інше об'ємне утворення мозку

- запальні захворювання мозку і його оболонок

- гостре порушення мозкового кровообігу

- рубцово-спаєчні порушення церебральної ліквородинаміки

- дисметаболичні стани (алкогольна абстиненція, діабет, порфірія, гостра надниркова або тиреоїдна недостатність, уремія, еклампсія, гостра гіпоглікемія й ін.)

- отруєння

- загальні інфекції, особливо з важкою інтоксикацією і гіпертермією

Епілептичний статус — це гострий стан, що має потребу у швидкому й інтенсивному лікуванні з метою запобігання нейронального ушкодження й системних ускладнень. Помилки в діагностиці й лікуванні епілептичного статусу можуть привести до високої інвалідизації та смертності. Декомпенсація мозкового метаболізму відбувається приблизно через 30 хвилин неконтрольованої судомної активності, і цим строком обмежується терапевтичне вікно. Лікування повинне мати одночасно чотири напрямки: припинення нападів, запобігання повторних нападів, усунення причин статусу, лікування ускладнень.

**ІЛАЕ (2007) пропонує наступні рекомендації для загального лікувального протоколу:**

1. Необхідне проведення повного комплексу невідкладних заходів. При Епілептичному статусі нормальне функціонування серцево-судинної системи найбільше часто ставиться під погрозу, і, отже, має потребу в діагностичній і терапевтичній підтримці (особливо при розвитку ускладнень). Паралельно із проведенням специфічної протисудомної терапії повинні в повному обсязі проводитися загально-клінічні рутинні методи дослідження.

2. Дослідження, необхідні для з'ясування причин розвитку ЕС, необхідно проводити без затримки ініціальної терапії.

3. Інфузійну протисудомну терапію доцільно переважно проводити на госпітальному етапі (у зв'язку з наявністю обладнання для реанімаційних заходів) і вкрай небажано на догоспітальному. В останньому випадку використовуються альтернативні форми протисудомних препаратів (інтраназальний або буккальний мідазолем, ректальна форма діазепама).

4. Існують клінічно обґрунтовані свідчення про те, що раннє введення бензодіазепінів (у достатній дозі) є кращим при лікуванні ЕС на ранній стадії (1-а стадія). Є, принаймні, одне рандомізоване дослідження та мета-аналіз, що свідчать, що застосування лоразепама при ЕС трохи ефективніше діазепама. При необхідності введення бензодіазепінів проводиться повторно (через 5-10 хвилин).

5. Якщо терапія бензодіазепінами не дає контролю над судомним синдромом, варто зробити висновок про настання 2-ї стадії ЕС, що вимагає негайного проведення інфузійної протисудомної терапії. При цьому найбільш доцільно використовувати фенітоїн або фенобарбітал, однак існують і альтернативні препарати.

6. Якщо лікування в стадії розгорнутого ЕС є неефективним, необхідно констатувати перехід в 3-ю стадію - стадію резистентного ЕС із негайним призначенням внутрішньовенного наркозу. Він не проводиться при альтернативному лікуванні в стадії розгорнутого ЕС і при відсутності необхідних умов і ресурсів. Анестезія нерідко може тривати протягом тривалого періоду (від декількох днів до декількох тижнів). Пацієнтам у стадії резистентного ЕС, яким проводиться внутрішньовенний наркоз, необхідно проведення ЕЕГ-моніторингу.

7. У випадку призначення парентеральної протисудомної терапії пацієнтам у всіх стадіях епілептичного статусу повинен проводитися ретельний контроль кардиореспіраторних функцій.

8. У випадку епілептичного статусу, що розвився внаслідок скасування/скорочення дози протисудомного препарату (у пацієнтів, що страждають епілепсією), препарат необхідно повторно призначити в інфузивній формі (при можливості).

9. У випадку ЕС, що розвився після нейрохірургічного втручання, повинні бути проведені негайна інтубація та внутрішньовенний наркоз, що дозволить знизити ризик несприятливого результату.

**З урахуванням реєстрації препаратів в Україні запропонований ІЛАЕ (2007) алгоритм терапії епілептичного статусу виконати неможливо, тому робочою групою пропонується наступний**

- Терапії раннього ЕС

- Діазепам 20 мг (4 мл 0,5% розчину) внутрішньовенно
- Можливе застосування осмотичних діуретиків
- Лікування на стадії розгорнутого ЕС
- Діазепам до 40 мг (8 мл 0,5% розчину),
- Вальпроєва кислота до 1500 мг внутрішньовенно крапельно (струйно не більше 500 мг)
- Можливе застосування осмотичних діуретиків та інших протинабрякових засобів
- Можливе застосування нейропротекторів
- При необхідності - профілактика кардіореспіраторних, автономних, метаболічних і системних ускладнень
- Лікування на стадії резистентного ЕС
- Проводиться внутрішньовенний наркоз, бажано з виконанням повторної ЕЕГ або ЕЕГ-відеомоніторингу. Найбільше часто використовуваними препаратами є, пропофол або тіопентал, однак порівняльні рандомізовані дослідження, здатні оцінити ефективність даних препаратів, не проводилися. Рідше використовуються засоби для інгаляційного наркозу.
- Діазепам до 60 мг (12 мл 0,5% розчину) у добу,
- Вальпроєва кислота до 4000 мг у добу внутрішньовенно крапельно (струйно не більше 500 мг однократно)
- Застосування осмотичних діуретиків і інших протинабрякових засобів
- Застосування нейропротекторів
- Профілактика й лікування кардіореспіраторних, автономних, метаболічних і системних ускладнень
- Можливе застосування гіпотермії

**Слід відзначити, що найбільш частими причинами неефективності проведеної терапії епілептичного статусу на думку експертів є:**

*передозування препаратів у стадії розгорнутого ЕС;*

• *зневага підтримуючою терапією; тривалість дії препаратів невідкладної терапії (лоразепам, фенітоїна або фенобарбітала) становлять близько 12 годин; при відсутності підтримуючої протисудомної терапії ЕС нерідко відновляється;*

• *діагностичні помилки, особливо делірій із психогенним неепілептичним статусом, медикаментозно обумовлена або метаболічна енцефалопатія;*

• *відсутність етіологічного підходу або врахування вторинних ускладнень при терапії ЕС;*

• *на адекватність вибору протисудомної терапії було визнано вплив таких факторів, як коморбідний фон, вік і варіант епілептичного синдрому, що не завжди враховується.*

*Робоча група вважає, що однією з причин низької ефективності лікування епілептичного статусу та високого відсотку його ускладнень є недостатня кількість лікарських засобів для лікування епілептичного статусу, зареєстрованих в Україні. Для підвищення ефективності лікування будь-якого епілептичного статусу у дітей підлітків та дорослих доцільна реєстрація в Україні наступних лікарських засобів – лоразепам, мідазолам, діазепам у формі для ректального введення, фенітоїн та/фосфенітоїн для внутрішньовенних ін'єкцій та інфузій, фенобарбітал для внутрішньовенних ін'єкцій та інфузій, а також леветирацетам та лакосамід для внутрішньовенних ін'єкцій та інфузій.*

## **1.15. Жінки та дівчата, які страждають на епілепсію**

### **1.15.1. Інформація та поради для жінок та дівчат, які страждають на епілепсію**

1.15.1.1. З метою забезпечення можливості прийняття обґрунтованих рішень, здійснення вибору та зменшення ймовірності виникнення непорозумінь жінки та дівчата, які страждають на епілепсію, та, за необхідності, їх партнери, повинні отримувати точну інформацію та консультацію щодо контрацепції, зачаття, вагітності, догляду за дітьми, годування груддю та менопаузи.

1.15.1.2. Інформацію про контрацепцію, зачаття, вагітність або менопаузу слід надавати жінкам та дівчатам до початку статевого життя, вагітності або менопаузи, окрім того, ця

інформація повинна бути пристосована до їх індивідуальних потреб. Зазначену інформацію слід також надавати, в разі необхідності, людям, які тісно пов'язані з жінками та дівчатами, що страждають на епілепсію. До них можуть відноситись члени їх родини та/або особи, які ними опікуються.

1.15.1.3. Всі медичні працівники, які забезпечують лікування, догляд або підтримку жінок та дівчат, які страждають на епілепсію, повинні володіти відповідною інформацією та бути адекватно підготовані для надання такої консультації.

1.15.1.4. Слід обговорювати з жінками та дівчатами, які є здатними до дітонародження (включаючи молодих дівчат, які ймовірно будуть потребувати лікування в дітородному віці), та їх батьками та/або особами, які ними опікуються, ризик застосування ПЕП, що призводять до виникнення вад розвитку та можливих порушень нервової системи у майбутньої дитини. Потрібно оцінити ризики та користь від лікування за допомогою окремих препаратів. Існують обмежені дані щодо ризиків для майбутньої дитини, які пов'язані із застосуванням нових препаратів. Особливої уваги вимагає обговорення ризиків тривалого застосування натрію вальпроату для майбутньої дитини, враховуючи, що більш високі дози натрію вальпроату (більш ніж 800 мг/день) та політерапія, зокрема, із застосуванням натрію вальпроату, пов'язані з більш високим ризиком.

1.15.1.5. Слід приймати до уваги останні данні про ризики для майбутньої дитини, пов'язані з терапією із застосуванням ПЕП, коли призначаєте лікування жінкам та дівчатам з нинішньою або майбутньою здатністю до дітонародження.

1.15.1.6. Усім жінкам та дівчатам, які приймають ПЕП, повинне бути запропоновано вживання 5 мг фолієвої кислоти на день перед будь-якою можливістю вагітності.

1.15.1.7. Для надання індивідуальних порад щодо взаємодії між ПЕП та засобів гормональної замісної терапії та контрацепції доцільно звертатись до Підсумкової характеристики продукту (Summary of Product Characteristics - SPC) та Британського національного формуляру (British National Formulary – BNF) (що наявні на сайті <http://bnf.org>).

### **1.15.2. Контрацепція**

1.15.2.1. З жінками, які здатні до дітонародження, слід обговорювати можливість взаємодії ПЕП з пероральними контрацептивами та оцінити ризик та користь від лікування за допомогою окремих препаратів.

1.15.2.2. З дівчатами, які здатні до дітонародження, у тому числі з молодими дівчатами, які ймовірно потребуватимуть лікування в дітородному віці, та/або особами, які ними опікуються, слід обговорювати можливість взаємодії ПЕП з пероральними контрацептивами та оцінювати ризик та користь від лікування за допомогою окремих препаратів.

1.15.2.3. З жінками та дівчатами, які здатні до дітонародження, слід обговорювати ризик та користь від застосування різних методів контрацепції, у тому числі внутрішньоматкової системи вивільнення гормонів.

1.15.2.4. У разі, якщо жінка або дівчина, яка приймає ПЕП, що індукують ферменти, обирає застосування комбінованих пероральних контрацептивних пігулок, вона повинна отримати рекомендацію щодо дозування згідно з Підсумковою характеристикою продукту (Summary of Product Characteristics - SPC) та поточним виданням Британського національного формуляру (British National Formulary – BNF) (що наявні на сайті <http://bnf.org>).

1.15.2.5. Пігулки, що містять тільки прогестаген, не рекомендуються до застосування у якості надійного методу контрацепції у жінок та дівчат, які приймають ПЕП, що індукують ферменти.

1.15.2.6. Імплантат з прогестагеном не рекомендується до застосування у жінок та дівчат, які приймають ПЕП, що індукують ферменти.

1.15.2.7. Застосування можливості застосування додаткових бар'єрних методів слід обговорювати з жінками та дівчатами, які приймають ПЕП, що індукують ферменти і пероральні контрацептиви, або яким проводять ін'єкції прогестагену пролонгованої дії.

1.5.2.8. За необхідності проведення екстреної контрацепції жінкам або дівчатам, які приймають ПЕП, що індукують ферменти, тип та дози екстреного контрацептиву повинні

узгоджуватись з Підсумковою характеристикою продукту (Summary of Product Characteristics - SPC) та поточним виданням Британського національного формуляру (British National Formulary – BNF) (що наявні на сайті <http://bnf.org>).

1.15.2.9. Слід доводити до відома жінок та дівчат, які приймають ламотриджин, що одночасне застосування будь-якого контрацептиву на основі естрогену може призвести до значного зниження рівня ламотриджину та спричинити втрату контролю над нападами. У тому випадку, коли жінка або дівчина починає або припиняє застосування цих контрацептивів, може бути потрібне коригування дози ламотриджину.

### **1.15.3. Вагітність**

1.15.3.1. Жінки та дівчата, які страждають на епілепсію, мають потребу у точній інформації під час вагітності; слід обговорювати можливість епілептичного статусу та раптової несподіваної смерті при епілепсії зі всіма жінками та дівчатами, які планують припинити терапію із застосуванням ПЕП (див. розділ 1.9.18).

1.15.3.2. Всіх вагітних жінок та дівчат, які страждають на епілепсію, слід заохочувати повідомляти про власну вагітність, або дозволити своєму лікарю повідомити про вагітність до Реєстру епілепсії та вагітності Сполученого Королівства ([www.epilepsyandpregnancy.co.uk](http://www.epilepsyandpregnancy.co.uk)).

1.15.3.3. Лікар повинен обговорювати з жінкою або дівчиною відносну користь та ризик коригування прийому лікарських препаратів (ПЕП) для того, щоб вона мала змогу прийняти обґрунтоване рішення. У разі необхідності спеціаліст, що лікує жінку або дівчину, повинен отримати додаткову консультацію висококваліфікованого фахівця.

1.15.3.4. Жінки або дівчата, які страждають на генералізовані тоніко-клонічні напади, повинні бути проінформовані про те, що плід має відносно вищий відносний ушкодження під час нападів, хоча абсолютний ризик лишається дуже низьким, та рівень ризику може залежати від частоти розвитку нападів.

1.15.3.5. Жінки та дівчата повинні бути запевнені в тому, що відсутні жодні докази того, що фокальні, абсансні та міоклонічні напади впливають на вагітність або чинять несприятливу дію на плід, окрім випадків падіння та отримання пошкодження.

1.15.3.6. Жінки та дівчата повинні бути запевнені в тому, що підвищення частоти нападів є, як правило, малоймовірним під час вагітності або протягом перших декількох місяців після народження.

1.15.3.7. У більшості випадків, жінки та дівчата повинні бути запевнені в тому, що ризик розвитку тоніко-клонічних судом під час пологів та протягом 24 годин після народження є низьким (1–4%).

1.15.3.8. Жінки та дівчата, що страждають на епілепсію, повинні бути проінформовані про те, що хоча вони, ймовірно, будуть мати здорову вагітність, ризик виникнення ускладнень під час вагітності та пологів є вищим ніж у жінок та дівчат, які не страждають на епілепсію.

1.15.3.9. Догляд за вагітними жінками та дівчатами має проводитися акушером та спеціалістом з питань епілепсії.

1.15.3.10. Вагітним жінкам та дівчатам, які приймають ПЕП, слід запропонувати проходження ультразвукового дослідження з високою роздільною здатністю для скринінгового виявлення структурних аномалій. Зазначене дослідження повинне проводитися на терміні 18-20 тижнів спеціалістом УЗД, який має відповідну підготовку, проте більш раннє дослідження може дозволити скоріше виявити основні вади розвитку.

1.15.3.11. Ризик виникнення судом під час пологів є низьким, проте існує достатньо підстав для рекомендації проведення пологів у акушерському відділенні з оснащенням для реанімації матері та новонародженого та лікування судом матері.

1.15.3.12. Всім дітям, народженим від матерів, які приймали ПЕП, що індукують ферменти, слід вводити 1 мг вітаміну К парентерально під час пологів.

1.15.3.13. Слід розглядати можливість генетичного консультування, якщо один із партнерів страждає на епілепсію, зокрема у разі, якщо партнер страждає на ідіопатичну епілепсію та має позитивний сімейний анамнез епілепсії.

1.15.3.14. Хоча існує підвищений ризик нападів у дітей, батьки яких страждають на епілепсію, дітям, підліткам та дорослим слід надавати інформацію про те, що ймовірність ураження дитини є, як правило, низькою. Однак це буде залежати від сімейного анамнезу.

1.15.3.15. Попереднє планування курації таких вагітних, включаючи розробку індивідуальних протоколів медичного догляду, повинне здійснюватись у акушерських відділеннях, що приймають пологи у жінок та дівчат, які страждають на епілепсію.

1.15.3.16. Поєднання епілептологічних та акушерських клінік можуть бути дотепним рішенням як для вагітних жінок, хворих на епілепсію, так і для медичних працівників, проте існує недостатньо доказових даних про їх клінічну доцільність для того, щоб рекомендувати їх широке впровадження.

1.15.3.17. Однак, важливе значення для адекватного регулярного нагляду вагітної, планування пологів має тісний зв'язок між спеціалістом або командою, що спостерігає хворого на епілепсію, та акушером-гінекологом або медичною сестрою-акушеркою.

1.15.3.18. Потрібно намагатися звільнити пацієнтку від нападів до зачаття і під час вагітності (особливо жінок та дівчат, які страждають на генералізовані тоніко-клонічні судоми), проте враховувати ризик побічних ефектів від застосування ПЕП та використовувати найнижчу ефективну дозу кожного ПЕП, уникаючи застосування політерапії, якщо це можливо.

1.15.3.19. Не слід постійно відстежувати рівень ПЕП під час вагітності. У разі, якщо частота судом збільшуються, або існує ймовірність її збільшення, спостереження за рівнями ПЕП (зокрема рівнями ламотриджину та фенітоїну, які у першу чергу можуть зазнавати змін під час вагітності) може бути корисним для коригування дози.

#### *Коментар робочої групи*

*Вітамін К за міжнародною непатентованою назвою - Менадїон*

#### **1.15.4. Годування груддю**

1.15.4.1. Всіх жінок та дівчат, що страждають на епілепсію, слід заохочувати годувати груддю, за винятком дуже рідкісних обставин. Годування груддю для більшості жінок та дівчат, які приймають ПЕП, є, як правило, безпечним та повинно заохочуватися. Однак кожна мати повинна мати та отримувати повну інформаційну підтримку під час вибору способу годування та вільну можливість вибору годування немовля, що найкраще підходить їй та її родині.

1.15.4.2. Лікарям, які призначають ПЕП жінкам та дівчатам, які годують груддю, слід звернутися за індивідуальною консультацією з приводу застосування ліків до Підсумкової характеристики продукту (Summary of Product Characteristics – SPC) та Британського національного формуляру (British National Formulary – BNF) (що наявні на сайті <http://bnf.org>). Рішення щодо терапії із застосуванням ПЕП та годування груддю повинно бути узгоджене між жінкою або дівчиною та спеціалістом, що призначає ПЕП, та ґрунтуватися на співвідношенні ризику та користі від годування груддю у зіставленні з потенційними ризиками впливу лікарського препарату на дитину.

#### **1.15.5. Після народження**

1.15.5.1. Батьки новонароджених дітей або дітей молодшого віку повинні бути проінформовані про те, що запровадження низки простих заходів безпеки може значно зменшити ризик небезпеки для дитини у зв'язку з розвитком нападу та мінімізувати занепокоєння батьків перед таким інцидентом. Нальбільш доцільно таку інформацію надавати перед пологами, це буде ідеальною можливістю для того, щоб спільно з батьками розробити та обміркувати найкращі та найбільш соціально сприятливі засоби для максимальної безпеки матері та дитини.

1.15.5.2. Всім пацієнтам слід надавати інформацію щодо заходів безпеки, які потрібно запровадити під час догляду та спостереження за дитиною (див. додаток D повних рекомендацій).

1.15.5.3. Батьків слід запевнити в тому, що ризик травми немовляти через судоми матері є



НИЗЬКИМ.

### **Коментар робочої групи**

Актуальність проблеми ведення вагітності та пологів у хворих епілепсією жінок обумовлена тим, що, з одного боку, напади (особливо судомні) можуть бути симптомом пре- і еклампсії, одного із самих небезпечних ускладнень вагітності. З іншого боку, такі ускладнення епілепсії, як серія епілептичних нападів, епілептичний статус, синдром раптової смерті, що може зустрічатися як поодинокій випадок, вимагають ургентної терапії й обумовлюють значний відсоток летальності у даній когорті хворих. У вагітних зазначені вище фактори можуть стати також однією із причин загибелі плоду.

Зросла доступність для населення різноманітна інформація, що стосується впровадження нових протиепілептичних препаратів, що істотно поліпшують якість життя хворих, а також забезпеченість сучасним медичним обладнанням, що дозволяє відслідковувати комплекс об'єктивних показників розвитку вагітності та стан плоду, привели до того, що усе більше жінок, хворих епілепсією, хочуть мати дітей.

Спектр питань, які доводиться вирішувати лікареві під час вагітності у хворих епілепсією, надзвичайно широкий. Найбільш важливі серед них наступні: яким буде результат взаємовпливу епілепсії й вагітності; особливості ведення пологів; прогноз народження здорової дитини, імовірність розвитку в нього епілепсії. Окрім цих питань ще багато питань і труднощів виникають у лікарів при визначенні тактики ведення вагітності у хворих на епілепсію.

