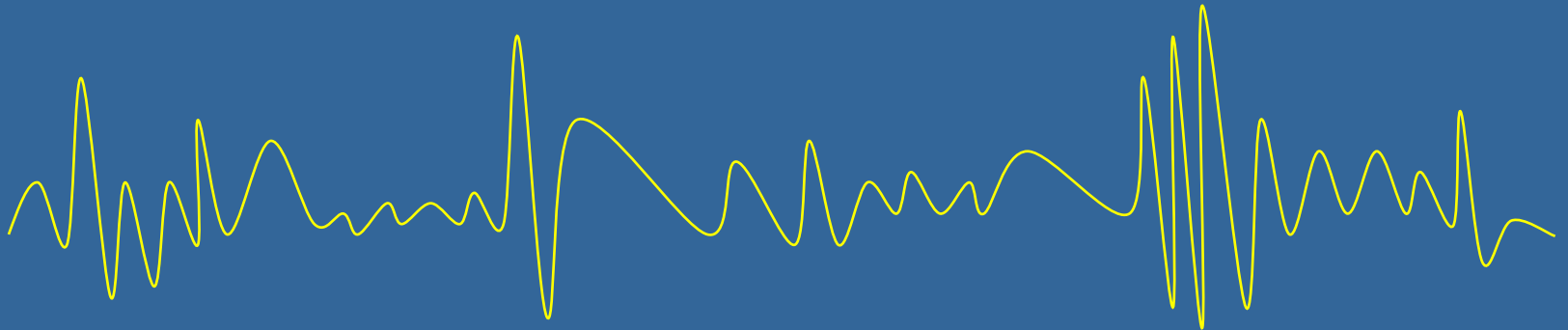


ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава, кафедра нервных болезней педиатрического факультета с курсом ФУВ

Прогресс и перспективы эпилептологии

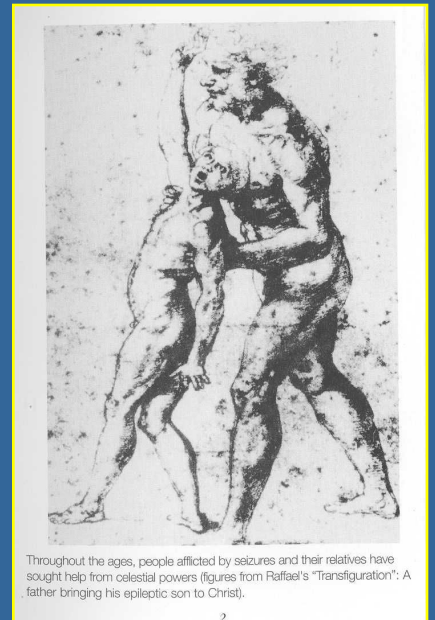


**доц. Воронкова К.В., проф. Петрухин А.С., проф.
Мухин К.Ю.**

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:

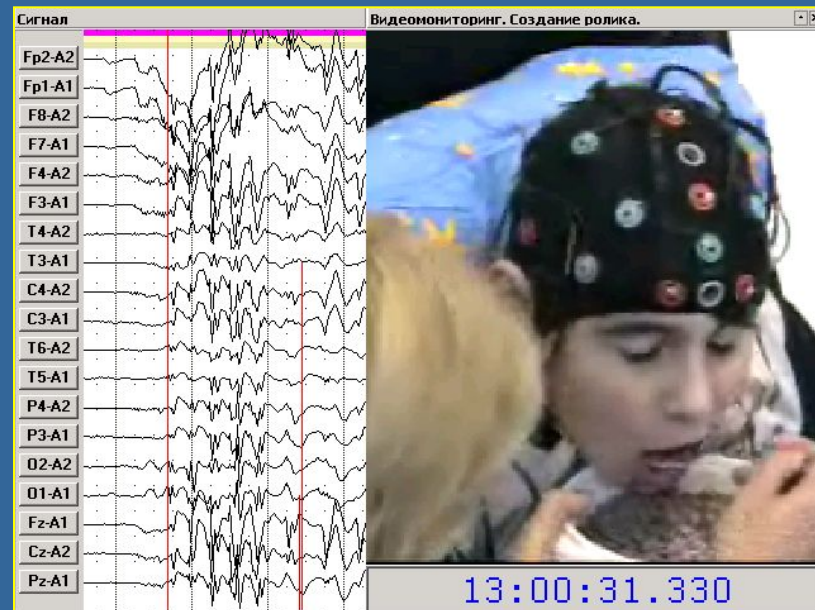
Развитием методов диагностики, таких как:

