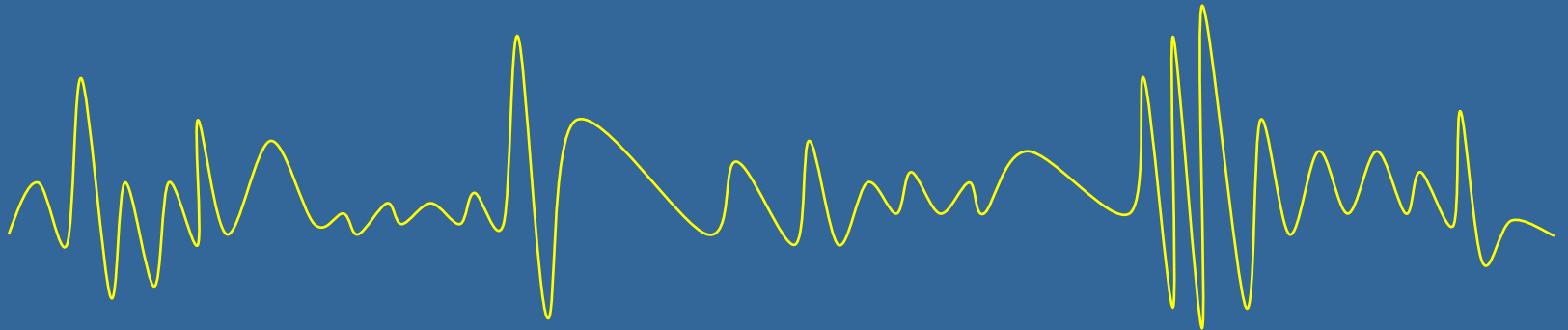


ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава, кафедра нервных болезней педиатрического факультета с курсом ФУВ

Прогресс и перспективы эпилептологии

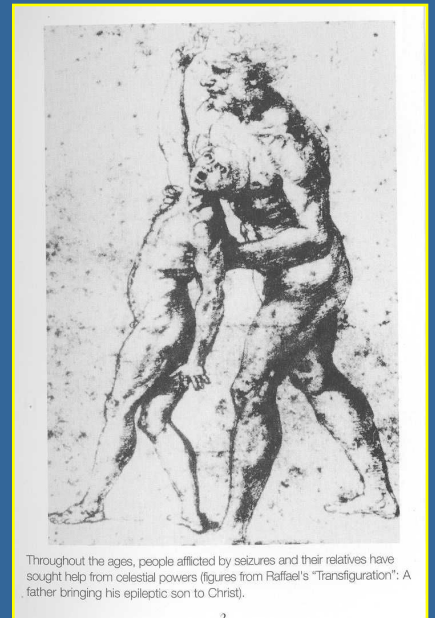


**доц. Воронкова К.В., проф. Петрухин А.С., проф.
Мухин К.Ю.**

История вопроса:

- Первые описания эпилепсии можно встретить еще у Гиппократ, Галена, Лукреция, которые рассматривали эпилепсию как болезнь головного мозга, вызванная естественными, а не сверхъестественными причинами.
- В средние века продолжает осуществляться переход к научным методам диагностики и лечения эпилепсии.

Представления о больном, как об одержимом дьяволом, постепенно становятся менее распространенными в обществе, но не исчезают полностью. Однако, вероятно, они не исчезнут никогда.



История вопроса:

- 1860-е гг. – В.А. Morel, J.Farlet
- конец XIX века – J.H. Jackson
- XX век – создание классификации эпилепсии:
W.R. Gowers, А.Я. Кожевников, W.G.Lennox, H. Gastaut, разработка классификаций ILAE Киото (1981), ILAE Нью-Дели (1989), 2001
- конец XIXв.-1990-2000-е гг. – синтезированы и зарегистрированы для лечения эпилепсии и психопатологических состояний антиэпилептические препараты

XX век ознаменован трансформацией курабельности эпилепсии от неизлечимой болезни до возможности достижения стойкой ремиссии в 80% случаев.



Прогресс в эпилептологии



Прогресс в эпилептологии определился:

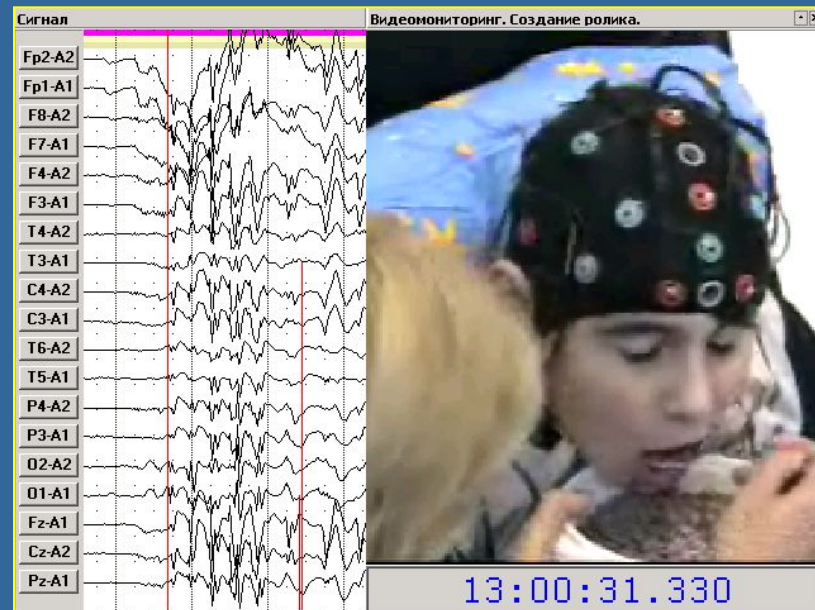
Развитием методов диагностики, таких как:

- видео-ЭЭГ- мониторинг (позволяет установить кинематику приступов, определить локализацию очага эпилептогенеза в головном мозге).

