

УДК 616.853

ББК 56.12

Д20

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Рекомендовано к печати ученым советом Национального института здравоохранения МЗ Республики Армения.

Научный редактор к.м.н. С.О.Айвазян.

Рецензент д.м.н., проф. С.Г.Даниелян.

Дарбинян Ваагн Жирайрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии Национального института здравоохранения МЗ РА. Руководитель Республиканского эпилептологического центра «Эребуни». Автор более 50 научных работ. Член Американской академии неврологии.

Книга печатается в авторской редакции

Дарбинян В.Ж.

Д20 Эпилепсия и пароксизмальные состояния. Клиника, диагностика, лечение / В.Ж.Дарбинян. – М., 2016. – 264 с. : ил.

ISBN 978-5-00030-399-3

В книге представлены основные разделы клинической эпилептологии, рассматривается клиническая картина эпилептических припадков и синдромов, дифференциальная диагностика эпилептических и неэпилептических пароксизмальных состояний, алгоритмы обследования больных. Подробно обсуждаются проблемы как консервативного, так и хирургического лечения эпилепсии в свете современных достижений клинической фармакологии противосудорожных препаратов. Большое внимание уделено нейрофизиологическим аспектам диагностики пароксизмальных состояний.

Монография предназначена для неврологов, психиатров, врачей общей практики.

УДК 616.853

ББК 56.12

ISBN 978-5-00030-399-3

© Дарбинян В.Ж., 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВСТУПЛЕНИЕ	8
СОКРАЩЕНИЯ	11
ОТ АВТОРА	12
ВВЕДЕНИЕ	14
ГЛАВА 1. КЛАССИФИКАЦИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИПАДКОВ.	15
1.1. ПАРЦИАЛЬНЫЕ (ФОКАЛЬНЫЕ, ЛОКАЛЬНЫЕ) ПРИПАДКИ	16
1.1.1. Простые парциальные припадки	18
1.1.1.1. Височная (темпоральная) доля	18
1.1.1.2. Лобная (фронтальная) доля	21
1.1.1.3. Теменная (парietальная) доля	24
1.1.1.4. Затылочная (окципитальная) доля	25
1.1.2. Комплексные парциальные припадки	26
1.1.3. Вторичная генерализация парциальных припадков	27
1.2. ПЕРВИЧНО-ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ПРИПАДКИ	28
1.2.1. Тонико-клонические припадки	28
1.2.2. Тонические припадки	30
1.2.3. Клонические припадки	30
1.2.4. Абсансы	30
1.2.4.1. Простые, или типичные, абсансы	30
1.2.4.2. Атипичные абсансы	31
1.2.5. Миоклонические припадки	32
1.2.6. Атонические, или астатические, или акинетические припадки	33
ГЛАВА 2. ПЕРИИКТАЛЬНЫЕ ФЕНОМЕНЫ	34
2.1. ПРЕИКТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД И МЕХАНИЗМЫ СТИМУЛЯЦИИ ПРИПАДКА	34
2.1.1. Специфические факторы стимуляции припадка	35
2.1.1.1. Сенсорная стимуляция	35
2.1.1.2. Метаболические и токсические влияния	40
2.1.1.3. Физиологические стрессы	42
2.2. ПОСТИКТАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ	42
2.2.1. Специфические постиктальные церебральные дисфункции	42
2.2.2. Неспецифические постиктальные церебральные дисфункции	43
2.2.3. Нецеребральная постиктальная дисфункция	44

ГЛАВА 3. ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ	46
3.1. РЕАКТИВНЫЕ СИНДРОМЫ	48
3.1.1. Преходящие неонатальные судороги	48
3.1.2. Фебрильные судороги	49
3.2. ПЕРВИЧНЫЕ (ИДИОПАТИЧЕСКИЕ) СИНДРОМЫ	52
3.2.1. Неонатальные синдромы	52
3.2.2. Парциальные (локализованные) синдромы	52
3.2.2.1. Доброкачественная роландическая (сильвиева) эпилепсия	52
3.2.2.2. Эпилепсия детского возраста с окципитальными пароксизмами	55
3.2.3. Генерализованные синдромы	55
3.2.3.1. Детская эпилепсия абсансов	55
3.2.3.2. Ювенильная эпилепсия абсансов (ювенильный petit mal)	58
3.2.3.3. Эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими припадками пробуждения	59
3.2.3.4. Ювенильная миоклоническая эпилепсия	59
3.3. ВТОРИЧНЫЕ (СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ) СИНДРОМЫ	67
3.3.1. Неонатальные синдромы	67
3.3.2. Парциальные (локализованные) синдромы	69
3.3.2.1. <i>Epilepsia partialis continua</i> – энцефалопатическая и органическая формы	69
3.3.2.2. Эпилепсия височной доли (височная эпилепсия, лимбическая, психомоторная эпилепсия)	72
3.3.3. Генерализованные синдромы	76
3.3.3.1. Ранняя миоклоническая энцефалопатия	76
3.3.3.2. Инфантильный спазм, или синдром Уэста (West)	77
3.3.3.3. Синдром Леннокса–Гастро (Lennox–Gastaut)	82
3.4. ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ НЕЯСНОЙ ИЛИ СМЕШАННОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ	85
3.4.1. Синдром «афазия–конвульсии» Ландау–Клеффнера (Landau–Kleffner)	85
3.4.2. Синдром «гемиконвульсии–гемипарез–эпилепсия» (The HNE Syndrome)	85
ГЛАВА 4. ОСНОВЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ЭПИЛЕПСИИ	88
ГЛАВА 5. ОСНОВНЫЕ ЭТИОЛОГИИ ЭПИЛЕПСИИ	92
5.1. НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ	93
5.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ	93
5.3. ЭПИЛЕПТОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ	95
5.3.1. Специфические эпилептогенные факторы	96
ГЛАВА 6. ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС	108
6.1. ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ КОНВУЛЬСИВНЫЕ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СТАТУСЫ	109
6.1.1. Тонико-клонический эпилептический статус	109
6.1.2. Прочие формы генерализованных конвульсивных эпилептических статусов	113
6.1.3. Этиология генерализованных статусов	114
6.1.4. Лечение генерализованных статусов	115