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

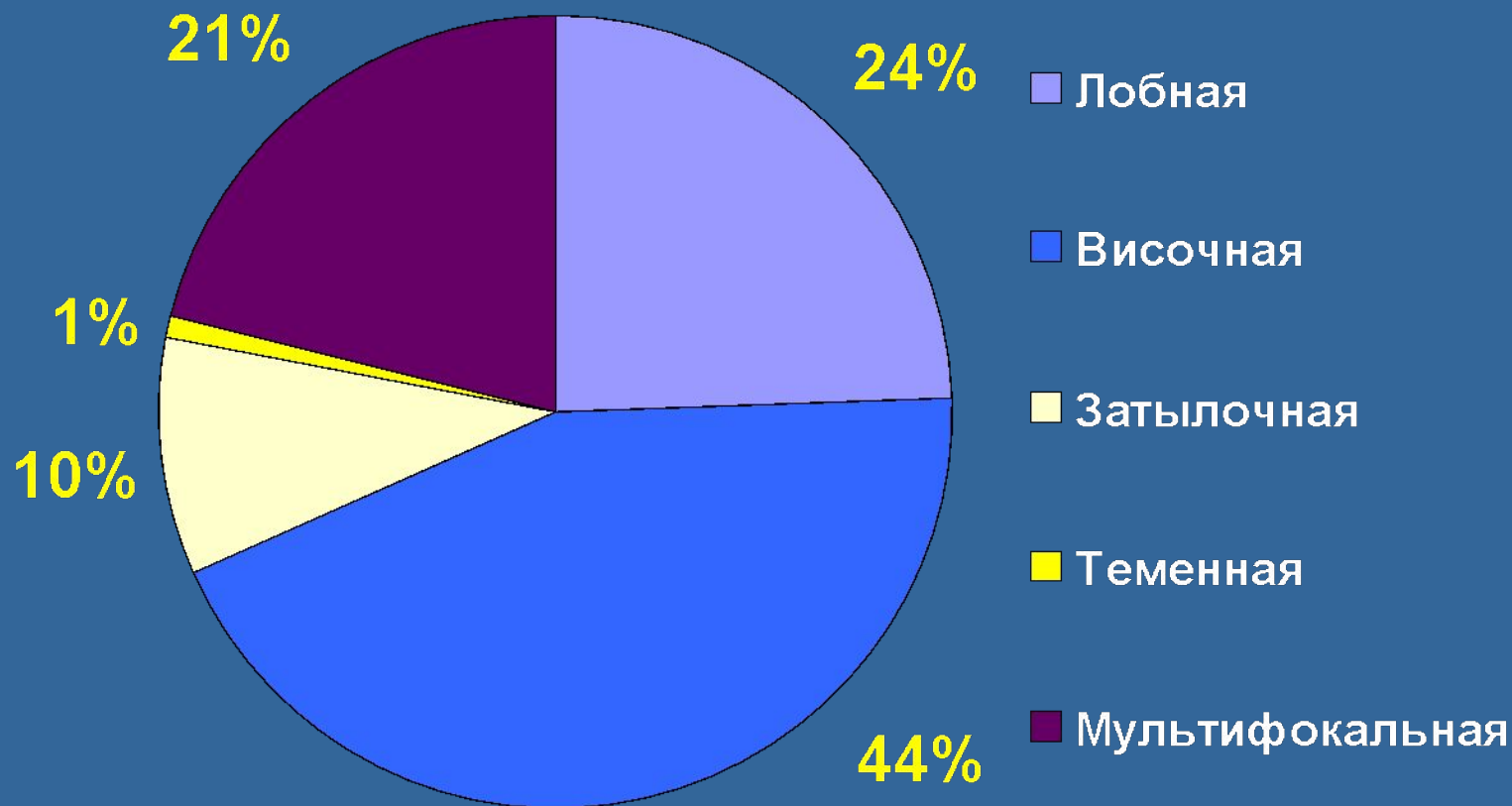
Видео-ЭЭГ мониторинг

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

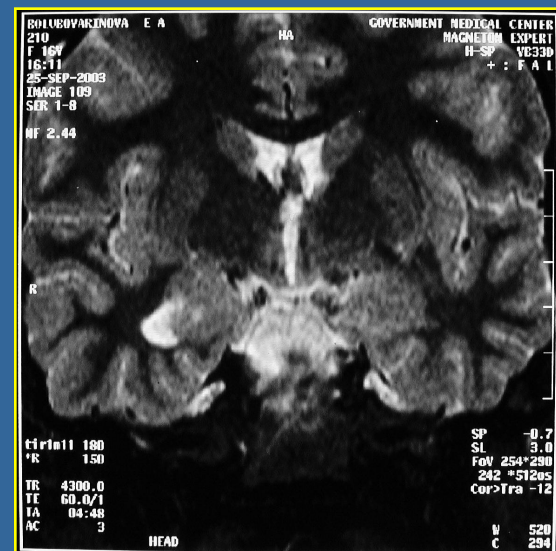
Преимущественная локализация эпилептогенеза при лобной эпилепсии

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

Прогресс в эпилептологии определился:

Развитием методов диагностики, таких как:

- нейровизуализация (позволяют установить этиологические факторы симптоматических эпилепсий, таких как фокальные корковые дисплазии и другие).