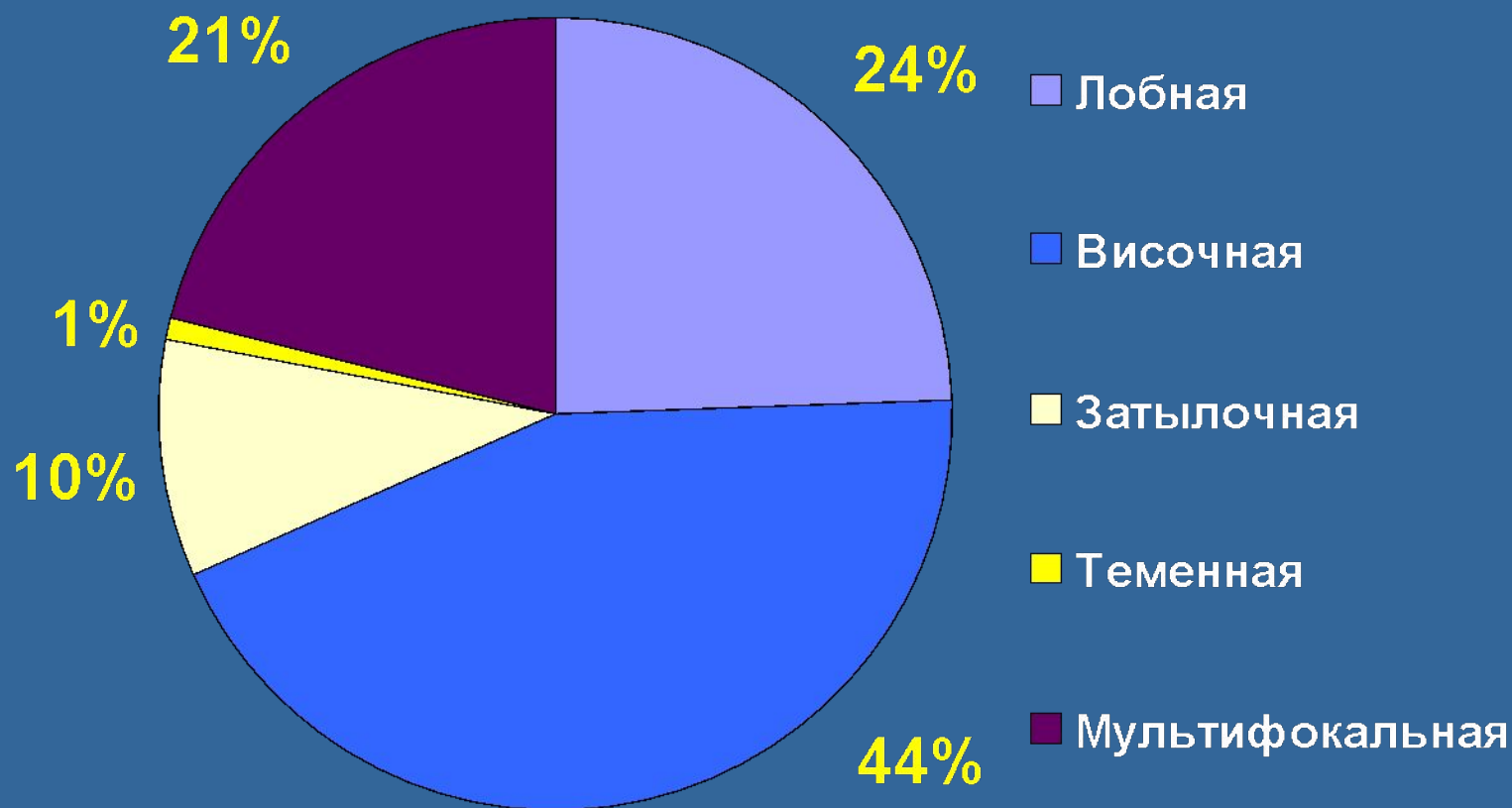
Видео-ЭЭГ мониторинг

Видео-ЭЭГ мониторинг (ВЭМ) – синхронная регистрация записи биоэлектрической активности головного мозга (электроэнцефалография) и видеоизображения пациента.

В мировой практике применяется более 20 лет.



Структура фокальных эпилепсий (уточненная методом видео-ЭЭГ)



Мухин с соавт., 2003

Преимущественная локализация эпилептогенеза при лобной эпилепсии

Переднелобные припадки	Среднелобные припадки	Заднелобные припадки
Фронтополярные (передние) Орбитофронтальные	Медиальные Дорсолатеральные Цингулярные	Из дополнительной моторной зоны Оперкулярные

Развитие методов нейровизуализации

- Магнитно-резонансное исследование (МР-исследование)
- Компьютерная томография (КТ)
- Позитронно-эмиссионная томография
- Функциональное МР-исследование
- Нейросонография

Симптоматические фокальные формы эпилепсии [G 40.1-G 40.2]

Этиология

По данным в %	М.Ю.Никанорова, А.Ю.Ермаков, 2001	А.А.Алиханов, А.С.Петрухин, 2001
Мезиальный темпоральный склероз	28,5	9
Нарушения органо- и гистогенеза	20	35
Опухоли мозга	13,8	0,35
Нейроинфекции	12,4	8
Органическая ацидемия	3,8%	8
Внутриутробные инфекции	11,5%	---
Черепно-мозговая травма	10%	---
Мальформации	---	1,2
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия	---	33%
Травма головного мозга	---	11%

Прогресс в эпилептологии определился:

- достижениями в области молекулярной генетики (определено 90 генов, ответственных за различные формы эпилепсии);
- нейрохимии (раскрыты механизмы работы ионных каналов).

Генетические исследования

В настоящее время локализованы гены, детерминирующие развитие следующих форм эпилепсии (Петрухин, 2000):

- Доброкачественные семейные судороги (20 хромосома, локус 20q13.2 и хромосома 8, локус 8q24)
- Юношеская миоклоническая эпилепсия (6 хромосома)
- Генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (локус 19q13.1)
- Балтийский миоклонус Унферрихта-Лундборга (21 хромосома, локус 21q22.3)
- Прогрессирующая миоклонус-эпилепсия Лафора (6 хромосома, локус 6q24)
- Нейрональный цероидный липофузциноз, юношеская форма (16 хромосома)

Прогресс в эпилептологии определился:

Достижениями в области:

- Разработки новых классификаций, описания и изучения форм эпилепсии и типов приступов.

В классификации 2001 года введены существенные терминологические новшества, например, термин «парциальные» заменен на «фокальные», дефиниция «криптогенная» заменена на «вероятно симптоматическую», термин «судороги» на «приступы».

В проекте новой классификации будут учитываться 5 позиций вместо анатомо-электро-клинического подхода:

1. Описание пароксизмального события
2. Классификация приступа
3. Диагностика формы эпилепсии
4. Установление этиологии эпилепсии
5. Диагностика сопутствующих заболеваний и установление степени инвалидизации.

Доклад комиссии ICAE (2001) по классификации приступов

Самокупирующиеся приступы: Генерализованные

- Тонико – клонические (включая варианты начала с клонической или миоклонической фазы)
- Клонические (с легким тоническим компонентом или без него)
- Типичные абсансы
- Атипичные абсансы
- Миоклонические абсансы
- Тонические
- Эпилептические спазмы
- Эпилептический миоклонус
- Миоклонус век (с абсансами или без них)
- Миоклонически – атонические (миатонические)
- Негативный миоклонус
- Атонические
- Рефлекторные генерализованные

Доклад комиссии ILAE (2001) по классификации приступов

Фокальные:

- Фокальные сенсорные (с простыми симптомами, связанными с раздражением затылочной/теменной/височно-теменно-затылочной коры)
- Фокальные моторные: клонические, асимметричные тонические (связанные с раздражением дополнительной моторной зоны), с типичными, с гиперкинетическими автоматизмами, с фокальным негативным миоклонусом, ингибиторные
- Геластические
- Гемиклонические
- Вторично – генерализованные
- Рефлекторные фокальные

Доклад комиссии ILAE (2001) по классификации приступов

Продолжающиеся приступы:

Генерализованный эпилептический статус:

- Генерализованных тонико-клонических приступов
- Клонических приступов
- Абсансов
- Тонических приступов
- Миоклонических приступов

Фокальный эпилептический статус:

- Кожевниковская эпилепсия
- Продолженная аура
- Статус лимбических приступов
- Гемиконвульсивный статус с гемипарезом

Доклад комиссии ILAE (2001) по классификации эпилептических синдромов

Идиопатические фокальные эпилепсии младенчества и детства

- Доброкачественные младенческие приступы (несемейные)
- Доброкачественная эпилепсия детства с центрально – височными спайками (роландическая)
- Доброкачественная затылочная эпилепсия детства с ранним дебютом (тип Панайотопулоса)
- Доброкачественная затылочная эпилепсия детства с поздним дебютом (тип Гасто)

Доклад комиссии ILAE (2001) по классификации эпилептических синдромов

Семейные (аутосомно-доминантные) фокальные эпилепсии

- Доброкачественные семейные приступы новорожденных
- Доброкачественные семейные приступы младенчества
- Аутосомно – доминантная ночная лобная эпилепсия
- Семейная височная эпилепсия
- Семейная фокальная эпилепсия с переменным фокусом

Доклад комиссии ILAE (2001) по классификации эпилептических синдромов

Симптоматические фокальные эпилепсии

- Мезиальная височная эпилепсия с гиппокампальным склерозом
- Мезиальная височная эпилепсия обусловленная специфической этиологией
- Другие формы определенной локализации и этиологии
- Синдром Расмуссена
- Гемиконвульсивно – гемиплегический синдром
- Мигрирующие парциальные приступы раннего младенчества
- Другие формы определенной локализации и этиологии

Доклад комиссии ILCPE (2001) по классификации эпилептических синдромов

Идиопатические генерализованные эпилепсии

- Доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества
- Эпилепсия с миоклонически – астатическими приступами
- Детская абсанс эпилепсия
- Эпилепсия с миоклоническими абсансами
- Юношеская абсанс эпилепсия
- Юношеская миоклоническая эпилепсия
- Эпилепсия с изолированными генерализованными тонико – клоническими приступами
- Генерализованная эпилепсия с фебрильными приступами плюс

Доклад комиссии ILAE (2001) по классификации эпилептических синдромов

Эпилептические энцефалопатии

- Ранняя миоклоническая энцефалопатия
- Синдром Отахара
- Синдром Веста
- Синдром Драве
- Синдром Леннокса – Гасто
- Синдром Ландау – Клеффнера
- Эпилепсия с продолженной пик – волновой активностью во время медленного сна
- Миоклонический статус

Доклад комиссии ICAE (2001) по классификации эпилептических синдромов

Прогрессирующие миоклонус эпилепсии

- Специфические заболевания (типа болезней Лафора, Унферрихта – Лундборга, нейронального цероидного липофусциноза)

Рефлекторные эпилепсии

- Идиопатическая фотосенситивная затылочная эпилепсия
- Другие формы эпилепсии с приступами, возникающими вследствие зрительной стимуляции зрительной стимуляции
- Первичная эпилепсия чтения
- Стартл эпилепсия

Приступы с необязательной дефиницией «эпилепсия»

Прогресс в эпипептологии определился:

Достижениями в области:

- фармакологии и разработкой новых подходов к терапии (в соответствии с формой эпилепсии).



Классификация антиэпилептических препаратов (комиссия ILAE)

- Старые препараты - барбитураты, гидантоины
- Базовые препараты - вальпроаты, карбамазепин
- Промежуточные препараты - сукцинимиды, бензодиазепины
- Новые препараты - топирамат, ламотриджин, фелбамат, вигабатрин, габапентин, тиагабин, окскарбазепин, клобазам, леветирацетам

Новые антиэпилептические препараты

- Lamotrigин (Lamictal) GSK
- Topiramат (Торамат) Janssen - Cilag
- Gabapentin (Neurontin) Parke-Devis
- Gabitril (Tiagabin) Sanofi-Syntelabo
- Felbamat (Taloxa) Schering Plough
- Oxcarbamazepin (Trileptal) Novartis
- Levetiracetam (Keppra) UCB

АЭП в лечении эпилепсии и аффективных заболеваний

Препарат	Регистрация FDA в лечении эпилепсии	Использование в психиатрии
Бензодиазепины	1976	1983
Барбитураты	1912	1912
Гидантоины	1938	1942
Этосуксимид	1960	1980
Карбамазепин	1974	1971
Вальпроаты	1978	1966
Габапентин	1993	1997
Ламотриджин	1994	1994
Топирамат	1996	1998
Окскарбазепин	2000	1983
Леветирацетам	2000	2001

Спектр действия новейших АЭП

Препарат	Парциаль- ные	Генерализованные	С-м Леннокса- Гасто	Другое
Топирамат	☒	☒	☒	
Ламотриджин	☒	☒	☒	
Фелбамат	☒	☒	☒	
Вигабатрин	☒			С-м Веста
Габапентин	☒	☒		
Тиагабин	☒			
Окскарбазепин	☒	☒		
Леветирацетам	☒	☒		Негативный миоклонус

Механизм действий АЭП

Препарат	Блок NA+	Блок Ca ⁺⁺	Потенци- рование GABA	Блок глутамата	Угнете- ние КА
Бензодиазепины			+		
Барбитураты			+		
Гидантоины	+				
Этосуксимид		+			
Карбамазепин	+				
Вальпроаты	+	+	+		
Топирамат	+	+	+	+	+
Ламотриджин	+			+	
Фелбамат	+	+	+	+	
Вигабатрин			+		
Габапентин	+		+		
Тиагабин			+		
Окскарбазепин	+	+			
Леветирацетам		+			

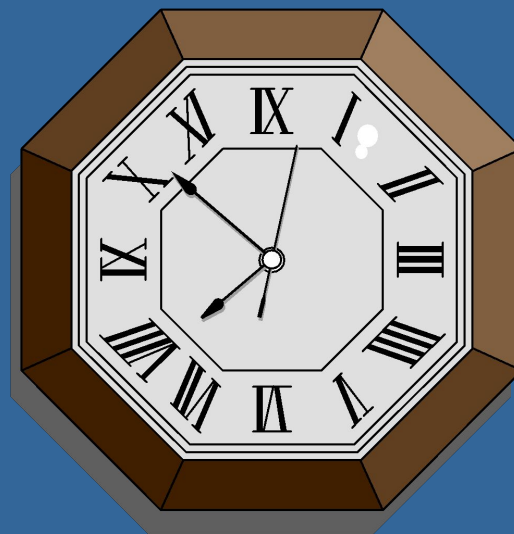
Топамакс, Ламиктал,

Депакин, Кеппра

*обладают нейропротективным
действием*

Предпочтительнее применение пролонгированных форм АЭП

- Депакин-хроно
- Финлепсин-ретерд
- Тегретол ЦР



АЭП группы “новые и новейшие” являются в большинстве пролонгированными

*Эпилепсии в 60% случаев
сопутствуют расстройства
в высшей психической сфере
пациентов*