6.2. ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС ПРОСТЫХ ПАРЦИАЛЬНЫХ ПРИПАДКОВ	122
6.3. ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС КОМПЛЕКСНЫХ ПАРЦИАЛЬНЫХ ПРИПАДКОВ	123
ГЛАВА 7. ХРОНИЧЕСКИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ	126
7.1. ФЕНОМЕНОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ	127
7.1.1. Нарушения поведения в иктальном и периктальном периодах	127
7.1.2. Нарушения психосоциальной адаптации	128
7.1.3. Нарушения неврологических, интеллектуальных и когнитивных функций	129
7.1.4. Особенности личности	130
7.1.5. Психозы	132
ГЛАВА 8. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНОГО С ЭПИЛЕПСИЕЙ	134
8.1. АНАМНЕЗ	134
8.1.1. Анамнез эпилептических судорог	136
8.1.2. Отдаленный медицинский анамнез	142
8.1.3. Семейный анамнез	143
8.1.4. Психосоциальный анамнез	143
8.2. ОБЪЕКТИВНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	144
8.2.1. Общее физикальное обследование	144
8.2.2. Неврологическое обследование	144
8.3. ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНОГО ВО ВРЕМЯ ПРИПАДКА	148
8.4. ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	148
8.4.1. Клинико-лабораторные исследования	148
8.4.2. Электроэнцефалография	150
8.4.2.1. Применение специальных ЭЭГ-методик	152
8.5. НАЧАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНОГО С ПРИПАДКАМИ	156
ГЛАВА 9. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ И НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ	160
9.1. СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	164
9.1.1. Синкопы	164
9.1.1.1. Неврогенные синкопы	166
9.1.1.2. Кардиогенные синкопы	172
9.1.1.3. Аффективно-респираторные судороги	173
9.1.2. Токсические и метаболические нарушения	175
9.2. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	176
9.2.1. Цереброваскулярная патология	176
9.2.2. Нарколепсия	177
9.2.3. Другие заболевания сна	178
9.2.4. Пароксизмальные заболевания двигательной системы	181
9.2.5. Пароксизмальные заболевания чувствительной системы	184

9.3. ПСИХОГЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ	185
9.3.1. Психогенные припадки	185
9.3.2. Эпизодические поведенческие нарушения	188
9.3.3. Диссоциированные состояния	189
9.3.4. Дневные сновидения	190
9.3.5. Прочие непсихотические психиатрические нарушения	190
9.4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ С РЕАКТИВНЫМИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРИПАДКАМИ	191
9.4.1. Припадки отмены алкоголя	191
9.4.2. Рецидивирующие реактивные припадки	192

ГЛАВА 10. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

ЭПИЛЕПСИИ	194
10.1. ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ АЭП	196
10.2. ОБОСНОВАНИЕ И ПРИНЦИПЫ МОНОТЕРАПИИ	197
10.3. ВЫБОР НАИБОЛЕЕ АДЕКВАТНОГО АЭП	199
10.4. КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЭП	202
10.5. ТОКСИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АЭП	203
10.5.1. Дозозависимые токсические эффекты АЭП	204
10.5.2. Реакции гиперчувствительности, идиосинкразии и хронические токсические эффекты АЭП	205
10.6. ЗАВЕРШЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕКРАЩЕНИЕ ПРИЕМА АЭП	206
10.7. ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ЕДИНИЧНОМ ПРИПАДКЕ	209
10.8. ПРОБЛЕМА ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ЭПИЛЕПСИЙ	209

ГЛАВА 11. АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

11.1. АЭП, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ КАК ОСНОВНЫЕ	214
11.1.1. Барбитураты	214
11.1.1.1. Фенобарбитал	214
11.1.1.2. Примидон (гексамидин)	217
11.1.1.3. Бензонал	217
11.1.2. Гидантоины	218
11.1.3. Карбамазепин	219
11.1.4. Вальпроаты (препараты вальпроевой кислоты)	220
11.1.5. Сукцинимиды (препараты янтарной кислоты)	222
11.2. АЭП, ПРИМЕНЯЕМЫЕ КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ	223
11.2.1. Бензодиазепины	223
11.2.1.1. Диазепам	224
11.2.1.2. Клопазепам	225
11.2.1.3. Лоразепам	226
11.2.1.4. Клозапат	226
11.2.2. Оксазолидины	227
11.2.2.1. Триметадон	227
11.2.3. Ацетазоламид	228

11.3. ПРЕПАРАТЫ, НЕ ЯВЛЯЮЩИЕСЯ АЭП И ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ	229
11.4. НОВЫЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АЭП	229
11.5. КОРРЕКЦИЯ ВИТАМИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ АЭП	230

ГЛАВА 12. АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

ЭПИЛЕПСИИ	231
12.1. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ	231
12.1.1. Определение кандидатов на хирургическое лечение методом локализованной резекции мозга	232
12.1.2. Гемисферэктомия	235
12.1.3. Иссечение мозолистого тела (каллозотомия)	236
12.2. ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЭПИЛЕПСИИ	236
12.2.1. Прерывание припадка различными стимуляциями	237
12.3. ДИЕТОТЕРАПИЯ	237
12.3.1. Кетогенная диета	238
12.3.2. Витамины, аминокислоты и микроэлементы как диетические добавки	239