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 ILAE (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 ILAE (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

- Lamotrigin (Lamictal) GSK
- Topiramate (Topamax) Janssen - Cilag
- Gabapentin (Neurontin) Parke-Devis
- Gabitril (Tiagabin) Sanofi-Syntelabo
- Felbamate (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 | Генерали- зованные | 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 | | + | | | |

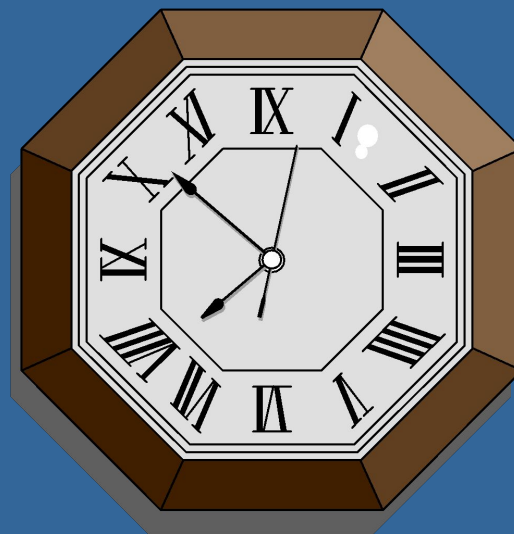
Топамакс, Ламиктал,

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

C.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

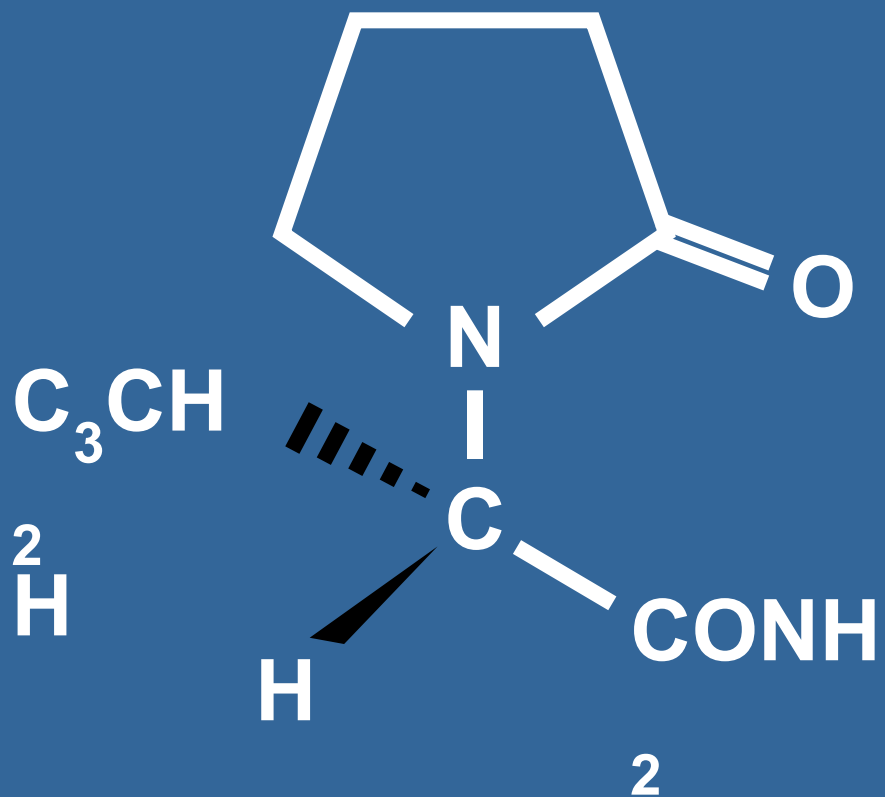
Фенобарбитал
Фенитоин
Карбамазепин
Этосуксимид
Окскарбазепин
Фелбамат
Топирамат в суточной дозе
свыше 200 мг

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.