Основна мета консультування перед можливістю вагітності - забезпечення повної поінформованості жінки, що страждає епілепсією й планує дітородіння, про всіх фактори ризику, наявні при даному захворюванні як для неї самої, так і для дитини, про переваги, недоліки й можливі ускладнення протиепілептичного лікування, що проводиться, для того, щоб вона змогла самостійно ухвалити рішення щодо можливості або збереженні вже наявної вагітності.

Стратегія ведення вагітності ґрунтується на припущенні про те, що напади, особливо судомні, є більше небезпечними для матері та плода, чим тератогена дія протиепілептичних препаратів.

Згідно з узагальненими даними, погіршення клінічного перебігу епілепсії або збільшення частоти епілептичних нападів під час вагітності спостерігається приблизно у 8-46% хворих. Вважають, що це пов'язане з порушенням режиму прийому протиепілептичних препаратів, розвитком токсикозу, неадекватним зниженням дози протиепілептичних препаратів, зниженням концентрації препарату в плазмі крові під час вагітності (фенітоїна, карбамазепіна, фенобарбітала, ламотриджина), недосипанням, соматичною патологією, у тому числі змінами водно-електролітного балансу та цілою низкою інших чинників. У 5% випадків відбувається зменшення частоти нападів, а в 49-87% - істотної зміни частоти нападів не відзначається.

При наявності ремісії до вагітності рецидив випадків найбільш імовірний у першому й другому триместрах. Тому важливим моментом є предгравідарна підготовка, у період якої необхідно:

- оптимізувати лікування до настання вагітності;
- при необхідності застосування АЕП використовувати монотерапію;
- вибирати найбільш ефективний препарат для даного типу нападів або синдрому епілепсії;
- досягти найбільшого терапевтичного ефекту при найменшій дозі АЕП.

З позицій доказовості основні положення й рекомендації з ведення вагітною, яка страждає на епілепсію, зводяться до наступного:

- не переходити на інший протиепілептичний препарат під час вагітності з єдиною метою - зменшити ризик тератогенної дії протиепілептичного препарату;

- корекція протиепілептичного лікування проводиться за клінічними показниками (залежно від частоти нападів);

- застосування протиепілептичних препаратів (особливо індукторів ензимів) підвищує ризик геморагічної хвороби немовлят. Тому мати протягом останнього місяця вагітності повинна приймати вітамін К у дозі 20 мг у день, а немовляті необхідно ввести 1 мг вітаміну відразу після народження однократно;

- якщо є можливість визначення концентрації протиепілептичних препаратів у крові під час вагітності, необхідно визначати концентрацію не пов'язаного з білком препарату до вагітності. на початку кожного триместру, на останньому місяці вагітності й додатково за клінічними показниками, а також протягом 8 тижнів після пологів.

- призначати фолієву кислоту в дозі 5 мг на добу до кінця I триместру і далі протягом всієї вагітності по 0,4 мг у день.

При вирішенні питання корекція дози препарату виходячи з рівня протиепілептичного препарату в крові треба враховувати наступне:

- Якщо напади добре контролюються, незважаючи на зниження загального рівня препарату в крові доцільно збереження колишньої дози препарату, виключення становлять випадки, коли рівень вільного препарату знизився більш ніж на 30%, і в анамнезі відзначаються погано контрольовані напади та зниження загального рівня препарату в крові більш ніж на 60% (для вальпроата цей показник становить 75%), якщо вона мала напади протягом року до настання вагітності

## **1.16. Діти, молоді люди та дорослі з обмеженими можливостями до навчання (див. також розділи 1.15 та 1.17)**

### **1.16.1. Діагностика (див. також розділ 1.5)**

1.16.1.1. Діагностувати епілепсію у дітей, молодих людей та дорослих з обмеженими можливостями до навчання може бути важко, таким чином потрібно докласти зусиль для отримання повної історії хвороби. Може бути важко відрізнити стереотипну та інші види поведінки від судомної активності. [2004]

1.16.1.2. Важливо мати свідоцтво очевидців у доповненні з підкріплюючими їх доказами (наприклад, відео записом), якщо це є можливим. [2004]

1.16.1.3. Ясне, об'єктивне свідчення має важливе значення. Свідкам може знадобитися навчання для того, щоб правильно описати власні спостереження. [2004]

### **1.16.2. Обстеження (див. також розділ 1.6)**

1.16.2.1. Особи зі значними когнітивними розладами можуть потребувати особливого догляду та особливих умов для проведення обстеження та додаткових досліджень. [2004]

1.16.2.2. У разі необхідності мають бути наявні засоби для проведення діагностичної візуалізації з анестезією. [2004]

1.16.2.3. У дитини або підлітка, з епілепсією та значними когнітивними розладами, потрібно проводити обстеження з метою визначення чинника, який є першопричиною цих станів. [2004]

### **1.16.3. Ведення (див. також розділ 1.8)**

1.16.3.1. Потрібно надати можливість дітям, підліткам та дорослим з значними когнітивними розладами та їх родині, та/або за необхідності, особам, які ними опікуються, приймати активну участь у розробці персоналізованого плану лікування їх епілепсії з урахуванням супутніх захворювань та плану реабілітаційних заходів. [нова редакція 2012]

1.16.3.2. Потрібно забезпечити наявність достатнього часу консультування та обстеження для виработки тактики максимально ефективного лікування епілепсії у дітей, підлітків та дорослих з значними когнітивними розладами. [нова редакція 2012]

1.16.3.3. При розробці плану курації для дитини, підлітка, або дорослого з значними когнітивними розладами та епілепсією, потрібно приділяти особливу увагу можливості виникнення побічних когнітивних та поведінкових ефектів від терапії із застосуванням ПЕП. [2004]

1.16.3.4. Протоколи щодо вибору лікування та важливості регулярного спостереження за ефективністю та переносимістю терапії є однаковими як для осіб з значними когнитивними розладами, так і для загальної популяції. [2004]

1.16.3.5. Не слід проявляти дискримінацію по відношенню до дітей, підлітків та дорослих з значними когнитивними розладами, та слід пропонувати їм те ж саме медичне обслуговування, обстеження та лікування, як і загальній популяції. [нова редакція 2012]

1.16.3.6. Слід розглядати всі терапевтичні можливості лікування дітей, підлітків та дорослих, які страждають на епілепсію, незважаючи на наявність чи відсутність значних когнитивних розладів. [2004]

1.16.3.7. Медичні робітники повинні бути інформовані про більш високі ризики смертності у дітей, підлітків та дорослих з значними когнитивними розладами та епілепсією, та повинні обговорювати це з ними, їх родинами та/або особами, які ними опікуються. [2004]

1.16.3.8. У всіх дітей, молодих людей та дорослих, що страждають від епілепсії та мають значні когнитивні розлади слід проводити індивідуальну оцінку ступеню ризику, для наступних ситуацій:

- прийняття ванни та душу;
- приготування їжі;
- користування електричними пристроями;
- контролювання тривалих або серійних судом;
- наслідки епілепсії (розвитку нападів) у соціальному функціонуванні;
- раптова несподівана смерть при епілепсії (SUDEP);
- придатність до самостійного життя, у котрому права дитини, підлітка або дорослого збалансовані з роллю опікуна. [2004]

## **1.17. Підлітки, які страждають на епілепсію (див. також розділ 1.15) - Підлітки, які страждають на епілепсії**

1.17.1. Фізичні, психологічні та соціальні потреби підлітків, які страждають на епілепсію, повинні завжди враховуватися медичними працівниками. Слід приділяти увагу їх взаєминам з родиною та друзями, у школі.

1.17.2. Медичним працівникам слід запровадити консультативний стиль, який дозволяє молодій особі, яка страждає на епілепсію, приймати участь в консультації у якості партнера.

1.17.3. Рішення щодо лікарських засобів та питання стосовно стилю життя повинні ґрунтуватись як на компетенції медичного працівника, так і на досвіді, переконаннях та побажаннях підлітка, який страждає на епілепсію, а також його родини та/або осіб, які ним опікуються.

1.17.4. Протягом цього вікового періоду один і той самий лікар повинен нести відповідальність за поточне лікування підлітка, яка страждає на епілепсію, та забезпечити плавний перехід догляду до служби, що здійснює охорону здоров'я дорослого населення, та повинен бути обізнаним про необхідність продовження міжвідомчої підтримки.

1.17.5. Міжвідомче медичне обслуговування, яке надається сумісно дорослим спеціалістом та педіатром, відіграє ключову роль у догляді за підлітком, який страждає на епілепсію. Це сприяє переходу від педіатричної служби до дорослої та допомагає розповсюдженню інформації.

1.17.6. До переходу пацієнта до медичної служби, що обслуговує доросле населення, слід переглянути діагноз та лікування та посприяти доступу пацієнта до добровільних організацій, таких як групи підтримки та благодійні організації підтримки хворих на епілепсію.

1.17.7. Інформація, яка надається підліткам, повинна охоплювати загальні відомості про епілепсію, її діагностику та лікування, вплив судом та належний контроль над судомами, варіанти лікування, у тому числі побічні ефекти та ризики, ризики травмування. Інші важливі питання, які слід охопити, включають можливі наслідки епілепсії, що впливають на стиль життя та майбутні кар'єрні можливості та рішення, керування автомобілем та питання стосовно страхування, питання соціальної безпеки та соціального забезпечення, раптова смерть та

важливість дотримання режимів застосування препаратів. Інформація пов'язана з питаннями стосовно стилю життя повинна охоплювати проблеми легких наркотиків, алкоголю, сексуальної активності та недосипання.

1.17.8. Діагностика та лікування епілепсії повинні переглядатися у підлітковому віці.

### **Коментар робочої групи**

*З точки зору епілепсії, всіх підлітків можна розподілити на дві групи: підлітки, у яких епілепсія почалася в дитячому віці, та підлітки з епілепсією, діагностованою вперше. Особливостями підліткового віку є не тільки велика частота таких важкокурабельних форм, як ювенільна абсансна епілепсія, ювенільна міоклонічна епілепсія, епілепсія з генералізованими нападами пробудження та інші, а й можливості їх подальшого ускладнення. Так, загальними тенденціями для низки форм дитячої епілепсії є приєднання нових типів нападів, як генералізованих, так і фокальних (Карлов В.А., Петрухин А.С., 2002; Бадалян О.Л., 2004). Наприклад, доброякісна міоклонічна епілепсія немовлят після ремісії в дитячому віці в підлітковому може виникати знову у вигляді ізольованих генералізованих судомних нападів. Роландична епілепсія в 10% випадків трансформується в доброякісну потиличну в пре пубертатному періоді (R. Guerrini, 1998). Резистентні форми епілепсії дитинства формуються як мультифокальні парціальні епілепсії з білатеральною синхронізацією. В той же час, при низці форм епілепсій, які дебютують в дитячому віці, в підлітковому досягається повна ремісія нападів та можливою стає повна відміна ПЕП. Вищезазначені особливості обумовлюють необхідність диференційованого підходу до терапії підлітків з епілепсіями.*

*Окрему проблему, пов'язану з епілепсією у підлітків, становлять особистісні та поведінкові розлади (як внаслідок перебігу епілепсій, так і обумовлені суто віковими особливостями – реакції протесту, негативізм по відношенню до контролю та будь-яким обмеженням та інші). Виникнення цих розладів часто потребує спеціалізованої психологічної та (в окремих випадках) психіатричної допомоги і завжди – тісної співпраці з родиною хворого підлітка.*

*Враховуючи вікові особливості, лікар разом з батьками має визначити тактику допомоги та лікування підлітка з епілепсією. Лікаря слід обговорювати всі питання терапії не тільки з батьками, а й з самим підлітком безпосередньо. Особливу увагу слід приділити таким аспектам: виключення вживання алкоголю, перегляд телевізора, робота та ігри на комп'ютері, режим сну та відпочинку, спортивні заняття, прийом оральних контрацептивів дівчатами-підлітками, водіння автомобілю, навчання та професійна орієнтація. При вирішенні цих питань лікарю потрібно якомога чітко окреслити коло заборон та обмежень, надаючи зрозумілі для підлітка аргументи та мотивації. Одним з напрямків подолання проблем, які виникають у підлітка при епілепсії, є, по можливості, повноцінна соціалізація, тобто включення хворого в процеси навчання, оволодіння певними необхідними навичками, розширення кола спілкування.*

## **1.18 Літні люди, які страждають на епілепсію**

1.18.1 Не слід проявляти дискримінацію по відношенню до літніх людей, та слід пропонувати їм те ж саме обслуговування, обстеження та лікування, як і загальній популяції. [нова редакція 2012]

1.18.2 Приділяйте особливу увагу питанням фармакокінетики та фармакодинаміки за умов поліпрагмазії та супутніх захворювань у літніх людей, які страждають на епілепсію. Розглядайте можливість застосування більш низьких доз ПЕП та, при застосуванні карбамазепіну, пропонуйте застосування препаратів карбамазепіну з контрольованим вивільненням. [нова редакція 2012]

### **Коментар робочої групи**

*В осіб літнього віку є цілий ряд фізіологічних особливостей, які істотно міняють патоморфоз будь-якого захворювання та методи його лікування, особливо це ставиться до*

захворювань ЦНС, оскільки вона найбільш чутлива до процесів старіння в силу регенеративних особливостей нервових клітин. Ці особливості визначають інший перебіг епілептичного процесу у осіб літнього віку, у порівнянні з молодими пацієнтами, оскільки епілептизація мозку тісно пов'язана із процесами саморегуляції центральної нервової системи. Слід зазначити, що фізіологічні особливості функціонування організму у літньому віці визначають не тільки патоморфоз захворювання, але і якісно іншу дію на організм лікарських препаратів.

Принципи постановки діагнозу епілепсії у літніх пацієнтів істотно не відрізняються від таких у більш молодих хворих. Хоча слід зазначити, що в структурі пароксизмальних станів у літніх епілептичні напади мають більшу питому вагу, ніж у молодих і порівнянні по частоті з дітьми перших п'яти років життя. Крім того, необхідно враховувати, що у осіб старше 65 років ризик розвитку епілепсії істотно наростає пропорційно віку.

Диференціальну діагностику епілептичних нападів в осіб літнього віку найбільше часто доводиться проводити із синкопальними станами й транзиторними ішемічними атаками. У зв'язку із цим, хворим літнього віку із уперше виниклим нападом необхідне проведення наступних діагностичних тестів: ЕЕГ; ЕКГ; сонографії судин головного мозку; сканування головного мозку (КТ, МРТ); детального соматичного обстеження.

Діагностувати епілепсію у літніх хворих може бути складніше, ніж у пацієнтів порівняно більш молодого віку, що пов'язане з рядом причин. Так літні хворі частіше мають напади, які ніхто не бачив, тому що літні люди менш соціально активні, частіше не працюють і живуть самотньо. Найчастіше в пацієнтів літнього віку напади спостерігаються в нічний час, чим можна пояснити більше тривалий період, коли хворі перебувають без діагностування епілепсії та лікування. Необхідно пам'ятати, що усвідомлення проблеми та розуміння симптомів з боку літнього пацієнта може бути недостатнім, у зв'язк, із чим хворий не може акуратно і точно повідомити про симптоми лікареві. До того ж, такі малопомітні симптоми, як короткочасне відключення свідомості, що застигання погляду, зупинки під час розмови, розцінюються хворими «звичайними проявами старості».

Характерним для літніх людей, що страждають на епілепсію є важкий постіктальний період, який спостерігався в 85% літніх хворих і приблизно в 15% молодих. Тривалий продромальний предиктальний стан, що звичайно погіршує стан і самопочуття хворих, що дає можливість, з високим ступенем імовірності, припустити швидкий розвиток припадку, спостерігається у 25 - 30% літніх хворих і вкрай рідко у молодих.

Труднощі фармакотерапії епілепсії у літніх пацієнтів пов'язані із наявністю супутніх захворювань, взаємодією ПЕП з іншими лікарськими препаратами, що приймають хворі для лікування соматичних розладів, а також віковими фізіологічними змінам. Лікування літніх людей також досить утруднене внаслідок поганого комплайенса. Все це також ускладнюється специфічною фармакокінетикою препаратів, частоті поліпрагмазією, незвичайною чутливістю осіб літнього віку до ПЕП. Основні критерії вибору АЕП, стосовно до його передбачуваної ефективності не відрізняються від критеріїв в інших вікових групах, але більшою мірою визначаються типом епілептичного припадку, чим формою епілепсії, а так само спектром можливих побічних ефектів. При цьому слід відзначити, що при виборі адекватних методів лікування, у хворих відзначається навіть краща ефективність терапії ніж у більш молодих хворих.

## **1.19 Діти, молоді люди та дорослі з етнічних груп темношкірого населення та національних меншин**

1.19.1 Діти, молоді люди та дорослі з етнічних груп темношкірого населення та національних меншин можуть мати інші культурні та комунікаційні потреби, які повинні враховуватись під час діагностики та лікування. Необхідність перекладу слід враховувати разом з іншими засобами забезпечення того, щоб потреби особи задовольнялись належним чином. [2004]

1.19.2 Перекладач повинен володіти як культурними, так і медичними знаннями. Перекладачі, що належать до родини, як правило, не підходять через такі питання, як

конфіденційність, особиста таємниця, особиста гідність та точність перекладу. [2004]

1.19.3 Інформація, у тому числі інформація про трудові права та керування автомобілем, повинна надаватися у належному форматі, або за допомогою інших належних засобів дітям, молодим людям та дорослим, які не говорять або не читають англійською. [2004]

## **1.20. Спостереження**

1.20.1. Діти, підлітки та і дорослі з епілепсією повинні мати регулярний диспансерний огляд і бути зареєстровані в закладах загальної медичної практики.

1.20.2 Дорослим має проводитися регулярний диспансерний огляд лікарем загальної практики, але залежно від бажання пацієнта, особливостей клінічного перебігу епілепсії та соціальних обставин, такий огляд може бути проведено фахівцем з питань епілепсії.

1.20.3 Діти і підліткам повинні має проводитися регулярний диспансерний огляд фахівцем з питань епілепсії.

1.20.4 Для дорослих максимальний інтервал між відкликами на диспансерний огляд має складати 1 рік, але частота оглядів має визначатися особливостями перебігу епілепсії з урахуванням інших особливостей та побажань пацієнта.

1.20.5 Для дітей та підлітків максимальний інтервал між відкликами на диспансерний огляд має складати 1 рік, але частота оглядів має визначатися особливостями перебігу епілепсії з урахуванням інших особливостей та побажань пацієнта, а також побажань сім'ї та/або осіб, що ними опікуються. Інтервали між диспансерними оглядами повинні бути узгоджені між дитини або підлітком сім'єю та/або осіб, що ними опікуються і фахівцем з питань епілепсії. Бажано, щоб цей інтервал складав від 3 до 12 місяців

1.20.6 Дорослі повинні мати регулярні диспансерні огляди. Крім того мати доступ до закладів вторинної або третинної медичної допомоги для забезпечення належної діагностики, обстеження і лікування, якщо пацієнт або лікар, який його спостерігає вважають, що контроль епілепсії є неадекватним.

1.20.7 Дорослі з добре контрольованою епілепсією, можуть мати певні медичні або соціальні питання (наприклад, вагітність або припинення прийому препаратів), для вирішення яких необхідні консультації і рекомендації фахівця з питань епілепсії.