ГЛАВА 13. ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЯ ЭПИЛЕПСИИ

13.1. ВИДЫ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ АКТИВНОСТИ	243
13.1.1. Комплексы «пик-волна» частотой 3 Гц	243
13.1.2. Комплексы медленных пиков и волн (генерализованные комплексы острых и медленных волн)	244
13.1.3. Генерализованные атипичные, или нерегулярные, пики и волны	245
13.1.4. Генерализованная пароксизмальная быстрая активность – ГПБА (Generalised Paroxysmal Fast Activity – GPFA)	245
13.1.5. Гипсаритмия	246
13.2. ВИДЫ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ АКТИВНОСТИ	247
13.2.1. Окципитальные пики	247
13.2.2. Центропаритетальные пики (роландические спайки)	248
13.2.3. Центросреднетемпоральные (сильвиевы) пики детского возраста	248
13.2.4. Переднетемпоральные пики и острые волны	249
13.2.5. Лобные пики	249
13.2.6. Пики средней линии	250
13.2.7. Периодические латерализованные эпилептиформные нарушения (ПЛЭН) (Periodic Lateralised Epileptiform Discharges – PLEDs)	250
13.3. ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС	251
13.4. ПСЕВДОЭПИЛЕПТИФОРМНЫЕ ЭЭГ-НАРУШЕНИЯ	252
ЛИТЕРАТУРА	257

ВСТУПЛЕНИЕ

Монография В.Ж.Дарбиняна посвящена вопросам практической эпилептологии, так необходимым врачам в ежедневной работе.

В книге рассматриваются проблемы, актуальность которых не снижается и в настоящее время, несмотря на публикацию книги еще в 1995 г.

На тот период времени на постсоветском пространстве не существовало аналогичного по информативности труда, освещающего новейшие международные достижения в области эпилептологии. Да, безусловно, существовали классические монографии и статьи отечественных авторов, но доступ к новейшим международным данным был резко ограничен.

Так, представления о видео-ЭЭГ-мониторинге в то время были весьма приблизительными, а в монографии подчеркивается принципиальная важность этого метода. Напомню, что впервые в России видео-ЭЭГ-мониторинг мы начали применять только в 1998 г. Акцентируется внимание читателя также и на таком малознакомом отечественным врачам методе функциональной нейровизуализации, как позитронно-эмиссионная томография. Освещаются основные аспекты немедикаментозных методов лечения резистентной эпилепсии: хирургия и кетогенная диета. Очень точно подмечена проблема неправильной интерпретации ЭЭГ, которая остается и по сей день крайне актуальной, несмотря на то что прошло уже более 20 лет с момента первой публикации книги. Редкие физиологические паттерны, ЭЭГ-артефакты и сейчас в ряде случаев ошибочно расцениваются как патологическая активность, с этого стартует ложный диагноз эпилепсия, который у некоторых пациентов может «закрепиться» на десятки лет. Но основная заслуга автора, с моей точки зрения, заключается в подробном разборе клинических аспектов эпилепсии и эпилептических синдромов, семиологии эпилептических приступов, дифференциальной диагностике эпилептических приступов и пароксизмов незпилептической природы.

Да, безусловно, эпилептология значительно продвинулась вперед за последние два десятилетия, особенно благодаря совершенствованию нейровизуализации и генетических методов диагностики. Претерпели некоторые изменения определение и классификация эпилепсии, часть терминологии, отдельные терапевтические подходы, да и многие «новые» антиконвульсанты тогда еще не были синтезированы. Тем не менее фундаментальные, базовые знания об эпилепсии были накоплены еще во второй половине XX века и до настоящего времени остаются неизменными.

Эта монография и в настоящее время может служить «настойной книгой», особенно для начинающего эпилептолога.

Сергей Оганесович Айвазян

Невролог-эпилептолог, кандидат медицинских наук

Руководитель отделения эпилептологии и ЭЭГ-видеомониторинга МЦ «Невромед»

Ведущий научный сотрудник НПЦ медицинской помощи детям

Член экспертных советов по нейрофизиологии и хирургии эпилепсий Российской

Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ)

Работа В.Ж.Дарбиняна в американских клиниках определила содержание и стиль монографии. Структура книги, подача материала характерны для западных руководств, которые в то время были еще труднодоступны для русскоязычных читателей. Вместо привычного патофизиологического подхода, распространенного в советской и российской литературе, был сделан акцент на практической значимости и статистической обоснованности рекомендаций. Сейчас этот подход является общепринятым в доказательной медицине.

К сожалению, монография только сейчас приобретает заслуженную известность. Даже в наше насыщенное информацией время она не потеряла актуальность.

Естественно, некоторые положения, представленные в книге, сегодня изменились. В основном это касается классификации и терминологии. Чувствуется, что автору приходилось адаптировать мировые источники для русскоязычных читателей. Фактически была предпринята одна из первых попыток создания на русском языке системы принципов эпилептологии, которой мы пользуемся сегодня.

Наверное, современному читателю будет непросто воспринимать некоторые терминологические особенности – «синдром Уэста», «инфантильный спазм» в единственном числе в качестве нозологической единицы, «вишневые ягоды на глазном дне» и т.д. Однако вряд ли эти трудности существенно повлияют на усвоение материала.

Удивительно, но многие описанные в книге стандартные для мировой практики терапевтические подходы даже спустя два десятилетия остаются недоступными для российских пациентов. Так, пациенты все еще лишены возможности законно получить клобазам, вигабатрин, ректальный диазепам, парентеральный фенитоин.

Очень важен раздел, посвященный электроэнцефалографии. В концентрированном виде неврологу (не нейрофизиологу) представлены основные практические аспекты интерпретации ЭЭГ. Причем снова нужно подчеркнуть,

что материал основан на общепринятых в мировой эпилептологии принципах, без привычных для нас некорректных формулировок и анахронизмов.

Конечно, монографию нужно читать с учетом сегодняшних реалий, для этого потребуется базовая подготовка и готовность сравнивать информацию в книге с данными из других источников. И это скорее не недостаток, а достоинство.

