

Фармакотерапия эпилепсии

Бородин В.И.

Эпилепсия...

- «Геркулесова болезнь», «божественная болезнь», «болезнь цезаря», «царская болезнь», «падучая»
- Стигматизация больных эпилепсией:
 - ✓ До 1970 года Великобритания имела законы, которые мешали людям с эпилепсией заключать брак
 - ✓ Во многих странах этим людям не позволяется получать водительские права, а также они ограничены в выборе целого ряда профессий

Эпилепсия по МКБ-10

G40.0 Локализованная (фокальная) (парциальная) идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными припадками с фокальным началом

G40.1 Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными припадками

G40.2 Локализованная (фокальная) (парциальная) симптоматическая эпилепсия и эпилептические синдромы с комплексными парциальными судорожными припадками

G40.3 Генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы

G40.4 Другие виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов

G40.5 Особые эпилептические синдромы

G40.6 Припадки grand mal неуточненные [с малыми припадками [petit mal] или без них]

G40.7 Малые припадки [petit mal] неуточненные без припадков grand mal

G40.8 Другие уточненные формы эпилепсии

G40.9 Эпилепсия неуточненная

МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ (ILAE, 1981)

Парциальные (фокальные, локальные) эпилептические приступы

- A. Простые парциальные приступы (сознание не нарушено)
- B. Сложные парциальные приступы (сознание нарушено)
- C. Парциальные приступы с вторичной генерализацией

Генерализованные эпилептические приступы

- A. Абсансы (petit mal...)
- B. Миоклонические приступы
- C. Клонические приступы
- D. Тонические приступы
- E. Тонико-клонические приступы (grand mal)
- F. Атонические (астатические) приступы

Синдром Веста

- Дети в возрасте от 3 мес. до 3 лет
 - Сгибательные спазмы (салаамовы приступы, инфантильные спазмы)
 - Умственная отсталость
 - На ЭЭГ – гипсаритмия: высокоамплитудные пики + дезорганизованная БЭА
-
- ✓ Резистентность к фармакотерапии
 - ✓ Препараты выбора: вигабатрин, ламотриджин, топирамат

Синдром Леннокса-Гасто

- Преимущественно детский возраст, может быть и у взрослых
 - Полиморфные припадки
 - Умственная отсталость
 - Изменения ЭЭГ: медленная пик-волновая активность
-
- ✓ Выраженная резистентность к фармакотерапии
 - ✓ Относительно показана коллозотомия: уменьшение степени внезапности наступления приступа

Фебрильные припадки

- Провоцируются лихорадкой
 - Дети в возрасте от 6 мес. до 5 лет
 - Тонико-клонические судороги
 - Доброкачественный характер
- ✓ Нет прямых показаний для противосудорожной терапии

Доброкачественная эпилепсия детского возраста

- Доброкачественная роландическая эпилепсия (центрально-височные пики), генетически детерминированное заболевание
 - Дети и подростки от 6 лет до 21 года
 - Подергивания и парестезии лица и кистей рук
 - Вторично генерализованные тонико-клонические припадки (чаще при засыпании)
 - На ЭЭГ выраженные пики в центральной и височной областях
- ✓ Фармакотерапия необязательна;
карбамазепин

Ювенильная миоклоническая эпилепсия

- Генетически детерминированный синдром (6-я хромосома)
 - Дети старшего возраста и подростки
 - Утренние миоклонии и эпизодические генерализованные тонико-клонические судороги
 - На ЭЭГ генерализованные комплексы «пик-волна»
- ✓ Противозэпилептическая терапия высокоэффективна

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ ЭПИЛЕПСИЙ И ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

1. Принцип этиологии:

Идиопатические (генуинные)

Симптоматические

Криптогенные

2. Принцип локализации:

Фокальные (парциальные)

Генерализованные

Смешанные

3. Возраст дебюта приступа:

- формы новорожденных;

- младенческие;

- детские;

- юношеские.

4. Основной вид приступов, определяющий клиническую картину...

5. Особенности течения и прогнозы:

- доброкачественные;

- тяжелые (злокачественные).

Клиническая диагностика генуинной эпилепсии

1. Пароксизмальные расстройства
2. Полиморфизм пароксизмальных проявлений
3. Эпилептические изменения личности (эпилептическое слабоумие)
4. Усложнение в динамике клинической картины заболевания
5. Специфические пароксизмальные изменения на ЭЭГ

Эпилептические психозы

Острые эпилептические психозы:

Сумеречное помрачение сознания (эпилептические сумерки)

Эпилептический онейроид

Острые параноиды

Аффективные психозы

Хронические эпилептические психозы:

Паранойяльные синдромы

Галлюцинаторно-бредовые состояния

Шизоэпилепсия (?!)