Нарушения ВПФ у больных с эпилепсией и в общей популяции

S.W Vazil, 2004

	Больные с эпилепсией	Общая популяция
Депрессия	до 58%	1-9%
Тревога	3-50%	
Невротические расстройства	8%	
Психозы	6-10%	1,5-2%
Биполярные расстройства	1-8%	2%
СГДВ	14-40%	5%

Классификация нарушений ВПФ

когнитивные нарушения
(память, внимание, речь,
мышление)

нарушения аффективно-
личностной сферы
(т.н. непсихотические
психические расстройства,
депрессии и суицидальное
поведение, биполярные
расстройства)

эпилептические психозы

(Петрухин А.С., Воронкова К.В., 2003)

Терапия когнитивных нарушений

- Направленная психологическая коррекция
- Антиэпилептическая терапия



Влияние АЭП на когнитивную сферу

Препарат

Ухудшение

Нарушения при
титровании/
передозировке

Улучшение

Барбитураты

●●

Бензодиазепины

●●

Гидантоины

●●

Сукцинимиды

○

Вальпроаты

○

Карбамазепин

○

○

○

Ламотриджин

●

Габапентин

●

Топирамат

○

○

○

Вигабатрин

○

Окскарбазепин

○

○

Фелбамат

●

Тиагабин

●

Леветирацетам

○

Влияние АЭП на аффективную сферу

Препарат	Негативное влияние	Позитивное влияние
Барбитураты	депрессия, дисфория	диссомния, мания
Бензодиазепины	поведение	мания, тревога, диссомния
Гидантоины	дисфория	мания, депрессия
Сукцинимиды	психозы, депрессия, диссомния	контроль, программирование действий
Карбамазепин	поведение	мания, депрессия
Вальпроаты	поведение, депрессии	мания, депрессия, панические атаки

Препарат	Нарушения	Положительный эффект
Топамакс	Аффективно-личностные	мания, депрессия, поведение
Ламотриджин		поведение, депрессии
Фелбамат	седация, поведение, диссомния	
Вигабатрин	поведение, депрессии, психозы, феномен Ландольта	
Габапентин	поведение, диссомния	депрессии, фобии, тревога
Тиагабин	неврозы, депрессии	
Окскарбазепин	седация	мания, депрессия
Леветирацетам	поведение	мания

АЭП, гормональные контрацептивы и стероидные половые гормоны

АЭП, ↓ эффективность
гормональных контрацептивов
↓ концентрации половых
гормонов

АЭП, не оказывающие влияния
на эффективность
гормональных контрацептивов
и концентрации половых
гормонов

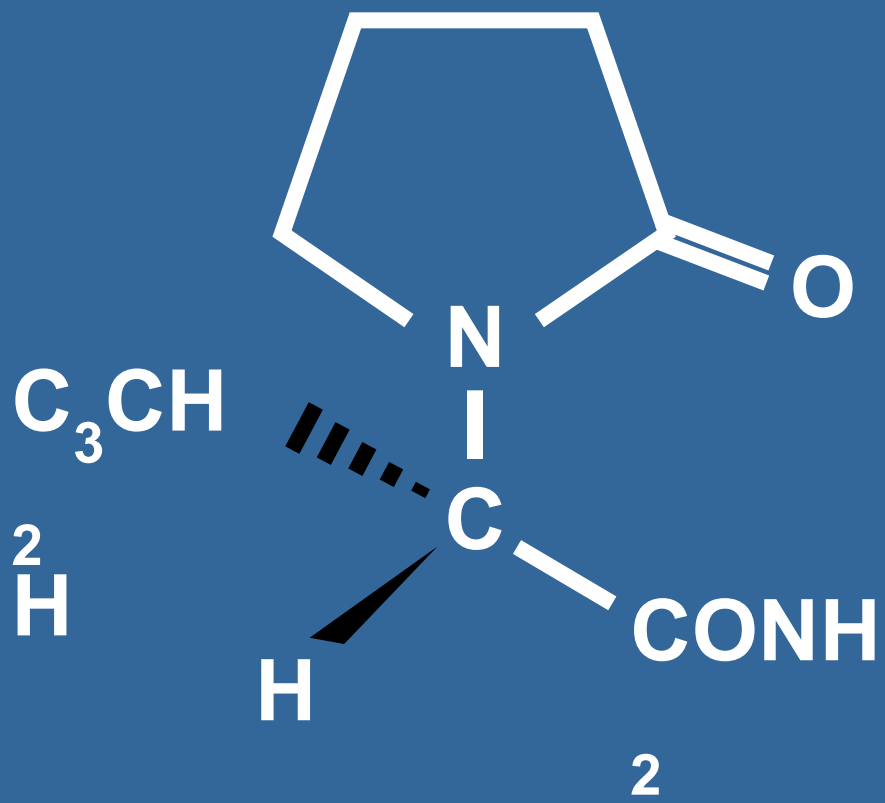
Фенобарбитал
Фенитоин
Карбамазепин
Этосуксимид
Окскарбазепин
Фелбамат
Топирамат в суточной дозе
свыше 200 мг

Ламиктал
Бензодиазепины
Вальпроевая кислота
Леветирацетам
Габапентин
Тиагабин
Топирамат в суточной дозе
ниже 200 мг

Требования к современным антиэпилептическим препаратам

- высокая эффективность в лечении эпилепсии
- широкий спектр терапевтического воздействия на приступы
- отсутствие или минимальная возможность аггравации приступов
- хорошая переносимость
- доступность для населения

Кетпра



Кеппра: *оптимальная фармакокинетика*

- Максимальное время всасывания: 2-3 часа.
- Связываемость с белками плазмы: 10%!
Биодоступность – практически 100%.
- Максимальная концентрация в плазме крови при средней дозе: 25,8 мкг\мл.
- Период полураспада: в среднем – 8 часов.
- Линейная фармакокинетика.
- Экскреция: почки (у детей метаболизм на 30% выше, чем у взрослых).
- Не активирует ферменты печени и не влияет на метаболизм других АЭП и контрацептивов.

