

Эпилепсия

Лекция №4: принципы лечения
эпилепсии.

Эпистатус: причины, диагностика,
лечение.

Принципы лечения эпилепсии.

1. Максимум терапевтической активности при минимуме побочных эффектов.

2. Должно быть начато только после установления точного диагноза.

3. Следует начинать после повторного приступа.

4. Препараты должны отвечать следующим требованиям: высокая эффективность в лечении; широкий спектр терапевтического воздействия на приступы; хорошая переносимость; доступность для населения.

5. Очень важно при лечении эпилепсии соблюдение режимных мероприятий: соблюдение режима сна и бодрствования; избегать недосыпания, внезапного пробуждения; воздержаться от спиртных напитков.

6. Принцип монотерапии: стартовое лечение осуществлять одним препаратом; необходимо определять уровень АЭП в крови.

7. Препараты назначаются строго в зависимости от формы эпилепсии и характера приступов.

8. Лечение начинают с малой дозы, с постепенным увеличением до достижения терапевтической эффективности или появления побочных эффектов.

9. В случае резистентности приступа к максимальной дозе одного препарата, производят замену постепенно вторым препаратом.

10. Отдается предпочтение препаратам, имеющим высокий спектр эффективности и хорошо переносимыми (Вальпроаты, Топиромат).

11. Рекомендуется также лечение пролонгированными препаратами, которые назначаются два раза в сутки (Депакин-хроно, Финлепсин – ретард, Ламиктал, Кепра).