Этиопатогенетические основы эпилепсии

- Эндогенно-органические и экзогенно-органические факторы
- Эпилептогенный очаг
(мезотемпоральный склероз –
нейровизуализационный маркер
височной эпилепсии) и эпилептический
очаг
- Глутамат и ГАМК

Патофизиология эпилепсии

- Эпилептический очаг → ...
- Гиперсинхронный нейронный разряд → ...
- Пароксизмальный деполяризационный сдвиг (внутриклеточно) → ...
- Тормозной постсинаптический потенциал (ГАМК_A и ГАМК_B рецепторы + кальций-зависимые калиевые каналы)

Лечение эпилепсии

До появления противосудорожных средств эпилепсию лечили травами и животными экстрактами, с помощью банок или даже вскрытием (трепанацией) черепа.

В 1857 году впервые для лечения эпилепсии успешно применили калия бромид

В 1912 году – фенобарбитал (Hauptmann)

В 1938 году – фенитоин (Merritt and Putnam)

Сейчас в России используют около 30 препаратов

Большинство препаратов, синтезированных до 1965 г., химически родственны фенобарбиталу (гидантоины, оксазолидиндионы и сукцинимиды).

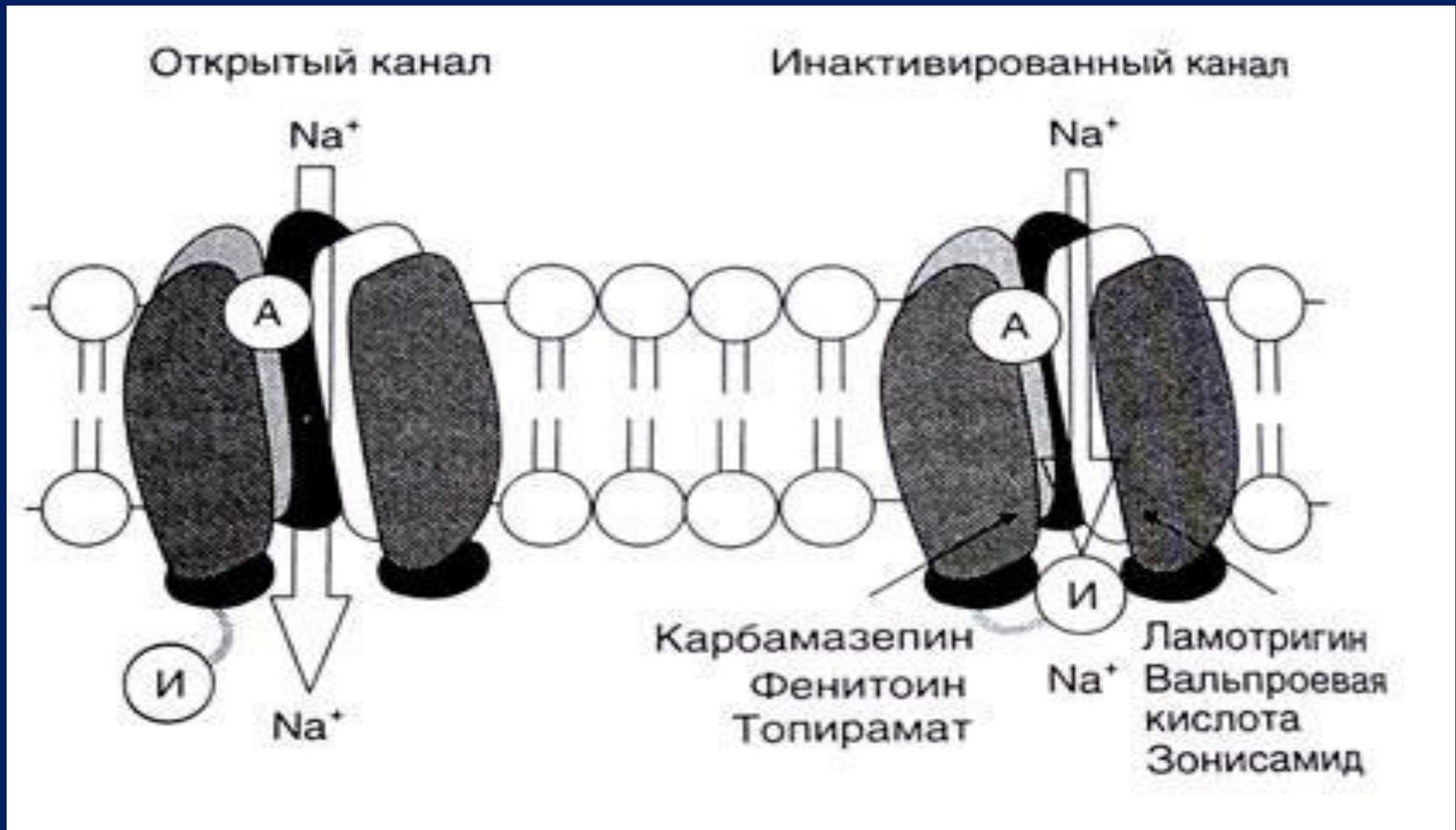
Позже появились многочисленные противосудорожные средства разнообразной химической природы:

- бензодиазепины (клоназепам и клоразепат),
- иминостилбены (карбамазепин),
- карбоновые кислоты с разветвленной цепью (вальпроевая кислота),
- фенилтриазины (ламотригин),
- циклические аналоги ГАМК (габапентин),
- сульфамат-замещенные моносахариды (топирамат),
- производные нипекотиновой кислоты (тиагабин)
- пирролидины (леветирацетам).

Механизмы действия противосудорожных препаратов

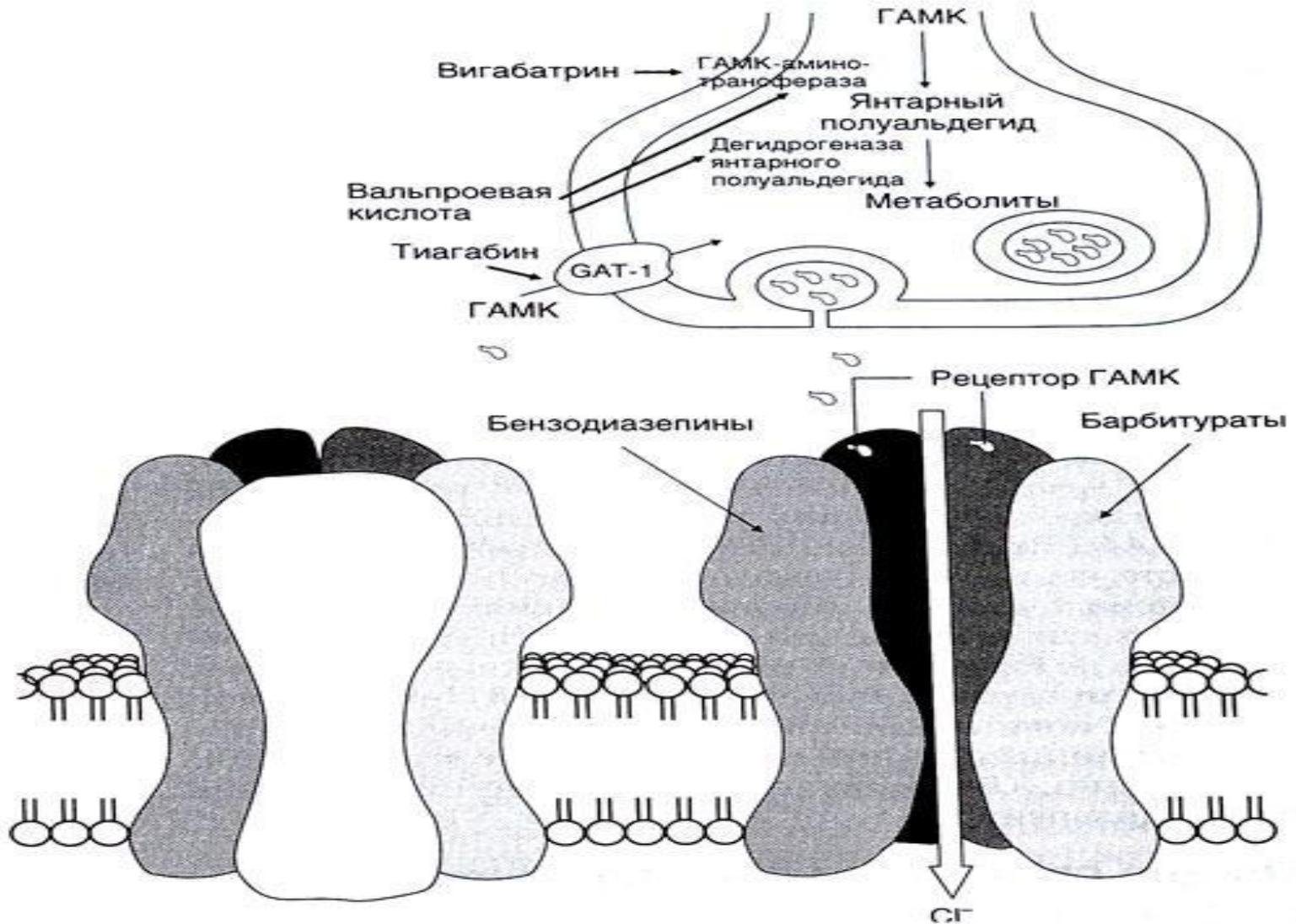
- ✓ Стимулирование ГАМК-рецепторов (фенобарбитал, бензодиазепины, вальпроаты, вигабатрин)
- ✓ Блокирование рецепторов глутамата или уменьшение его высвобождения из пресинаптических окончаний (ламотриджин)
- ✓ Блокирование ионных каналов (натриевых, калиевых) в нервных клетках, что затрудняет синаптическую передачу сигнала и ограничивает распространение судорожной активности (фенитоин, карбамазепин, вальпроаты)