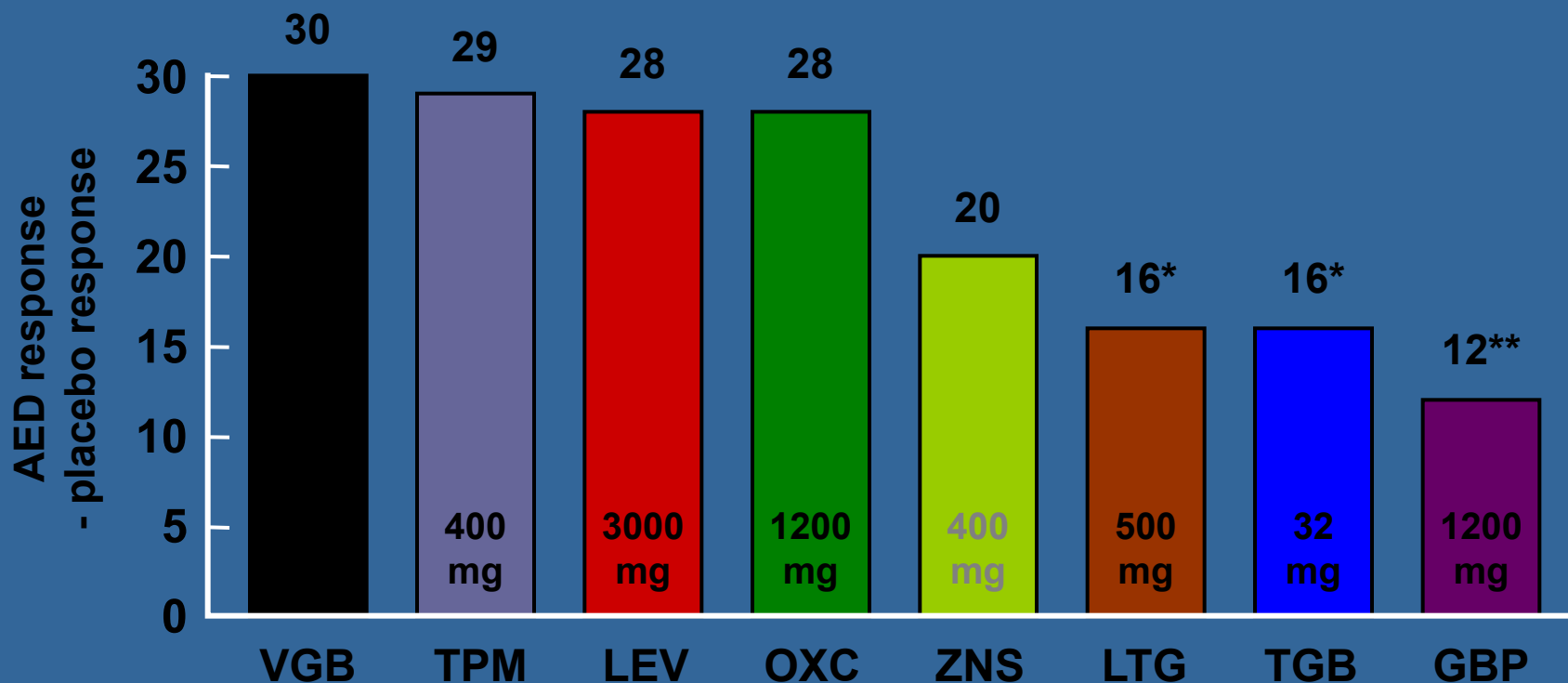
Европейское исследование по Кеппре (2004): резистентная симптоматическая фокальная эпилепсия

- Полная ремиссия приступов в течение 6 мес. терапии – 13%
- Урежение приступов на 50% и более – 43%
- Улучшение когнитивных функций у большинства пациентов

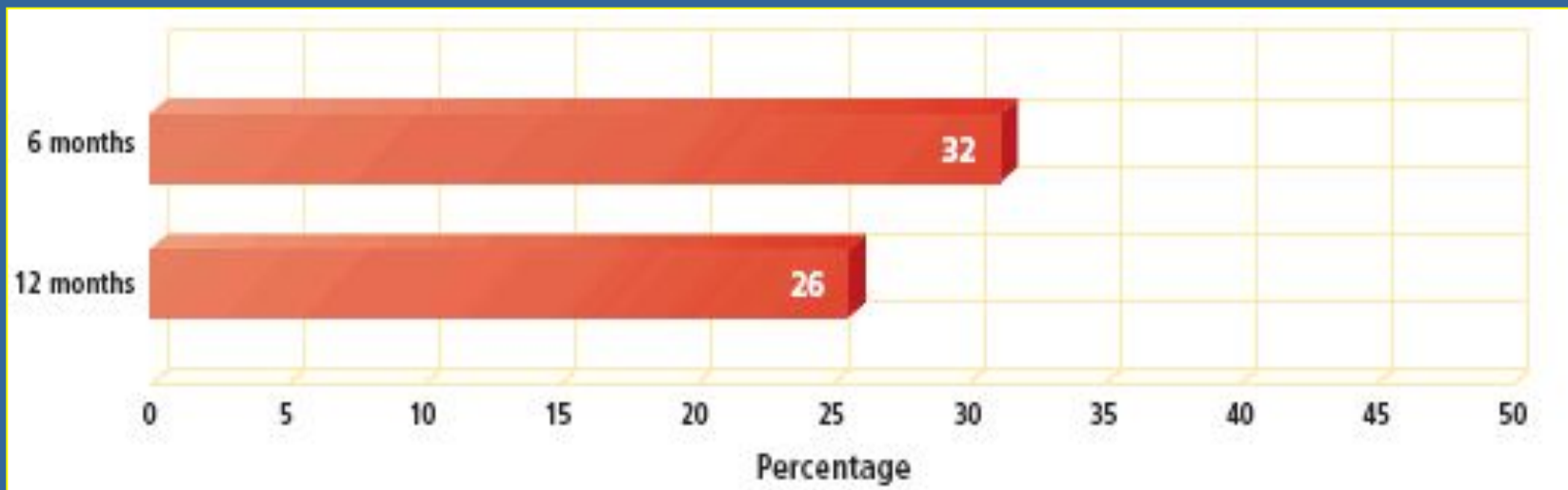
Эффективность Кеппры при резистентной симптоматической фокальной эпилепсии у детей и молодых взрослых (К.Ю. Мухин и соавт., 2004)