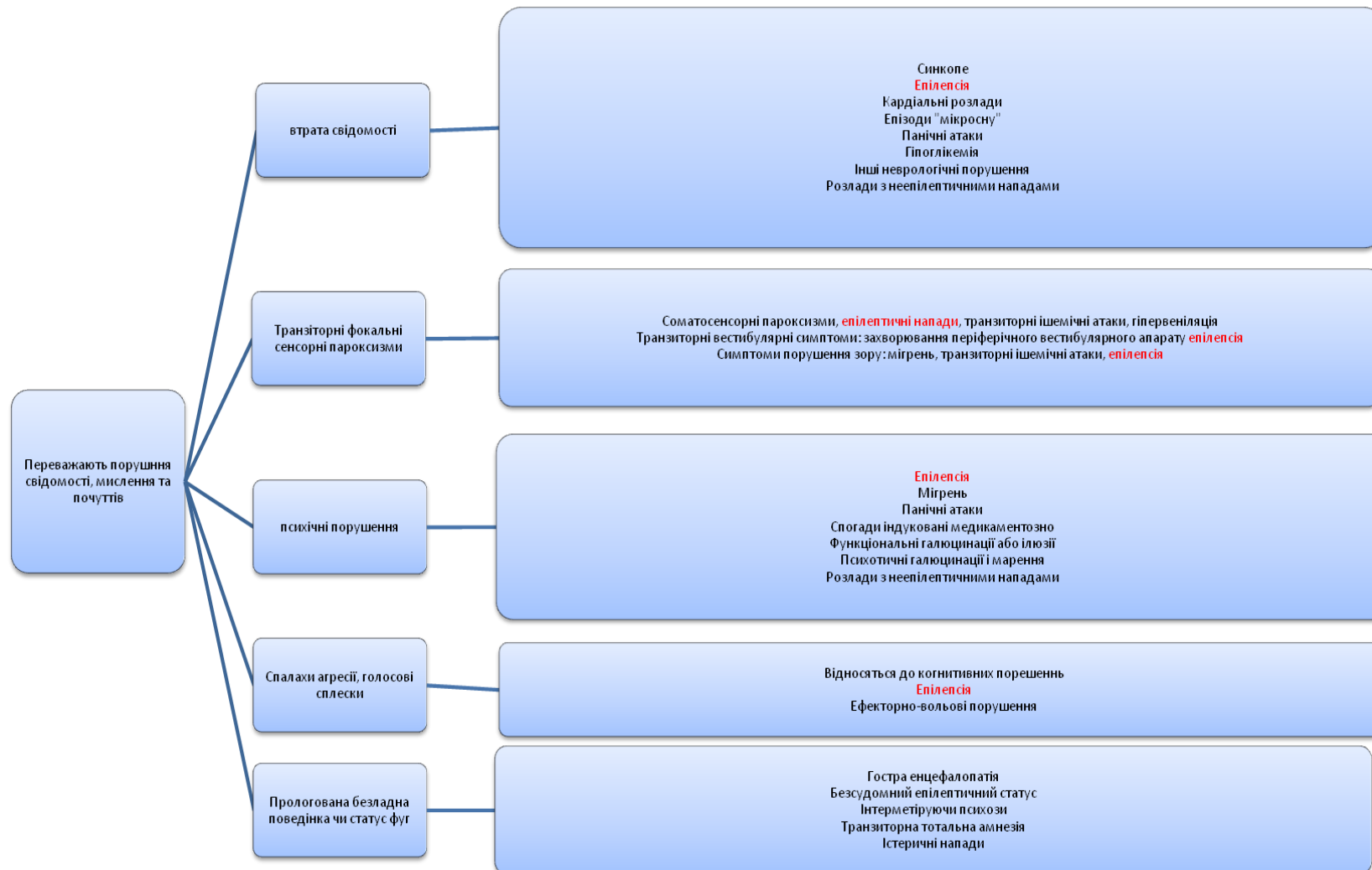
1.20.8 Якщо диспансерний огляд повинен бути проведений фахівцем з питань епілепсії, краще це робити в умовах фахової епілептичної клініки.

1.20.9 Лікування має регулярно переглядатися для забезпечення своєчасної зміни лікування, яке є не досить ефективним або погано переноситься хворим; за погодженням з пацієнтом обрана схема ПЕП залишається на тривалий час.

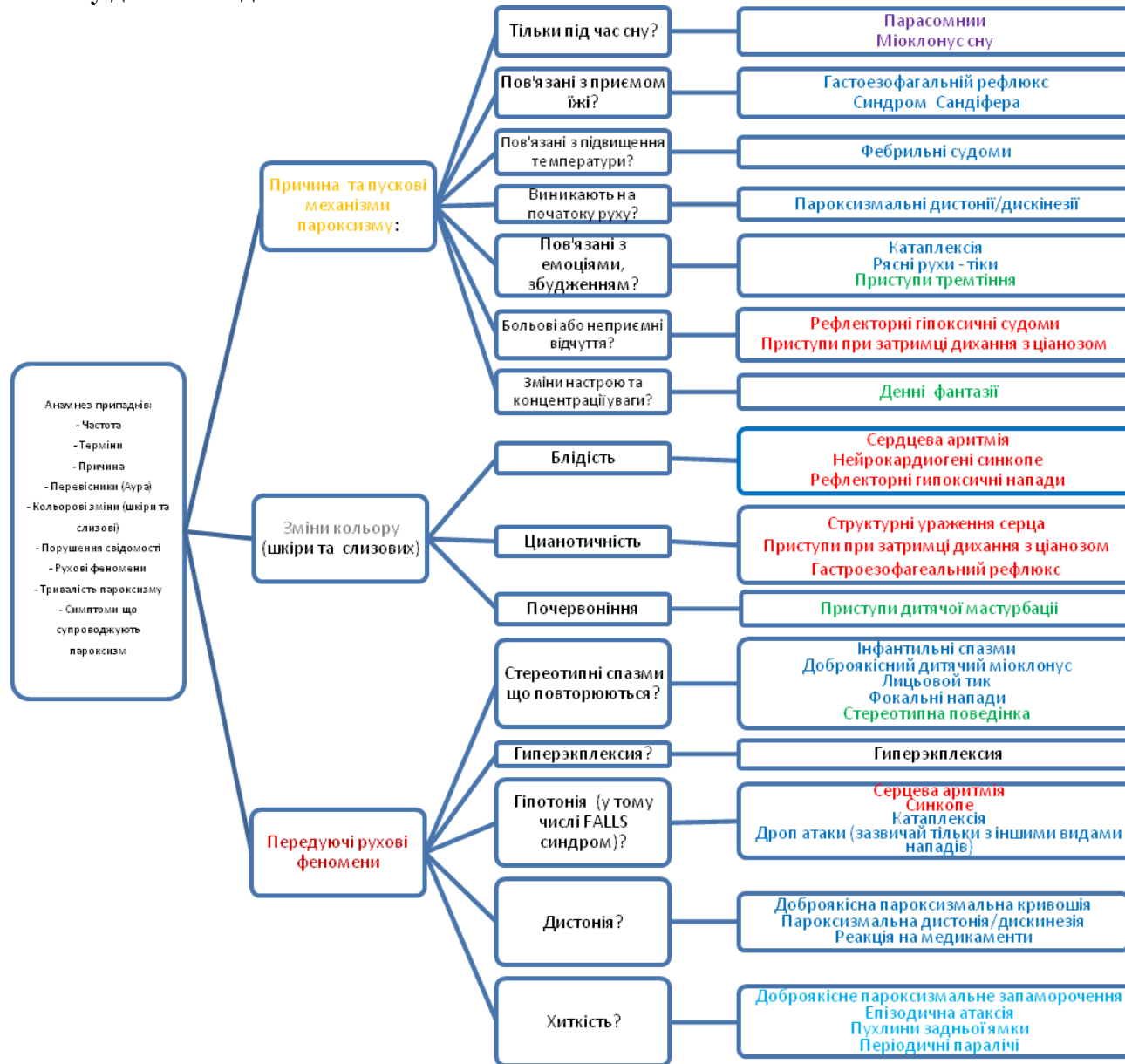
1.20.10 Щорічний диспансерний огляд повинен включати контроль побічних ефектів, а також обговорення з пацієнтом подальшого плану лікування для забезпечення адекватності лікування та прихильності до терапії.

1.20.11 При диспансерному огляді дітям, підліткам і дорослим повинна надаватися інформація про: письмові та візуальні джерела інформації, консультативні послуги, волонтерські організації, спеціалізованих на епілепсії медичних сестер; своєчасність та відповідність досліджень; заклади, що надають третинну медичну допомогу, включаючи хірургічне лікування, якщо це є доречним. [2004]

**Додаток D: Диференційна діагностика епілепсії у дітей, підлітків та дорослих.**  
**Диференційна діагностика у дорослих**



## Диференційна діагностика у дітей та підлітків





Немовлята	Діти молодшого віку	Діти старшого віку
<p>Серцева аритмія Гіперрефлексія</p> <p>Структурні ураження серця Доброякісний дитячий міоклонус Пароксизмальні дистонії Гастроєзофагальний рефлюкс Синдром Сандіфера Доброякісна пароксизмальна кривошия Инфантильні спазми</p> <p>Приступи дитячої мастурбації Приступи тремтіння</p> <p>Доброякісний міоклонус сну</p>	<p>Серцева аритмія Гіперрефлексія Приступи при затримці дихання з ціанозом Рефлекторні гіпоксичні напади</p> <p>Міоклонус Пароксизмальні дистонії/дискінезії Синдром Сандіфера Доброякісна пароксизмальна кривошия Доброякісне пароксизмальне запаморочення Мігрень Катаплексія Дроп атаки Фебрильні судоми Рясні рухи</p> <p>Приступи дитячої мастурбації Стереотипії/ритуальна поведінка (в т.ч. діти з когнітивними порушеннями)</p> <p>Head banging• Бентежне пробудження Нічні страхи</p>	<p>Серцева аритмія Гіперрефлексія Цереброкардиальні синкопе Рефлекторні гіпоксичні напади</p> <p>Міоклонус Тікі Пароксизмальні дистонії/дискінезії Доброякісна пароксизмальна кривошия Доброякісне пароксизмальне запаморочення Мігрень Катаплексія Дроп атаки Порушення рухів очей Епизодична атаксія</p> <p>Денні фантазії Гіпервентиляційні паничні\тревожні атаки Порушення с неепілептичними нападами Псевдосинкопе и психогенні синкопе Стереотипії/ритуальна поведінка (в т.ч. діти з когнітивними порушеннями)</p> <p>Бентежне пробудження Розлади REM-фази сну Нічні страхи</p>

## Додаток Е: Фармакологічне лікування

Представлені нижче таблиці надають зведену інформацію щодо фармакологічного лікування. Вони були оновлені у 2011 році. Деталі ліцензування приведені під таблицею №3. Препарати розміщені за алфавітом.

**Таблиця 1: Вибір ПЕП відповідно до типу нападів**

Тип нападу	Перша лінія ПЕП	Додаткові ПЕП	Інші ПЕП, що можуть розглядатися при скеруванні пацієнта в третинний центр	ПЕП, які не призначаються (можуть погіршити стан)
Генералізовані тоніко-клонічні	Карбамазепін Ламотриджин Оскарбазепін Натрію вальпроат	Клобазам <sup>a</sup> Ламотриджин Леветирацетам Натрію вальпроат Топірамат		(Якщо спостерігаються абсанси чи міоклонічні напади, або якщо є підозра на ЮМЕ) Карбамазепін Габапентин Оскарбазепін Фенітоїн Прегабалін Тіагабін Вігабатрин
Атонічні чи тонічні напади	Натрію вальпроат	Ламотриджин <sup>a</sup>	Руфінамід <sup>a</sup> Топірамат <sup>a</sup>	Карбамазепін Габапентин Оскарбазепін Прегабалін Тіагабін Вігабатрин
Абсанси	Етосуксимід Ламотриджин Натрію вальпроат	Етосуксимід Ламотриджин <sup>a</sup> Натрію вальпроат	Клобазам <sup>a</sup> Клоназепам Леветирацетам <sup>a</sup> Топірамат <sup>a</sup> Зонісамід <sup>a</sup>	Карбамазепін Габапентин Оскарбазепін Фенітоїн Прегабалін Тіагабін Вігабатрин
Міоклонічні напади	Леветирацетам <sup>a</sup> Натрію вальпроат Топірамат <sup>a</sup>	Леветирацетам Натрію вальпроат Топірамат <sup>a</sup>	Клобазам <sup>a</sup> Клоназепам Пірацетам Зонісамід <sup>a</sup>	Карбамазепін Габапентин Оскарбазепін Фенітоїн Прегабалін Тіагабін Вігабатрин
Фокальні напади	Карбамазепін Ламотриджин Леветирацетам Оскарбазепін Натрію вальпроат	Карбамазепін Клобазам <sup>a</sup> Габапентин <sup>a</sup> Ламотриджин Леветирацетам Оскарбазепін Натрію вальпроат Топірамат	Еслікарбазепіну ацетат <sup>a</sup> Лакосамід Фенобарбітал Фенітоїн Прегабалін <sup>a</sup> Тіагабін Вігабатрин Зонісамід <sup>a</sup>	

Пролонговані або повторювані судомні напади, судомний епістатус що відбувається в оточенні людей	Мідазолам буккально Діазепам ректально <sup>b</sup> Лоразепам внутрішньовенно			
Судомний епістатус під час перебування у лікарні	Лоразепам внутрішньовенно Діазепам внутрішньовенно Мідазолам буккально	Фенобарбітал внутрішньовенно Фенітоїн		
Рефрактерний судомний епістатус	Мідазолам внутрішньовенно Пропофол <sup>b</sup> (для дорослих) Тіопентал натрію <sup>b</sup>			

<sup>a</sup> На момент публікації (січень 2012), цей препарат не мав у Великобританії реєстрації для застосування за цими показаннями і/або для даної популяції пацієнтів (щодо деталей див. таблицю №3). Необхідно отримати і задокументувати інформовану згоду.

<sup>b</sup> На момент публікації (січень 2012), цей препарат не мав у Великобританії реєстрації для застосування за цими показаннями і/або для даної популяції пацієнтів (щодо деталей див. таблицю №3). Необхідно отримати і задокументувати інформовану згоду поряд із стандартними нормами невідкладної допомоги.

### Коментар робочої групи:

В Україні незареєстровані більшість препаратів, які пропонуються для лікування епілептичного статусу – лоразепам, мідазолам, ін'єкційна форма фенітоїну. При виборі протиепілептичних препаратів 1 та 2 лінії доцільно користуватися рекомендаціями не лише NICE, але й іншими клінічними настановами (ILAE, AAN, тощо)

**Таблиця 2: Вибір ПЕП відповідно до синдрому епілепсії**

Синдром епілепсії	Перша лінія ПЕП	Додаткові ПЕП	Інші ПЕП, що можуть розглядатися при скеруванні пацієнта в третинний центр	ПЕП, які не призначаються (можуть погіршити стан)
Дитяча абсансна епілепсія або інші синдроми з абсансами	Етосуксимід Ламотриджин <sup>a</sup> Натрію вальпроат	Етосуксимід Ламотриджин <sup>a</sup> Натрію вальпроат	Клобазам <sup>a</sup> Клоназепам Леветирацетам <sup>a</sup> Топірамат <sup>a</sup> Зонісамід <sup>a</sup>	Карбамазепін Габапентин Оскарбазепін Фенітоїн Прегабалін Тіагабін Вігабатрин
Юнацька абсансна епілепсія або інші синдроми з абсансами	Етосуксимід Ламотриджин <sup>a</sup> Натрію вальпроат	Етосуксимід Ламотриджин <sup>a</sup> Натрію вальпроат	Клобазам <sup>a</sup> Клоназепам Леветирацетам <sup>a</sup> Топірамат <sup>a</sup> Зонісамід <sup>a</sup>	Карбамазепін Габапентин Оскарбазепін Фенітоїн Прегабалін

				Тіагабін Вігабатрин
Юнацька міоклонічна епілепсія (ЮМЕ)	Ламотриджин <sup>a</sup> Леветирацетам <sup>a</sup> Натрію вальпроат Топірамат <sup>a</sup>	Ламотриджин <sup>a</sup> Леветирацетам Натрію вальпроат Топірамат <sup>a</sup>	Клобазам <sup>a</sup> Клоназепам Зонісамід <sup>a</sup>	Карбамазепін Габапентин Оскарбазепін Фенітоїн Прегабалін Тіагабін Вігабатрин
Епілепсія з генералізованими тоніко-клонічними нападами	Карбамазепін Ламотриджин Оскарбазепін <sup>a</sup> Натрію вальпроат	Клобазам <sup>a</sup> Ламотриджин Леветирацетам Натрію вальпроат Топірамат		
Ідіопатична генералізована епілепсія	Ламотриджин <sup>a</sup> Натрію вальпроат Топірамат <sup>a</sup>	Ламотриджин <sup>a</sup> Леветирацетам <sup>a</sup> Натрію вальпроат Топірамат <sup>a</sup>	Клобазам <sup>a</sup> Клоназепам Зонісамід <sup>a</sup>	Карбамазепін Габапентин Оскарбазепін Фенітоїн Прегабалін Тіагабін Вігабатрин
Інфантильні спазми, не пов'язані з туберозним склерозом	Проконсультуватися або направити до дитячого епілептолога третинного рівня Стероїди (Преднізолон або Тетракозактид <sup>a</sup> ) або Вігабатрин			
Інфантильні спазми, пов'язані з туберозним склерозом	Проконсультуватися або направити до дитячого епілептолога третинного рівня  Вігабатрин чи стероїди (Преднізолон чи Тетракозактид <sup>a</sup> )			
Доброякісна фокальна епілепсія з центротемпоральними спайками (роландична)	Карбамазепін <sup>a</sup> Ламотриджин <sup>a</sup> Леветирацетам <sup>a</sup> Оскарбазепін <sup>a</sup> Натрію вальпроат	Карбамазепін <sup>a</sup> Клобазам <sup>a</sup> Габапентин <sup>a</sup> Ламотриджин <sup>a</sup> Леветирацетам <sup>a</sup> Оскарбазепін <sup>a</sup> Натрію вальпроат Топірамат <sup>a</sup>	Еслікарбазепіну ацетат <sup>a</sup> Лакосамід <sup>a</sup> Фенобарбітал Фенітоїн Прегабалін <sup>a</sup> Тіагабін <sup>a</sup> Вігабатрин <sup>a</sup> Зонісамід <sup>a</sup>	
Синдром Панайотопулоса	Карбамазепін <sup>a</sup> Ламотриджин <sup>a</sup> Леветирацетам <sup>a</sup> Оскарбазепін <sup>a</sup> Натрію вальпроат	Карбамазепін <sup>a</sup> Клобазам <sup>a</sup> Габапентин <sup>a</sup> Ламотриджин <sup>a</sup> Леветирацетам <sup>a</sup> Оскарбазепін <sup>a</sup>	Еслікарбазепіну ацетат <sup>a</sup> Лакосамід <sup>a</sup> Фенобарбітал Фенітоїн Прегабалін <sup>a</sup>	

		Натрію вальпроат Топірамат <sup>a</sup>	Тіагабін <sup>a</sup> Вігабатрин <sup>a</sup> Зонісамід <sup>a</sup>	
Пізня потилична дитяча епілепсія (синдром Гасто)	Карбамазепін <sup>a</sup> Ламотриджин <sup>a</sup> Леветирацетам <sup>a</sup> Оскарбазепін <sup>a</sup> Натрію вальпроат	Карбамазепін <sup>a</sup> Клобазам <sup>a</sup> Габапентин <sup>a</sup> Ламотриджин <sup>a</sup> Леветирацетам <sup>a</sup> Оскарбазепін <sup>a</sup> Натрію вальпроат Топірамат <sup>a</sup>	Еслікарбазепіну ацетат <sup>a</sup> Лакосамід <sup>a</sup> Фенобарбітал Фенітоїн Прегабалін <sup>a</sup> Тіагабін <sup>a</sup> Вігабатрин <sup>a</sup> Зонісамід <sup>a</sup>	
Синдром Драве	Проконсультуватися або направити до дитячого епілептолога третинного рівня Натрію вальпроат Топірамат <sup>a</sup>	Клобазам <sup>a</sup> Стіріпентол		Карбамазепін Габапентин Ламотриджин Оскарбазепін Фенітоїн Прегабалін Тіагабін Вігабатрин
Безперервні спайк-хвилі під час повільного сну	Направити до дитячого епілептолога третинного рівня			
Синдром Леннокса—Гасто	Проконсультуватися або направити до дитячого епілептолога третинного рівня Натрію вальпроат	Ламотриджин	Фелбамат <sup>a</sup> Руфінамід Топірамат	Карбамазепін Габапентин Оскарбазепін Прегабалін Тіагабін Вігабатрин
Синдром Ландау-Клеффнера	Направити до дитячого епілептолога третинного рівня			
Міоклонічно-астатична епілепсія	Направити до дитячого епілептолога третинного рівня			
<sup>a</sup> На момент публікації (січень 2012), цей препарат не мав у Великобританії реєстрації для застосування за цими показаннями і/або для даної популяції пацієнтів (щодо деталей див.таблицю №3). Необхідно отримати і задокументувати інформовану згоду.				

### Показання для застосування

Нижче приведено список препаратів, що рекомендовані для лікування, але на даний момент не мають ліцензованих показань для застосування при певних типах нападів чи синдромах, або в певній популяції пацієнтів.