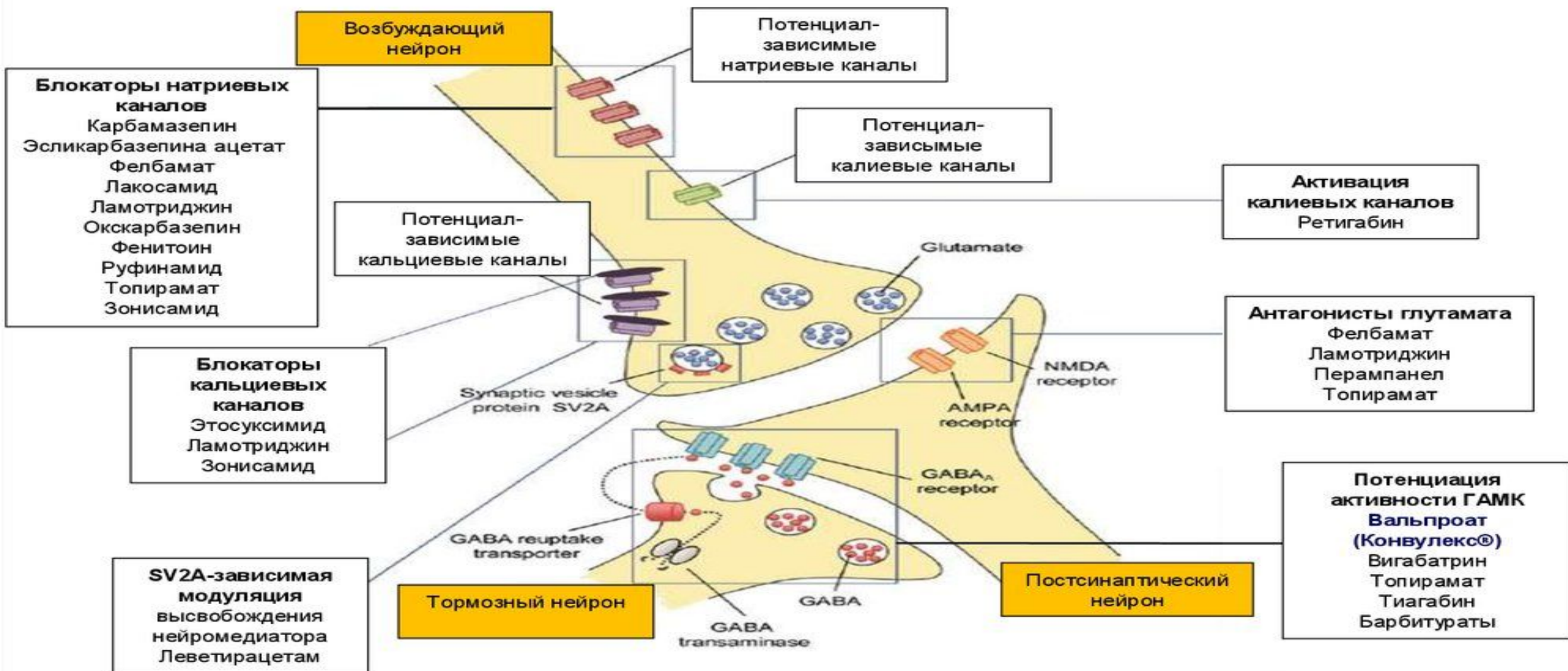
Цели лечения эпилепсии

- Достижение ремиссии эпилепсии.
- Удержание ремиссии - многолетний полный контроль приступов.
- Разрешение эпилепсии - полная 5-летняя ремиссия и 5-летний период без терапии.
- Контроль травматичных приступов и поиск новых стратегий лечения у труднокурабельных больных с эпилепсией.
- Назначение максимально хорошо переносимой терапии пациенту с приступами для того, чтобы не ухудшить его самочувствие в целом.

Ремиссия = контроль над приступами

- Три свободных от судорог межприступных интервала свидетельствуют о положительном ответе на ПЭП.
- Только полное отсутствие приступов не менее 12 месяцев говорит о достижении ремиссии.

Молекулярные мишени современных ПЭП



Противоэпилептические препараты, применяемые при генерализованной эпилепсии

Эпилептические приступы	Противоэпилептические препараты		
	1-го выбора	2-го выбора	3-го выбора
Тонико-клонические	Вальпроаты	Дифенин Фенобарбитал Ламотриджин	
тонические	Вальпроаты	Дифенин Ламотриджин	
клонические	Вальпроаты	Фенобарбитал	
миоклонические	Вальпроаты	Ламотриджин Суксимида Фенобарбитал	Клоназепам
атонические	Вальпроаты	Клобазам	
Абсансы Типичные	Вальпроаты Суксимида	Клоназепам Клобазам Клоназепам'	Кетогенная диета
Атипичные	Вальпроаты Ламотриджин	Клобазам Клоназепам	
Миоклонические	Вальпроаты		
Отдельные формы эпилептических синдромов и эпилепсий			
Неонатальная миоклоническая энцефалопатия	Вальпроаты Карбамазепины	Фенобарбитал Кортикотропин	
Инфантильная эпилептическая энцефалопатия	Вальпроаты Фенобарбитал	Кортикотропин	
Осложненные фебрильные судороги	Фенобарбитал'	Вальпроаты	
Синдром Веста	Вальпроаты	Кортикотропин Нитразепам'	Большие дозы пиридоксина Ламотриджин
www.invalidnost.com			

Противоэпилептические препараты, применяемые при генерализованной эпилепсии

Синдром Леннокса-Гасто	Вальпроаты	Ламотриджин Иммуноглобулины	Кетогенная диета
Синдром Леннокса-Гасто с тоническими приступами	Вальпроаты Топирамат Ламотриджин Фелбамат	Карбамазепины Сукцинимиды Бензодиазепины Гидантоиды	Кортикостероидные гормоны Иммуноглобулины Тиреотропин релизинг гормон
Миоклоническая астатическая эпилепсия	Вальпроаты	Клобазам Кортикотропин'	Кетогенная диета
Абсансная детская	Суксимидаы	Вальпроаты	Клоназепам
Абсансная детская сочетающаяся с генерализованными тонико-клоническими приступами	Вальпроаты	Дифенин Ламотриджин	Ацетазоламид(диакарб)
Абсансная подростковая	Вальпроаты	Вальпроаты в сочетании суксимидами	
Миоклоническая ювенильная доброкачественная	Вальпроаты	Ламотриджин	Дифенин
Эпилепсия пробуждения с генерализованными тонико-клоническими приступами	Вальпроаты Фенобарбитал	Ламотриджин	