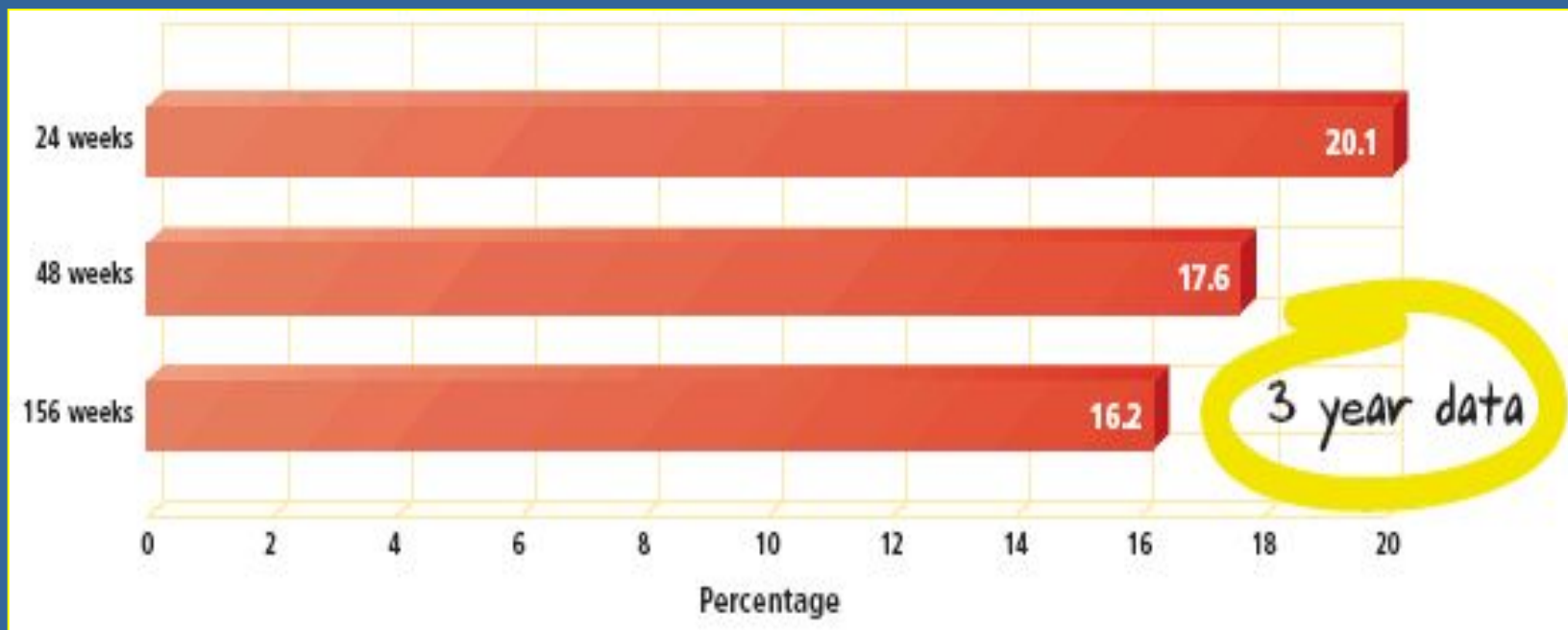
- 20 пациентов в возрасте 12-25 лет с рефрактерной симптоматической фокальной эпилепсией как добавочный АЭП.
- Дозы: 1000-4000 мг\сут (22-57 мг\кг\сут) в 2 или 3 приема.
- Эффективность: полная терапевтическая ремиссия – 27%; урежение частоты – 53%, незначительный эффект -20%.
- Побочные эффекты: 3 (возбудимость, нарушение сна).

Сравнительная эффективность в отношении фокальных припадков новых АЭП



Даже некурабельные пациенты,
принимавшие ранее не менее 4 других АЭП,
в 26% случаев достигли полной ремиссии
припадков, сохранявшейся 12 месяцев

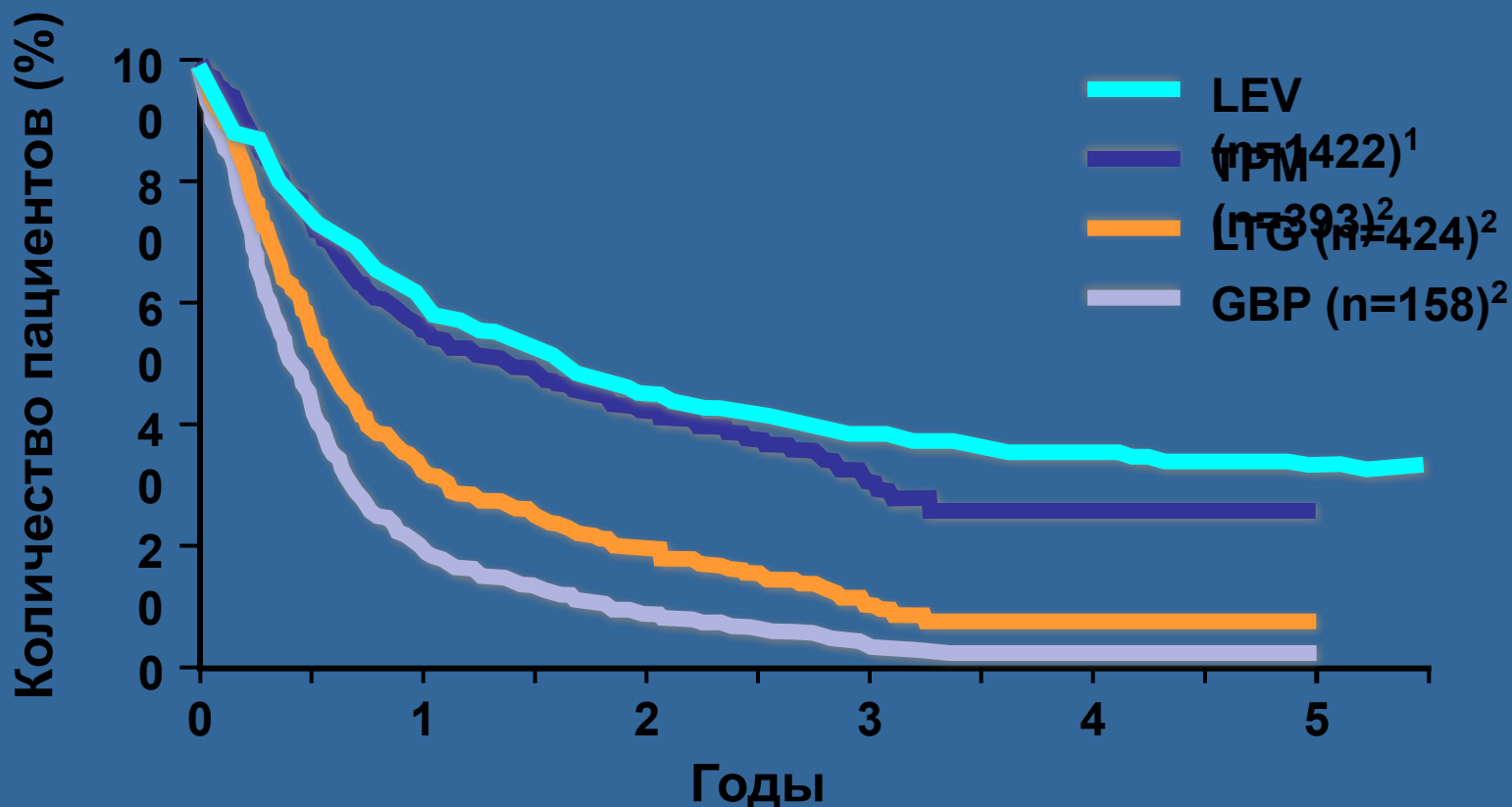




Полная ремиссия под влиянием Кеппры прослеживалась на протяжении 3-х лет.