**Таблиця 3: Ліцензування показань до застосування для ПЕП, що включені в рекомендації**

Тип нападів/синдром	Препарат	Деталі реєстрації
---------------------	----------	-------------------

Лікування рефрактерних фокальних нападів	Клобазам	На момент публікації, Клобазам не мав реєстрації із показанням для застосування для дітей молодше 3 років (BNFC). Було недостатньо досвіду використання цього препарату у дітей молодше 6 років, щоб дати рекомендації по дозуванню для його застосування (SPC). У цього препарату був дозвіл на використання додаткової терапії епілепсії, монотерапії під наглядом фахівця при катаменіальних (менструальних) нападах (зазвичай протягом 7-10 днів кожного місяця, безпосередньо перед і під час менструації), і при кластерних нападах (BNFC).
	Еслікарбазепіну ацетат	На час публікації, Еслікарбазепіну ацетат не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування у дітей молодше 18 років. Препарат був не рекомендований у зв'язку з відсутністю даних по безпеці та ефективності (SPC).
	Габапентин	На момент публікації, Габапентин не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування у дітей молодше 6 років, та у дозуванні більше 50мг/кг на добу, у дітей молодше 12 років. (BNFC). Габапентин не був рекомендований для дітей молодше 6 років у зв'язку із недостатністю підтверджуючих даних (SPC).
	Прегабалін	На момент публікації, Прегабалін не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування у дітей (BNF). Прегабалін не був рекомендований для застосування у дітей молодше 12 років та підлітків (12–17 років) через недостатність даних по безпеці та ефективності препарату (SPC).
	Зонісамід	На момент публікації, Зонісамід не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування у дітей молодше 18 років через недостатність даних по безпеці та ефективності препарату (SPC).
Генералізовані тоніко-клонічні напади	Клобазам	На момент публікації, Клобазам не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування для дітей молодше 3 років (BNFC). Було недостатньо досвіду використання цього препарату для дітей молодше 6 років, щоб давати рекомендації по дозуванню (SPC). У цього препарату був дозвіл на використання для додаткової терапії епілепсії, монотерапії під наглядом фахівця під час катаменіальних (менструальних) нападів (зазвичай протягом 7-10 днів кожного місяця, безпосередньо перед і під час менструації), і при кластерних нападах (BNFC).
	Оскарбазепін	На момент публікації, Оскарбазепін не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при генералізованих тоніко-клонічних нападах (BNF). Він мав показання для застосування при фокальних нападах з, або без вторинно генералізованих тоніко-клонічних нападах (BNF).
Абсанси	Клобазам	На момент публікації, Клобазам не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування у дітей молодше 3 років (BNFC). Було недостатньо досвіду

		використання цього препарату для дітей молодше 6 років, щоб давати рекомендації по дозуванню (SPC). Він мав показання для застосування для додаткової терапії епілепсії, монотерапії під наглядом фахівця під час катаменіальних (менструальних) нападів (зазвичай протягом 7-10 днів кожного місяця, безпосередньо перед і під час менструації), і при кластерних нападах (BNFC).
	Ламотриджин	На момент публікації, Ламотриджин мав у Великобританії реєстрацію із показанням для застосування при монотерапії чи типових абсансах лише для дітей віком від 2 до 12 років. Показання для застосування у інших вікових категоріях були відсутні (BNF).
	Леветирацетам	На момент публікації, Леветирацетам не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при абсансах. Він мав показання для застосування для монотерапії та додаткового лікування фокальних нападів з або без вторинної генералізації і додаткової терапії при міоклонічних нападах у хворих з ЮМЕ і ГТК нападах (BNF).
	Топірамат	На момент публікації, Топірамат не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при абсансах. Він мав показання для застосування для монотерапії та додаткового лікування фокальних нападів та ГТК нападів та при додатковому лікуванні у пацієнтів із синдромом Леннокса-Гасто (BNF).
	Зонісамід	На момент публікації, Зонісамід не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при абсансах. Він мав показання для застосування як додаткова терапія у дорослих пацієнтів з фокальними нападами, з або без вторинної генералізації (BNF).
Міоклонічні напади	Клобазам	На момент публікації, Клобазам не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування у дітей молодше 3 років (BNFC). Було недостатньо досвіду використання цього препарату у дітей молодше 6 років, щоб давати рекомендації по дозуванню (SPC). Він мав показання для застосування для додаткової терапії епілепсії, монотерапії під наглядом фахівця під час катаменіальних (менструальних) нападів (зазвичай протягом 7-10 днів кожного місяця, безпосередньо перед і під час менструації), і при кластерних нападах (BNFC).
	Леветирацетам	На момент публікації, Леветирацетам не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування у монотерапії при міоклонічних нападах. Він мав дозвіл на використання у монотерапії, а також додаткового лікування при фокальних нападах з або без вторинної генералізації і додаткової терапії при міоклонічних нападах у хворих з ЮМЕ та ГТК нападами.
	Топірамат	На момент публікації, Топірамат не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при міоклонічних нападах. Він мав дозвіл на використання у

		монотерапії, а також в якості додаткового лікування фокальних нападів і ГТК нападів, і для додаткового лікування пацієнтів із синдром Леннокса-Гасто (BNF).
	Зонісамід	На момент публікації, Зонісамід не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при міоклонічних нападах. Він мав показання для застосування в якості додаткової терапії у дорослих пацієнтів з фокальними нападами, з або без вторинної генералізації (BNF).
Атонічні чи тонічні напади	Ламотриджин	На момент публікації, Ламотриджин не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при атонічних чи тонічних нападах. Він мав показання для застосування в якості додаткової терапії та монотерапії у пацієнтів із фокальними нападами, ГТК нападами, та пацієнтів із синдромом Леннокса-Гасто. Він також мав показання для застосування в монотерапії при типових абсансах у дітей віком від 2 до 12 років. (BNF, BNFC).
	Руфінамід	На момент публікації, Руфінамід не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при атонічних чи тонічних нападах. Він мав показання для застосування при додатковій терапії у пацієнтів із синдромом Леннокса-Гасто (BNF).
	Топірамат	На момент публікації, Топірамат не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при атонічних чи тонічних нападах. Він мав показання для застосування при монотерапії та додатковому лікуванні при фокальних нападах та ГТК нападах, та при додатковому лікуванні пацієнтів із синдромом Леннокса-Гасто. (BNF).
Інфантильні спазми	АКТГ (Тетракозактид)	На момент публікації, АКТГ (Тетракозактид) не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при інфантильних спазмах. Ампули не рекомендовано для застосування у новонароджених та дітей молодше 3 років через наявність у препараті бензилового спирту (SPC).
Синдром Леннокса-Гасто	Фелбамат	На момент публікації, Фелбамат не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при синдромі Леннокса-Гасто. Не було доступних SPC (Коротка Характеристика Препарата).
Синдром Драве	Клобазам	На момент публікації, Клобазам не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування у дітей молодше 3 років (BNFC). Було недостатньо досвіду використання цього препарату у дітей молодше 6 років щоб давати рекомендації по дозуванню (SPC). Він мав показання для застосування в якості додаткової терапії епілепсії, монотерапії під наглядом фахівця під час катаменіальних (менструальних) нападів (зазвичай протягом 7-10 днів кожного місяця, безпосередньо перед і під час менструації), і при кластерних нападах (BNFC).
	Топірамат	На момент публікації, Топірамат не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при синдромі



		Драве. Він мав показання для застосування при монотерапії і додатковому лікуванні фокальних нападів та ГТК нападів та при додатковому лікуванні пацієнтів із синдромом Леннокса-Гасто (BNF).
VECTS/Синдром Панайотопулоса чи пізня потилична дитяча епілепсія (синдром Гасто)	Карбамазепін	На момент публікації, Карбамазепін не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при VECTS/синдромі Панайотопулоса чи пізній потиличній дитячій епілепсії(синдром Гасто). Він мав показання для застосування при фокальних нападах та ГТК нападах (BNF).
	Клобазам	На момент публікації, Клобазам не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування для дітей молодше 3 років (BNFC). Було недостатньо досвіду використання цього препарату для дітей молодше 6 років щоб давати рекомендації по дозуванню (SPC). Він мав показання для застосування в якості додаткової терапії епілепсії, монотерапії під наглядом фахівця під час катаменіальних (менструальних) нападів (зазвичай протягом 7-10 днів кожного місяця, безпосередньо перед і під час менструації), і при кластерних нападах (BNFC).
	Еслікарбазепіну ацетат	На момент публікації, Еслікарбазепіну ацетат не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування у дітей молодше 18 років. Препарат не був рекомендований у зв'язку з відсутністю даних по безпеці та ефективності (SPC).
	Габапентин	На момент публікації, Габапентин не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при VECTS/синдромі Панайотопулоса чи пізній потиличній дитячій епілепсії (синдром Гасто). Він мав показання для застосування при фокальних нападах з або без вторинної генералізації (BNF) Але препарат не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування у дітей молодше 6 років та у дозах більш ніж 50 мг/кг на добу у дітей молодше 12 років (BNFC). Габапентин не був рекомендований для дітей молодше 6 років у зв'язку із недостатністю даних (SPC).
	Лакосамід	На момент публікації, Лакосамід не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при VECTS/синдромі Панайотопулоса чи пізній потиличній дитячій епілепсії (синдром Гасто). Він мав показання для застосування при додатковому лікуванні фокальних нападів з або без вторинної генералізації (BNF).
	Ламотриджин	На момент публікації, Ламотриджин не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при VECTS/ синдромі Панайотопулоса чи пізній потиличній дитячій епілепсії (синдром Гасто). Він мав показання для застосування при монотерапії та додатковому лікуванні фокальних нападів та ГТК нападах, при нападах, пов'язаних із синдромом Леннокса-Гасто, та при монотерапії типових абсансів у дітей від 2 до 12 років (BNF).

	Леветирацетам	На момент публікації, Леветирацетам не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при ВЕСТS/ синдромі Панайотопулоса чи пізній потиличній дитячій епілепсії (синдром Гасто). Він мав показання для застосування у монотерапії та додатковому лікуванні фокальних нападів з або без вторинної генералізації та в якості додаткової терапії при міоклонічних нападах у пацієнтів із ЮМЕ та ГТК нападами (BNFC).
	Оскарбазепін	На момент публікації, Оскарбазепін не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при ВЕСТS/ синдромі Панайотопулоса чи пізній потиличній дитячій епілепсії (синдром Гасто). Він мав показання для застосування при фокальних нападах з або без вторинно генералізованих тоніко-клонічних нападів (BNF).
	Прегабалін	На момент публікації, Прегабалін не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування у дітей (BNF). Прегабалін не був рекомендований для застосування у дітей молодше 12 років та підлітків (12–17 років) через недостатність даних по безпеці та ефективності препарата (SPC).
	Тіагабін	На момент публікації, Тіагабін не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при ВЕСТS/ синдромі Панайотопулоса чи пізній потиличній дитячій епілепсії (синдром Гасто). Він мав показання для застосування при фокальних нападах з або без вторинної генералізації, що були незадовільно контрольовані іншими протиепілептичними препаратами (BNF).
	Топірамат	На момент публікації, Топірамат не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при ВЕСТS/ синдромі Панайотопулоса чи пізній потиличній дитячій епілепсії (синдром Гасто). Він мав показання для застосування при монотерапії та додатковому лікуванні фокальних нападів та ГТК нападів та при додатковому лікуванні пацієнтів із синдромом Леннокса-Гасто (BNF).
	Вігабатрин	На момент публікації, Вігабатрин не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при ВЕСТS/синдромі Панайотопулоса. Препарат може бути призначений у поєднанні з іншим протиепілептичним лікуванням фокальної епілепсії з або без вторинної генералізації (BNF).
	Зонісамід	На момент публікації, Зонісамід не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при ВЕСТS/ синдромі Панайотопулоса чи пізній потиличній дитячій епілепсії (синдром Гасто). Він мав показання для застосування при додатковій терапії у дорослих пацієнтів із фокальними нападами, з або без вторинної генералізації (BNF).
Ідіопатична	Клобазам	На момент публікації, Клобазам не мав у Великобританії

генералізована епілепсія		реєстрації із показанням для застосування для дітей молодше 3 років (BNFC). Було недостатньо досвіду використання цього препарату у дітей молодше 6 років щоб давати рекомендації по дозуванню (SPC). Він мав показання для застосування під час додаткової терапії епілепсії, монотерапії під наглядом фахівця під час катаменіальних (менструальних) нападів (зазвичай протягом 7-10 днів кожного місяця, безпосередньо перед і під час менструації), і при кластерних нападах (BNFC).
	Ламотриджин	На момент публікації, Ламотриджин не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування для IGE. Він мав показання для застосування в монотерапії та додатковому лікуванні фокальних нападів та ГТК нападів, нападах при синдромі Леннокса-Гасто, та монотерапії при типових абсансах у дітей віком від 2 до 12 років (BNF).
	Леветирацетам	На момент публікації, Леветирацетам не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при ідіоматичній генералізованій епілепсії. Він мав показання для застосування в якості монотерапії та при додатковому лікуванні фокальних нападів з або без вторинної генералізації та як додаткова терапія при міоклонічних нападах для пацієнтів із ЮМЕ та ГТК нападах (BNF).
	Топірамат	На момент публікації, Топірамат не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при ідіоматичній генералізованій епілепсії. Він мав показання для застосування в монотерапії та при додатковому лікуванні фокальних нападів та ГТК нападів та при додатковому лікуванні пацієнтів із синдромом Леннокса-Гасто (BNF).
	Зонісамід	На момент публікації, Зонісамід не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при ідіоматичній генералізованій епілепсії. Він мав показання для застосування при додатковій терапії у дорослих пацієнтів із фокальними нападами, з або без вторинної генералізації (BNF).
ЮМЕ(юнацька міоклонічна епілепсія)	Клобазам	На момент публікації, Клобазам не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування у дітей молодше 3 років (BNFC). Було недостатньо досвіду використання цього препарату у дітей молодше 6 років щоб давати рекомендації по дозуванню (SPC). Він мав показання для застосування під час додаткової терапії епілепсії, монотерапії під наглядом фахівця під час катаменіальних (менструальних) нападів (зазвичай протягом 7-10 днів кожного місяця, безпосередньо перед і під час менструації), і при кластерних нападах (BNFC).
	Ламотриджин	На момент публікації, Ламотриджин не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при ЮМЕ. Він мав показання для застосування при монотерапії та додатковому лікуванні фокальних нападів

		та ГТК нападів, нападів у пацієнтів із синдромом Леннокса-Гасто, та в монотерапії при типових абсансах у дітей віком від 2 до 12 років (BNF).
	Леветирацетам	На момент публікації, Леветирацетам не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при монотерапії при ЮМЕ. Він мав показання для застосування в монотерапії та при додатковому лікуванні фокальних нападів з або без вторинної генералізації та в якості додаткової терапії при міоклонічних нападах у пацієнтів із ЮМЕ та ГТК нападами (BNF).
	Топірамат	На момент публікації, Топірамат не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при ЮМЕ. Він мав показання для застосування при монотерапії та додатковому лікуванні фокальних нападів та ГТК нападів та при додатковому лікуванні пацієнтів із синдромом Леннокса-Гасто (BNF).
	Зонісамід	На момент публікації, Зонісамід не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при ЮМЕ. Він мав показання для застосування при додатковій терапії у дорослих пацієнтів із фокальними нападами, з або без вторинної генералізації (BNF).
Синдроми з абсансами	Клобазам	На момент публікації, Клобазам не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування у дітей молодше 3 років (BNFC). Було недостатньо досвіду використання цього препарату у дітей молодше 6 років щоб давати рекомендації по дозуванню (SPC). Він мав показання для застосування для додаткової терапії епілепсії, монотерапії під наглядом фахівця під час катаменіальних (менструальних) нападів (зазвичай протягом 7-10 днів кожного місяця, безпосередньо перед і під час менструації), і при кластерних нападах (BNFC).
	Ламотриджин	На момент публікації, Ламотриджин мав у Великобританії реєстрацію із показанням для застосування при монотерапії типових абсансів лише для дітей віком від 2 до 12 років. Показання для застосування у інших вікових категоріях були відсутні (BNF).
	Леветирацетам	На момент публікації, Леветирацетам не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при абсансах. Він мав показання для застосування при монотерапії та додатковому лікуванні фокальних нападів з або без вторинної генералізації та додаткової терапії міоклонічних нападів у пацієнтів із ЮМЕ та ГТК нападами (BNF).
	Топірамат	На момент публікації, Топірамат не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при абсансах. Він мав показання для застосування при монотерапії та додатковому лікуванні фокальних нападів та ГТК нападів та при додатковому лікуванні пацієнтів із синдромом Леннокса-Гасто (BNF).

	Зонісамід	На момент публікації, Зонісамід не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при абсансах. Він мав показання для застосування при додатковій терапії у дорослих пацієнтів із фокальними нападами, з або без вторинної генералізації (BNF).
Епілептичний статус	Пропофол	На момент публікації, пропофол не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при епілептичному статусі, але мав показання для застосування при анестезії та седатії. Діпріван 2%, Пропофол-Ліпуро 2%, та Проповен 2% не мали реєстрації із показанням для застосування у дітей молодше 3 років; Діпрофузор система ЦКІ (цільова контрольована інфузія) не мала показання для застосування у дітей (BNFC).
	Тіопентал натрію	На момент публікації, Тіопентал натрію не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при епілептичному статусі (тільки у випадку, якщо інші вжиті заходи не мали задовільного результату, див. розділ 4.8.2 у BNF), шляхом повільного внутрішньовенного введення (BNF). Цей препарат має показання для призначення при судомах: 75-125 мг (3-5 мл 2.5% розчину) внутрішньовенно (SPC).
	Мідазолам	На момент публікації, інфузія Мідазоламу не мала у Великобританії реєстрації із показанням для застосування при епілептичному статусі (BNF, BNFC).
	Діазепам	На момент публікації, Діазепам не мав у Великобританії реєстрації із показанням для застосування ректальних свічок і Стезоліду в ректальних свічках для дітей молодше 1 року (BNFC).
Абревіатури: BECTS, доброякісна фокальна епілепсія з центротемпоральними спайками (роландична)BNF, Британський Національний Формуляр; BNFC, Британський Національний Формуляр щодо дітей; ГТК, генералізовані тоніко-клонічні; ІГЕ, ідіопатична генералізована епілепсія; ЈМЕ, (ЈОМЕ) Юнацька міоклонічна епілепсія; SPC, коротка характеристика препарату.		

**Додаток F: Протоколи лікування судомного епілептичного статусу у дорослих і дітей (протоколи опубліковано у 2004 р. та 2011 р. відповідно)**

Лікування судомного епілептичного статусу у дорослих (опубліковано у 2004 р.)

Рекомендації щодо лікування судомного епілептичного статусу у дітей (опубліковано у 2011 р.)

Безсудомний епілептичний статус у дорослих і дітей (рекомендації 2004 р.)

**Лікування судомного епілептичного статусу у дорослих (опубліковано у 2004 р.)**

<b>Загальні інструкції</b>	
<p><b>1-а стадія (0–10 хв)</b>            Забезпечити прохідність дихальних шляхів і проведення реанімаційних заходів            Під'єднати кисень            Оцінити кардіореспіраторну функцію            Забезпечити венозний доступ</p>	<b>Початковий статус</b>
<p><b>2-а стадія (0–30 хв)</b>            Забезпечити постійний моніторинг життєво важливих функцій та стану пацієнту            Розглянути можливість неепілептичного характеру статусу            Провести невідкладну терапію антиепілептичними препаратами (АЕП)            Провести невідкладні дослідження            Ввести глюкозу (50 мл 50% розчину) та/або в/в тіамін (250 мг) у вигляді в/в ін'єкції сильної дії Rabrinex при наявності підозри на зловживання алкоголю або недостатнє харчування            Лікувати ацидоз (при наявності тяжкого ступеня)</p>	
<p><b>3-я стадія (0–60 хв)</b>            Встановити етіологію            Підготувати анестезіолога та відділення інтенсивної терапії (ВІТ)            Визначити і лікувати медичні ускладнення            Застосувати вазопресорну терапію (за необхідності)</p>	<b>Розвинутий статус</b>
<p><b>4-а стадія (30–90 хв)</b>            Перевести пацієнта до ВІТ            Забезпечити інтенсивну терапію та моніторинг електроенцефалограми (ЕЕГ)            Розпочати моніторинг внутрішньочерепного тиску (за необхідності)            Розпочати довгострокову підтримуючу терапію АЕП</p>	<b>Рефрактерний статус</b>
<p><b>Невідкладні дослідження</b>            Потрібно взяти кров для аналізу газів крові, глюкози, ниркової та печінкової функції, кальцію та магнію, здійснити повний аналіз крові (включаючи тромбоцити), аналіз коагуляції крові, концентрації ПЕП; 5 мл сироватки і 50 мл сечі потрібно залишити для подальших аналізів, включаючи токсикологічне дослідження, особливо якщо причина судомного епілептичного статусу невідома. Провести рентгенографію для оцінки можливості аспірації. Перелік інших досліджень залежить від клінічних обставин і може включати томографію мозку, люмбарну пункцію.</p>	
<p><b>Моніторинг</b>            Регулярно проводити оцінку неврологічного статусу та вимірювання пульсу, артеріального тиску, температури, ЕКГ, біохімічний аналіз крові, газів крові, коагуляції, повний аналіз крові, оцінку концентрації препаратів. Пацієнтові потрібний повний спектр засобів ВІТ, і лікування повинне проводитися за участі анестезіолога та невролога.            Моніторинг ЕЕГ потрібний для рефрактерного статусу. Слід розглянути можливість неепілептичного статусу. При рефрактерному судомному епілептичному статусі</p>	

первинною кінцевою точкою є супресія епілептичної активності на ЕЕГ, вторинною кінцевою точкою є патерн «спалах-пригнічення» (тобто короткі інтервали тривалістю до 1 с між спалахами супутнього ритму).