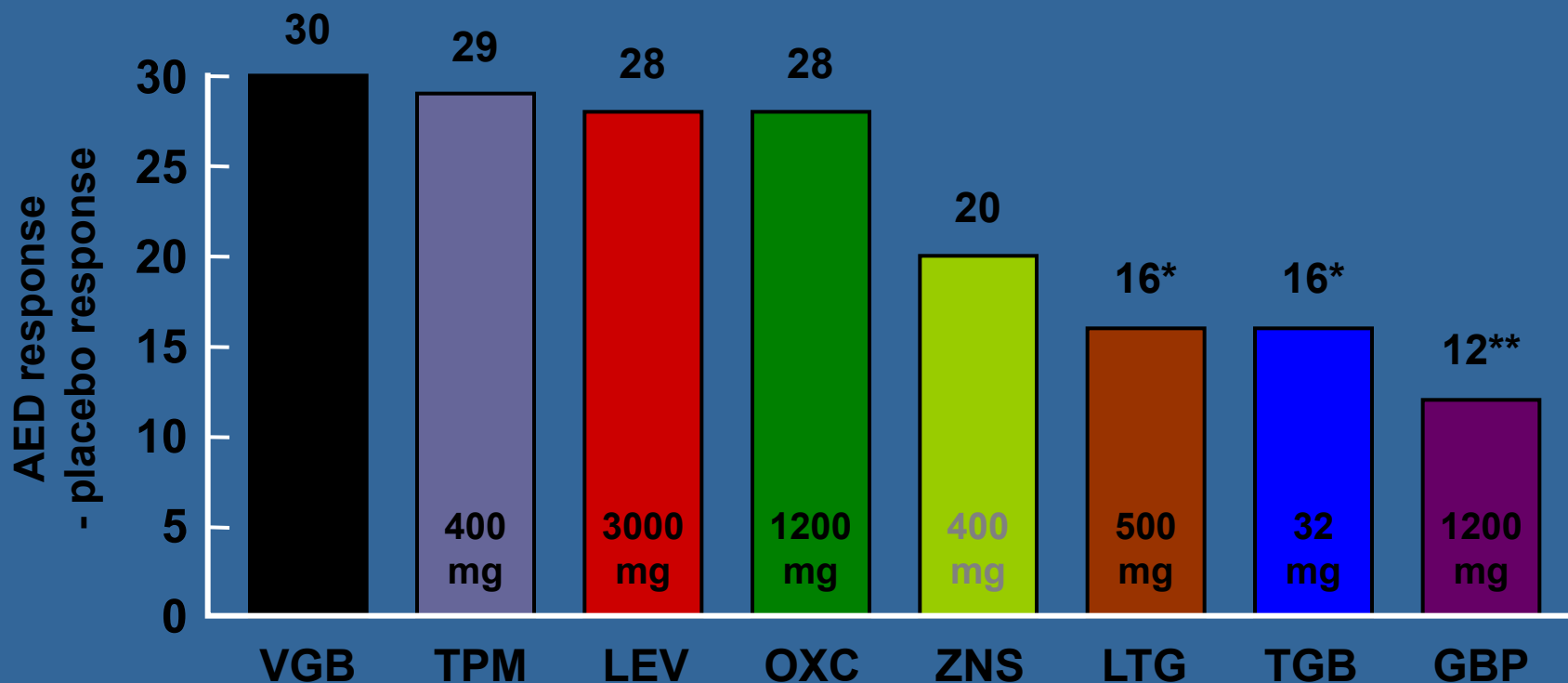
Европейское исследование по Кеппре (2004): резистентная симптоматическая фокальная эпилепсия

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

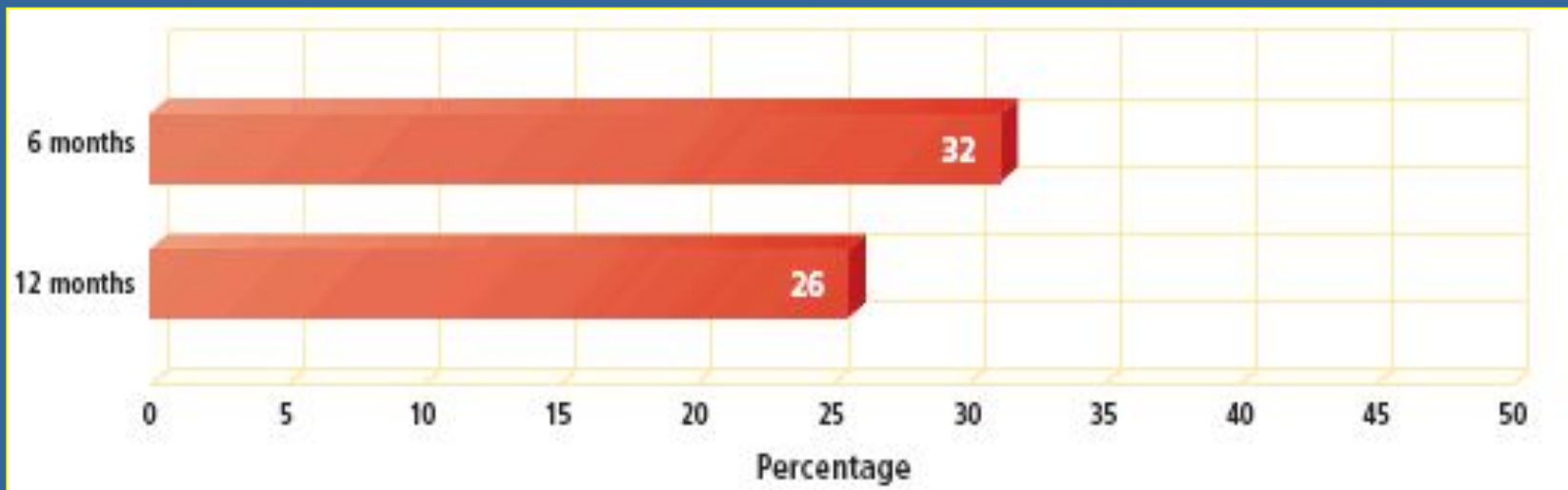
Эффективность Кеппры при резистентной симптоматической фокальной эпилепсии у детей и молодых взрослых (К.Ю. Мухин и соавт., 2004)