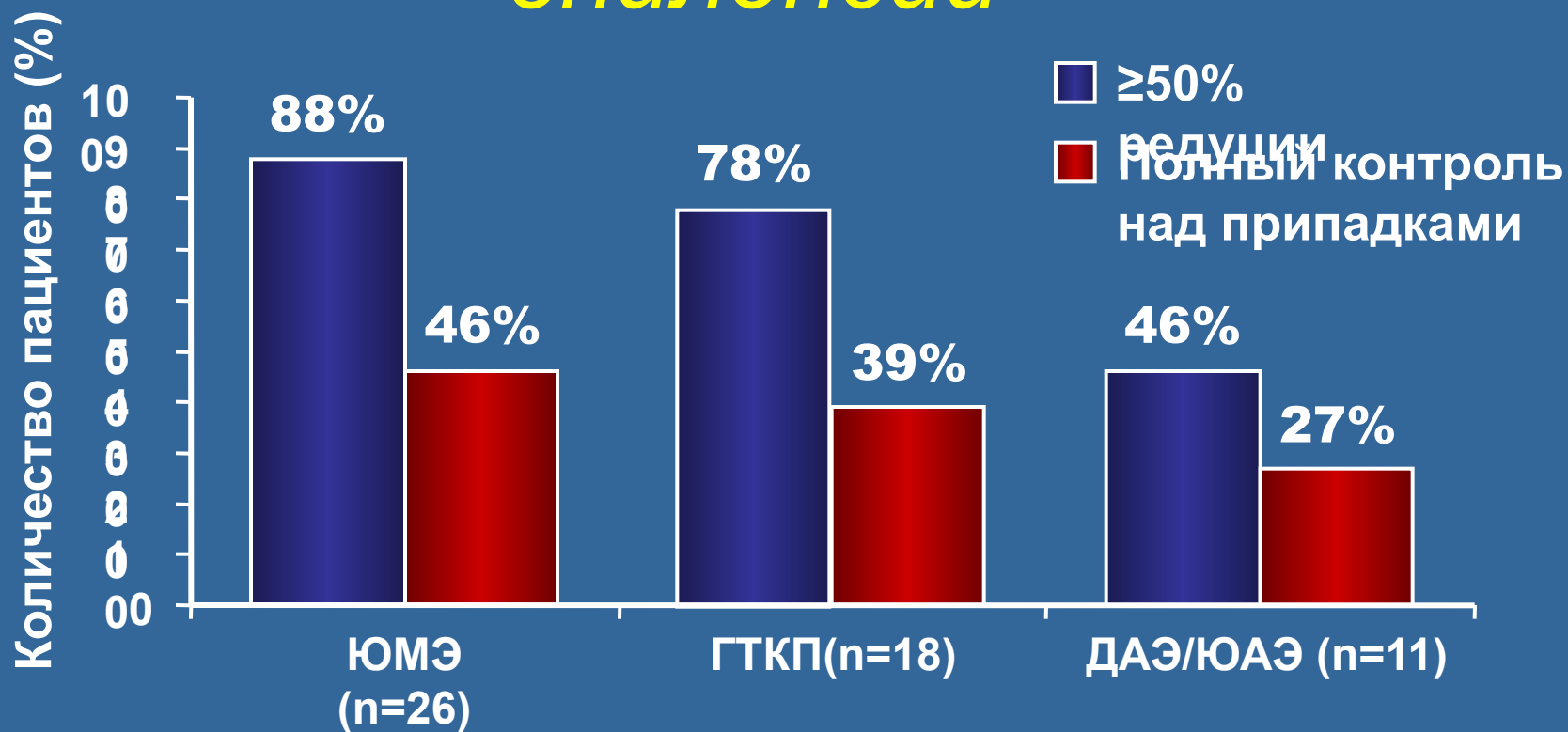
Ben-Menachem E., *Epileptic Disord* 2003;5 (Suppl 1); S51-S55. S53 col. 2 - mean duration of exposure, 1044.9 days - S54 col. 2

Удержание на терапии при лечении резистентных эпилепсий

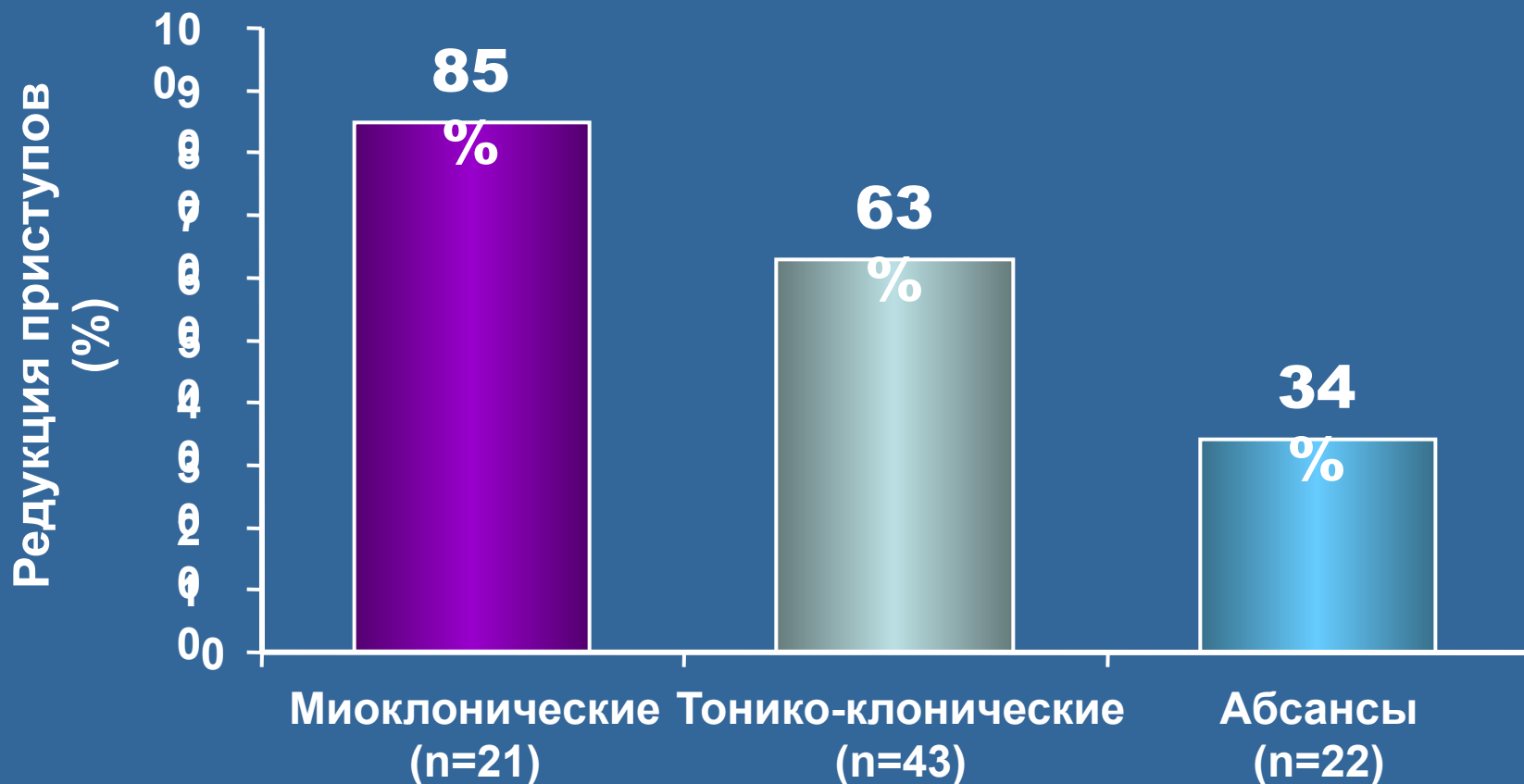


Adapted from: 1. Krakow et al. *Neurology* 2000
2. Lhatoo et al. *Epilepsia* 2000