#### **Невідкладна терапія ПЕП судомного епілептичного статусу (опубліковано у 2004 р.)**

<b>Попередній статус (доклінічний)</b>	Діазепам 10–20 мг ректально, повторювати 1 раз через 15 хв, якщо статус триває, або мідазолам 10 мг трансбуккально. Якщо напади тривають, застосувати описане далі лікування.
<b>Ранній статус</b>	Лоразепам в/в 0,1 мг/кг (зазвичай вводять 4 мг болюсно, після чого повторюють 1 раз через 10–20 хв; швидкість не має великого значення). Застосувати звичайні ПЕП, якщо хворий вже отримує лікування. Для продовження контролю або якщо надалі тривають, застосувати описане далі лікування.
<b>Розвинутий статус</b>	Фенітоїн інфузія у дозі 15–18 мг/кг зі швидкістю 50 мг/хв або фосфенітоїн інфузія у дозі 15–20 мг еквівалента фенітоїну (ЕФ)/кг зі швидкістю 50–100 мг ЕФ/хв та/або фенобарбітал болюс 10–15 мг/кг зі швидкістю 100 мг/хв.
<b>Рефрактерний статус<sup>a</sup></b>	Загальна анестезія із застосуванням одного з наступних препаратів: пропофол (1–2 мг/кг болюсно, потім 2–10 мг/кг/год) титрувати до настання ефекту; мідазолам (0,1–0,2 мг/кг болюсно, потім 0,05–0,5 мг/кг/год) титрувати до настання ефекту; натрію тіопентал (3–5 мг/кг болюс, потім 3–5 мг/кг/год) титрувати до настання ефекту; після 2–3 днів швидкість інфузії необхідно зменшити. Анестезію продовжувати протягом 12–24 год після спостереження (клінічно або електрографічно) останнього нападу, після цього дозу зменшувати.
<sup>a</sup> У представленій вище схемі рефрактерна стадія (загальна анестезія) досягається через 60–90 хв після початкової терапії.	

Представлена схема підходить для використання у стандартних умовах клінічної лікарні. У деяких ситуаціях загальну анестезію слід розпочинати раніше або (рідко) пізніше.

Досвід довгострокового застосування (протягом годин і днів) нових анестезіологічних препаратів надзвичайно обмежений. Однак сучасні анестезіологічні препарати мають важливі фармакокінетичні переваги над традиційними барбітуратами.

Терапію ПЕП слід проводити одночасно з невідкладним лікуванням. Вибір препарату залежить від попередньої терапії, типу нападів, форми епілепсії та клінічної ситуації. Попередню ПЕП необхідно продовжувати у повній дозі та з урахуванням всіх нещодавніх змін дозування.

Якщо фенітоїн або фенобарбітал застосовували у невідкладному лікуванні, підтримуючі дози можна продовжувати приймати перорально або в/в при постійному моніторингу концентрації препарату в сироватці. Також для підтримуючої терапії можуть призначатися інші ПЕП з титрацією дози. Слід обережно застосовувати назогастральне харчування, що може вплинути на абсорбцію деяких ПЕП. Після того, як у пацієнта були відсутні судоми протягом 12–24 год, та за умови достатніх концентрацій застосовуваних ПЕП у плазмі дози анестезіологічного препарату слід поступово зменшувати.

#### **Рекомендації щодо лікування судомного епілептичного статусу у дітей (опубліковано у 2011 р.)**

Оригінальні рекомендації щодо лікування судомного епілептичного статусу було опубліковано у 2000 р. Пізніше їх було перероблено і доповнено Групою спеціалізованої реаніматологічної допомоги (ALSG) та презентовано у рамках навчальних курсів Групи у Великобританії та Європі. В рекомендаціях представлено основи лікування судомного

епілептичного статусу для молодих лікарів, хоча вони й не покликані описати всі можливі ситуації. Це є госпітальні клінічні рекомендації, які не враховують доклінічного лікування. Вони не включають даних щодо лікування дітей раннього віку, недоношених та/або новонароджених дітей. Також вони не містять даних щодо лікування дітей з частими епізодами судомного епілептичного статусу, для яких найкращими є індивідуально відкориговані рекомендації, оскільки при таких нападах кращу відповідь на лікування можна отримати при застосуванні спеціальної терапії.

Генералізований судомний епілептичний статус визначають генералізовані судоми, які тривають 30 хв і більше, або повторювані епілептичні судоми, що виникають із частотою 30 хв без відновлення свідомості між нападами. Втім, у рекомендаціях зазначено, що «з практичною метою, підхід до дитини з епілептичними судомами, що тривають понад 5 хв, повинен бути таким самим, як і до дитини, яка знаходиться у «розгорнутому» статусі — зупинити напади і запобігти розвитку епілептичного статусу. Позицію, викладену у рекомендаціях, представлено у наступній таблиці.

#### Лікування судомного епілептичного статусу

Час 0 хв (1-й крок)	Початок нападів Перевірити стан дихальних шляхів, дихання, кровообіг), забезпечити високу концентрацію O <sub>2</sub> (при можливості) Перевірити концентрацію глюкози в крові	Підтвердити клінічно, що напади є епілептичним.
5 хв (2-й крок)	Мідазолам 0,5 мг/кг трансбуккально або лоразепам 0,1 мг/кг, якщо встановлено венозний доступ	Мідазолам можуть застосовувати батьки, особи, що доглядають хворого, або лікарі швидкої допомоги в амбулаторних умовах
15 хв (3-й крок)	Лоразепам 0,1 мг/кг в/в	Цей крок необхідно здійснювати у лікарні Консультація досвідченого фахівця Підготувати фенітоїн для здійснення 4- го кроку Повторно підтвердити, що напади є епілептичним
25 хв (4-й крок)	Фенітоїн 20 мг/кг у вигляді в/в інфузії протягом 20 хв або (якщо пацієнт вже отримує фенітоїн) фенобарбітал 20 мг/кг в/в протягом 5 хв	Паральдегід 0,8 мл/кг суміш можна застосовувати після початку прийому інфузії фенітоїну за призначенням досвідченого фахівця Консультація досвідченого фахівця
45 хв (5-й крок)	Швидке послідовне введення анестезії, використовуючи тіопентал натрію 4 мг/кг в/в	Перевести до педіатричного відділення інтенсивної терапії

На початку лікування за даним протоколом важливо визначити, яке лікування отримував хворий до моменту надходження до лікарні та в залежності від цього модифікувати лікування за цим протоколом.

#### Безсудомний епілептичний статус у дорослих і дітей (рекомендації 2004 р.)

Цей стан менш розповсюджений, ніж судомний епілептичний статус. Лікування без судомного епілептичного статусу є менш терміновим, ніж лікування судомного епілептичного статусу. Лікування слід проводити наступним чином:

- продовжувати або відновити звичайну пероральну терапію АЕП;
- застосувати в/в бензодіазепінів під контролем ЕЕГ, особливо якщо діагноз не встановлений;
- звернутися до провідних спеціалістів та/або призначити моніторинг ЕЕГ.



**Посилання:**

- 1 Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1996; 61(5):433-443.
- 2 Duncan JS, Shorvon SD, Fish DR. *Clinical epilepsy*. New York: Churchill Livingstone; 1995.
- 3 Everitt AD, Sander JW. Classification of the epilepsies: time for a change? A critical review of the International Classification of the Epilepsies and Epileptic Syndromes (ICEES) and its usefulness in clinical practice and epidemiological studies of epilepsy. *Eur Neurol*. 1999; 42(1):1-10.
- 4 Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001; 42(6):796-803.
- 5 Smith D, Defalla BA, Chadwick DW. The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic. *Q J Med*. 1999; 92(1):15-23.
- 6 Sander JW, Hart YM, Johnson AL et al. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet*. 1990; 336(8726):1267-1271.
- 7 Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure*. 2001; 10(4):306-314.
- 8 Brown S, Betts T, Crawford P et al. Epilepsy needs revisited: a revised epilepsy needs document for the UK. *Seizure*. 1998; 7(6):435-446.
- 9 Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW et al. Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet*. 1995; 346(8968):140-144.
- 10 MacDonald BK, Johnson AL, Goodridge DM et al. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol*. 2000; 48(6):833-841.
- 11 Clinical Standards Advisory Group. *Services for Patients with Epilepsy*. London: Department of Health, 2000.
- 12 Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51(4):676-685.
- 13 Chief Medical Officer. *Annual report of the Chief Medical Officer*. London: Department of Health, 2001.
- 14 MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW et al. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain*. 2000; 123(4):665-676.
- 15 Lhatoo SD, Johnson AL, Goodridge DM et al. Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: multivariate analysis of a long-term, prospective, population-based cohort. *Ann Neurol*. 2001; 49(3):336-344.
- 16 Shackleton DP, Westendorp RG, Trenite DG et al. Mortality in patients with epilepsy: 40 years of follow up in a Dutch cohort study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1999; 66(5):636-640.
- 17 Nashef L, Fish DR, Sander JW et al. Incidence of sudden unexpected death in an adult outpatient cohort with epilepsy at a tertiary referral centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 58(4):462-464.
- 18 Hanna, N. J., Black, M., Sander, J. W., Smithson, W. H., Appleton, R., Brown, S., and Fish, D. R. *Epilepsy - death in the shadows*. London: The Stationery Office, 2002.
- 19 Beckung E, Uvebrant P. Impairments, disabilities and handicaps in children and adolescents with epilepsy. *Acta Paediatr*. 1997; 86(3):254-260.
- 20 Vasconcellos E, Wyllie E, Sullivan S et al. Mental retardation in pediatric candidates for epilepsy surgery: the role of early seizure onset. *Epilepsia*. 2001; 42(2):268-274.
- 21 Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2003; 45(5):292-295.
- 22 Arain AM, Abou-Khalil BW. Management of new-onset epilepsy in the elderly. *Nat Rev Neurol*. 2009; 5(7):363-371.
- 23 Morrow J, Russell A, Guthrie E et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006; 77(2):193-198.
- 24 Cockerell OC, Hart YM, Sander JW et al. The cost of epilepsy in the United Kingdom: an estimation based on the results of two population-based studies. *Epilepsy Res*. 1994; 18(3):249-260.
- 25 Purcell B, Gaitatzis A, Sander JW et al. Epilepsy prevalence and prescribing patterns in England and Wales. *Health Statistics*. 2002; 15:23-31.
- 26 Pugliatti M, Beghi E, Forsgren L et al. Estimating the cost of epilepsy in Europe: a review with economic modeling. *Epilepsia*. 2007; 48(12):2224-2233.
- 27 Jacoby A, Snape D, Baker GA. Determinants of quality of life in people with epilepsy. *Neurol Clin*. 2009; 27(4):843-863.
- 28 Ministry of Health. *National Assistance Act 1948 - Welfare of handicapped persons: the special needs of epileptics and spastics*. (Circular 26/53). London: Ministry of Health, 1953.
- 29 Central Health Services Council and Ministry of Health. *Medical care of epileptics: report of the sub-committee of the Central Health Services Council*. London: HMSO, 1956.
- 30 Reid, J. J. A. *People with epilepsy. Report of a joint sub-committee of the standing medical advisory committee and the advisory committee on the health and welfare of handicapped persons*. London: Department of Health and Social Security, 1969.

- 31 Winterton, P. M. C. *Report of the working group on services for people with epilepsy: a report to the Department of Health and Social Security, the Department of Education and Science and the Welsh Office*. London: HMSO, 1986.
- 32 Department of Health. *Improving services for people with epilepsy. Department of Health Action Plan in response to the National Clinical Audit of Epilepsy-Related Death*. London: Department of Health, 2003. <http://www.doh.gov.uk/cmo/epilepsy/epilepsyactionplan.pdf>
- 33 Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines, Institute of Medicine. *Clinical practice guidelines: directions for a new program*. Washington DC: National Academy Press, 1990. [www.nap.edu/catalog/1626.html](http://www.nap.edu/catalog/1626.html)
- 34 Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. *Systematic reviews to support evidence-based medicine. How to review and apply findings of healthcare research*. London: Royal Society of Medicine Press Ltd; 2003.
- 35 Eccles M, Clapp Z, Grimshaw J et al. North of England evidence based guidelines development project: methods of guideline development. *BMJ: British Medical Journal*. 1996; 312(7033):760-762.
- 36 National Institute for Health and Clinical Excellence. *The guidelines manual*. Available from: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk). Last accessed on: 2009 Apr. 1.
- 37 Scottish Intercollegiate Guideline Network. *SIGN 50: A guideline developers' handbook*. Edinburgh: SIGN, 2001.
- 38 Tudur Smith C, Marson AG, Chadwick DW et al. Multiple treatment comparisons in epilepsy monotherapy trials. *Trials [Electronic Resource]*. 2007; 8:34.
- 39 Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP et al. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol*. 2002; 31(1):140-149.
- 40 Wilby A, Kainth A, Hawkins N et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2005; 9(15):1-832.
- 41 Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369(9566):1016-1026.
- 42 Drummond MF, Richardson WS, O'Brien BJ et al. Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1997; 277(19):1552-1557.
- 43 National Institute for Clinical Excellence. *Newer drugs for epilepsy in adults*. London: National Institute for Clinical Excellence, 2003.
- 44 Institute of Medicine. *Guidelines for clinical practice: from development to use*. Washington DC: National Academy Press, 1992.
- 45 British Epilepsy Association. *Epilepsy care: making it happen*. British Epilepsy Association, 2000.
- 46 Chadwick D, Smith D. The misdiagnosis of epilepsy. *Br Med J*. 2002; 324(7336):495-496.
- 47 Scheepers B, Clough P, Pickles C. The misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study. *Seizure*. 1998; 7(5):403-406.
- 48 Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994; 271(9):703-707.
- 49 Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994; 271(5):389-391.
- 50 Agency for Healthcare Research & Quality. Management of newly diagnosed patients with epilepsy: a systematic review of the literature. *Evidence Report: Technology Assessment*. 2001;(39):1-3.
- 51 Camfield PR, Camfield CS, Dooley JM et al. Epilepsy after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology*. 1985; 35(11):1657-1660.
- 52 Hoefnagels WA, Padberg GW, Overweg J et al. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol*. 1991; 238(1):39-43.
- 53 Berg AT, Shinnar S, Levy SR et al. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia*. 1999; 40(4):445-452.
- 54 Berg AT, Shinnar S, Levy SR et al. Status epilepticus in children with newly diagnosed epilepsy. *Ann Neurol*. 1999; 45(5):618-623.
- 55 Arts WF, Geerts AT, Brouwer OF et al. The early prognosis of epilepsy in childhood: the prediction of a poor outcome. The Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia*. 1999; 40(6):726-734.
- 56 Ambrosetto G, Giovanardi RP, Tassinari CA. Predictive factors of seizure frequency and duration of antiepileptic treatment in rolandic epilepsy: a retrospective study. *Brain & Development*. 1987; 9(3):300-304.
- 57 Sheldon R, Rose S, Ritchie D et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40(1):142-148.
- 58 Newmark ME. Diagnosis of epilepsy with home video-cassette recorder. *N Engl J Med*. 1981; 305(13):769.
- 59 Sheth RD, Bodensteiner JB. Effective utilization of home-video recordings for the evaluation of paroxysmal events in pediatrics. *Clin Pediatr (Phila)*. 1994; 33(10):578-582.
- 60 Woody RC. Home videorecording of "spells" in children. *Pediatrics*. 1985; 76(4):612-613.
- 61 Samuel M, Duncan JS. Use of the hand held video camcorder in the evaluation of seizures. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1994; 57(11):1417-1418.

- 62 Flink R, Pedersen B, Guekht AB et al. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. International League Against Epilepsy: Commission report. Commission on European Affairs: Subcommission on European guidelines. *Acta Neurol Scand.* 2002; 106(1):1-7.
- 63 Linzer M, Yang EH, Estes NA, III et al. Diagnosing syncope. Part 1: Value of history, physical examination, and electrocardiography. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 1997; 126(12):989-996.
- 64 Fowle AJ, Binnie CD. Uses and abuses of the EEG in epilepsy. *Epilepsia.* 2000; 41 Suppl 3:S10-S18.
- 65 Gregory RP, Oates T, Merry RTG. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for air crew training. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology.* 1993; 86:75-77.
- 66 Gilbert DL, Buncher CR. An EEG should not be obtained routinely after first unprovoked seizure in childhood. *Neurology.* 2000; 54(3):635-641.
- 67 Jaeschke R, Guyatt GH, Montori VM. Evidence-based diagnosis in endocrinology. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002; 31(3):567-5ix.
- 68 Goodin DS, Aminoff MJ. Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy? *Lancet.* 1984; 1(8381):837-839.
- 69 Camfield P, Camfield C. How often does routine pediatric EEG have an important unexpected result? *Can J Neurol Sci.* 2000; 27(4):321-324.
- 70 Jan MM. Assessment of the utility of paediatric electroencephalography. *Seizure.* 2002; 11(2):99-103.
- 71 Stroink H, Van Donselaar CA, Geerts AT et al. The accuracy of the diagnosis of paroxysmal events in children. *Neurology.* 2003; 60(6):979-982.
- 72 Hirtz D, Ashwal S, Berg A et al. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, The Child Neurology Society, and The American Epilepsy Society. *Neurology.* 2000; 55(5):616-623.
- 73 King MA, Newton MR, Jackson GD et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet.* 1998; 352(9133):1007-1011.
- 74 Binnie CD, Stefan H. Modern electroencephalography: its role in epilepsy management. *Clin Neurophysiol.* 1999; 110(10):1671-1697.
- 75 Sundaram M, Hogan T, Hiscock M et al. Factors affecting interictal spike discharges in adults with epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1990; 75(4):358-360.
- 76 Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia.* 1987; 28(4):331-334.
- 77 Ellingson RJ, Wilken K, Bennett DR. Efficacy of sleep deprivation as an activation procedure in epilepsy patients. *J Clin Neurophysiol.* 1984; 1(1):83-101.
- 78 Glick TH. The sleep-deprived electroencephalogram: evidence and practice. *Arch Neurol.* 2002; 59(8):1235-1239.
- 79 Carpay JA, de Weerd AW, Schimsheimer RJ et al. The diagnostic yield of a second EEG after partial sleep deprivation: a prospective study in children with newly diagnosed seizures. *Epilepsia.* 1997; 38(5):595-599.
- 80 Schreiner A, Pohlmann-Eden B. Value of the early electroencephalogram after a first unprovoked seizure. *Clin Electroencephalogr.* 2003; 34(3):140-144.
- 81 Wassmer E, Quinn E, Seri S et al. The acceptability of sleep-deprived electroencephalograms. *Seizure.* 1999; 8(7):434-435.
- 82 Wassmer E, Carter PF, Quinn E et al. Melatonin is useful for recording sleep EEGs: a prospective audit of outcome. *Dev Med Child Neurol.* 2001; 43(11):735-738.
- 83 Cascino GD. Video-EEG monitoring in adults. *Epilepsia.* 2002; 43(SUPPL. 3):80-93.
- 84 Krumholz A. Nonepileptic seizures: diagnosis and management. *Neurology.* 1999; 53(5 Suppl 2):S76-S83.
- 85 Kuyk J, Leijten F, Meinardi H et al. The diagnosis of psychogenic non-epileptic seizures: a review. *Seizure.* 1997; 6(4):243-253.
- 86 Bye A, Lamont P, Healy L. Commencement of a paediatric EEG-video telemetry service. *Clinical & Experimental Neurology.* 1990; 27:83-88.
- 87 Foley CM, Legido A, Miles DK et al. Diagnostic value of pediatric outpatient video-EEG. *Pediatr Neurol.* 1995; 12(2):120-124.
- 88 Oldani A, Zucconi M, Smirne S et al. The neurophysiological evaluation of nocturnal frontal lobe epilepsy. *Seizure.* 1998; 7(4):317-320.
- 89 Shihabuddin B, Abou-Khalil B, Fakhoury T. The value of combined ambulatory cassette-EEG and video monitoring in the differential diagnosis of intractable seizures. *Clin Neurophysiol.* 1999; 110(8):1452-1457.
- 90 Chen LS, Mitchell WG, Horton EJ et al. Clinical utility of video-EEG monitoring. *Pediatr Neurol.* 1995; 12(3):220-224.
- 91 Mohan KK, Markand ON, Salanova V. Diagnostic utility of video EEG monitoring in paroxysmal events. *Acta Neurol Scand.* 1996; 94(5):320-325.
- 92 Duchowny MS, Resnick TJ, Deray MJ et al. Video EEG diagnosis of repetitive behavior in early childhood and its relationship to seizures. *Pediatr Neurol.* 1988; 4(3):162-164.
- 93 Roberts R, Fitch P. Monitoring at the National Hospital, Queen Square, London. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology.* 1985; 37:S423-S436.