Форма припадков	Средства 1 выбора	Средства 2 выбора
Простые и сложные парциальные	Карбамазепин	Бензонал, вальпроаты
Псевдоабсансы	Вальпроаты	Этосуксимид
Вторично генерализованные	Карбамазепин, вальпроаты	Бензонал
Генерализованные: тонические, клонические, миоклонические	Вальпроаты	Фенобарбитал, гексамедин
Атонические, миоклоноастатические, миоклонические	Вальпроаты	Фенобарбитал, бензодиазепины, этосуксимид
Абсансы	Вальпроаты	Этосуксимид

Синдром Уэста	Синактен-депо, вальпроаты	Бензодиазепины
Синдром Леннокса-Гасто	Вальпроаты	Бензодиазепины
Ночная эпилепсия	Карбамазепин	
Эпилепсия пробуждения	Вальпроаты	Фенобарбитал
Трудно поддающиеся лечению	Карбамазепин, вальпроаты	Барбитураты, бензодиазепины
Припадки-у новорожденных-у грудных детей-у детей 2-3 лет	Фенобарбитал Фенобарбитал, бензодиазепины Бензодиазепины	Бензонал Барбитураты, карбамазепин, вальпроаты
Фебрильные судороги	Фенобарбитал, бензодиазепины	Карбамазепин
Припадки при соматической патологии:- парциальные-генерализованные	Бензонал Фенобарбитал, гексамедин	Карбамазепин (осторожно) Вальпроаты или бензодиазепины (осторожно)

ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ

Решение о применении комбинированной терапии принимается только после проведения контролируемого лечения вальпроатом

Выбор препаратов для комбинированной терапии должен учитывать, что:

- ✘ Эпилепсия резистентная к терапии протекает со смешанными припадками, поэтому лекарства должны иметь максимально широкий спектр действия (вальпроат)
- ✘ Основное лекарство не должно индуцировать ферменты печени (из препаратов первой линии это только вальпроат)

Дополнительные противоэпилептические средства:

- ✘ Вигабатрин при рефрактерных парциальных припадках
- ✘ Ламотриджин при парциальных и вторично генерализованных припадках (не может применяться с карбамазепином из-за увеличения токсичных метаболитов карбамазепина)
- ✘ Должны поддерживаться стабильные уровни препаратов в крови для избежания суммирования пиковых концентрации в плазме

ТАКТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ПРИПАДКОВ

- ✘ Парциальные припадки – препараты выбора карбамазепины (финлепсин, тегретол)
- ✘ Первично генерализованные припадки – вальпроаты (депакин, конвулекс)
- ✘ Абсансы – сукцинимиды(этосуксимид)

Фармакорезистентность

- Невозможность достижения стойкой ремиссии на фоне 2-х адекватных попыток лечения с хорошей переносимостью, в правильных дозах и режимах приема ПЭП (не зависимо в моно- или политерапии)

Причины безуспешности лечения эпилепсии

- Некорректно установлен диагноз.
- Ошибочно установленный тип припадков (например, «псевдоэпилептические припадки»).
- Неправильный выбор ПЭП.
- Неправильная доза ПЭП.
- Нерациональная комбинация ПЭП.
- Нарушение регулярности лечения или его прекращение.
- Абсолютная фармакорезистентность.

Основные показания для замены ПЭП

1. Отсутствие терапевтического эффекта у данного ПЭП.
2. Индивидуальная непереносимость ПЭП.
3. Нейротоксический эффект ПЭП, при котором даже уменьшение его дозы не вызывает исчезновение побочных явлений.
4. Тератогенный эффект ПЭП у женщин, желающих сохранить беременность.

Критерии резистентности эпилепсии согласно В. Bourgeois (1994)

Отсутствие эффекта от

- монотерапии одним из двух основных антиконвульсантов в максимально переносимых пациентом дозировках
- политерапии в виде комбинации двух основных антиконвульсантов
- политерапии в виде комбинации одного основного антиконвульсанта с антиконвульсантом последнего поколения (в России – с ламотриджином, топираматом или леветирацетамом)

Если диагноз подтвержден,
терапия адекватна,

Следует попытаться выяснить причины
резистентности:

- Врожденные дефекты метаболизма
- Пороки развития коры головного мозга
- Склероз гиппокампа
- Аутоиммунные состояния с эпилепсией
(лимбические энцефалиты, NMDA-
энцефалиты, синдром Расмуссена и др.)

