

# 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

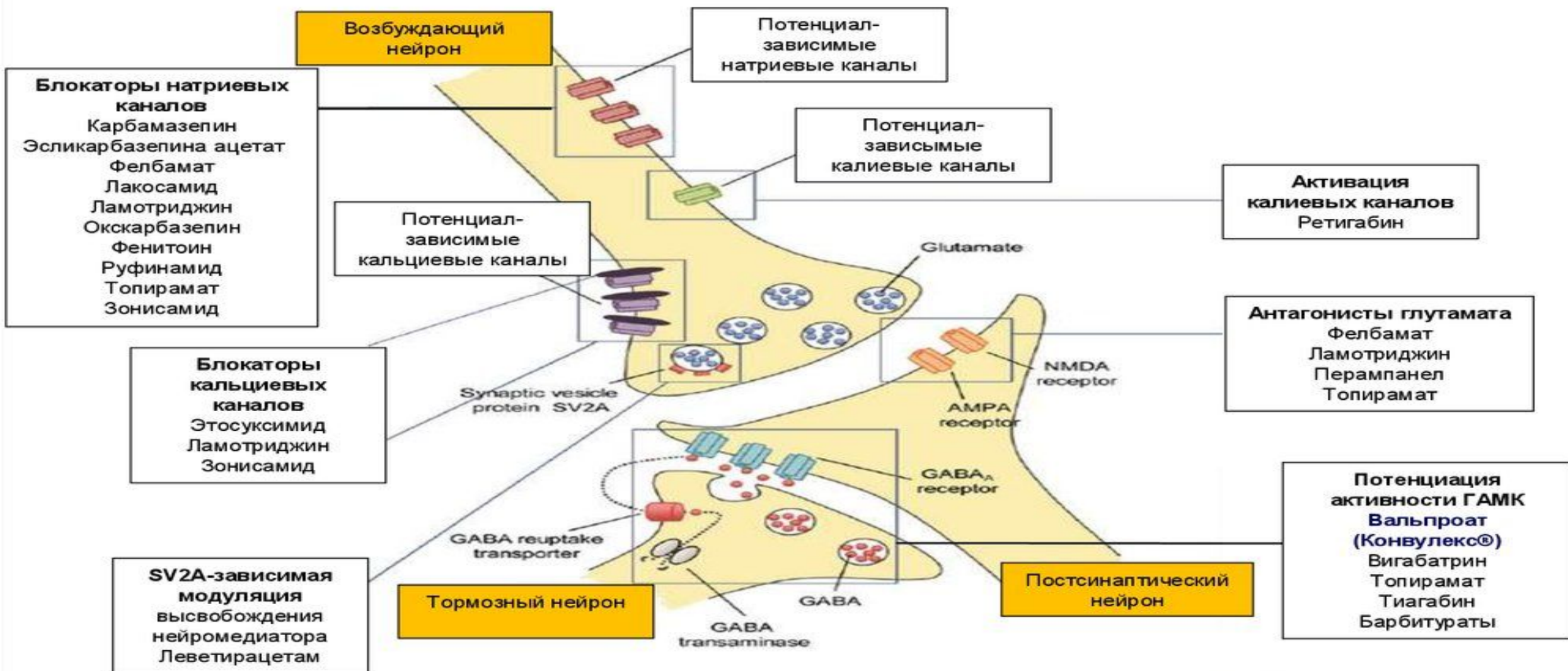
- Достижение ремиссии эпилепсии.
- Удержание ремиссии - многолетний полный контроль приступов.
- Разрешение эпилепсии - полная 5-летняя ремиссия и 5-летний период без терапии.
- Контроль травматичных приступов и поиск новых стратегий лечения у труднокурабельных больных с эпилепсией.
- Назначение максимально 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<br>Фенобарбитал<br>Ламотриджин   |  |
| тонические   | Вальпроаты                      | Дифенин<br>Ламотриджин                   |  |
| клонические  | Вальпроаты                      | Фенобарбитал                             |  |
| миоклонические   | Вальпроаты                      | Ламотриджин<br>Суксимида<br>Фенобарбитал | Клоназепам                                 |
| атонические  | Вальпроаты                      | Клобазам                                 |  |
| Абсансы<br>Типичные  | Вальпроаты<br>Суксимида         | Клоназепам<br>Клобазам<br>Клоназепам'    | Кетогенная диета                           |
| Атипичные  | Вальпроаты<br>Ламотриджин       | Клобазам<br>Клоназепам                   |  |
| Миоклонические   | Вальпроаты                      |  |  |
| <b>Отдельные формы эпилептических синдромов и эпилепсий</b>  |                                 |  |  |
| Неонатальная миоклоническая энцефалопатия                    | Вальпроаты<br>Карбамазепины     | Фенобарбитал<br>Кортикотропин            |  |
| Инфантильная эпилептическая энцефалопатия                    | Вальпроаты<br>Фенобарбитал      | Кортикотропин                            |  |
| Осложненные фебрильные судороги                              | Фенобарбитал'                   | Вальпроаты                               |  |
| Синдром Веста  | Вальпроаты                      | Кортикотропин<br><br>Нитразепам'         | Большие дозы<br>пиридоксина<br>Ламотриджин |
| <a href="http://www.invalidnost.com">www.invalidnost.com</a> |                                 |  |  |

# Противоэпилептические препараты, применяемые при генерализованной эпилепсии

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



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



|   |   |   |
|---|---|---|
| <b>Синдром Уэста</b>  | Синактен-депо,<br>вальпроаты                                      | Бензодиазепины  |
| <b>Синдром Леннокса-Гасто</b>   | Вальпроаты  | Бензодиазепины  |
| <b>Ночная эпилепсия</b>   | Карбамазепин  |   |
| <b>Эпилепсия пробуждения</b>  | Вальпроаты  | Фенобарбитал  |
| <b>Трудно поддающиеся лечению</b>   | Карбамазепин, вальпроаты  | Барбитураты,<br>бензодиазепины  |
| <b>Припадки-у новорожденных-у грудных детей-у детей 2-3 лет</b>           | Фенобарбитал<br>Фенобарбитал,<br>бензодиазепины<br>Бензодиазепины | Бензонал Барбитураты,<br>карбамазепин, вальпроаты                           |
| <b>Фебрильные судороги</b>  | Фенобарбитал,<br>бензодиазепины                                   | Карбамазепин  |
| <b>Припадки при соматической патологии:- парциальные-генерализованные</b> | Бензонал Фенобарбитал,<br>гексамедин                              | Карбамазепин<br>(осторожно) Вальпроаты<br>или бензодиазепины<br>(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<br>Юношеская миоклоническая эпилепсия<br>Прогрессирующая миоклонус-эпилепсия<br>Роландическая эпилепсия | Абсансы, миоклонус<br>Миоклонус<br>Миоклонус<br>Продолжительные спайки и волны в фазу медленного сна, негативный миоклонус |
| Фенитоин       | Абсансная эпилепсия<br>Прогрессирующая миоклонус-эпилепсия  | Абсансы<br>Мозжечковый синдром   |
| Фенобарбитал   | Абсансная эпилепсия   | Абсансы (при высоких дозах)  |
| Бензодиазепины | Синдром Леннокса-Гасто  | Тонические приступы  |
| Вигабатрин     | Абсансная эпилепсия<br>Эпилепсии с миоклонусом  | Абсансы<br>Миоклонии   |
| Габалентин     | Абсансная эпилепсия<br>Эпилепсии с миоклонусом  | Абсансы<br>Миоклонии   |
| Ламотриджин    | Тяжелая миоклоническая эпилепсия<br>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 (гиппокампальная 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!**