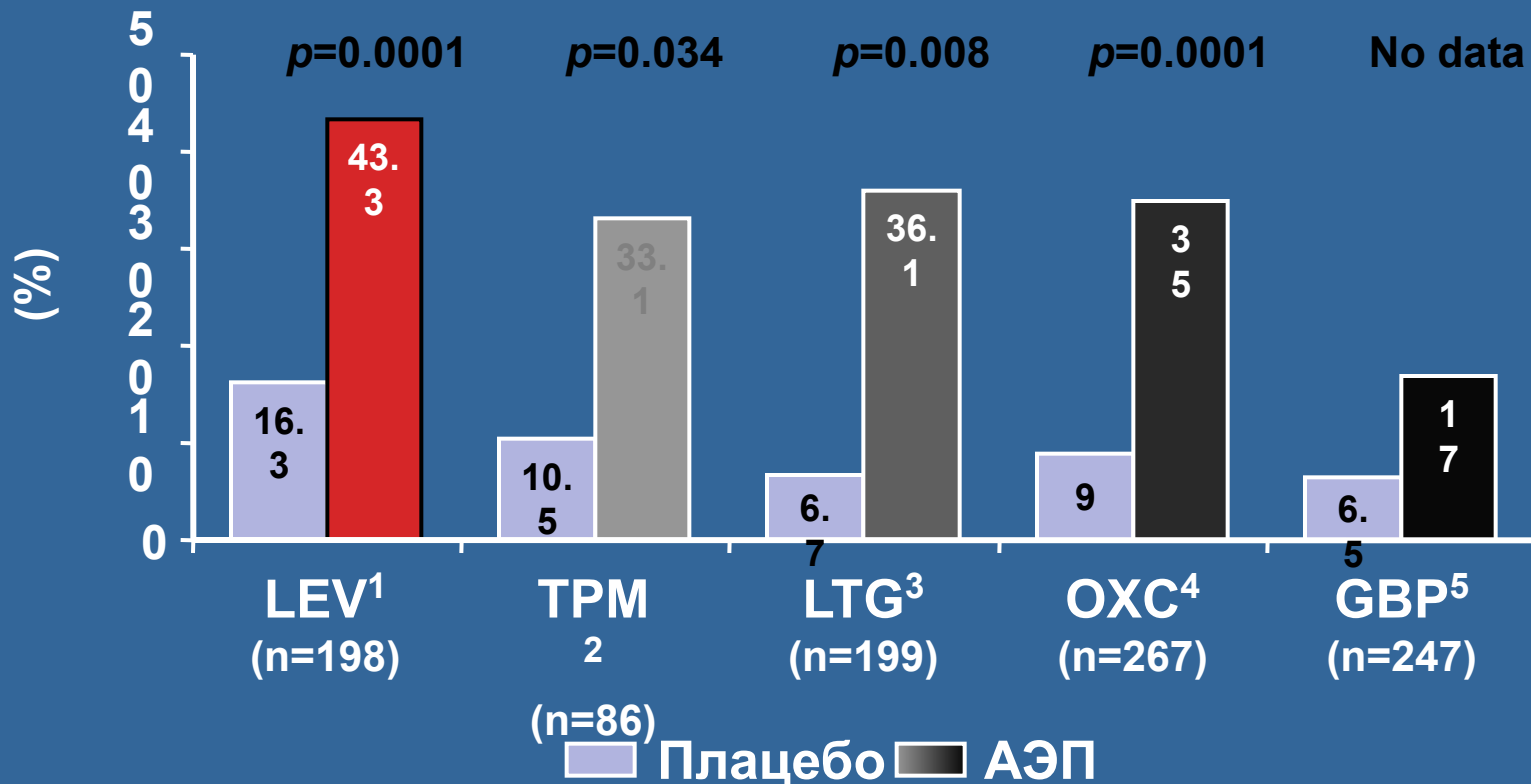
Эффективность Кеппры в терапии генерализованных эпилепсий



Эффективность Кеппры в терапии различных типов приступов



Эффективность Кеппры у детей с фокальными припадками в сравнении с другими АЭП (снижение более чем на 50%)



1. Glauser et al. *Epilepsia* 2004; 2. Elterman et al. *Neurology* 1999;
 3. Duchowny et al. *Neurology* 1999; 4. Glauser et al. *Neurology* 2000; 5. Appleton et al. *Epilepsia* 1999.

Эффективность Кеппры у детей с фокальными припадками в сравнении с другими АЭП



1. Glauser et al. *Epilepsia* 2004; 2. Elterman et al. *Neurology* 1999;
3. Duchowny et al. *Neurology* 1999; 4. Glauser et al. *Neurology* 2000; 5. Appleton et al. *Epilepsia* 1999.

Кеппра: побочные эффекты

- Частота побочных эффектов 14-19%, что сравнимо с плацебо.
- Не описаны реакции идиосинкразии.

Кеппра: лекарственные формы

- Таблетки по 250 мг
(голубые)
- Таблетки по 500 мг
(желтые)
- Таблетки по 750 мг
(оранжевые)
- Таблетки по 1000 мг
(белые)
- Суспензия 10%

Кеппра: дозировки

- Кеппра эффективна и безопасна у детей (старше 6 лет) и подростков в средних терапевтических дозах 1000–3000 мг\сут.
- Дозировки у детей 20-60 (до 100) мг\кг\сут.
- Режим приема обычно 2 раза, реже 3 раза в сутки после еды.
- Рекомендованный режим титрования – с 20 мг\кг\сут, увеличивая на 20 мг\кг\сут каждые 14 дней.
- Возможно: старт с 10 мг\кг\сут, увеличивая на 10 мг\кг\сут каждые 7 дней.

Кеппра: стандартный режим титрования

- Старт: 250 мг утром
- 1 нед: 250 мг x 2 раза
- 2 нед: 500 мг утро и 250 мг вечер
- 3 нед: 500 мг x 2 раза
- 4 нед: 750 мг утром и 500 мг вечер
- 5 нед: 750 мг x 2 раза
- 6 нед: 1000 мг утром и 750 мг вечер
- 7 нед: 1000 мг x 2 раза после еды

Кеппра - антиэпилептический препарат, который сочетает высокую антиэпилептическую активность (в т.ч. при миоклониях, наиболее трудных для купированиях типов припадков), простоту применения и минимум побочных эффектов.



Перспективы в эпилептологии

- развитие фармакологии: синтез новых антиэпилептических препаратов, исследование механизмов действия, фармакокинетики новых АЭП и лекарственных взаимодействий, влияния на организм женщины и плод;
- совершенствование хирургических методов лечения эпилепсии - долевые резекции, гемисферэктомии в терапии фокальных эпилепсий, ESES-синдрома, синдрома Расмуссена и др.;
- исследование влияния АЭП на высшие психические функции, свойств аггравации;
- дальнейшее совершенствование методов диагностики;
- изучение качества жизни пациентов с эпилепсией.