

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ
ГУ РНПЦ ДЕТСКОЙ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ
УЗ «МОГИЛЕВСКАЯ ОБЛАСТНАЯ ДЕТСКАЯ БОЛЬНИЦА»

Современные подходы к лечению эпилепсии у детей

Минск БелМАПО

2012

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ
ГУ РНПЦ ДЕТСКОЙ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ
УЗ «МОГИЛЕВСКАЯ ОБЛАСТНАЯ ДЕТСКАЯ БОЛЬНИЦА»

Современные подходы к лечению эпилепсии у детей

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО

2012

УДК 616.853-053.2-08(075.9)

ББК 56.12я73

С 56

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
У.М.С. Белорусской медицинской академии последипломного образования,
протокол № 7 от 07.12. 2012г.

Авторы:

Г.Г. Шанько – заслуженный деятель науки Республики Беларусь,
профессор, докт. мед. наук;

Л.В.Шалькевич – канд. мед. наук, доцент;

В.Ф. Шанько – канд. мед. наук;

Е.Н. Ивашина – канд. мед. наук, доцент;

Т.С. Каськова – врач-невролог

Рецензенты:

Улезко Е.А. – доктор медицинских наук, зам. директора по медицинской
работе ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»

Девялтовская М.Г. – кандидат медицинских наук, зав. лаборатории проблем
здоровья детей и подростков ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»

Шанько Г.Г.

С 56

Современные подходы к лечению эпилепсии у детей: учеб.-
метод. пособие /Г.Г. Шанько, Л.В.Шалькевич, В.Ф.Шанько и др.-
Минск: БелМАПО, 2012.- 32 с.

ISBN 978-985-499-635-6

Учебно-методическое пособие основано на результатах многолетних
собственных исследований. В нем обсуждаются результаты применения
новых и традиционных противоэпилептических средств в лечении эпилепсии
у детей. Рекомендуются целесообразность использования церебропротекторов
и гепатопротекторов для повышения эффективности.

УДК616.853-053.2-08(075.9)

ББК 56.12я73

ISBN 978-985-499-635-6

© Г.Г. Шанько, [и др.], 2012

© Оформление БелМАПО, 2012

ВВЕДЕНИЕ

Современное состояние эпилептологии может быть кратко сформулировано в следующих положениях:

1. Новые разрозненные данные по отдельным вопросам эпилепсии не способствовали разработке патогенетических механизмов возникновения и развития эпилептического процесса.
2. Давно устарели используемые ныне классификации эпилептических припадков (1981г.), эпилепсий и эпилептических синдромов (1989г.), которые обещала представить Международная противоэпилептическая лига.
3. Дифференциальная диагностика локализованных и генерализованных форм эпилепсии трудна, а во многих случаях практически невозможна.
4. Наступил явный патоморфоз эпилепсии в виде увеличения частоты симптоматических форм болезни над идиопатическими, что, по-видимому, обусловлено изменением среды обитания и совершенствованием визуализирующих методов исследования.
5. Несмотря на синтез новых и довольно эффективных противоэпилептических средств, остается высокой частота некурабельных форм заболеваний (15-20%).

ОСНОВНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Лечение эпилепсии как болезни требует ответа на следующие 3 вопроса: кого лечить, чем лечить и как лечить. К сожалению, по каждому из них нет единого общепринятого мнения.

Кроме того, при лечении больных эпилепсией возникает и ряд других проблем как медицинского, так и социального характера. Всё это мы рассматриваем как **этапы лечения и реабилитации эпилепсии.**

1. ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЯ О НАЗНАЧЕНИИ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ.

- лечение на стадии угрозы возникновения эпилепсии

2. ВЫБОР АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ.

- анализ эффективности препаратов:
 - препараты первого выбора
 - препараты второго выбора
 - не рекомендуемые для использования
- лечение в зависимости от:
 - возраста
 - формы эпилепсии
 - характера припадков и их частоты
 - приуроченности к времени суток
 - наличия соматической патологии

3. УСТРАНЕНИЕ ИЗБЫТОЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ

4. ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ

- период адаптации к антиконвульсантам
- использование церебро- и гепатопротекторов, в том числе антигомтоксических гомеопатических средств

5. СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИЛЕПСИИ

- воспитание
- обучение
- профориентация

6. ПОПУЛЯРИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКИХ ЗНАНИЙ

- издание научно-популярной литературы
- работа с родителями

Первым и главным в оказании помощи больным с наличием эпилепсии или угрозы её возникновения является принятие решения о назначении противоэпилептических препараты (ПЭП), т.е. кого лечить. В этом плане имеются две рекомендации. Согласно первой – лечение следует начинать только после установления точного диагноза эпилепсии. Согласно второй –

противоэпилептические средства следует назначать после повторного припадка.