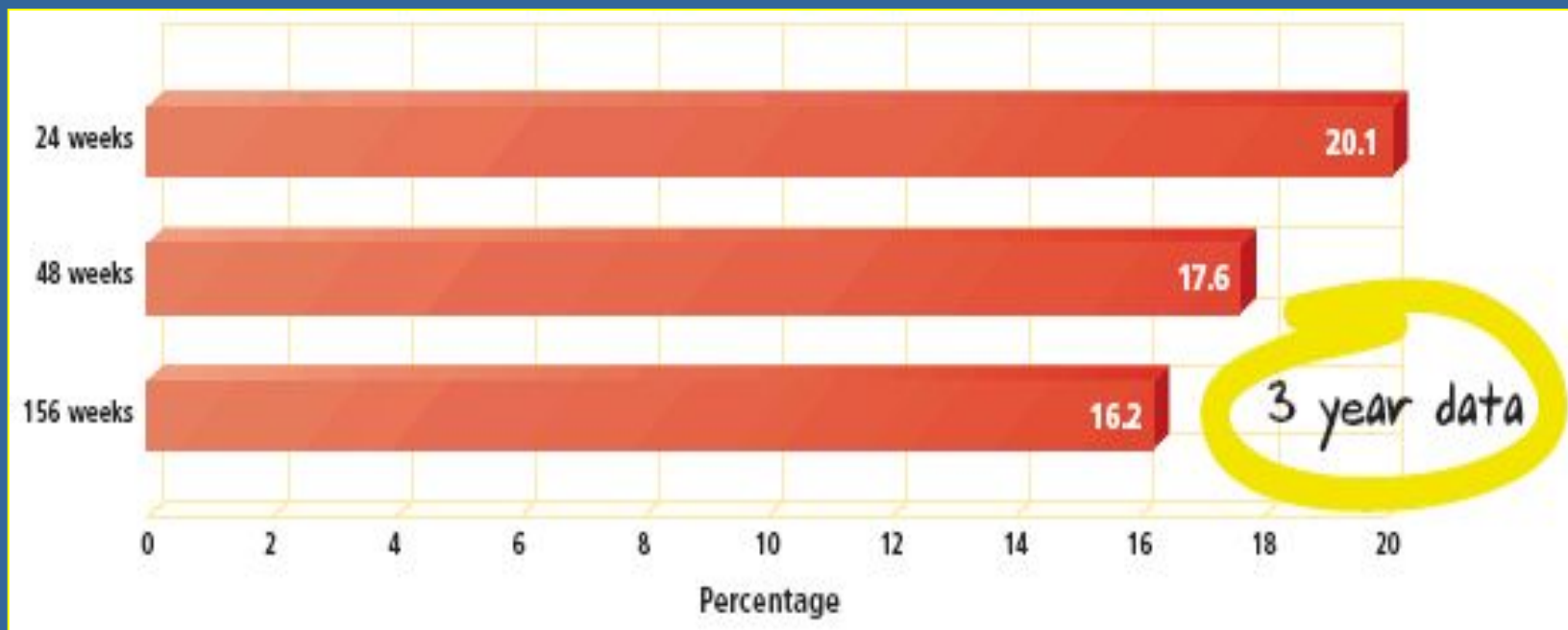
- 20 пациентов в возрасте 12-25 лет с рефрактерной симптоматической фокальной эпилепсией как добавочный АЭП.
- Дозы: 1000-4000 мг\сут (22-57 мг\кг\сут) в 2 или 3 приема.
- Эффективность: полная терапевтическая ремиссия – 27%; урежение частоты – 53%, незначительный эффект -20%.
- Побочные эффекты: 3 (возбудимость,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