Усиление инактивации быстрых натриевых каналов



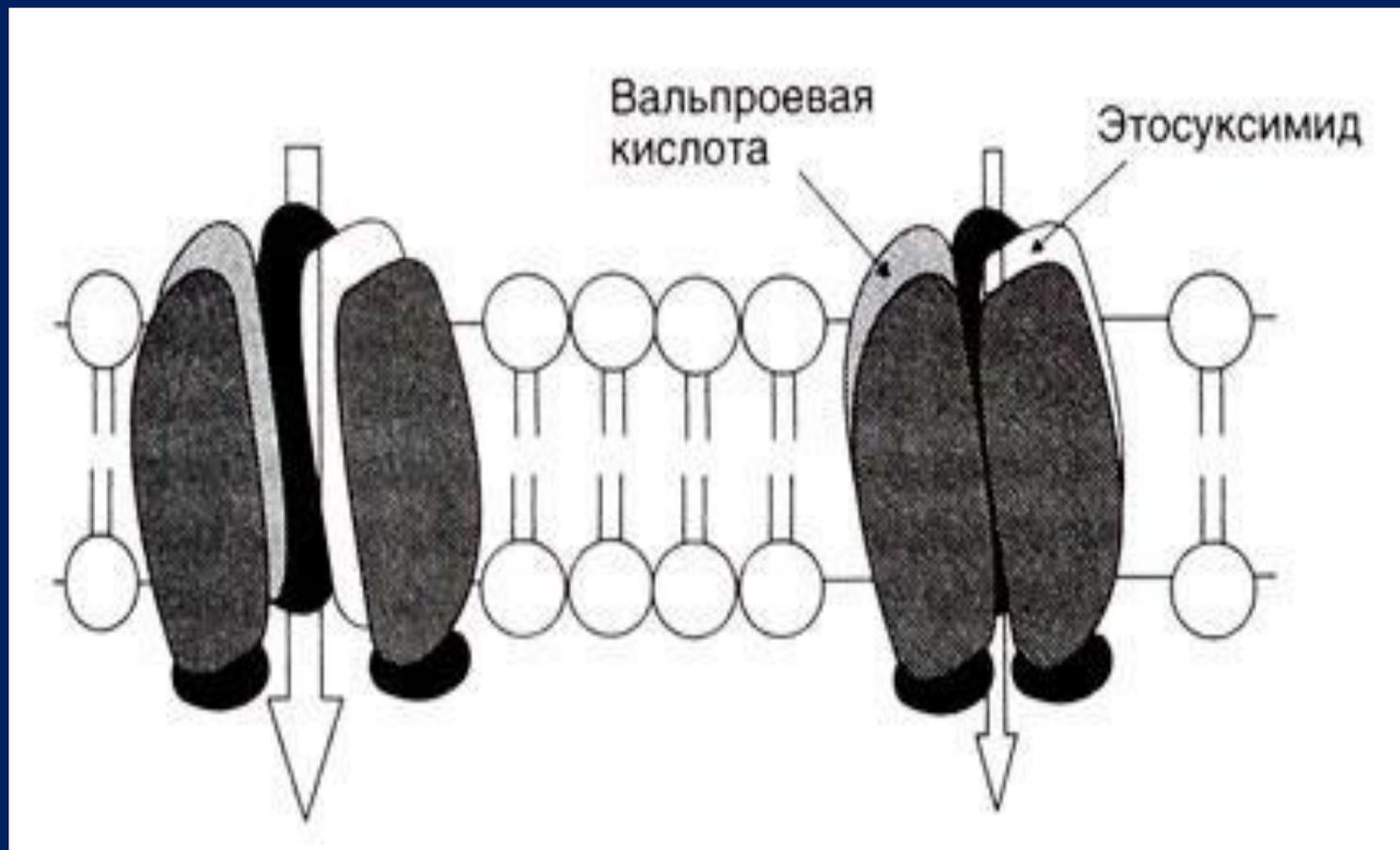
Способствует подавлению высокочастотных разрядов нейронов