Казалось бы, что первая рекомендация наиболее правильная в теоретическом отношении: есть болезнь – назначай лечение. Но диагностика эпилепсии сложная и весьма ответственная, она существенно отличается от диагностики и лечения соматической патологии.

Диагноз эпилепсии крайне редко ставится после первого припадка, который не всегда является эпилептическим и в последующем не повторяется. Даже и после второго припадка не всегда диагностируется эпилепсия с учетом отношения родителей к данной болезни. Поэтому после второго припадка лечение должно быть назначено, а его продолжительность будет зависеть от характера припадков, их частоты и результатов дополнительных исследований (ЭЭГ, магнитно-резонансная или рентгеновская томография и другие). При этом для диагностики эпилепсии необходимо иметь информацию о припадках от очевидцев (родители, медицинские работники), а не от случайных лиц.

Правильный ответ на вопрос, кого лечить, является основополагающим, но не абсолютным, ибо нет правил без исключений. По нашему мнению, возможно назначение противоэпилептических средств после первого припадка при наличии не менее трех следующих факторов:

- продолжительность припадка более 5 минут;
- отсутствие провоцирующих причин;
- наличие органических нарушений и задержки психомоторного развития;
- наследственная отягощенность по эпилепсии;
- эпилептоформные изменения на ЭЭГ.

А нужно ли назначать ПЭП при эпилепсии, проявляющейся редкими и кратковременными припадками? В подобной ситуации нужно взвесить, что хуже: иметь несколько непродолжительных припадков в году, особенно в ночное время, при отсутствии структурных изменений головного мозга (по

данным КТ или МРТ) и нормальном психомоторном развитии; или принимать длительно противоэpileптические препараты, полученные путем химического синтеза и обладающие побочными действиями и осложнениями. В таких случаях риск от побочных эффектов ПЭП может превышать риск повторения припадков.

С учетом различных ограничений при диагностике эpileпсии рекомендуется также при редких припадках, существенно не ограничивающих качество жизни, не ставить диагноз «эpileпсия». А какой тогда ставить диагноз? Можно просто писать «судорожный синдром» или с указанием количества приступов – «пароксизмальные состояния». Предлагается термин «олигоэpileпсия», хотя такого термина нет в медицинских энциклопедиях, справочниках и МКБ-10.

Нет конкретного ответа на вопрос о возможности лечения эpileпсии на стадии угрозы возникновения этой болезни, так называемая превентивная (предупредительная) терапия. Она широко используется в педиатрии, терапии и других специальностях. Примером может служить предупреждение инсультов при атеросклерозе, гипертонической болезни, ожирении. Это вторичная профилактика болезни. Почему-то в неврологии отрицается такая возможность в отношении эpileпсии при фебрильных судорогах (более правильный термин – «фебрильные припадки»).

Известно, что эpileпсия может первоначально проявляется в виде самых разнообразных и казалось бы безобидных пароксизмов, не укладывающихся ни в никакие классификационные схемы. В таких случаях мы проводим ее диагностику в 2 этапа. Первоначально речь идет о диагностике припадков, т.е. вычленения из большого количества приступов, или пароксизмов (внезапных эпизодов любой болезни), тех состояний, которые связаны с дисфункцией головного мозга (припадков). Второй этап – дифференциальная диагностика припадков и обоснование эpileпсии как болезни.

Много различных, порой противоречивых точек зрения о связи фебрильных припадков с эпилепсией. Казалось бы, что связь имеет место и даже гипертрофирована. Ведь в классификацию эпилепсии и эпилептических синдромов 1989г. включен раздел Специальные синдромы, куда отнесены фебрильные судороги. Согласно исследований прошлых лет и последнего времени частота фебрильных судорог не более 5-7% среди детского населения. Существует противоречивое мнение о частоте развития эпилепсии у этих больных, что связано с изучением данной патологии в различных возрастных группах. По данным международной лиги по борьбе с эпилепсией риск возможен не более, чем в 4% случаев у детей раннего и дошкольного возраста и большинство из них не нуждается в профилактическом лечении. По данным нашей клиники после перенесенных в грудном возрасте фебрильных судорог в 12,6-13,7% случаев развивалась эпилепсия.

Дискутабельность мнений о частоте эпилепсии при данной патологии объясняется тем, что фебрильные судороги неоднородны. Среди них по продолжительности, частоте, наличии эпилептиформных изменений на ЭЭГ и органической церебральной патологии выделяют простые и сложные, типичные и атипичные формы. При типичных (простых) судорогах, составляющих до 90% данной патологии, они обычно не оказывают влияния на развитие ребенка, не требуют лечения и обычно проходят после 5 лет. Частота их трансформации в эпилепсию, по данным К.Ю.Мухина (2006), составляет не более 10%. Атипичные и сложные фебрильные судороги встречаются значительно реже (около 10%) и характеризуются большой длительностью, повторяемостью в течение лихорадочного периода, часто наличием органической церебральной патологии и изменениями на ЭЭГ. Они нуждаются в назначении противосудорожных средств и часто (до 7%) трансформируются в эпилепсию.