Василий Юрьевич Ноговицын

Невролог-эпилептолог, кандидат медицинских наук

Специалист Европейского Медицинского Центра и МЦ «Невромед»

Член Общества содействия доказательной медицине

и Европейского общества детских неврологов

(European Paediatric Neurology Society)

СОКРАЩЕНИЯ

AV	атриовентрикулярный
ННЕ	(Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome) – синдром гемиконвульсивных приступов гемиплегии-эпилепсии
NREM (non-REM)	стадия сна без быстрых движений глаз
REM	стадия сна с быстрыми движениями глаз (rapid-eye-movement)
АРС	аффективно-респираторные судороги
АЭП	антиэпилептические препараты
ВБС	вертебробазилярный синдром
ГАМК	гамма-аминомасляная кислота
ГПБА	генерализованная пароксизмальная быстрая активность
ГТКП	генерализованные тонико-клонические припадки
ГЭБ	гематоэнцефалический барьер
ЗМА	задняя мозговая артерия
КТ	компьютерная томография
МРТ	магнитно-резонансная томография
МЦД	минимальная церебральная дисфункция
ОРЭМ	острый рассеянный энцефаломиелит
ПКД	пароксизмальная кинезиогенная дискинезия
ПЛЭН	периодические латерализованные эпилептиформные нарушения (сбросы)
ПНМК	преходящее нарушение мозгового кровообращения
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
СКВ	системная красная волчанка
СМЖ	спинномозговая жидкость
ТИА	транзиторные ишемические атаки
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ЦВЗ	цереброваскулярные заболевания
ЧМТ	черепно-мозговая травма

ГЛАВА 3. ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Понятие «эпилептический синдром» введено в обиход выдающимися эпилептологами А.Гасто и Э.Нидермейером около 30 лет назад, когда стало очевидно, что эпилепсия это не только определенный тип припадков, но и имеющее свой возраст начала, свою этиологию, совершенно определенное течение и прогноз заболевание. При этом возраст развития синдрома имеет определяющее значение, поскольку с этим связан специфический спектр этиологий, особенности развития мозга и, соответственно, характер эпилептогенеза. Поэтому синдромы, прежде всего, являются *возрастозависимыми*.

С самого начала следует оговорить то обстоятельство, что эпилептический синдром есть понятие нозологически очерченное и самостоятельное. Фактически эпилептический синдром является комплексом симптомов, главным и первым из которых является электроклинически четко определенный вид эпилептического припадков. Именно поэтому эпилептические синдромы часто называют еще *электроклиническими синдромами*. Они отличаются от *специфических нозологий*, или *болезней*, или *специфических патологических состояний с известной этиологией* (примерами могут служить туберозный склероз Бурневилля или синдром Aicardi), которые имеют в своей клинической картине эпилептические припадки как *часть заболевания*. Фактически эпилептический синдром является эмпирическим понятием и не обязательно подразумевает определенную этиологию. Однако диагностика эпилептического синдрома крайне важна, поскольку обозначает определенное эпилептическое состояние со своей электрографической, клинической картиной, определенным типом (или типами) эпилептических припадков, индивидуальным течением и прогнозом.

Интернациональная классификация эпилепсий и эпилептических синдромов (табл. 3) является рабочей классификацией, которая подвергается пересмотру и уточнению каждые 5–6 лет. Мы будем основываться на последней классификации пересмотра 1989 г., которая включила в себя все наиболее отчетливо определяемые синдромы.

Очевидно, что классификация эпилепсий и эпилептических синдромов более условна, чем классификация видов припадков, хотя в версии пересмотра 1989 г. есть изменения в лучшую сторону по сравнению с предыдущими редакциями. Так, появилось признание такого факта, как криптогенная эпилепсия, что, вероятно, означает эпилепсию симптоматической этиологии, но не доказанную объективно-инструментально; включено также понятие височной эпилепсии.

Таблица 3

Международная классификация эпилепсий и эпилептических синдромов (пересмотр ILAE, 1989)

I. Реактивные синдромы

- A. Преходящие неонатальные припадки
- B. Доброкачественные фебрильные судороги
- C. Реактивные припадки «низкого порога»

II. Первичные (идиопатические) синдромы

- A. Доброкачественные неонатальные судороги
 - Семейные
 - Несемейные
- B. Парциальные (локализованные) синдромы
 - Доброкачественная эпилепсия детского возраста с центрально-височными спайками (роландическая, сильвиева эпилепсия)
 - Детская эпилепсия с окципитальными спайками
- C. Генерализованные синдромы
 - Детская эпилепсия абсансов (petit mal, пикнолепсия)
 - Ювенильная эпилепсия абсансов (ювенильный petit mal)
 - Эпилепсия генерализованных тонико-клонических припадков пробуждения
 - Ювенильная миоклоническая эпилепсия (импульсивный petit mal Janz)
- D. Идиопатические эпилепсии, неопределенные

III. Вторичные (симптоматические) эпилептические синдромы

- A. Неонатальные судороги в связи с преходящими причинами
- B. Парциальные (локализованные) синдромы
 - Epilepsia partialis continua
 - Синдром Расмуссена (Rasmussen) – энцефалопатическая форма
 - Органическая форма Кожевникова
 - Эпилепсия височной доли («Височная эпилепсия»)
- C. Генерализованные синдромы
 - Синдром Уэста (West) – Инфантильный спазм
 - Синдром Леннокса–Гасто (Lennox–Gastaut)
 - Ранняя миоклоническая энцефалопатия

IV. Эпилептические синдромы неясной или смешанной принадлежности

- A. Тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества
- B. Доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества
- C. Эпилепсия с миоклоническими астатическими припадками
- D. Эпилепсия с миоклоническими абсансами
- E. Приобретенная эпилептическая афазия (синдром Ландау–Клеффнера) (Landau–Kleffner)
- F. Рефлекторные эпилепсии
- G. Экстратемпоральная фокальная эпилепсия, неуточненная
- H. Другие симптоматические эпилепсии, генерализованные или фокальные

Наиболее четко определенные и принятые синдромы подразделены на *реактивные, первичные и вторичные*. Отнесение синдрома к одной из этих категорий основывается на многих критериях, включая этиологию, прогноз и эффективность терапевтического контроля. Внутри каждой из групп синдромов проведено распределение по возрастам начала синдрома. Многие синдромы, вошедшие в классификацию, трудно категоризировать; некоторые свойства принадлежат одновременно нескольким группам, в других случаях трудно отнести синдром только к одной категории. Тем не менее некоторые не вполне определенные синдромы также будут рассмотрены ниже, поскольку их знание существенно в практике эпилептологии (см. табл. 3).