- 94 Iriarte J, Parra J, Urrestarazu E et al. Controversies in the diagnosis and management of psychogenic pseudoseizures. *Epilepsy Behav.* 2003; 4(3):354-359.
- 95 McGonigal A, Oto M, Russell AJ et al. Outpatient video EEG recording in the diagnosis of non-epileptic seizures: a randomised controlled trial of simple suggestion techniques. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 72(4):549-551.
- 96 Bhatia M, Sinha PK, Jain S et al. Usefulness of short-term video EEG recording with saline induction in pseudoseizures. *Acta Neurol Scand.* 1997; 95(6):363-366.
- 97 Parra J, Kanner AM, Iriarte J et al. When should induction protocols be used in the diagnostic evaluation of patients with paroxysmal events? *Epilepsia.* 1998; 39(8):863-867.
- 98 Dericioglu N, Saygi S, Ciger A. The value of provocation methods in patients suspected of having non-epileptic seizures. *Seizure.* 1999; 8(3):152-156.
- 99 Benbadis SR, Johnson K, Anthony K et al. Induction of psychogenic nonepileptic seizures without placebo. *Neurology.* 2000; 55(12):1904-1905.
- 100 Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology.* 1991; 41(7):965-972.
- 101 Berg AT, Testa FM, Levy SR et al. Neuroimaging in children with newly diagnosed epilepsy: A community-based study. *Pediatrics.* 2000; 106(3):527-532.
- 102 Gilbert DL, Sethuraman G, Kotagal U et al. Meta-analysis of EEG test performance shows wide variation among studies. *Neurology.* 2003; 60(4):564-570.
- 103 Bunn HJ, Pugh RE, Thomson A. How has imaging of the head, neck and spine changed over 5 years in a district general hospital? *Pediatr Radiol.* 2002; 32(2):110-113.
- 104 Dam AM, Fuglsang-Frederiksen A, Svarre-Olsen U et al. Late-onset epilepsy: etiologies, types of seizure, and value of clinical investigation, EEG, and computerized tomography scan. *Epilepsia.* 1985; 26(3):227-231.
- 105 Holt-Seitz A, Wirrell EC, Sundaram MB. Seizures in the elderly: Etiology and prognosis. *Can J Neurol Sci.* 1999; 26(2):110-114.
- 106 Jallon P, Goumaz M, Haenggeli C et al. Incidence of first epileptic seizures in the canton of Geneva, Switzerland. *Epilepsia.* 1997; 38(5):547-552.
- 107 Kilpatrick CJ, Tress BM, O'Donnell C et al. Magnetic resonance imaging and late-onset epilepsy. *Epilepsia.* 1991; 32(3):358-364.
- 108 Ramirez-Lassepas M, Cipolle RJ, Morillo LR et al. Value of computed tomographic scan in the evaluation of adult patients after their first seizure. *Ann Neurol.* 1984; 15(6):536-543.
- 109 Roberts RC, Shorvon SD, Cox TC et al. Clinically unsuspected cerebral infarction revealed by computed tomography scanning in late onset epilepsy. *Epilepsia.* 1988; 29(2):190-194.
- 110 Atakli D, Sozuer D, Atay T et al. Misdiagnosis and treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 1998; 7(1):63-66.
- 111 Harvey AS, Berkovic SF, Wrennall JA et al. Temporal lobe epilepsy in childhood: clinical, EEG, and neuroimaging findings and syndrome classification in a cohort with new-onset seizures. *Neurology.* 1997; 49(4):960-968.
- 112 Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. Coordination Active du Reseau Observatoire Longitudinal de l' Epilepsie. *Epilepsia.* 2001; 42(4):464-475.
- 113 Lee BI, Heo K, Kim JS et al. Syndromic diagnosis at the Epilepsy Clinic: Role of MRI in lobar epilepsies. *Epilepsia.* 2002; 43(5):496-504.
- 114 Anzola GP. Predictivity of plasma prolactin levels in differentiating epilepsy from pseudoseizures: a prospective study. *Epilepsia.* 1993; 34(6):1044-1048.
- 115 Neufeld MY, Treves TA, Chistik V et al. Sequential serum creatine kinase determination differentiates vaso-vagal syncope from generalized tonic-clonic seizures. *Acta Neurol Scand.* 1997; 95(3):137-139.
- 116 Fein JA, Lavelle JM, Clancy RR. Using age-appropriate prolactin levels to diagnose children with seizures in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 1997; 4(3):202-205.
- 117 Shah AK, Shein N, Fuerst D et al. Peripheral WBC count and serum prolactin level in various seizure types and nonepileptic events. *Epilepsia.* 2001; 42(11):1472-1475.
- 118 Tumani H, Otto M, Gefeller O et al. Kinetics of serum neuron-specific enolase and prolactin in patients after single epileptic seizures. *Epilepsia.* 1999; 40(6):713-718.
- 119 Alving J. Serum prolactin levels are elevated also after pseudo-epileptic seizures. *Seizure.* 1998; 7(2):85-89.
- 120 Lusic I, Pintaric I, Hozo I et al. Serum prolactin levels after seizure and syncopal attacks. *Seizure.* 1999; 8(4):218-222.
- 121 Zaidi A, Clough P, Cooper P et al. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(1):181-184.
- 122 Buelow JM, McNelis A. Should every child with epilepsy undergo a neuropsychological evaluation? *Epilepsy & Behavior.* 2002. 3(3 I)
- 123 Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet.* 2001; 357(9251):20.
- 124 Gastaut H. Clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia.* 1970; 11:102.
- 125 Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1989; 30(4):389-399.

- 126 Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981; 22(4):489-501.
- 127 Manford M, Hart YM, Sander JW et al. The National General Practice Study of Epilepsy. The syndromic classification of the International League Against Epilepsy applied to epilepsy in a general population. *Arch Neurol*. 1992; 49(8):801-808.
- 128 Luders H, Acharya J, Baumgartner C et al. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998; 39(9):1006-1013.
- 129 Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology*. 1984; 34(3):285-294.
- 130 Grunewald RA, Chroni E, Panayiotopoulos CP. Delayed diagnosis of juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55(6):497-499.
- 131 Montalenti E, Imperiale D, Rovera A et al. Clinical features, EEG findings and diagnostic pitfalls in juvenile myoclonic epilepsy: A series of 63 patients. *J Neurol Sci*. 2001; 184(1):65-70.
- 132 Murthy JM. Factors of error involved in the diagnosis of juvenile myoclonic epilepsy: A study from South India. *Neurol India*. 1999; 47(3):210-213.
- 133 Panayiotopoulos CP, Tahan R, Obeid T. Juvenile myoclonic epilepsy: factors of error involved in the diagnosis and treatment. *Epilepsia*. 1991; 32(5):672-676.
- 134 Sharpe C, Buchanan N. Juvenile myoclonic epilepsy: diagnosis, management and outcome. *Med J Aust*. 1995; 162(3):133-134.
- 135 Beghi E, Gatti G, Tonini C et al. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: A multicentre, randomised, pragmatic controlled trial. *Epilepsy Res*. 2003; 57(1):1-13.
- 136 Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*. 2000; 9(7):464-468.
- 137 Deckers CL, Genton P, Sills GJ et al. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res*. 2003; 53(1-2):1-17.
- 138 Hirtz D, Berg A, Bettis D et al. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2003; 60(2):166-175.
- 139 Hart YM, Sander JW, Johnson AL et al. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet*. 1990; 336(8726):1271-1274.
- 140 Camfield P, Camfield C, Dooley J et al. A randomized study of carbamazepine versus no medication after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology*. 1989; 39(6):851-852.
- 141 Chandra B. First seizure in adults: To treat or not to treat. *Clinical Neurology & Neurosurgery*. 1992; 94(SUPPL.):S61-S63.
- 142 Musicco M, Beghi E, Solari A et al. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. First Seizure Trial Group (FIRST Group). *Neurology*. 1997; 49(4):991-998.
- 143 Camfield P, Camfield C, Smith S et al. Long-term outcome is unchanged by antiepileptic drug treatment after a first seizure: a 15-year follow-up from a randomized trial in childhood. *Epilepsia*. 2002; 43(6):662-663.
- 144 Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. *Therapeutic drug monitoring in epilepsy treatment: early assessment briefs (ALERT)*. Stockholm: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), 1998. [http://www.sbu.se/admin/main/Showdoc/Showdoc\\_default.asp?Id=1133&Page=first&area=alert](http://www.sbu.se/admin/main/Showdoc/Showdoc_default.asp?Id=1133&Page=first&area=alert)
- 145 Jannuzzi G, Cian P, Fattore C et al. A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*. 2000; 41(2):222-230.
- 146 Froscher W, Eichelbaum M, Gugler R et al. A prospective randomised trial on the effect of monitoring plasma anticonvulsant levels in epilepsy. *J Neurol*. 1981; 224(3):193-201.
- 147 Deckers CL, Hekster YA, Keyser A et al. Adverse effects in epilepsy therapy. Wait and see or go for it?. *Acta Neurol Scand*. 1997; 95(4):248-252.
- 148 Commission on Antiepileptic Drugs ILAE. Guidelines for therapeutic monitoring on antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1993; 34(4):585-587.
- 149 Weiss M, Britten N. What is concordance? *Pharmaceutical Journal*. 2003; 271(7270):11.
- 150 Stimson GV. Obeying doctor's orders: a view from the other side. *Soc Sci Med*. 1974; 8(2):97-104.
- 151 Carter, S., Taylor, D., and Levenson, R. *A question of choice - compliance in medicine taking*. London: Medicines Partnership, 2003.
- 152 Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology*. 1994; 44(4):601-608.
- 153 Anon. Practice parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients--summary statement. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996; 47(2):600-602.
- 154 Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003; Issue 3:CD001902.
- 155 Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet*. 1991; 337(8751):1175-1180.
- 156 Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. *BMJ: British Medical Journal*. 1993; 306:1374-1378.
- 157 Scottish Intercollegiate Guideline Network. *Diagnosis and management of epilepsy in adults. A national clinical guideline*. (70). Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2003.

- 158 Tennison M, Greenwood R, Lewis D et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med*. 1994; 330:1407-1410.
- 159 Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurology*. 10(7): 609-617. 2011.
- 160 Mikkelsen B, Berggreen P, Joensen P et al. Clonazepam (Rivotril) and carbamazepine (Tegretol) in psychomotor epilepsy: a randomized multicenter trial. *Epilepsia*. 1981; 22(4):415-420.
- 161 Marson AG, Appleton R, Baker GA et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technol Assess*. 2007; 11(37):1-108.
- 162 Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. International Gabapentin Monotherapy Study Group 945-77. *Neurology*. 1998; 51(5):1282-1288.
- 163 Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet*. 1995; 345(8948):476-479.
- 164 Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res*. 2001; 46(2):145-155.
- 165 Steinhoff BJ, Ueberall MA, Siemes H et al. The LAM-SAFE Study: lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalised epilepsies in adolescents and adults. *Seizure*. 2005; 14(8):597-605.
- 166 Lee S-A, Lee H-W, Heo K et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed or untreated partial epilepsy. *Seizure*. 2011; 20(1):49-54.
- 167 Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2007; 68(6):402-408.
- 168 Ramsay RE, Wilder BJ, Berger JR et al. A double-blind study comparing carbamazepine with phenytoin as initial seizure therapy in adults. *Neurology*. 1983; 33(7):904-910.
- 169 Meador KJ, Loring DW, Huh K et al. Comparative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurology*. 1990; 40(3 Pt 1):391-394.
- 170 Mattson RH, Cramer JA, Collins JF et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med*. 1985; 313(3):145-151.
- 171 Callaghan N, Kenny RA, O'Neill B et al. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1985; 48(7):639-644.
- 172 Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia*. 1999; 40(5):601-607.
- 173 Bill PA, Vigonius U, Pohlmann H et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res*. 1997; 27(3):195-204.
- 174 Prevey ML, Delaney RC, Cramer JA et al. Effect of valproate on cognitive functioning. Comparison with carbamazepine. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study 264 Group. *Arch Neurol*. 1996; 53(10):1008-1016.
- 175 Christie W, Kramer G, Vigonius U et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*. 1997; 26(3):451-460.
- 176 Turnbull DM, Howel D, Rawlins MD et al. Which drug for the adult epileptic patient: phenytoin or valproate? *BMJ: British Medical Journal*. 1985; 290(6471):815-819.
- 177 Rastogi P, Mehrotra TN, Agarwala RK et al. Comparison of sodium valproate and phenytoin as single drug treatment in generalised and partial epilepsy. *J Assoc Physicians India*. 1991; 39(8):606-608.
- 178 Chadwick D. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. Vigabatrin European Monotherapy Study Group. *Lancet*. 1999; 354(9172):13-19.
- 179 Tanganelli P, Regesta G. Vigabatrin vs. carbamazepine monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: a randomized response conditional cross-over study. *Epilepsy Res*. 1996; 25(3):257-262.
- 180 Kalviainen R, Aikia M, Saukkonen AM et al. Vigabatrin vs carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. A randomized, controlled study. *Arch Neurol*. 1995; 52(10):989-996.
- 181 Hawkins N, Epstein D, Drummond M et al. Assessing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals in epilepsy in adults: the results of a probabilistic decision model. *Med Decis Making*. 2005; 25(5):493-510.
- 182 Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res*. 1997; 27(3):205-213.
- 183 Zamponi N, Cardinali C. Open comparative long-term study of vigabatrin vs carbamazepine in newly diagnosed partial seizures in children. *Arch Neurol*. 1999; 56(5):605-607.
- 184 Frew EJ, Sandercock J, Whitehouse WP et al. The cost-effectiveness of newer drugs as add-on therapy for children with focal epilepsies. *Seizure*. 2007; 16(2):99-112.
- 185 Kwan P, Sperling MR. Refractory seizures: try additional antiepileptic drugs (after two have failed) or go directly to early surgery evaluation? *Epilepsia*. 2009; 50 Suppl 8:57-62.
- 186 Schachter SC. Tiagabine monotherapy in the treatment of partial epilepsy. *Epilepsia*. 1995; 36(Suppl 6):S2-S6.
- 187 Schachter SC, Vazquez B, Fisher RS et al. Oxcarbazepine: double-blind, randomized, placebo-control, monotherapy trial for partial seizures. *Neurology*. 1999; 52(4):732-737.
- 188 Gilliam F, Vazquez B, Sackellares JC et al. An active-control trial of lamotrigine monotherapy for partial seizures. *Neurology*. 1998; 51(4):1018-1025.

- 189 Koeppen D, Baruzzi A, Capozza M et al. Clobazam in therapy-resistant patients with partial epilepsy: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Epilepsia*. 1987; 28(5):495-506.
- 190 Elger C, Bialer M, Cramer JA et al. Eslicarbazepine acetate: a double-blind, add-on, placebo-controlled exploratory trial in adult patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007; 48(3):497-504.
- 191 Elger C, Halasz P, Maia J et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia*. 2009; 50(3):454-463.
- 192 Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L et al. Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand*. 2009; 120(5):281-287.
- 193 Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A et al. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res*. 2010; 89(2-3):278-285.
- 194 Bourgeois B, Leppik IE, Sackellares JC et al. Felbamate: a double-blind controlled trial in patients undergoing presurgical evaluation of partial seizures. *Neurology*. 1993; 43(4):693-696.
- 195 Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ et al. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-controlled study. The International Gabapentin Study Group. *Epilepsia*. 1994; 35(4):795-801.
- 196 Sivenius J, Kalviainen R, Ylinen A et al. Double-blind study of Gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia*. 1991; 32(4):539-542.
- 197 UK Gabapentin Study Group. Gabapentin in partial epilepsy. *Lancet*. 1990; 335(8698):1114-1117.
- 198 The US Gabapentin Study Group No.5. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology*. 1993; 43(11):2292-2298.
- 199 Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K et al. Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Psychiatry & Clinical Neurosciences*. 2006; 60(4):507-515.
- 200 Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux L et al. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 12-week, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. Gabapentin Paediatric Study Group. *Epilepsia*. 1999; 40(8):1147-1154.
- 201 Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007; 48(7):1308-1317.
- 202 Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2009; 50(3):443-453.
- 203 Chung S, Sperling MR, Biton V et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2010; 51(6):958-967.
- 204 Matsuo F, Bergen D, Faught E et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. *Neurology*. 1993; 43(11):2284-2291.
- 205 Binnie CD, Debets RM, Engelsman M et al. Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable epilepsy. *Epilepsy Res*. 1989; 4(3):222-229.
- 206 Loiseau P, Yuen AW, Duche B et al. A randomised double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy Res*. 1990; 7(2):136-145.
- 207 Schapel GJ, Beran RG, Vajda FJ et al. Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1993; 56(5):448-453.
- 208 Matsuo F, Gay P, Madsen J et al. Lamotrigine high-dose tolerability and safety in patients with epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, eleven-week study. *Epilepsia*. 1996; 37(9):857-862.
- 209 Schachter SC, Leppik IE, Matsuo F et al. Lamotrigine: a six-month, placebo-controlled, safety and tolerance study. *Journal of Epilepsy*. 1995; 8(3):201-208.
- 210 Jawad S, Richens A, Goodwin G et al. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia*. 1989; 30(3):356-363.
- 211 Messenheimer J, Ramsay RE, Willmore LJ et al. Lamotrigine therapy for partial seizures: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial. *Epilepsia*. 1994; 35(1):113-121.
- 212 Sander JW, Patsalos PN, Oxley JR et al. A randomised double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. *Epilepsy Res*. 1990; 6(3):221-226.
- 213 Stolarek I, Blacklaw J, Forrest G et al. Vigabatrin and lamotrigine in refractory epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1994; 57(8):921-924.
- 214 Duchowny M, Pellock JM, Graf WD et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. Lamictal Pediatric Partial Seizure Study Group. *Neurology*. 1999; 53(8):1724-1731.
- 215 Baulac M, Leon T, O'Brien TJ et al. A comparison of pregabalin, lamotrigine, and placebo as adjunctive therapy in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy Res*. 2010; 91(1):10-19.
- 216 Sethi A, Chandra D, Puri V et al. Gabapentin and lamotrigine in Indian patients of partial epilepsy refractory to carbamazepine. *Neurol India*. 2002; 50(3):359-363.
- 217 Naritoku DK, Warnock CR, Messenheimer JA et al. Lamotrigine extended-release as adjunctive therapy for partial seizures. *Neurology*. 2007; 69(16):1610-1618.
- 218 Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia*. 2000; 41(10):1276-1283.

- 219 Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*. 2000; 55(2):236-242.
- 220 Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia*. 2000; 41(9):1179-1186.
- 221 Tsai JJ, Yen DJ, Hsieh MS et al. Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese patients with refractory partial seizures: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia*. 2006; 47(1):72-81.
- 222 Wu XY, Hong Z, Wu X et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2009; 50(3):398-405.
- 223 Xiao Z, Li JM, Wang XF et al. Efficacy and safety of levetiracetam (3,000 mg/Day) as an adjunctive therapy in Chinese patients with refractory partial seizures. *Eur Neurol*. 2009; 61(4):233-239.
- 224 Zhou B, Zhang Q, Tian L et al. Effects of levetiracetam as an add-on therapy on cognitive function and quality of life in patients with refractory partial seizures. *Epilepsy and Behavior*. 2008; 12(2):305-310.
- 225 Cramer JA, Arrigo C, Van Hamme G et al. Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life. N132 Study Group. *Epilepsia*. 2000; 41(7):868-874.
- 226 Levisohn PM, Mintz M, Hunter SJ et al. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia*. 2009; 50(11):2377-2389.
- 227 Glauser TA, Ayala R, Elterman RD et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology*. 2006; 66(11):1654-1660.
- 228 Pina-Garza JE, Nordli DR, Jr., Rating D et al. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2009; 50(5):1141-1149.
- 229 de la Loge C, Hunter SJ, Schiemann J et al. Assessment of behavioral and emotional functioning using standardized instruments in children and adolescents with partial-onset seizures treated with adjunctive levetiracetam in a randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsy & Behavior*. 2010; 18(3):291-298.
- 230 Labiner DM, Ettinger AB, Fakhoury TA et al. Effects of lamotrigine compared with levetiracetam on anger, hostility, and total mood in patients with partial epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50(3):434-442.
- 231 Peltola J, Coetzee C, Jimenez F et al. Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2009; 50(3):406-414.
- 232 Barcs G, Walker EB, Elger CE et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 2000; 41(12):1597-1607.
- 233 Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. *Neurology*. 2000; 54(12):2237-2244.
- 234 Arroyo S, Anhut H, Kugler AR et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia*. 2004; 45(1):20-27.
- 235 Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR et al. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology*. 2005; 64(3):475-480.
- 236 Elger C. Efficacy and safety of add-on treatment with zonisamide in adults with focal epileptic seizures with or without secondary generalization. [www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00165828](http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00165828). 2005;
- 237 French JA, Kugler AR, Robbins JL et al. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology*. 2003; 60(10):1631-1637.
- 238 Lee BI, Yi S, Hong SB et al. Pregabalin add-on therapy using a flexible, optimized dose schedule in refractory partial epilepsies: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Epilepsia*. 2009; 50(3):464-474.
- 239 Meador KJ, Loring DW, Hulihan JF et al. Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. *Neurology*. 2003; 60(9):1483-1488.
- 240 Maton, S. *A blinded parallel group comparison of Neurontin (gabapentin) and sodium valproate as add-on therapy in the treatment of partial seizures (Protocol 945-430003, NE003)*. Eastleigh: Parke Davis Medical Division, 1998.
- 241 Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*. 1996; 37(6):539-543.
- 242 Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. *Neurology*. 1996; 46(6):1684-1690.
- 243 Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C. Low-dose topiramate in adults with treatment-resistant partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand*. 2002; 106(4):183-189.
- 244 Korean Topiramate Study Group. Topiramate in medically intractable partial epilepsies: double-blind placebo-controlled randomized parallel group trial. *Epilepsia*. 1999; 40(12):1767-1774.
- 245 Privitera M, Fincham R, Penry J et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. *Neurology*. 1996; 46(6):1678-1683.
- 246 Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996; 25(3):217-224.
- 247 Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 1996; 37(8):763-768.