Усиление ГАМКергической



Габапентин усиливает высвобождение ГАМК из пресинаптических окончаний

Подавление тока через кальциевые каналы Т-типа



Некоторые противосудорожные средства снижают ток через кальциевые каналы Т-типа в нейронах таламуса; этим током обусловлена ритмичная активность типа пик—волна при абсансах.

Принципы противоэпилептической терапии

- Лечение эпилепсии может быть начато только после установления точного диагноза (целесообразность назначения лекарственной терапии при простых парциальных приступах и редких абсансах?).
- Препараты назначаются строго в соответствии с формой эпилепсии и характером приступов.
- Лечение эпилепсии следует начинать после повторного приступа.
- Принцип монотерапии и простая схема лечения.
- Препарат впервые назначается, начиная с малой дозы, с постепенным увеличением до достижения терапевтической эффективности или появления побочных эффектов.
- Применение АЭП в адекватных возрастных дозировках.
- При неэффективности одного АЭП нельзя сразу прибавлять к нему второй препарат, т.е. переходить к политерапии.
- К базовым АЭП относятся вальпроаты (конвульсофин, конвулекс, депакин) и карбамазепин (финлепсин, тегретол).
- В ближайшем будущем топирамат (топамакс), леветирацетам (кеппра) и окскарбазепин (трилептал) также займут место в ряду базовых АЭП.

Барбитураты

- **Фенобарбитал** (люминал): смесь Серейского, глюферал, паглюферал, барбексаклон (малиазин); до 600 мг/сутки; индуцирует печеночные ферменты.
 - **Бензонал** (бензобарбитал): до 1000 мг/сутки; менее выраженное гипноседативное действие.
 - **Бензобамил**: до 900 мг/сутки; в 2 раза менее активен, чем фенобарбитал.
 - **Гексамидин** (примидон): до 1500 мг/сутки; может вызывать дефицит фолиевой кислоты.
 - **Мефобарбитал** (мебарал): 400-600 мг/сутки; обычно назначается три раза в день.
- ✓ Все препараты этой группы противопоказаны при поражении печени и почек.

Вальпроаты

- **Ацедипрол** (вальпроат натрия, апилепсин, депакин, конвулекс, конвульсофин, дивалпроэкс и др.): до 3000 мг/сутки; самый широкий спектр антиэпилептической активности.
- **Вигабатрин** (сабрил): от 1000 до 3000 мг/сутки; противопоказан при нарушениях функций почек, беременности и в пожилом возрасте.
- **Тиагабин** (габитрил): 32-56 мг/сутки; применяется при парциальных припадках.
- **Вальпромид**: до 1800 мг/сутки; применяется при эпилепсии с психическими нарушениями, а также для профилактики обострений БАР и агрессивного поведения.

Ингибиторы и аналоги нейроаминокислот

- **Ламотриджин** (ламиктал): до 200-400 мг/сутки; применяется в резистентных случаях; кожные высыпания при быстром титровании дозы; не рекомендуется детям до 2-х лет (синдром Стивенса-Джонсона).
- **Топирамат** (топамакс): до 400 мг/сутки; широкий спектр клинической активности; среди ПЭ – когнитивные нарушения, извращение вкуса и редко потеря зрения; не рекомендуется детям до 2-х лет.
- **Габапентин** (аналог ГАМК): от 300 до 1800 и даже 3600 мг/сутки; кратность приема – 3-4 раза в сутки, в рамках комплексной терапии; характеризуется высокой переносимостью и безопасностью.
- **Прегабалин** (лирика): показан также при ГТР, нейропатических болях и фибромиалгии; 150-600 мг/сутки в 2-3 приема; побочные эффекты – назофарингит, нейтропения, нарушения аппетита и когнитивные расстройства.