Описание эпилептического синдрома построено на клинко-ЭЭГ-корреляциях, и обязательно приводятся данные по лечению, без чего будет трудно составить представление о синдроме как целостном понятии, хотя терапия синдромов более подробно рассмотрена в соответствующих главах.

3.1. РЕАКТИВНЫЕ СИНДРОМЫ

К *реактивным* относятся припадки, возникающие непосредственно в результате стрессового, травмирующего и сверхсильного для данного индивидуума воздействия на мозг. Важнейшее определение реактивного характера припадка — *их исчезновение после ликвидации эпилептогенного воздействия*. Следовательно, реактивные припадки носят *преходящий* характер. Больные с реактивными эпилептическими припадками не должны расцениваться как страдающие эпилепсией, поскольку последняя, напротив, предполагает *хронический, непреходящий и невосстанавливающийся* характер.

Поскольку реактивные припадки не являются специфическими, лечение их направлено на коррекцию или ликвидацию провоцирующих обстоятельств, а не на воздействие в отношении судорожной готовности мозга.

3.1.1. Преходящие неонатальные судороги

Подобные реактивные судороги являются наиболее частым симптомом поражения нервной системы у новорожденных, причем развивающимся в ответ на практически любое повреждающее воздействие. Это объясняется свойством плохо миелинизированного незрелого мозга отвечать на возмущения гиперсинхронным ответом. Так как эти припадки характерны именно для периода новорожденности, они *никогда не переходят в хронический синдром*. Некоторые неонатальные судороги возникают в ответ на такие преходящие и, следовательно, не имеющие грозных последствий метаболические нарушения, как гипогликемия, гипокальциемия, гипо- и гипернатриемия.

Причиной неонатальных реактивных судорог могут быть преходящие токсические воздействия, как, например, синдром отмены препаратов или интоксикация. Подобные неонатальные судороги имеют доброкачественный прогноз и должны быть расценены как реактивные, поскольку исчезают вслед за ликвидацией или коррекцией этиологического или провоцирующего фактора. Однако реже неонатальные припадки являются проявлением доброкачественного *первичного* синдрома и в этом случае они уже не реактивные.

Наконец, неонатальные судороги могут являться *вторичными* вследствие церебрального поражения (например, асфиксии, ишемии, врожденной мальформации, геморрагии и др.). Следовательно, дифференциальная диагностика реактивных, первичных и вторичных неонатальных припадков, прежде всего, основывается на данных не описательных (формула припадка, вид припадка), а объективно-диагностических, что и будет представлено далее в разделах о первичных и вторичных эпилепсиях.

Реактивные эпилептические припадки, развивающиеся в более позднем возрасте и, следовательно, вовлекающие уже лучше сформированную нервную систему, должны основываться на наследственной предрасположенности к судорожным реакциям. Это предположение логично и позволяет объяснить хотя бы умозрительно, почему у одних детей или взрослых стресс определенной интенсивности вызывает реактивный припадок, а у других нет. Имеющиеся работы по изучению генетики подобных реактивных состояний действительно указывают на наличие семейной предрасположенности к судорожным реакциям, когда предполагается низкий порог судорожной готовности. Антигены гистосовместимости по локусам HLA-DR и HLA-DQ также, по-видимому, ассоциированы с подверженностью реактивным припадкам.

У взрослых наиболее часто реактивные припадки носят характер ГТКП, однако иногда регистрируются и абсансы, а также миоклонические подергивания. Иногда реактивные судороги имеют парциальный характер. Предположительно, в подобных случаях мозг имеет определенный структурный дефект (рубец, киста и др.), и реактивные состояния проявляют этот органический процесс, в иных условиях еще не являющийся эпилептогенным. Это может существенно помешать правильной диагностике синдрома.

3.1.2. Фебрильные судороги

Син.: доброкачественные фебрильные судороги, гипертермические судороги.

Доброкачественные фебрильные судороги представляют собой клинически хорошо очерченный реактивный синдром. Принимая, что реактивные припадки не являются признаком хронической эпилепсии, подчеркнем еще раз, что дети с фебрильными судорогами не должны *расцениваться как страдающие эпилепсией*. Тем не менее это заболевание является самым частым синдромом, характеризующимся судорогами.

Фебрильные судороги развиваются в основном у здоровых детей в возрасте от 3 мес. до 5 лет. Пик заболеваемости — 18–22 мес. Наиболее частый вариант развития фебрильных судорог — возникновение ГТКП в период подъема температуры и в первый день фебрильного состояния. Иногда судороги развиваются сразу же после падения температуры до нормальных цифр. Припадки, которые возникают позже на фоне высокой температуры, должны насторожить врача, так как они могут свидетельствовать об инфекционном поражении мозга.

Считается, что прогноз фебрильных судорог в смысле последующего появления уже хронической эпилепсии ухудшается, если длительность фебрильных судорог превышает 10–15 мин или припадки манифестируют

парциально. Фебрильные судороги, имеющие подобные характеристики, называются *комплексными*; фебрильные судороги же с изолированными, короткими тонико-клоническими конвульсиями именуются *простыми*.

ЭЭГ сразу после припадка фебрильных судорог регистрирует замедление основного фона чаще всего в задних регионах коры, и эта картина может сохраняться несколько дней. Межприступная же ЭЭГ практически всегда нормальная; если же и обнаруживаются некоторые изменения, то диагностической ценности они обычно не имеют. Это касается обнаружения билатеральных пик-волновых комплексов и фокуса центротемпоральных спайков. Важно отметить, что эти изменения ЭЭГ больше говорят о самой предрасположенности мозга к судорожной активности, чем о наличии синдрома фебрильных судорог. Другие лабораторные тесты также малоинформативны и непатогномоничны.