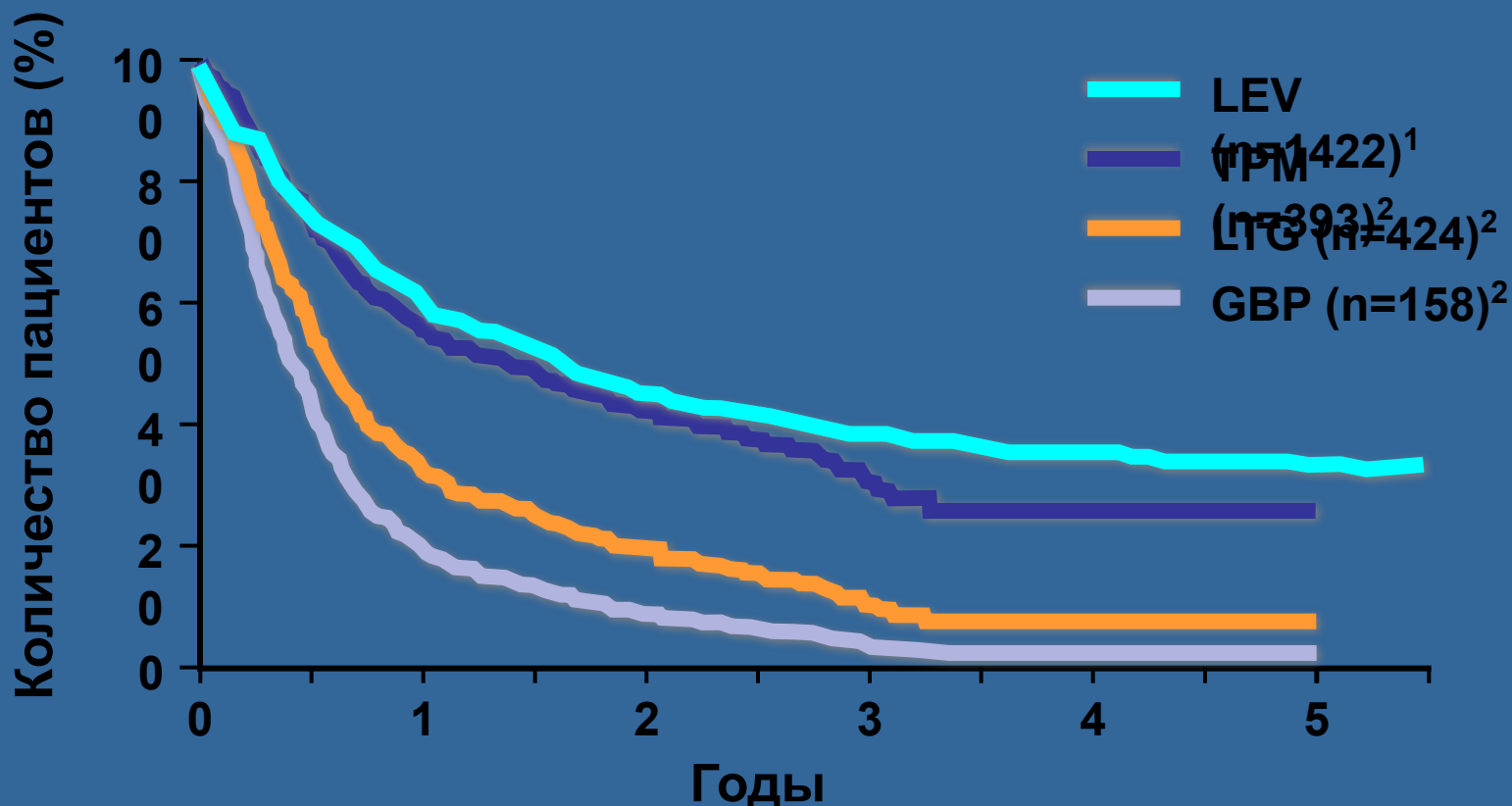




Полная ремиссия под влиянием Кеппры
прослеживалась на протяжении 3-х лет.

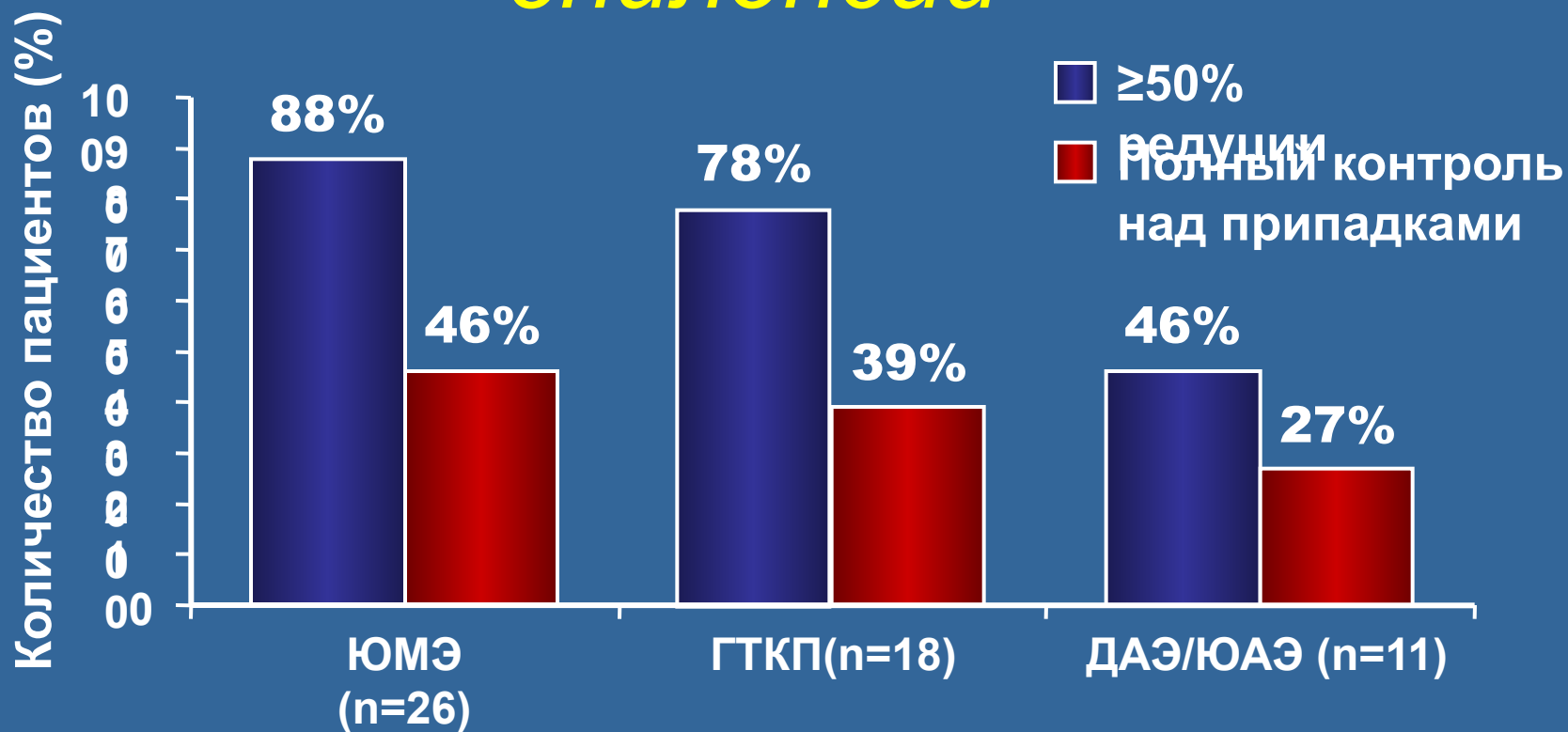
Ben-Menachem E., *Epileptic Disord* 2003;5 (Suppl 1); S51-S55. S53 col. 2 -
mean duration of exposure, 1044.9 days - S54 col. 2