Смешанные нейромедиаторные препараты

- **Карбамазепин** (тегретол, финлепсин): до 1200 мг/сутки; широкий спектр клинической активности, но малоэффективен при абсансах, миоклонических и атонических припадках; противопоказан при инфарктах, поражениях печени, гематологических нарушениях, абсансах и миоклонических припадках.
- **Окскарбазепин** (трилептал): до 30 мг/кг в сутки; переносится легче, чем карбамазепин, и реже используется при лечении БАР.
- **Дифенин** (фенитоин, дилантин): до 8 таблеток в сутки (117 мг дифенина в 1 таблетке) или 10-20 мкг/мл в крови (осторожное повышение дозы!); не вызывает гипноседативного эффекта; противопоказан при заболеваниях печени, почек, сердечной недостаточности, кахексии, порфирии и не рекомендуется при беременности.

Бензодиазепины

- **Клоназепам** (антелепсин, ривотрил): до 20 мг/сутки; применяется при абсансах и психомоторных приступах; одновременный прием клоназепама, вальпроата натрия и дифенина может провоцировать судорожные припадки.
- **Клоразепат** (транксен): 15-30 мг/сутки (до 60 мг); применяется при парциальных припадках; противопоказан детям до 9 лет.
- **Диазепам и лоразепам**: эпилептический статус...
- **Фелбамат** (аналог мепробамата): от 300-600 до 3600 мг/сутки; применяется при парциальных припадках; гепатотоксический эффект и апластическая анемия.

Разные препараты

- **Этосуксимид** (суксилеп, заронтин): до 2000 мг/сутки; применяется при малых эпилепсиях и миоклониях; может провоцировать большие судорожные припадки (+ метсуксимид и фенсуксимид).
- **Пуфемид**: до 1500 мг/сутки; применяется при малых и височных формах эпилепсии; противопоказан при острых заболеваниях печени и почек, гематологических нарушениях, гиперкинезах, выраженном атеросклерозе.
- **Хлоракон**: до 6000 мг/сутки; применяется при психомоторных нарушениях эпилептического генеза.
- **Метиндион**: до 1500 мг/сутки; применяется при больших формах эпилепсии и психомоторных пароксизмах.
- **Леветирацетам** (кеппра): до 3000 мг/сутки; парциальные, генерализованные и миоклонические припадки; возможно применение при беременности, но не рекомендуется при грудном вскармливании.
- **Перампанел** (файкомпа): антагонист глутаматных рецепторов; парциальные припадки; 4-12 мг/сутки, от 12 лет; карбамазепин,

Применение противоэпилептических средств

Типы судорог при эпилепсии	Лекарственные средства
Психомоторные припадки	карбамазепин фенитоин вальпроат натрия фенобарбитал примидон клоназепам бекламид ламотриджин
Большие судорожные припадки	карбамазепин фенитоин вальпроат натрия фенобарбитал ламотриджин примидон
Эпилептический статус	диазепам лоразепам клоназепам фенобарбитал фенитоин средства для наркоза
Малые приступы эпилепсии	этосуксимид клоназепам вальпроат натрия ламотриджин триметадион
Миоклонус-эпилепсия	вальпроат натрия клоназепам