По статистическим данным, частота фебрильных судорог в популяции колеблется в диапазоне 5–8%. Предполагается определенная генетическая предрасположенность к фебрильным судорогам в виде регистрации эпилептических судорог в семье с большим, чем в популяции, процентом. Наследование, вероятно, полигенное. Фебрильное состояние может иметь любой генез, и видоспецифичности инфекционного фактора нет. Наиболее частые причины повышения температуры у детей с фебрильными судорогами – острые респираторные заболевания, отиты, энтериты и др. Таким образом, лихорадка любого генеза может вызвать судороги у предрасположенного к фебрильным судорогам ребенка.

Синдром фебрильных судорог необходимо тщательно дифференцировать с *инфекционным поражением мозга*, вызывавшим *симптоматические* эпилептические припадки. Это могут быть энцефалиты и менингиты любой этиологии. Важнейшее значение в этом случае играет тщательное неврологическое и параклиническое обследование, которое может выявить признаки острого органического поражения ЦНС. Важно, что дети в возрасте до 2 лет могут не иметь ярких клинических признаков менингеального раздражения (симптом Лессажа, выбухание родничка и др.). Поэтому менингит или энцефалит у детей в этом возрасте должен предполагаться и самым тщательным образом исключаться в том случае, если судороги возникают после падения температуры или пика гиперфебрильного состояния. Нужно ли производить люмбальную пункцию и на какой день после начала фебрильного состояния, – решать надо индивидуально (помня, что ликворологические изменения могут наступить лишь на 2–3-е сутки даже при гнойном, например, менингококковом, менингите). Хотя длительные судороги сами по себе могут вызвать некоторый лимфоцитарный плеоцитоз, резкое повышение числа клеток в ликворе и появление клеточной диссоциации должно насторожить в смысле воспалительного поражения мозга. Неврологическая картина также может указывать на воспалительный процесс: хотя при любом фебрильном состоянии можно обнаружить легкие признаки очаговой ирритации или выпадения, грубые органические синдромокомплексы, безусловно, свидетельствуют об инфекционном поражении ЦНС. То же с данными ЭЭГ: появление

очаговых знаков *после иктального периода* свидетельствует об органическом генезе синдрома.

Судороги на фоне повышения температуры в результате проведенной иммунизации очень похожи на фебрильные судороги не только клинически, но и патогенетически, и не должны расцениваться как «органические». Однако судороги могут возникнуть и вследствие *энцефалопатической реакции в ответе на иммунизацию* – синдрома, существенно более серьезного по своим последствиям и эпилептическому прогнозу. В целом можно сказать, что лучшим доказательством *нефебрильного характера* припадков является сохранение судорожного синдрома у ребенка после падения температуры и прекращения фебрильного заболевания.

Лечение. Терапия фебрильных судорог имеет два аспекта: *лечение острого эпизода* фебрильных судорог и *профилактика возможных рецидивов* фебрильных судорог. Нужно ли профилактическое лечение, насколько оно способствует предохранению мозга ребенка от повреждения в результате припадков и предупреждает ли развитие хронической эпилепсии, вопрос до сих пор спорный.

Лечение острого эпизода фебрильных судорог: прежде всего, необходимы общие мероприятия для предотвращения повреждения головы при судорогах и асфиксии. Собственно медикаментозные вмешательства *во время эпизода* фебрильных судорог не обязательны из-за их кратковременности. В случае же длительных фебрильных судорог (более 10–15 мин) вмешательство необходимо: предпочтительнее диазепам из расчета 0,3 мг/кг внутримышечно или внутривенно медленно; если судороги не прекратились, инъекция может быть повторена через 10 мин. Диазепам можно вводить и ректально, если внутривенно сделать это трудно (см. гл. 6).

Для *профилактики* фебрильных судорог рекомендуется отдавать предпочтение фенobarбиталу – 3–5 мг/кг (можно в один прием перед сном). Эффективен также примидон (гексамидин) из расчета 15–20 мг/кг в два приема. Хотя препараты вальпроевой кислоты также эффективны, однако имеют намного более серьезные побочные эффекты у детей, чем поименованные выше, и в первую очередь, более гепатотоксичны. Фенитоин и карбамазепин при фебрильных судорогах расцениваются как неэффективные.

Относительно примидона: он дает, по данным литературы, наибольшее число побочных эффектов в виде нарушенного поведения (обычно гиперактивность и ажитированность).

В случае принятия решения о проведении профилактического лечения последнее проводится не менее 2 лет с последующей постепенной отменой препарата.

Существует, однако, и много аргументов против профилактического хронического лечения фебрильных судорог. Основные возражения следующие: 1) только одна треть больных детей с фебрильными судорогами в дальнейшем имеют второй эпизод судорог, половина из них никогда не имеют третьего эпизода фебрильных судорог и только 9% – более трех эпизодов фебрильных судорог; 2) токсические эффекты хронического лечения

намного более выражены, чем риск развития повторного эпизода фебрильных судорог; 3) большинство родителей не согласны с назначением ребенку постоянного лечения и нарушают лекарственный режим, что сводит на нет эффект профилактического лечения. Вместе с тем можно согласиться с теми авторами, которые считают, что в некоторых осложненных случаях фебрильных судорог профилактическая терапия все же желательна. Это больные с началом фебрильных судорог в возрасте до 1 года, с семейным анамнезом эпилептических припадков, признаками мозговой дисфункции, отставанием умственного развития.

3.2. ПЕРВИЧНЫЕ (ИДИОПАТИЧЕСКИЕ) СИНДРОМЫ

3.2.1. Неонатальные синдромы

Синдром доброкачественных семейных неонатальных судорог — довольно редкий наследственный аутосомно-доминантный синдром, проявляющийся клоническими припадками на 2–3-й день после рождения. Этот синдром не имеет характерного клинического или ЭЭГ-образа и может быть распознан на основе специфического семейного анамнеза (такие же припадки в том же возрасте), исключения прочих причин судорог и полном исчезновении припадков через 3–4 дня после их возникновения. Однако впоследствии в среднем у 15% пациентов припадки возобновляются в том или ином синдромальном оформлении. Реже на 5-й день после рождения возникают *доброкачественные идиопатические неонатальные судороги* («припадки пятого дня»). Это судороги у здоровых в остальном больных без какого-либо семейного анамнеза, проходят обычно бесследно, без риска возобновления в последующем.