Приведенные данные позволяют сделать заключение о том, что в ряде случаев (к примеру, при фебрильных судорогах) возможно проведение

вторичной профилактики эпилепсии. Не следует ее путать с первичной профилактикой различных заболеваний, которая требует лишь здорового образа жизни.

Требует уточнения трансформация в эпилепсию конвульсивных обмороков, односторонних и элементарных ночных страхов, продолжительных респираторных аффективных припадков.

ЧЕМ ЛЕЧИТЬ ЭПИЛЕПСИЮ?

Для лечения эпилепсии используется два метода – консервативный и хирургический. Последний используется при безуспешности консервативных методов терапии.

В данном разделе обсуждаются лишь консервативные методы, показания к назначению специфической противоэпилептической терапии и общего анализа используемых медикаментов, выбора препарата в зависимости от формы припадков и возраста больных.

Краткая история лечения эпилепсии

Для лечения эпилепсии используются в основном специфические препараты, полученные путем химического синтеза. Первым таким препаратом был фенобарбитал, который начал использоваться с 1912г. и в ряде случаев применяется и в настоящее время. Прошло 100 лет. За этот период было предложено около ста противоэпилептических средств, большинство которых давно забыто и не используется; синтезируются новые медикаменты, изменяются подходы к лечению эпилепсии. Рассмотрим кратко эти этапы становления и развития противоэпилептической терапии.

После внедрения в практику фенобарбитала постепенно стали появляться и другие противоэпилептические средства (бензонал, бензобамил, примидон, фенитоин, этосуксимид и др.) Они в настоящее время рассматриваются как препараты первого поколения.

В 60-годах на фармацевтическом рынке появились карбамазепины и вальпроаты – препараты второго поколения, которые стали и остаются наиболее востребованными до настоящего времени. Эффективность лечения эпилепсии существенно повысилась после внедрения в практику терапевтического лекарственного мониторинга. Эти исследования начали проводиться с конца 50-х и в начале 60-х годов прошлого столетия применительно к уровню в сыворотке крови фенобарбитала и фенитоина. С тех пор терапевтический лекарственный мониторинг получил широкое распространение. Это позволило использовать в лечении эффективную концентрацию антиконвульсантов, существенно снизить их токсичность, установить четкие параметры между уровнем концентрации антиконвульсанта в крови, терапевтическими и токсическими эффектами конкретных противоэпилептических препаратов. Эти показатели являются стандартными для большинства пациентов, однако в ряде случаев оптимальный уровень содержания препарата в крови может выходить за рамки терапевтического диапазона. Это особенно проявляется при лечении эпилепсии несколькими препаратами вследствие взаимодействий между ними и выражается в повышении или снижении фармакологических показателей, что требует изменения дозировки.

Антиконвульсанты в сыворотке крови находятся как в свободном состоянии, так и в связи с белками. Предполагается, что свободная фракция является терапевтически активной, поэтому наиболее целесообразно оценивать именно ее содержание, особенно в случаях изменения уровня белка, связывающего препарат, а также при беременности, гипоальбуминемии, заболеваниях печени или почек.

Следующим этапом повышения качества фармацевтического воздействия на больных эпилепсией была разработка антиконвульсантов с контролируемым высвобождением. Впервые это сделано немецкой фармацевтической фирмой «Арцнаймиттель ГмбХ» в 1984г. в виде одного из дженериков карбамазепина под названием Тимонил 300 ретард, а вскоре

появился новый препарат с замедленным высвобождением вальпроата натрия – Орфирил 300 ретард. В настоящее время широко используются и другие ретардные формы карбамазепинов и вальпроатов под названием «ретард» или «хроно»: депакин хроно, энкорат хроно, финлепсин ретард, зептол ретард. Они характеризуются более медленным всасыванием, что способствует постоянной их концентрации в крови без существенных суточных колебаний. Это позволяет уменьшить частоту приемов (1-2 раза в сутки), снизить побочные эффекты и серьезные осложнения со стороны нервной системы и внутренних органов, повысить эффективность лечения. Через 20 лет после появления карбамазепинов и вальпроатов в конце 80-х годов были синтезированы новые противоэпилептические средства: ламотриджин, топирамат, вигабатрин, фелбамат, габапентин и другие – препараты третьего поколения. Их можно разделить на две категории: абсолютно новые химические структуры (топирамат, ламотриджин, зонизамид) и производные существующих противоэпилептических средств и других медикаментов (окскарбазепин – второе поколение карбамазепина, прегабалин – второе поколение габапентина, леветирацетам – второе поколение пирацетама).