- 248 Yen DJ, Yu HY, Guo YC et al. A double-blind, placebo-controlled study of topiramate in adult patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 2000; 41(9):1162-1166.
- 249 Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E et al. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Topiramate YP Study Group. *Neurology*. 1999; 52(7):1338-1344.
- 250 Novotny E, Renfroe B, Yardi N et al. Randomized trial of adjunctive topiramate therapy in infants with refractory partial seizures. *Neurology*. 2010; 74(9):714-720.
- 251 Blum D, Meador K, Biton V et al. Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy. *Neurology*. 2006; 67(3):400-406.
- 252 Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG et al. A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2000; 41(9):1167-1178.
- 253 Kalviainen R, Brodie MJ, Duncan J et al. A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine given three-times daily as add-on therapy for refractory partial seizures. Northern European Tiagabine Study Group. *Epilepsy Res*. 1998; 30(1):31-40.
- 254 Sachdeo RC, Leroy RF, Krauss GL et al. Tiagabine therapy for complex partial seizures. A dose-frequency study. The Tiagabine Study Group. *Arch Neurol*. 1997; 54(5):595-601.
- 255 Uthman BM, Rowan AJ, Ahmann PA et al. Tiagabine for complex partial seizures: a randomized, add-on, dose-response trial. *Arch Neurol*. 1998; 55(1):56-62.
- 256 Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW et al. Cognitive and quality of life effects of differing dosages of tiagabine in epilepsy. *Neurology*. 1997; 48(4):1025-1031.
- 257 Cramer J, Ryan J, Chang J et al. The short-term impact of adjunctive tiagabine on health-related quality of life. *Epilepsia*. 2001; 42(Suppl 3):70-75.
- 258 Dodrill CB, Arnett JL, Deaton R et al. Tiagabine versus phenytoin and carbamazepine as add-on therapies: effects on abilities, adjustment, and mood. *Epilepsy Res*. 2000; 42(2-3):123-132.
- 259 Chmielewska B, Stelmasiak Z. Clinical evaluation of Gabitril and Lamictal for drug-resistant epilepsy in adults. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med]*. 2001; 56:35-42.
- 260 Dean C, Mosier M, Penry K. Dose-Response Study of Vigabatrin as add-on therapy in patients with uncontrolled complex partial seizures. *Epilepsia*. 1999; 40(1):74-82.
- 261 French JA, Mosier M, Walker S et al. A double-blind, placebo-controlled study of vigabatrin three g/day in patients with uncontrolled complex partial seizures. Vigabatrin Protocol 024 Investigative Cohort. *Neurology*. 1996; 46(1):54-61.
- 262 Grunewald RA, Thompson PJ, Corcoran R et al. Effects of vigabatrin on partial seizures and cognitive function. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1994; 57(9):1057-1063.
- 263 McKee PJ, Blacklaw J, Friel E et al. Adjuvant vigabatrin in refractory epilepsy: a ceiling to effective dosage in individual patients? *Epilepsia*. 1993; 34(5):937-943.
- 264 Tassinari CA, Michelucci R, Ambrosetto G et al. Double-blind study of vigabatrin in the treatment of drug-resistant epilepsy. *Arch Neurol*. 1987; 44(9):907-910.
- 265 Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW et al. Evaluation of the effects of vigabatrin on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. *Neurology*. 1993; 43(12):2501-2507.
- 266 Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW et al. Effects of differing dosages of vigabatrin (Sabril) on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. *Epilepsia*. 1995; 36(2):164-173.
- 267 Tartara A, Manni R, Galimberti CA et al. Vigabatrin in the treatment of epilepsy: a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia*. 1986; 27(6):717-723.
- 268 Lindberger M, Alenius M, Frisen L et al. Gabapentin versus vigabatrin as first add-on for patients with partial seizures that failed to respond to monotherapy: a randomized, double-blind, dose titration study. GREAT Study Investigators Group. Gabapentin in Refractory Epilepsy Add-on Treatment. *Epilepsia*. 2000; 41(10):1289-1295.
- 269 Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H et al. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*. 2005; 46(1):31-41.
- 270 Faught E, Ayala R, Montouris GG et al. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2001; 57(10):1774-1779.
- 271 Schmidt D, Jacob R, Loiseau P et al. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. *Epilepsy Res*. 1993; 15(1):67-73.
- 272 Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ et al. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia*. 2004; 45(6):610-617.
- 273 Lu Y, Xiao Z, Yu W et al. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide in adult patients with refractory partial-onset epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Drug Investigation*. 2011; 31(4):221-229.
- 274 Sun MZ, Deckers CL, Liu YX et al. Comparison of add-on valproate and primidone in carbamazepine-unresponsive patients with partial epilepsy. *Seizure*. 2009; 18(2):90-93.
- 275 Kerr, M. *An open randomised comparison of add-on lamotrigine or valproate/carbamazepine withdrawing to monotherapy in patients with treatment resistant epilepsy*. (Report No. SCAB3001 (105-133)). Critchley Park: Glaxo Wellcome UK, 2001.
- 276 Connock C, Frew E, Evans B-W et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2006; 10(7):1-287.

- 277 Knoester PD, Boendermaker AJ, Egberts AC et al. Cost-effectiveness of add-on lamotrigine therapy in clinical practice. *Epilepsy Res.* 2005; 67(3):143-151.
- 278 Knoester PD, Deckers CL, Termeer EH et al. A cost-effectiveness decision model for antiepileptic drug treatment in newly diagnosed epilepsy patients. *Value in Health.* 2007; 10(3):173-182.
- 279 Maltoni S, Messori A. Lifetime cost-utility analysis of patients with refractory epilepsy treated with adjunctive topiramate therapy: cost-effectiveness in refractory epilepsy. *Clinical Drug Investigation.* 2003; 23(4):225-232.
- 280 Remak E, Hutton J, Price M et al. A Markov model of treatment of newly diagnosed epilepsy in the UK. *European Journal of Health Economics.* 2003; 4(4):271-278.
- 281 Remak E, Hutton J, Selai CE et al. A cost-utility analysis of adjunctive treatment with newer antiepileptic drugs in the UK. *Journal of Medical Economics.* 2004; 7:29-40.
- 282 Sheehy O, St-Hillaire JM, Bernier G et al. Economic evaluation of levetiracetam as an add-on therapy in patients with refractory epilepsy. *Pharmacoeconomics.* 2005; 23(5):493-503.
- 283 Suh G-H, Lee SK. Economic evaluation of add-on levetiracetam for the treatment of refractory partial epilepsy in Korea. *Psychiatry Investigation.* 2009; 6(3):185-193.
- 284 van Hout BA, Gagnon DD, McNulty P et al. The cost effectiveness of two new antiepileptic therapies in the absence of direct comparative data: a first approximation. *Pharmacoeconomics.* 2003; 21(5):315-326.
- 285 Vera-Llonch M, Brandenburg NA, Oster G. Cost-effectiveness of add-on therapy with pregabalin in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia.* 2008; 49(3):431-437.
- 286 Spackman DE, Yeates A, Rentz AM et al. The cost effectiveness of zonisamide as adjunctive therapy in adult partial seizure epilepsy. *Journal of Medical Economics.* 2007; 10:455-473.
- 287 Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology.* 2002; 58(8 Supplement 5):S2-S9.
- 288 Richens A, Davidson DL, Carlidge NE et al. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. Adult EPITEG Collaborative Group. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 1994; 57(6):682-687.
- 289 Ramsay RE, Widler BJ, Murphy JV et al. Efficacy and safety of valproic acid versus phenytoin as sole therapy for newly diagnosed primary generalised tonic-clonic seizures. *Journal of Epilepsy.* 1992; 5(1):55-60.
- 290 Feksi AT, Kaamugisha J, Sander JW et al. Comprehensive primary health care antiepileptic drug treatment programme in rural and semi-urban Kenya. ICBERG (International Community-based Epilepsy Research Group). *Lancet.* 1991; 337(8738):406-409.
- 291 Aucamp AK. Clobazam as adjunctive therapy in uncontrolled epileptic patients. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental.* 1985; 37:1098-1103.
- 292 Biton V, Sackellares JC, Vuong A et al. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology.* 2005; 65(11):1737-1743.
- 293 Biton V, Di MJ, Shukla R et al. Adjunctive lamotrigine XR for primary generalized tonic-clonic seizures in a randomized, placebo-controlled study. *Epilepsy & Behavior.* 2010; 19(3):352-358.
- 294 Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF et al. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 2007; 69(18):1751-1760.
- 295 Biton V, Montouris GD, Ritter F et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Topiramate YTC Study Group. *Neurology.* 1999; 52(7):1330-1337.
- 296 Barrett, J., Gassman, C., Lim, P., Hughson, C., and Zimmerman, T. *Topiramate (RWJ-17021-000) clinical trial in primary generalised tonic-clonic seizures.* 1997. [http://download.veritasmc.com/PDF/CR005830\\_CSR.pdf](http://download.veritasmc.com/PDF/CR005830_CSR.pdf)
- 297 Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P et al. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology.* 2008; 70(8):607-616.
- 298 Levisohn PM, Holland KD. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open-label comparison. *Epilepsy and Behavior.* 2007; 10(4):547-552.
- 299 Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 364(9447):1773-1778.
- 300 Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A et al. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics.* 1996; 97(3):375-379.
- 301 Hrachovy RA, Frost JD, Jr., Kellaway P et al. Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms. *J Pediatr.* 1983; 103(4):641-645.
- 302 Chiron C, Dumas C, Jambaque I et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res.* 1997; 26(2):389-395.
- 303 Appleton RE, Peters AC, Mumford JP et al. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia.* 1999; 40(11):1627-1633.
- 304 Askalan R, Mackay M, Brian J et al. Prospective preliminary analysis of the development of autism and epilepsy in children with infantile spasms. *J Child Neurol.* 2003; 18(3):165-170.
- 305 Omar FZ, Al-Abdul Wahab NO, Ali BM et al. Vigabatrin versus ACTH in the treatment of infantile spasms. *Neurosciences.* 2002; 7(1):18-21.
- 306 Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia.* 1997; 38(12):1270-1274.

- 307 Dreifuss F, Farwell J, Holmes G et al. Infantile spasms. Comparative trial of nitrazepam and corticotropin. *Arch Neurol*. 1986; 43(11):1107-1110.
- 308 Chiron C, Marchand MC, Tran A et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet*. 2000; 356(9242):1638-1642.
- 309 Glauser T, Kluger G, Sachdeo R et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 2008; 70(21):1950-1958.
- 310 Eriksson AS, Nergardh A, Hoppu K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia*. 1998; 39(5):495-501.
- 311 Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N Engl J Med*. 1997; 337(25):1807-1812.
- 312 Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology*. 1999; 52(9):1882-1887.
- 313 The Felbamate Study Group in Lennox Gastuat syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med*. 1993; 328(1):29-33.
- 314 Benedict A, Verdian L, Maclaine G. The cost effectiveness of rufinamide in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2010; 28(3):185-199.
- 315 Verdian L, Yi Y. Cost-utility analysis of rufinamide versus topiramate and lamotrigine for the treatment of children with Lennox-Gastaut Syndrome in the United Kingdom. *Seizure*. 2010; 19(1):1-11.
- 316 Coppola G, Franzoni E, Verrotti A et al. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial. *Brain & Development*. 2007; 29(5):281-284.
- 317 Rating D, Wolf C, Bast T. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sulthiame Study Group. *Epilepsia*. 2000; 41(10):1284-1288.
- 318 Kang H-C, Eun B-L, Wu LC et al. The effects on cognitive function and behavioral problems of topiramate compared to carbamazepine as monotherapy for children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia*. 2007; 48(9):1716-1723.
- 319 Coppola G, Auricchio G, Federico R et al. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia*. 2004; 45(9):1049-1053.
- 320 Fattore C, Boniver C, Capovilla G et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in children and adolescents with newly diagnosed absence epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52(4):802-809.
- 321 Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010; 362(9):790-799.
- 322 Sato S, White BG, Penry JK et al. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. *Neurology*. 1982; 32(2):157-163.
- 323 Callaghan N, O'Hare J, O'Driscoll D. Comparative study of ethosuximide and sodium valproate in the treatment of typical absence seizures (petit mal). *Dev Med Child Neurol*. 1982; 24(6):830-836.
- 324 Martinovic Z. Comparison of ethosuximide with sodium valproate as monotherapies of absence seizures. In: Parsonage M (eds), *Advances in Epileptology: XIVth Epilepsy International Symposium*, New York: Raven Press, 1983: 301-305.
- 325 Joint Formulary Committee. *British National Formulary*. 59(March). 2010. London, British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
- 326 Department of Health. *Prescription Cost Analysis 2008*. Available from: <http://www.ic.nhs.uk/statistics-and-data-collections/primary-care/prescriptions/prescription-cost-analysis-2008>.
- 327 Abend NS, Marsh E. Convulsive and nonconvulsive status epilepticus in children. *Current Treatment Options in Neurology*. 2009; 11(4):262-272.
- 328 Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001; 345(9):631-637.
- 329 Lahat E. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care*. 1997; 13(6):449.
- 330 Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy and Behavior*. 2004; 5(2):253-255.
- 331 Mpimbaza A, Ndezi G, Staedke S et al. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics*. 2008; 121(1):e58-e64.
- 332 Holsti M, Dudley N, Schunk J et al. Intranasal midazolam vs rectal diazepam for the home treatment of acute seizures in pediatric patients with epilepsy. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2010; 164(8):747-753.
- 333 Cereghino JJ, Mitchell WG, Murphy J et al. Treating repetitive seizures with a rectal diazepam formulation: a randomized study. The North American Diastat Study Group. *Neurology*. 1998; 51(5):1274-1282.
- 334 Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC et al. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med*. 1998; 338(26):1869-1875.
- 335 Leppik IE, Derivan AT, Homan RW et al. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA*. 1983; 249(11):1452-1454.

- 336 Treiman DM, Meyers PD, Walton NY et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1998; 339(12):792-798.
- 337 Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO et al. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology*. 1988; 38(2):202-207.
- 338 Agarwal P, Kumar N, Chandra R et al. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure*. 2007; 16(6):527-532.
- 339 Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology*. 2006; 67(2):340-342.
- 340 Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C et al. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children.[see comment]. *Pediatr Emerg Care*. 1997; 13(2):92-94.
- 341 Ahmad S, Ellis JC, Kamwendo H et al. Efficacy and safety of intranasal lorazepam versus intramuscular paraldehyde for protracted convulsions in children: an open randomised trial. *Lancet*. 2006; 367(9522):1591-1597.
- 342 Mehta V, Singhi P, Singhi S. Intravenous sodium valproate versus diazepam infusion for the control of refractory status epilepticus in children: a randomized controlled trial. *J Child Neurol*. 2007; 22(10):1191-1197.
- 343 Singhi S, Murthy A, Singhi P et al. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol*. 2002; 17(2):106-110.
- 344 Mahmoudian T, Najafian M. Comparing the effect of intravenous midazolam with rectal sodium valproate in controlling of children with refractory status epilepticus. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2006; 11(1):1-5.
- 345 Fallah R, Gofrani M. Comparison of intravenous lidocaine and midazolam infusion for refractory convulsive status epilepticus in children. *Journal of Pediatric Neurology*. 2007; 5(4):287-290.
- 346 Mahvelati F, Tonekaboni H, Javadzade M et al. The efficacy of propofol and midazolam in treatment of refractory status epilepticus in children. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2007; 32(2):74-79.
- 347 Armstrong EP, Sauer KA, Downey MJ. Phenytoin and fosphenytoin: a model of cost and clinical outcomes. *Pharmacotherapy*. 1999; 19(7):844-853.
- 348 Rudis MI, Touchette DR, Swadron SP et al. Cost-effectiveness of oral phenytoin, intravenous phenytoin, and intravenous fosphenytoin in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2004; 43(3):386-397.
- 349 Touchette DR, Rhoney DH. Cost-minimization analysis of phenytoin and fosphenytoin in the emergency department. *Pharmacotherapy*. 2000; 20(8):908-916.
- 350 Marchetti A, Magar R, Fischer J et al. A pharmacoeconomic evaluation of intravenous fosphenytoin (Cerebyx) versus intravenous phenytoin (Dilantin) in hospital emergency departments. *Clin Ther*. 1996; 18(5):953-966.
- 351 Tomson T, Lindbom U, Nilsson BY. Nonconvulsive status epilepticus in adults: thirty-two consecutive patients from a general hospital population. *Epilepsia*. 1992; 33(5):829-835.
- 352 *British National Formulary*. London: British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2003.
- 353 Lhatoo SD, Solomon JK, McEvoy AW et al. A prospective study of the requirement for and the provision of epilepsy surgery in the United Kingdom. *Epilepsia*. 2003; 44(5):673-676.
- 354 Chilcott, J., Howell, S., Kemeny, A., Rittey, C. D., and Richards, C. *The effectiveness of surgery in the management of epilepsy*. Sheffield: University of Sheffield: Trent Institute for Health Service Research, 1999.
- 355 Wiebe S, Blume WT, Girvin JP et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001; 345(5):311-318.
- 356 Hartman AL. Does the effectiveness of the ketogenic diet in different epilepsies yield insights into its mechanisms? *Epilepsia*. 2008; 49(Suppl 8):53-56.
- 357 Wilder RM. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clinical Bulletin*. 1921; 2:307-314.
- 358 Huttenlocher PR. Ketonemia and seizures: metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatr Res*. 1976; 10(5):536-540.
- 359 Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurology*. 2008; 7(6):500-506.
- 360 Freeman JM, Vining EP, Kossoff EH et al. A blinded, crossover study of the efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2009; 50(2):322-325.
- 361 Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50(5):1109-1117.
- 362 Curtis, L. *Unit costs of health and social care*. Personal Social Services Research Unit, 2009.
- 363 Privitera MD, Welty TE, Ficker DM et al. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003; Issue 3:CD002896.
- 364 Corabian, P. and Legget, P. *Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy*. (24). Alberta Heritage Foundation for Medical Research, 2001.
- 365 National Institute for Clinical Excellence. *Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children*. (IPG0050). London: National Institute for Clinical Excellence, 2004.
- 366 The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology*. 1995; 45:224-230.
- 367 Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*. 1998; 51:48-55.

- 368 Bryant, J. and Stein, K. *Vagus nerve stimulation in epilepsy*. (82). Wessex: Wessex Institute for Health Research and Development, 1998.
- 369 Raeburn BF, Macdonald S, Eljamel S et al. Cost-utility analysis of vagus nerve stimulators for adults with medically refractory epilepsy. *Seizure*. 2003; 12(5):249-256.
- 370 Fisher RS, Handforth A. Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy: a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1999; 53(4):666-669.
- 371 Boon P, Vonck K, D'Have M et al. Cost-benefit of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *Acta Neurol Belg*. 1999; 99(4):275-280.
- 372 Couldridge L, Kendall S, March A. A systematic overview--a decade of research. The information and counselling needs of people with epilepsy. *Seizure*. 2001; 10(8):605-614.
- 373 Dawkins JL, Crawford PM. Epilepsy: a general practice study of knowledge and attitudes among sufferers and non-sufferers. *Br J Gen Pract*. 1993; 43:453-457.
- 374 McNelis A, Musick B, Austin J et al. Psychosocial care needs of children with new-onset seizures. 2. *J Neurosci Nurs*. 1998; 30(3):161-165.
- 375 Dilorio C, Faherty B. Learning needs of persons with epilepsy a comparison of perceptions of persons with epilepsy, nurses and physicians. *J Neurosci Nurs*. 1993; 25:22-29.
- 376 Ridsdale L, Kwan I, Morgan M. How can a nurse intervention help people with newly diagnosed epilepsy? A qualitative study (of patients' views). *Seizure*. 2002; 11(1):1-5.
- 377 Averis AK. Patients' opinions: having a say in epilepsy service provision down under. *Seizure*. 1996; 5(1):57-61.
- 378 Goldstein LH, Minchin L, Stubbs P. Are what people know about their epilepsy and what they want from an epilepsy service related? *Seizure*. 1997; 6:425-442.:442.
- 379 May TW, Pfafflin M. The efficacy of an educational treatment program for patients with epilepsy (MOSES): Results of a controlled, randomized study. *Epilepsia*. 2002; 43(5):539-549.
- 380 Buck D, Jacoby A, Baker GA et al. Patients' experiences of and satisfaction with care for their epilepsy. *Epilepsia*. 1996; 37:841-849.
- 381 Ridsdale L, Morgan M. Promoting selfcare in epilepsy: the views of patients on the advice they had received from specialists, family doctors and an epilepsy nurse. *Patient Education & Counseling*. 1999; 37:43-47.
- 382 Austin JK, McNelis AM, Shore CP et al. A feasibility study of a family seizure management program: 'Be seizure smart'. *J Neurosci Nurs*. 2002; 34(1):30-37.
- 383 Kennelly, C. and Riesel, J. *Sudden death and epilepsy. The views and experiences of bereaved relatives and carers*. London: College of Health, 2002.
- 384 Elwyn G, Todd S, Hibbs R et al. A 'real puzzle': the views of patients with epilepsy about the organisation of care. *BMC Fam Pract*. 2003; 4(1):4.
- 385 Mills N, Bachmann M, Harvey I et al. Patients' experience of epilepsy and health care. *Fam Pract*. 1997; 14:117-123.
- 386 Swarztrauber K, Dewar S, Engel J, Jr. Patient attitudes about treatments for intractable epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2003; 4(1):19-25.
- 387 O'Donoghue MF, Sander JWAS. The mortality associated with epilepsy, with particular reference to sudden unexpected death: a review. *Epilepsia*. 1997; 38(SUPPL.11):S15-S19.
- 388 Nashef L, Fish DR, Garner S et al. Sudden death in epilepsy: a study of incidence in a young cohort with epilepsy and learning difficulty. *Epilepsia*. 1995; 36(12):1187-1194.
- 389 Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia*. 1997; 38(SUPPL.11):S6-S8.
- 390 Shorvon S. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 1997; 38(SUPPL.11):S20-S22.
- 391 Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG et al. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Lancet*. 1999; 353(9156):888-893.
- 392 Tomson T. Mortality in epilepsy. *J Neurol*. 2000; 247(1):15-21.
- 393 Sperling MR, Feldman H, Kinman J et al. Seizure control and mortality in epilepsy. *Ann Neurol*. 1999; 46(1):45-50.
- 394 Nashef L, Garner S, Sander JW et al. Circumstances of death in sudden death in epilepsy: interviews of bereaved relatives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64(3):349-352.
- 395 Langan Y. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): risk factors and case control studies. *Seizure*. 2000; 9(3):179-183.
- 396 Crawford P, Appleton R, Betts T et al. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. The Women with Epilepsy Guidelines Development Group. *Seizure*. 1999; 8(4):201-217.
- 397 Crawford P, Lee P. Gender difference in management of epilepsy - What women are hearing. *Seizure*. 1999; 8(3):135-139.
- 398 Crawford P, Hudson S. Understanding the information needs of women with epilepsy at different lifestages: results of the 'Ideal World' survey. *Seizure*. 2003; 12:502-507.
- 399 Bardy AH. Incidence of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand*. 1987; 75(5):356-360.
- 400 Gjerde IO, Strandjord RE, Ulstein M. The course of epilepsy during pregnancy: a study of 78 cases. *Acta Neurol Scand*. 1988; 78(3):198-205.