3.2.2. Парциальные (локализованные) синдромы

3.2.2.1. Доброкачественная роландическая (сильвиева) эпилепсия

Син.: Доброкачественная эпилепсия с центротемпоральными острыми волнами; доброкачественная фокальная эпилепсия детского возраста. Данный электроклинический синдром основан в первую очередь на основании ЭЭГ-регистрации спайков и острых волн в типичных центральных и центрально-средневисочных ЭЭГ-отведениях ($C_2-F_{4/3}-C_{4/3}$ — над проекцией сильвиевой борозды) у детей с обычно доброкачественным течением эпилептического синдрома и постепенной самоликвидацией припадков (рис. 5). У этих детей нет признаков органической или метаболической патологии ЦНС, причем этот факт настолько безоговорочен, что принимается как диагностический критерий.

Как и другие формы первично генерализованных эпилепсий, доброкачественная роландическая эпилепсия является проявлением генетической предрасположенности в виде прохождения данного признака в семье с существенно большей частотой, чем в популяции (еще один признак идиопатичности синдрома).

При доброкачественной роландической эпилепсии обычно регистрируются 2 типа припадков: простые фокальные моторные и генерализованные

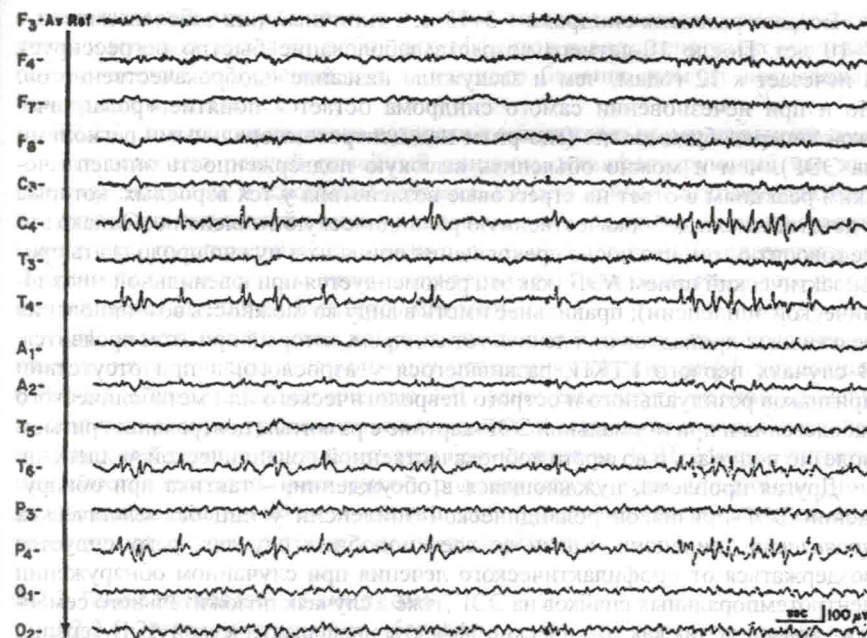


Рис. 5. Пример типичной островолновой активности над регионом роландовой борозды.

по типу ГТКП. Оба вида припадков развиваются чаще ночью (80%), независимо от того, какой тип припадка развивается — парциальный или генерализованный. Часто припадки возникают в последний час сна или в первые 2 часа после засыпания. 80% всех припадков имеют место во сне и еще 10% — сразу при пробуждении. Это обстоятельство очень напоминает хронобиологию припадков при ювенильной миоклонической эпилепсии и часто приводит к ошибочному диагнозу.

Парциальные припадки (65% всех припадков) часто начинаются с лицевых мышц в виде подергивания и т.д. Достаточно часто подобные парциальные судороги далее развиваются по типу «джексоновского марша». В 45% случаев в структуру фокального моторного припадка вовлекаются мышцы глотки, что описывается больными как «рвотные движения», «насилованный кашель» и другие проявления. Часто припадок начинается с неких ощущений в языке, сопровождающихся анартрией, гиперсаливацией и последующим развитием тонических судорог по гемитипу. Эти фокальные гемисудороги могут и генерализоваться; ночью часто регистрируются только вторичные генерализованные проявления без фокального начала.

Таблица 33

Факторы, провоцирующие приступы при эпилепсии

1. Нарушения режима сна (депривация сна)
2. Отмена алкоголя
3. Дегидратация
4. Лекарственные взаимодействия
5. Системные инфекции
6. Черепно-мозговая и общая травма
7. Недоедание и нарушение режима питания (недостаточное питание)
8. Отмена барбитуратов и наркотиков
9. Гипервентиляция
10. Фотостимуляция мерцающим светом
11. Специфические триггерные воздействия

Завершая главу об общих принципах терапии эпилепсии, мы хотим еще раз подчеркнуть основные терапевтические цели. Это: 1) полное отсутствие припадков; 2) монотерапия; 3) отсутствие токсических эффектов лечения; 4) социальная и психологическая адаптация больного.

ГЛАВА 11. АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Хотя различные антиэпилептические препараты (АЭП) много раз упоминались почти на каждой из предыдущих страниц, в настоящей главе мы рассмотрим все важнейшие фармакологические характеристики основных и вспомогательных АЭП. Напомним, что некоторые механизмы действия АЭП рассматривались также в главе 4; фармакотерапия важнейших и наиболее часто встречающихся эпилептических синдромов обсуждалась в главе 3, побочные эффекты — в главах 10 и 12. Наконец, в предыдущей главе также анализировались различные свойства отдельных АЭП.