Клиника и терапия основных эпилептических

Тип припадка	Клиническая картина	Стандартные ПС	Новые ПС
Парциальные			
Простые парциальные	Симптомы различны в зависимости от локализации очага (например, поражение моторной коры в зоне проекции левого большого пальца проявляется его клоническими подергиваниями, а сенсорной коры в зоне проекции того же пальца — его парестезией), длительность припадка — 20—60 с. Главный отличительный признак — сохранное сознание.	Карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота	Габапентин, ламотригин, леветирацетам, тиагабин, топирамат, зонисамид
Сложные парциальные	Потеря сознания на 0,5—2 мин, часто сопровождающаяся нецеленаправленными движениями (чмоканье губами, выворачивающие движения рук).	Карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота	Габапентин, ламотригин, леветирацетам, тиагабин, топирамат, зонисамид
Парциальные со вторично генерализованными тонико-клоническими	Простой или сложный парциальный припадок перерастает в генерализованный тонико-клонический с потерей сознания; общее напряжение мышц (тоническая фаза) сменяется чередованием их сокращения и расслабления (клоническая фаза), типичная продолжительность припадка — 1—2 мин.	Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, вальпроевая кислота	Габапентин, ламотригин, леветирацетам, тиагабин, топирамат, зонисамид
Генерализованные			
Абсансы	Внезапное нарушение сознания с остановкой взгляда и «застыванием» длительностью до 30 с.	Этосуксимид, вальпроевая кислота	Ламотригин
Миоклонические	Резкие короткие (порядка 1 с) мышечные сокращения — локальные (например, части руки или ноги) либо генерализованные.	Вальпроевая кислота	Ламотригин, топирамат
Тонико-клонические	Картина та же, что при вторично генерализованных припадках, но без парциального начала.	Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, вальпроевая кислота	Ламотригин, топирамат

Эффективность основных АЭП

(Мухин К.Ю., 2006)

Препараты / Приступы	Инфантильн ые спазмы	Абсансы	Миоклону с	Первично- ген. судорожные	Фокальные и вторично- ген.
Вальпроаты	+	++	++	+	+
Карбамазепин и окскарбазепин	0			++	++
Топирамат	+	+	+	++	++
Ламотриджин	0	+	-	+	+
Леветирацетам	0	+	+	++	++
Сукцинимиды	+	++	+	-	-
Вигабатрин	++	-	-	+	+
Фенобарбитал	0	0	0	++	+
Фенитоин	0	-	-	+	++
Бензодиазепины	++	+	++	-	+

Припадки & Препараты

- Первично-генерализованные тонико-клонические припадки: *вальпроевая к-та...*
- Парциальные и вторично-генерализованные припадки: *крабамазепин и фенитоин, перампанел...*
- Абсансы: *этосуксимид, вальпроевая к-та, ламотриджин.*
- Миоклонические припадки: *вальпроевая к-та, бензодиазепины, ламотриджин и топирамат.*
- Атонические припадки: *резистентны к терапии; вальпроевая к-та и*

Первая помощь при эпилептическом статусе

Основные цели терапии:

- а) купирование судорог;
- б) обеспечение проходимости дыхательных путей;
- в) поддержание сердечной деятельности;
- г) борьба с отеком мозга.

Схема лечения:

- Внутривенно 20 мг диазепама (4 мл 0,5% р-ра седуксена + 16 мл 40% р-ра глюкозы – вводить медленно!).
- Внутримышечно инъекция литической смеси: промедол (2% - 1 мл), анальгин (25% или 50% - 2 мл), димедрол (1% - 2 мл), новокаин (0,5% - 2 мл).
- Внутримышечно фуросемид (лазикс) 1-2 мл 2% р-ра.
- Внутривенно (медленно!) коргликон (0,06% - 1 мл) или дигоксин 0,025% - 0,5-1 мл).
- Противосудорожные средства (фенитоин, вальпроат натрия)...
Барбитураты... Ингаляционный наркоз.

Применение ПСП в качестве стабилизаторов настроения

Карбамазепин:

- Лечение маний и профилактика рецидивов аффективных психозов
- Суточная доза: 200-400-600 мг
- Требуются регулярные проверки уровня препарата в плазме крови

Вальпроаты:

- Лечение маний и профилактика рецидивов аффективных психозов при отсутствии отклика на терапию литием и карбамазепином
- Суточная доза: 500-1000 мг

Ламотриджин:

- Профилактика депрессивных эпизодов у больных с БАР
- Начальная доза: 25 мг/сутки
- Увеличение дозы в течение 2-х недель: до 200 мг/сутки

Взаимодействие карбамазепина с другими препаратами

Взаимодействие	Клинические эффекты	Коррекция
Карбамазепин		
ТЦА	Изменения картины крови.	Регулярный контроль картины крови.
Антикоагулянты	Снижение действия антикоагулянтов.	Увеличение дозировки антикоагулянтов.
Клозапин	Изменения картины крови.	Комбинация противопоказана.
Статины, иммуносупрессоры, арипипразол	Индукция ферментов цитохрома Р450, сниженное влияние субстрата.	Избегание комбинаций.
Оральные контрацептивы	Снижение действия контрацептивов.	Дополнительные меры контрацепции.
Метамизол	Изменения картины крови.	Комбинация противопоказана.
Кветиапин	Снижение уровня кветиапина в плазме крови.	Избегание комбинаций.