- 401 Schmidt D, Canger R, Avanzini G et al. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1983; 46(8):751-755.
- 402 Tanganelli P, Regesta G. Epilepsy, pregnancy, and major birth anomalies: an Italian prospective, controlled study. *Neurology*. 1992; 42(4 Suppl 5):89-93.
- 403 Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B et al. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia*. 1994; 35(1):122-130.
- 404 Bardy, A. *Epilepsy and pregnancy. A prospective study of 154 pregnancies in epileptic women*. Finland: University of Helsinki, 1982.
- 405 Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*. 2008; 81(1):1-13.
- 406 Adab N, Tudur SC, Vinten J et al. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004;(3):CD004848.
- 407 Banach R, Boskovic R, Einarson T et al. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf*. 2010; 33(1):73-79.
- 408 National Institute for Clinical Excellence. *Newer drugs for epilepsy in children*. London: National Institute for Clinical Excellence, 2004.
- 409 Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs*. 2002; 16(4):263-272.
- 410 Coulam CB, Annegers JF. Do anticonvulsants reduce the efficacy of oral contraceptives? *Epilepsia*. 1979; 20(5):519-525.
- 411 Back DJ, Grimmer SF, Orme ML et al. Evaluation of Committee on Safety of Medicines yellow card reports on oral contraceptive-drug interactions with anticonvulsants and antibiotics. *Br J Clin Pharmacol*. 1988; 25(5):527-532.
- 412 Bounds W, Guillebaud J. Observational series on women using the contraceptive Mirena concurrently with anti-epileptic and other enzyme-inducing drugs. *Journal of Family Planning & Reproductive Health Care*. 2002; 28(2):78-80.
- 413 Haukkamaa M. Contraception by Norplant subdermal capsules is not reliable in epileptic patients on anticonvulsant treatment. *Contraception*. 1986; 33(6):559-565.
- 414 Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care RCoOaG. FFPRHC Guidance: emergency contraception (April 2003, updated June 2003). *Journal of Family Planning & Reproductive Health Care*. 2003; 29(2):9-16.
- 415 Anon. Levonelle-2 for emergency contraception. *Drug & Therapeutics Bulletin*. 2000; 38(10):75-77.
- 416 Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P et al. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *BMJ: British Medical Journal*. 2000; 321(7262):674-675.
- 417 Olafsson E, Hallgrímsson JT, Hauser WA et al. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia*. 1998; 39(8):887-892.
- 418 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Antenatal care. Routine care for the healthy pregnant woman*. London: RCOG Press, 2003.
- 419 Health Education Authority. *Folic acid and the prevention of neural tube defects. Guidance for health service purchasers and providers*. London: Health Education Authority, 1996.
- 420 Yerby MS. Management issues for women with epilepsy: Neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology*. 2003; 61(6 Suppl 2):S23-S26.
- 421 Barrett C, Richens A. Epilepsy and pregnancy: Report of an Epilepsy Research Foundation Workshop. *Epilepsy Res*. 2003; 52(3):147-187.
- 422 *Why mothers die 1997-1999. The Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom*. London: Department of Health, 2000.
- 423 Fox C, Betts T. How much risk does a woman with active epilepsy pose to her newborn child in the puerperium? A pilot study. *Seizure*. 1999; 8(6):367-369.
- 424 Kaaja E, Kaaja R, Matila R et al. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology*. 2002; 58(4):549-553.
- 425 Deb S. Epidemiology and treatment of epilepsy in patients who are mentally retarded. *CNS Drugs*. 2000; 13(2)
- 426 Department of Health. *Reference guide to consent for examination or treatment*. London: Department of Health, 2001.
- 427 Working group of the International Association of the Scientific Study of Intellectual Disability. Clinical guidelines for the management of epilepsy in adults with an intellectual disability. *Seizure*. 2001; 10(6):401-409.
- 428 Collacott RA, Dignon A, Hauck A et al. Clinical and therapeutic monitoring of epilepsy in a mental handicap unit. *Br J Psychiatry*. 1989; 155:522-525.
- 429 DeToledo JC, Lowe MR, Haddad H. Behaviors mimicking seizures in institutionalized individuals with multiple disabilities and epilepsy: A video-EEG study. *Epilepsy & Behavior*. 2002; 3(3 1):242-244.
- 430 Brodtkorb E. The diversity of epilepsy in adults with severe developmental disabilities: age at seizure onset and other prognostic factors. *Seizure*. 1994; 3(4):277-285.
- 431 Crawford P, Brown S, Kerr M. A randomized open-label study of gabapentin and lamotrigine in adults with learning disability and resistant epilepsy. *Seizure*. 2001; 10(2):107-115.

- 432 Kerr MP, Baker GA, Brodie MJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of topiramate in adults with epilepsy and intellectual disability: impact on seizures, severity, and quality of life. *Epilepsy and Behavior*. 2005; 7(3):472-480.
- 433 Airaksinen EM, Matilainen R, Mononen T et al. A population-based study on epilepsy in mentally retarded children. *Epilepsia*. 2000; 41(9):1214-1220.
- 434 Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1979; 20(6):729-737.
- 435 Brorson LO, Wranne L. Long-term prognosis in childhood epilepsy: Survival and seizure prognosis. *Epilepsia*. 1987; 28(4):324-330.
- 436 Goulden KJ, Shinnar S, Koller H et al. Epilepsy in children with mental retardation: a cohort study. *Epilepsia*. 1991; 32(5):690-697.
- 437 Sillanpaa M. The significance of motor handicap in the prognosis of childhood epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 1975; 17(1):52-57.
- 438 Forsgren L, Edvinsson S-O, Nystrom L et al. Influence of epilepsy on mortality in mental retardation: An epidemiologic study. *Epilepsia*. 1996; 37(10):956-963.
- 439 Forssman H, Akesson HO. Mortality of the mentally deficient: a study of 12,903 institutionalised subjects. *J Ment Defic Res*. 1970; 14(4):276-294.
- 440 Espie CA, Watkins J, Duncan R et al. Development and validation of the Glasgow Epilepsy Outcome Scale (GEOS): a new instrument for measuring concerns about epilepsy in people with mental retardation. *Epilepsia*. 2001; 42(8):1043-1051.
- 441 Smith PE, Wallace SJ. Taking over epilepsy from the paediatric neurologist. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74 Suppl 1:i37-i41.
- 442 Appleton RE, Neville BG. Teenagers with epilepsy. *Arch Dis Child*. 1999; 81(1):76-79.
- 443 Smith PE, Myson V, Gibbon F. A teenager epilepsy clinic: observational study. *Eur J Neurol*. 2002; 9(4):373-376.
- 444 Wilde M, Haslam C. Living with epilepsy: a qualitative study investigating the experiences of young people attending outpatients clinics in Leicester. *Seizure*. 1996; 5(1):63-72.
- 445 Appleton RE, Chadwick D, Sweeney A. Managing the teenager with epilepsy: paediatric to adult care. *Seizure*. 1997; 6(1):27-30.
- 446 Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology*. 2005; 64(11):1868-1873.
- 447 Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res*. 1999; 37(1):81-87.
- 448 Saetre E, Perucca E, Isojarvi J et al. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia*. 2007; 48(7):1292-1302.
- 449 Saetre E, Abdelnoor M, Perucca E et al. Antiepileptic drugs and quality of life in the elderly: Results from a randomized double-blind trial of carbamazepine and lamotrigine in patients with onset of epilepsy in old age. *Epilepsy and Behavior*. 2010; 17(3):395-401.
- 450 Saetre E, Abdelnoor M, Amlie JP et al. Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: a comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. *Epilepsia*. 2009; 50(8):1841-1849.
- 451 Craig I, Tallis R. Impact of valproate and phenytoin on cognitive function in elderly patients: results of a single-blind randomized comparative study. *Epilepsia*. 1994; 35(2):381-390.
- 452 Wright J, Pickard N, Whitfield A et al. A population-based study of the prevalence, clinical characteristics and effect of ethnicity in epilepsy. *Seizure*. 2000; 9(5):309-313.
- 453 Ismail, H, Wright, J., Rhodes, P., and Small, N. *South Asians and epilepsy*. Epilepsy Action and Bradford Hospitals NHS Trust, 2003.
- 454 Thapar AK. Care of patients with epilepsy in the community: will new initiatives address old problems? *Br J Gen Pract*. 1996; 46(402):37-42.
- 455 Muir TM, Bradley A, Wood SF et al. An audit of treated epilepsy in Glasgow. West of Scotland Epilepsy Research Group. *Seizure*. 1996; 5(1):41-46.
- 456 Jacoby A, Graham-Jones S, Baker G et al. A general practice records audit of the process of care for people with epilepsy. *Br J Gen Pract*. 1996; 46(411):595-599.
- 457 Redhead K, Tasker P, Suchak K et al. Audit of the care of patients with epilepsy in general practice. *Br J Gen Pract*. 1996; 46(413):731-734.
- 458 Chappell B, Hall WW. Managing epilepsy in general practice: the dissemination and uptake of a free audit package, and collated results from 12 practices in England and Wales. *Seizure*. 1997; 6(1):9-12.
- 459 Hodgson J, Beardmore G, Hall WW. Can district-wide audits improve primary care epilepsy management? An audit of seizure frequency recording. *Br J Gen Pract*. 2000; 50(452):229-230.
- 460 Frost, S., Crawford, P., Mera, S., and Chappell, B. *National Statement of Good Practice for the treatment and care of people who have epilepsy*. Joint Epilepsy Council, 2002.
- 461 Ridsdale L. The effect of specially trained epilepsy nurses in primary care: a review. *Seizure*. 2000; 9(1):43-46.

- 462 Bradley P, Lindsay B. Specialist epilepsy nurses for treating epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003; Issue 2:CD001907.
- 463 Ridsdale L, Robins D, Cryer C et al. Feasibility and effects of nurse run clinics for patients with epilepsy in general practice: randomised controlled trial. *BMJ: British Medical Journal*. 1997; 314(7074):120-122.
- 464 Ridsdale L, Kwan I, Cryer C. The effect of a special nurse on patients' knowledge of epilepsy and their emotional state. *Br J Gen Pract*. 1999; 49:285-288.
- 465 Baker GA, Camfield C, Camfield P et al. Commission on Outcome Measurement in Epilepsy, 1994-1997: final report. *Epilepsia*. 1998; 39(2):213-231.
- 466 Poole K, Moran N, Bell G et al. Patients' perspectives on services for epilepsy: A survey of patient satisfaction, preferences and information provision in 2394 people with epilepsy. *Seizure*. 2000; 9(8):551-558.
- 467 *Independent review into paediatric neurology services in Leicester*. London: Department of Health, 2003.
- 468 Bradley P, Burns C, Johnson L et al. A general practice-based audit of epilepsy care: Do primary and secondary care deliver appropriate services for patients? *Journal of Clinical Governance*. 1999; 7(3):130-135.
- 469 Reynders HJ, Baker GA. A review of neuropsychological services in the United Kingdom for patients being considered for epilepsy surgery. *Seizure*. 2002; 11(4):217-223.
- 470 Bowley C, Kerr M. Epilepsy and intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research* 2000 Oct;44(5):529-43. 2000; 44(5):529-543.
- 471 Bradley P, Lindsay B. Epilepsy clinics versus general neurology or medical clinics. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003; Issue 2:CD001910.
- 472 Ridsdale L, Kwan I, Cryer C et al. Newly diagnosed epilepsy: Can nurse specialists help? A randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2000; 41(8):1014-1019.
- 473 Warren, E. *An evaluation of nurse specialist/care manager interventions in the management of epilepsy*. 1998.
- 474 Meads C, Burls A, Bradley P. Systematic reviews of specialist epilepsy services. *Seizure*. 2002; 11(2):90-98.
- 475 Hart YM, Shorvon SD. The nature of epilepsy in the general population. II. Medical care. *Epilepsy Res*. 1995; 21(1):51-58.
- 476 Ryan J, Nash S, Lyndon J. Epilepsy in the accident and emergency department: developing a code of safe practice for adult patients. *Journal of Accident & Emergency Medicine*. 1998; 15(4):237-243.
- 477 Reuber M, Hattingh L, Goulding PJ. Epileptological emergencies in accident and emergency: a survey at St James's university hospital, Leeds. *Seizure*. 2000; 9(3):216-220.
- 478 Garr RE, Appleton RE, Robson WJ et al. Children presenting with convulsions (including status epilepticus) to a paediatric accident and emergency department: an audit of a treatment protocol. *Dev Med Child Neurol*. 1999; 41(1):44-47.
- 479 Helgeson DC, Mittan R, Tan S-Y et al. Sepulveda Epilepsy Education: The efficacy of a psychoeducational treatment program in treating medical and psychosocial aspects of epilepsy. *Epilepsia*. 1990; 31(1):75-82.
- 480 Lewis MA, Salas I, de la SA et al. Randomized trial of a program to enhance the competencies of children with epilepsy. *Epilepsia*. 1990; 31(1):101-109.
- 481 Lewis MA, Hatton CL, Salas I et al. Impact of the children's epilepsy program on parents. *Epilepsia*. 1991; 32(3):365-374.
- 482 Tieffenberg JA, Wood EI, Alonso A et al. A randomized field trial of ACINDES: a child-centered training model for children with chronic illnesses (asthma and epilepsy). *J Urban Health*. 2000; 77(2):280-397.
- 483 National Collaborating Centre for Primary Care. *Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence*. London: Royal College of General Practitioners, 2009.



### Список літератури, використаної в процесі адаптації клінічної настанови:

1. NICE CG 137 – The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, 2012
2. Epilepsia. 2010 Jun;51(6):1069-77. Epub 2009 Nov 3. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Perucca E, Wiebe S, French J. Source
3. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009/ A. T. Berg, S. F. Berkovic, M. J. Brodie, et al. // Epilepsia,.-2010.-V.51(4).-P.676–685].
- 4.3. Shorvon S.D. The etiologic classification of epilepsy. Epilepsia 2011; 52: 1052–1057
- 5.4. Shorvon S.D., Andermann F., Guerrini R. The Causes of Epilepsy: Common and Uncommon Causes in Adults and Children. Cambridge University Press, 2011.-787
6. Mike P. Kerr, ySeth Mensah, Frank Besag, Bertrand de Toffol, Alan Ettinger, Kousuke Kanemoto, Andres Kanner, Steven Kemp, zzEnnapadum Krishnamoorthy, Curt LaFrance Jr, Marco Mula, Bettina Schmitz, Ludgers Tebartz van Elst, Julian Trollor, and Sarah J. Wilson International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. // Epilepsia, 52(11):2133–2138, 2011.
7. E.S. Krishnamoorthy, M.R. Trimble, D. Blumer с The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: A proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy Epilepsy & Behavior 10 (2007) 349–353
8. T. Glauser, E. Ben-Menachem, B. Bourgeois et al. for the ILAE subcommission of AED Guidelines.-2013. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes //2013.- Epilepsia.-1–13.- <http://www.ilae.org/Visitors/Documents/Guidelines-epilepsia-12074-2013.pdf>
9. Дзяк Л.А., Зенков Л.Р., Кириченко А.Г. Эпилепсия. - Киев: Книга - плюс. -2001.-168с.
10. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Москва «Медицина» 2010. 717с.
11. Юр'єва Л.М., Носов С.Г. Психічні розлади при епілептичному захворюванні. Київ, 2009. 195 с.
12. Bauer J, Reuber M. Medical treatment of epilepsy. Expert Opin Emerg Drugs 2003;8:457-67.
13. Belts T. Psychiatric aspects of non-epileptic seizures // Engel Jr. J., Pedley T.A., eds. Epilepsy: a comprehensive textbook. – Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. – 2101-16.
14. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies// Epilepsia.-2010.-V. 51(6).-P.1069–1077
15. Epilepsy must become a higher priority in Europe// The Lancet Neurology.-2010.-V. 9 (Is.10).- P. 941
16. Hopkins A. et al. The first seizure and the diagnosis of epilepsy. Second edition. London, 1995: 105—121
17. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Сnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2006;47:1094-120.
18. <http://www.ibe-epilepsy.org/>
19. <http://www.who.int/topics/>
20. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. Epilepsia 2001;42:1255-60.
21. McKeon A., Vaughan C., Delanty N. Seizure versus syncope// Lancet Neurol.- 2006.-№ 5.-P. 171–180
22. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, [www.nice.org.uk/page.aspx?o=227586](http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=227586), 2004. Last accessed 27 Aug 2006
23. Panayiotopoulos CP The epilepsies: seizures, syndromes and management. Oxford: Bladon Medical Publishing, 2005.
24. Panayiotopoulos CP Epileptic Syndromes and their Treatment. Second Edition. Based on the ILAE classification and practical guidelines. Springer. 2005 P 577
25. Panayiotopoulos CP MD PhD FRCP. The Epilepsies Seizures, Syndromes and Management. DLADON Medical publishing.P 541. 2007
26. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure /Beghi E., Carpio A., Forsgren L. et al. //Epilepsia.-2010.-V.51(4).-P.671-675
27. Report of the Commission on Classification and Terminology, <http://www.ilae.org/Visitors/Centre/ctf/index-new.cfm>
28. Shorvon S.D. Handbook of epilepsy treatment Blackwell Science Ltd, 2000,248p..

29. Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E, eds. The treatment of epilepsy (2nd edition). The treatment of epilepsy (2nd edition), pp 1-913. Oxford: Blackwell Publishing, 2004.
30. Vazquez B. Monotherapy in epilepsy: role of the newer antiepileptic drugs. *Arch Neurol.* 2004 Sep;61(9):1361–5.
31. P.Tugendhaft, M. Anseau, V.De Borchgrave, V. Delvaux, M.De Tourtchaninoff, J-M.Dubru, M. Floris, M.Foulon, T. Grisar, G. Hmaimess, B.Legros, B. Manieu, M. Ossemann, B. Sadzot, K.Van Rijckevorsel, D. Verheulper. Руководство по распознаванию и лечению психозов, связанных с эпилепсией; *Acta neurol. belg.*, 2005, 105, 14-17.
32. Mike P. Kerr, Seth Mensah, Frank Besag, Bertrand de Toffol, Alan Ettinger, Kousuke Kanemoto, Andres Kanner, Steven Kemp, Ennapadum Krishnamoorthy, W. Curt LaFrance Jr, Marco Mula, Bettina Schmitz, Ludgers Tebartz van Elst, Julian Trollor, and Sarah J. Wilson. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy; *Epilepsia*, 2011, 52(11):2133–2138.
33. Ramaratnam S, Baker GA, Goldstein L. Psychological treatments for epilepsy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4 2002.