Аггравация приступов

- ПЭП могут вызывать учащение и утяжеление приступов, а также появление новых видов приступов. Это явление называют аггравацией
- Основным механизмом аггравации является развитие извращенного фармакодинамического эффекта
- Тенденция к фармакодинамической аггравации особенно велика при идиопатических генерализованных эпилепсиях, у пациентов детского возраста, а также при сочетании приступов нескольких типов.

Таблица 1. Антиэпилептические препараты, способные агgravировать некоторые эпилептические синдромы [12]

Препарат	Синдром	Возможное ухудшение
Карбамазепин	Абсансная эпилепсия Юношеская миоклоническая эпилепсия Прогрессирующая миоклонус-эпилепсия Роландическая эпилепсия	Абсансы, миоклонус Миоклонус Миоклонус Продолжительные спайки и волны в фазу медленного сна, негативный миоклонус
Фенитоин	Абсансная эпилепсия Прогрессирующая миоклонус-эпилепсия	Абсансы Мозжечковый синдром
Фенобарбитал	Абсансная эпилепсия	Абсансы (при высоких дозах)
Бензодиазепины	Синдром Леннокса-Гасто	Тонические приступы
Вигабатрин	Абсансная эпилепсия Эпилепсии с миоклонусом	Абсансы Миоклонии
Габалентин	Абсансная эпилепсия Эпилепсии с миоклонусом	Абсансы Миоклонии
Ламотриджин	Тяжелая миоклоническая эпилепсия Юношеская миоклоническая эпилепсия	Миоклонии (при высоких дозах)

Альтернативное лечение эпилепсии

- Хирургическое лечение
- Гормональная терапия и высокие дозы иммуноглобулинов
- Кетогенная диета

Хирургически «курабельные» эпилептические синдромы

- Медиальная височная эпилепсия со склерозом гиппокампа (гиппокампа́льная эпилепсия)
- Часть височных и невисочных неокортикальных симптоматических фокальных эпилепсий с четко определенными и легко удалимыми структурными повреждениями
- Эпилепсии у младенцев и детей, при которых можно сделать гемисферэктомию
- Эпилепсия при туберозном склерозе
- Эпилепсия при опухолях

Предхирургическое обследование пациентов с резистентной эпилепсией включает

- Точный диагноз эпилепсии, основанный на тщательном изучении приступных и межприступных явлений
- Нейрорадиологическое обследование – МРТ высокого разрешения, часто дополняемое функциональной МРТ
- Нейропсихологическая локализация эпилептогенной зоны
- Нейропсихологическое тестирование для определения возможных познавательных и речевых осложнений после вмешательства
- Определение качества жизни и психиатрической коморбидности

Кетогенной называется

- диета с повышенным содержанием жиров и пониженным - белков и углеводов, которая используется для лечения эпилептических приступов.
- По разным данным, приблизительно в 60-80% случаев применение кетогенной диеты снижает количество приступов более, чем на 50%, из них у 40% больных отмечено уменьшение числа приступов более, чем на 90%.
- Айвазян С.О. (2012) – 55 пациентов в возрасте от 2-х до 18 лет
47% - позитивный результат, в 20 % - полная ремиссия
53 % - отмена диеты в связи с отсутствием эффекта и побочными явлениями

Стимуляция блуждающего нерва

- Один из самых широко используемых в мире немедикаментозных методов и самый первый из официально разрешенных к применению.
- Первая имплантация стимулятора блуждающего нерва была проведена пациенту в 1988 году.
- Затем последовали двойные слепые рандомизированные исследования, на основании полученных данных стимуляция блуждающего нерва был зарегистрирована FDA (Food and Drug Administration) в США в 1997 году у взрослых и подростков старше 12 лет с резистентной эпилепсией.
- В настоящее время насчитывается более 70 000 пациентов с имплантированным стимулятором блуждающего нерва

Эпилептический статус

(МКБ-10 G 41.0 -9)

Эпилептический статус - патологическое состояние, характеризующееся эпилептическими припадками длительностью более 5 мин, либо повторяющимися припадками, в промежутке между которыми функция центральной нервной системы полностью не восстанавливается.

Рефрактерный эпилептический статус – состояние при котором эпилептический статус длится более 30 минут не купируется в ответ на введение бензодиазепинов и противосудорожных препаратов в адекватных дозировках.