Удержание на терапии при лечении резистентных эпилепсий

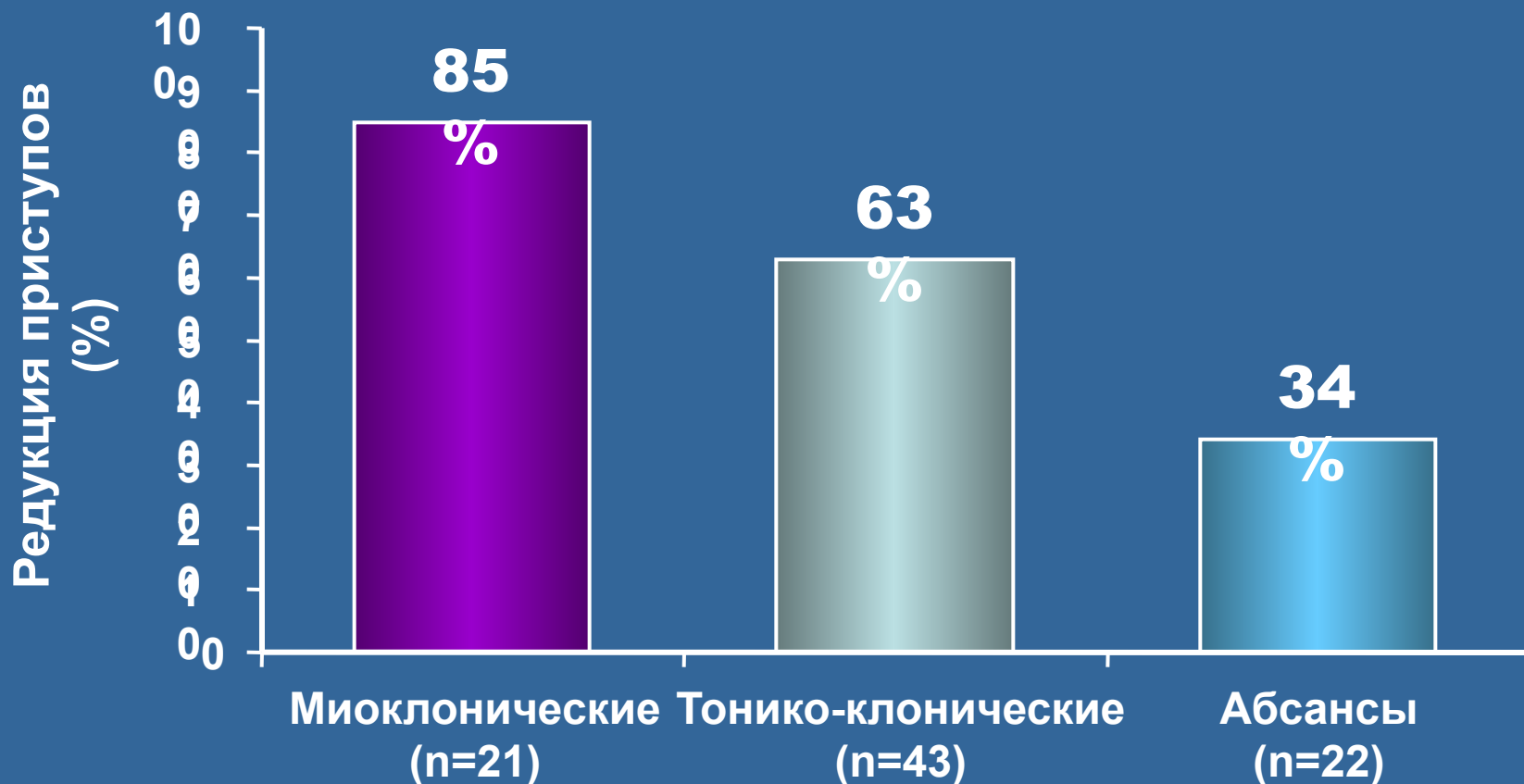


Adapted from: 1. Krakow et al. *Neurology* 2000
2. Lhatoo et al. *Epilepsia* 2000