Мы придерживаемся следующего порядка описания АЭП: 1) короткий обзор всех основных фармакологических агентов, применяемых как АЭП; 2) обзор тех препаратов, которые используются как вспомогательные АЭП (препараты «второго ряда») или предположительно имеют антиэпилептические свойства; 3) обзор новых и перспективных препаратов, которые уже вышли на фармацевтический рынок или уже завершают стадию клинических испытаний. Более подробную информацию обо всех свойствах АЭП можно найти в справочниках, учебниках фармакологии и специальных монографиях.

Началом рациональной фармакотерапии эпилепсии нужно считать 1857 г., когда С.Лескок впервые использовал бромиды для лечения катамениальной эпилепсии; современная эра фармакотерапии эпилепсии началась с внедрения *фенобарбитала*. Почти 25 лет прошло до начала широкого применения следующих АЭП, когда Н.Мерритт и Т.Путнам, используя электрошоковые модели эпилепсии на кошках, начали испытывать различные производные фенобарбитала. В результате было не только обнаружено мощное антиконвульсивное свойство примидона, но и заложены основы метода скринингового поиска АЭП с применением структурно-близких производных. В это же время были выявлены противосудорожные свойства *триметадиона* и *сукцинимидов* при абсансах.

Прошло почти 50 лет после появления фенобарбитала, когда был синтезирован *карбамазетин* — АЭП принципиально новой структуры, отличной от фенобарбитала. Почти тогда же начали применять и *бензодиазепины* и *вальпроевую кислоту*.

В СССР использовались почти все основные АЭП, производимые фармацевтическими фирмами социалистических стран, правда, с небольшим выбором и большим опозданием. Сегодня в странах СНГ широко распространены все АЭП, маркируемые ведущими западными компаниями.

В советской фармакопее АЭП имелись свои особенности. Прежде всего это комбинированные препараты, активной составной частью которых обычно является фенobarбитал (глюферал, паглюферал, смеси Серейского, Воробьева и др.). Нужно отметить, что при этом не соблюдается принцип монотерапии, обсуждаемый выше, и дозы активных составных частей в смесях столь незначительны, что рекомендуемые суточные дозировки не приводят к терапевтической концентрации. Так, в таблетке глюферала фенobarбитала содержится 25 мг, в паглюферале 1, 2 и 3 – соответственно 25, 35 и 50 мг.

Вторая отличительная черта – наличие собственных синтезированных в СССР препаратов. Это, прежде всего, бензонал и пуфемид. Оба препарата хорошо себя зарекомендовали в практике, однако, к сожалению, подробной информации об основных параметрах фармакологии и токсичности нам обнаружить не удалось.

По механизмам действия АЭП могут быть классифицированы как: 1) модуляторы кальциевых каналов; 2) антиабсансные препараты (этосуксимид); 3) препараты, усиливающие действие ГАМК; 4) антагонисты глутамата; 5) экспериментальные АЭП с неясным механизмом действия, как, например, фелбамат и габапентин. В обзоре групп препаратов мы более подробно рассматриваем механизмы действия отдельных АЭП.

Специфика применения АЭП (большая длительность, необходимость избегания лекарственных взаимодействий в процессе приема других препаратов и др.) привела к разграничению всех АЭП на основные и вспомогательные. Под основными АЭП подразумеваются те, длительный прием которых в режиме монотерапии эффективен и относительно безопасен. Вспомогательными, или дополнительными, принято считать те АЭП, которые в силу особенностей своей фармакокинетики не могут применяться в качестве монопрепарата или не обеспечивают максимальный антиконвульсивный эффект, но хорошо применяются в качестве дополнения, усиления основных АЭП (табл. 34).

11.1. АЭП, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ КАК ОСНОВНЫЕ

11.1.1. Барбитураты

Из большого семейства барбитуратов с антиконвульсивной целью используются фенobarбитал, метилфенobarбитал, а также отечественное производное фенobarбитала – бензонал. Из группы анестезирующих барбитуратов при лечении рефрактерного эпилептического статуса применяется пентobarбитал, гексобарбитал и тиobarбитал. Наконец, короткодействующие барбитураты тиопентал и метогекситал используются с целью активации интериктальной спайковой активности на ЭЭГ.

11.1.1.1. Фенobarбитал

Механизмы действия. Основной механизм – воздействие на ГАМК-рецепторы путем подавления ионофорных комплексов. Фенobarбитал угнетает

Таблица 34
Официальные наименования антиэпилептических препаратов
и их наиболее распространенные фирменные названия

Интернациональное наименование АЭП	Наиболее частые фирменные наименования	Наиболее частые формы выпуска
Benzonalum	Benzobarbital	50–100 мг/табл.
Carbamazepine	Tegretol Tegretal Finlepsin Stazepin	200 мг/табл.
Clobazam	Urbanyl	10–20 мг/табл.
Clonazepam	Rivotril Rivatrial Anteplepsin	1–2,5 мг/табл.
Clorazepate	Tranxene	5–10 мг/капс.
Ethosuximide	Suxilep Pyknolepsin Zarontin	250 мг/капс.
Mephényntoin	Mesantoin	100 мг/табл.
Methsuximide	Morfolep Morsuximidum	500 мг/табл.
Phenobarbital	Luminal Gardenal Sedonal	50–100 мг/табл.
Phenitoin	Dipheninum Dilantin Epanutin	50–100 мг/табл.
Primidone	Hexamidinum Mysolin	50–100 мг/табл.
Trimethadione	Trimethinum Tridion	125–250 мг/табл.
Valproic acid	Convulex Convulsofin Epilim	200–300–500 мг/табл.

нормальную синаптическую передачу взаимодействием с аминокислотами, участвующими в процессе возбуждения. Седативные и анестетические эффекты объясняются отсутствием селективности действия фенobarбитала только на нейроны, участвующие в эпилептогенезе.

Фармакокинетика. Хотя растворимость фенobarбитала после перорального введения полная, пик плазменной концентрации достигается поздно – через 6–18 ч. Фенobarбитал на 40–75% связывается с белками плазмы, период