Классификация эпилептического статуса (ILAE, 2014)

Видов эпилептического статуса столько, сколько существует типов эпилептических припадков:

◆ генерализованный (первично или вторично) тип статуса:

- ◇ Тонико-клонический
- ◇ Тонический
- ◇ клонический
- ◇ миоклонический
- ◇ абсансный

◆ фокальный тип статуса: простой и сложный

Выделен "**электрический эпилептический статус**", регистрируемый во время сна при полисомнографической записи, характеризующийся только непрерывной эпилептической активностью в ЭЭГ.

Различают

- **собственно эпилептический статус** - у больных эпилепсией
- **симптоматический эпилептический статус**, возникающий при иных заболеваниях (в остром периоде черепно-мозговой травмы, опухолях, абсцессах головного мозга, при инсульте и т.п.).

Формы эпилептического статуса по происхождению



Клинические проявления ЭС

- По своим клиническим проявлениям ЭС может быть



В течении ЭС выделяют:

Предстатус

0-9 мин

Начальный

10-30
мин

Развернутый

31-60
мин

Рефрактерный

свыше
60 мин

Неотложная помощь

Общие мероприятия

- обеспечение проходимости дыхательных путей
- ингаляция увлажненного кислорода
- профилактика травм головы, конечностей, предотвращение прикусывания, западения языка, аспирации рвотными массами
- мониторинг гликемии
- по показаниям - ЭКГ
- термометрия
- пульсоксиметрия
- при необходимости — обеспечение венозного доступа/внутрикостного доступа

Лечение эпистатуса

В первой стадии лечение на догоспитальном этапе, во второй и третьей в палате интенсивной терапии. В четвертой стадии в реанимационном отделении.

В первой необходимо проводить диагностические мероприятия (сбор анамнеза, неврологический осмотр, ЭЭГ, нейровизуализацию).

Предстатус:

- оксигенотерапия,
- обеспечение проходимости дыхательных путей,
- диазепам (разовая доза - 10-20 мг/кг, максимальная доза 20 мг/кг детям дошкольного возраста, 40 мг/кг старшего возраста);
- при отсутствии эффекта - депакин для инъекций (разовая доза - 15 мг/кг). Возможно введения 2 раза в день, суточная дозировка 2000 -2500мг.

Ранний статус :

- диазепам в/в,
- при отсутствии эффекта – лоразепам (доза - 0,1 мг/кг в/в, медленно). Вводится один или два раза с интервалом 20 минут, суммарно 4 мг/ сутки для детей,
- при отсутствии эффекта - депакин для инъекций ;
- при отсутствии эффекта – фенитаин для инъекций (дозировка 20 мг/ кг в/в, медленно),
- при отсутствии фенитоина - введение оксибутирата натрия (ГОМК) в/в, дозировка 100 -150 мг/кг.

Развернутый статус:

- диазепам или лоразепам,
- при неэффективности - депакин для инъекций, в/в струйно в дозе 15 мг/кг. Рекомендуется введение не более 3 раз в день, или в/в капельно (не более 3 суток),
- при неэффективности фенобарбитон - в/в медленно, детям до года – 20 мг/кг, далее 12 – 15 мг/кг, со скоростью 100 мг/в минуту. Разовая доза у детей старшего возраста не должна превышать 1000 мг.

Рефрактерный статус :

- интубирование пациента с переводом на ИВЛ в РО,
- барбитуровый наркоз - введение тиопентала в/в очень медленно, в средней дозировки 100-250 мг (для детей старшего возраста),
- при отсутствии эффекта дополнительное введение препарата в дозе 50 мг в/в каждые три минуты до полного купирования приступа.
- продолжительность барбитурового наркоза не должна превышать 12-24 часов.
- после ликвидации ЭС и при восстановлении сознания переход на пероральный прием АЭП.

Во время 2-4 стадий ЭС проводится терапия, направленная на коррекцию жизненно важных функций, электролитных нарушений, борьбу с отеком мозга (дексаметазон 4 мг в/в каждые 6 часов или маннитол 1,0 – 1,5 г/кг в/в капельно).

Спасибо за внимание!