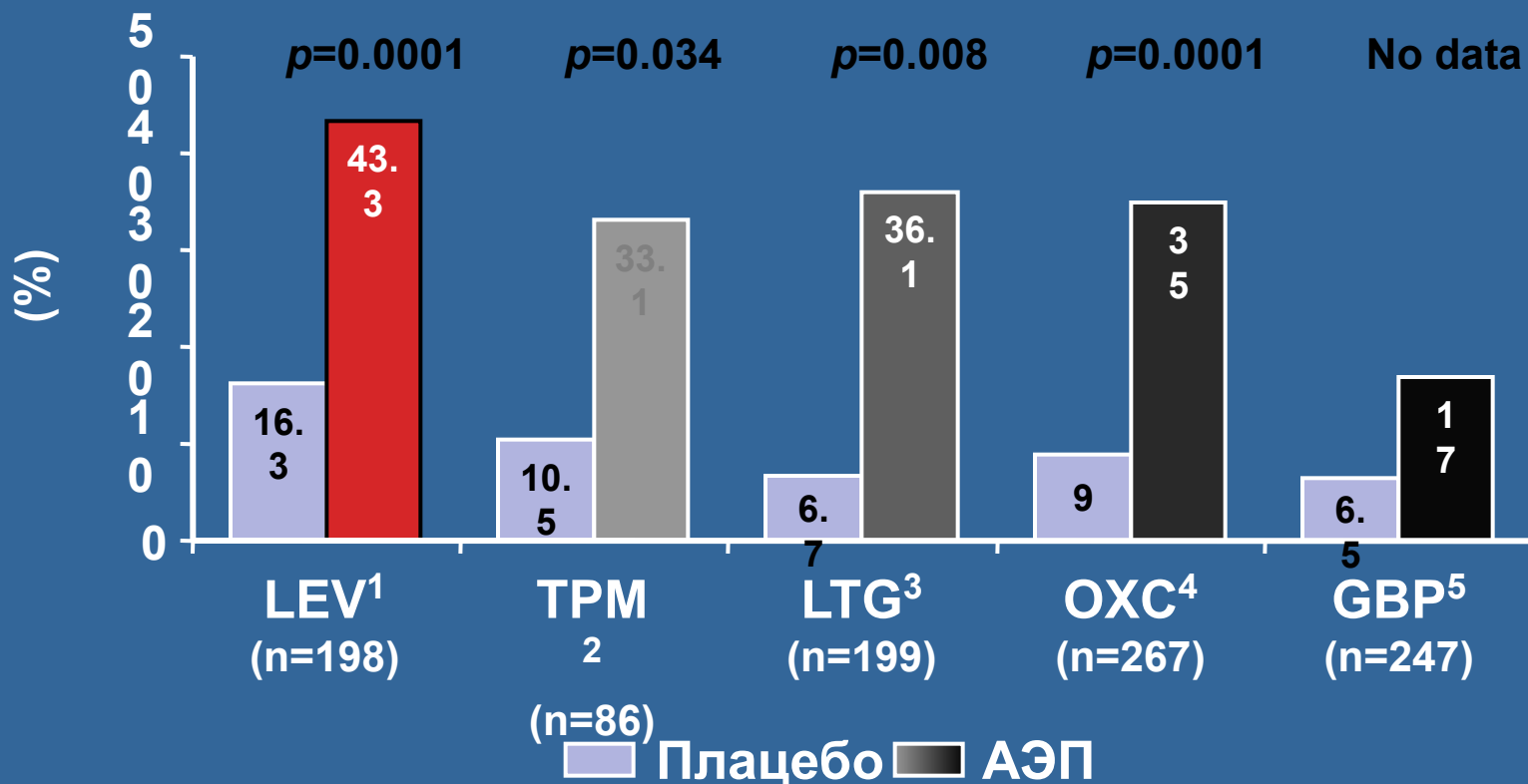
Эффективность Кеппры в терапии генерализованных эпилепсий



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%

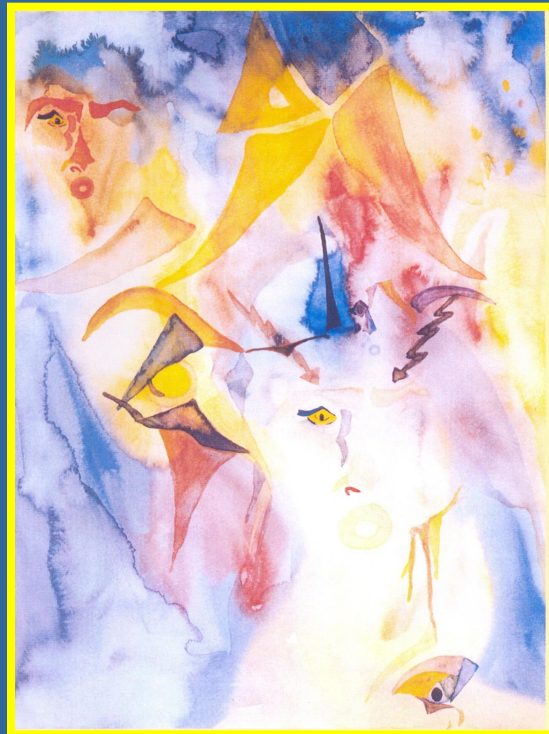
Кеппра: дозировки

- 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.