Взаимодействие вальпроатов с другими препаратами

Взаимодействие	Клинические эффекты	Коррекция
Вальпроевая кислота		
Ацетилсалициловая кислота	Повышение концентрации свободной вальпроевой кислоты в сыворотке.	Избегание сочетания у пациентов детского возраста.
Антикоагулянты	Повышенная склонность к кровотечениям.	Регулярный контроль соответствующих показателей.
Карбамазепин	Снижение уровня вальпроевой кислоты, активизация токсических эффектов карбамазепина.	Подбор дозировок, клинический мониторинг.
Эритромицин	Повышение уровня вальпроевой кислоты.	Контроль уровня вальпроевой кислоты.
Ламотриджин	Значительное торможение связывания ламотриджина с глюкуроновой кислотой и повышение его уровня в плазме крови.	Снижение дозировки ламотриджина.
Фенобарбитал	Снижение уровня вальпроевой кислоты, повышение уровня фенобарбитала, седация.	Подбор дозировок, клинический мониторинг.
Фенитоин	Снижение уровня вальпроевой кислоты, повышение концентрации свободного фенитоина и повышение риска ПЭ	Подбор дозировок, клинический мониторинг.
Препараты центрального седативного действия и алкоголь	Усиление седации.	Подбор дозировок, избегание алкоголя.

Взаимодействие ламотриджина с другими препаратами

Взаимодействие	Клинические эффекты	Коррекция
Ламотриджин		
Карбамазепин	Индукция связывания ламотриджина с глюкуроновой кислотой.	Увеличить дозу ламотриджина, в качестве альтернативы - окскарбазепин.
Оральные контрацептивы	Повышение экскреции ламотриджина и снижение его уровня в плазме крови.	Возможно увеличение дозировки ламотриджина.
Вальпроевая кислота	Значительное торможение связывания ламотриджина с глюкуроновой кислотой и повышение его уровня в плазме крови.	Снижение дозировки ламотриджина.

Влияние на управление транспортными средствами

Стабилизаторы настроения	
Карбамазепин	+++
Вальпроаты	+
Ламотриджин	-

Типичные ПЭ карбамазепина, ламотриджина и вальпроатов

Побочные эффекты	Карбамазепин	Вальпроевая кислота	ламотриджин
Нейропсихиатрические	Седация, головокружение, атаксия, головные боли, усталость, нарушение зрения, нистагм, парестезии	Седация, тремор, головокружение, парестезии	Головная боль, головокружение, нарушение зрения, атаксия
Сердечно-сосудистые	Аритмия, атриовентрикулярная блокада, брадикардия		
Гематологические	Лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия	Лейкопения, тромбоцитопения	
Желудочно-кишечные	Тошнота, рвота	Тошнота, рвота	Тошнота, рвота
Печеночные	Холестаз, повышение билирубина и щелочной фосфатазы	Повышение уровня трансаминаз	
Эндокринные	Повышение тиреоидных гормонов, кортизола, снижение натрия	Повышенный аппетит, увеличение массы тела	
Дерматологические	Экзантема, крапивница	Частичное выпадение волос	Экзантема вплоть до синдрома

Стабилизаторы настроения (ПСП) и беременность

- Гидантоиновый или антиконвульсантный синдром плода: фенитоин (!); заячья губа, волчья пасть, гипертелоризм, дефекты внутрисердечных перегородок, аномалии развития скелета и ЦНС, мальформации кишечника, отставание в развитии.
- Карбамазепин и вальпроаты противопоказаны из-за тератогенного действия.
- Ламотриджин в дозе > 200 мг/сутки является тератогенным.
- У 50% женщин с БАР в случае отмены стабилизаторов настроения (ПСТ) развивается рецидив депрессии.
- Профилактический прием фолиевой кислоты 0,4-1,0 мг/сутки (предотвращение аномалий развития).

Другие виды лечения эпилепсии

NB! Критерием хорошего контроля эпилепсии может служить их отсутствие в течение 1 года

Хирургическое лечение:

- Мишенью для операции является эпилептический очаг
- Парциальная височная лобэктомия, коллозотомия, гемисферэктомия
- Успешно в 75% случаев

Кетогенная диета:

- Имитация биохимических изменений, возникающих в состоянии голодания (алиментарный кетоацидоз)
- Низкое содержание углеводов + высокое содержание липидов и белков

Биологическая обратная связь:

- На основе использования ЭЭГ...