Анализируя экономические особенности того времени Х.Вольф писал о том, что дорогостоящие препараты третьего поколения появились в период изменившихся экономических условий, когда «западные страны не готовы были финансировать затраты на каждый новый медицинский продукт, а восточные просто не могли себе это позволить». Тем не менее в настоящее время в мире используется более 10 новых антиконвульсантов – препаратов третьего поколения, производится испытание и новых средств.

Первоначально препараты третьего поколения использовались как средства второго выбора для лечения терапевтически резистентных форм локализованной эпилепсии, но вскоре стали применяться и при генерализованных припадках.

Появление новых медикаментозных препаратов в лечебной практике всегда порождает большие ожидания их эффективности. Такое мнение было и в отношении новых антиконвульсантов. В этой связи уже во второй половине 90-х годов прошлого столетия предполагалось, что в XXI веке они станут главными в лечении эпилепсии, а препараты второго поколения, в основном карбамазепины и вальпроаты, отойдут на второй план, но будут еще использоваться в связи с их небольшой стоимостью. Но, как оказалось, этого не произошло. Данные препараты не стали панацеей в лечении эпилепсии и не совершили «революции» в этом направлении, хотя и оказались достаточно эффективными.

Из новых противоэпилептических средств в Беларуси используются Топирамат – торговое название топамакс, ламотриджин в виде 5 генерических разновидностей – ламиктал, ламолеп, ламотрикс, ламитор, ламотрин; габапентин – торговое название тебантин, леветирацетам (кеппра).

При большом арсенале используемых ныне противоэпилептических препаратов третьего поколения возникают два вопроса: какие из них являются самыми востребованными и с чего следует начинать лечение. Если исходить из общего принципа лечения эпилепсии в целом, то каждый из указанных медикаментов имеет свое ранговое место в зависимости от формы эпилепсии и характера эпилептических синдромов. По нашим данным и результатам исследований других авторов желательно было бы чаще использовать топирамат и леветирацетам (кеппра), ибо они действуют на все формы эпилепсии, как и вальпроаты. В то же время к любому медикаменту предъявляются три основных требования: высокая эффективность, минимум побочных действий и доступная цена. Получило всеобщее признание положение о том, что наиболее дешевым является тот препарат, который помогает, так как длительное лечение более доступным препаратом без должного эффекта обойдется дороже, чем сразу назначить более дорогой, но эффективный.

Краткая характеристика препаратов третьего поколения, используемых в Беларуси

ТОПИРАМАТ

- Сульфат-замещенный моносахарид Д-фруктозы, антиконвульсант нового поколения, действует на все механизмы эпилептогенеза:
- блокирует Na^+ - и Ca^{2+} -каналы,
- блокирует карбоангидразу,
- потенцирует эффекты ГАМК,
- множественный избирательный механизм действия,
- благоприятный профиль безопасности,
- нейропротективное действие.

Первоначально был предложен как препарат второго выбора для лечения терапевтически резистентных форм локализованной эпилепсии.

Оказался эффективным при различных формах эпилепсии. В настоящее время используется как препарат первого выбора в монотерапии в США, Великобритании, Швеции, России и др. странах.

- В 70-80% выводится из организма в неизмененном виде.
- Слабо влияет на концентрацию в крови других антиконвульсантов

Показания к применению топамакса: Различные виды терапевтически резистентной эпилепсии (синдромы Уэста, Леннокса-Гасто, Айкарди, Отахары, Расмуссена и др.). Угроза терапевтической резистентности при наличии не менее 3-х следующих признаков:

- начало до 6-8 лет,
- атипичное начало (фебрильные припадки и другие пароксизмы в прошлом),
- наличие визуализирующих изменений по данным КТ или МРТ головного мозга,
- эпилептиформные изменения на ЭЭГ в межиктальном периоде,
- продолжительные припадки, вплоть до эпилептического статуса,

- наследственная отягощенность по эпилепсии с наличием терапевтически резистентных форм,
- клинически выявляемые органические церебральные нарушения или задержка психоречевого развития,
- повышенная масса тела.

Дозировка топамакса детям: начальная доза: 0,5-1 мг/кг/сут., увеличение дозы: каждые 1-2 недели на 1 мг/кг/сут., средняя терапевтическая доза: 3-6 мг/кг/сут в 2 приема, используется независимо от приема пищи,

- Форма выпуска: 25, 50, 100 мг, обычно по № 28.

Новая форма выпуска – капсулы с растворимыми гранулами.

ЛАМОТРИДЖИН (ЛАМИКТАЛ)

Механизм действия связан с блокадой Na^+ и Ca^{2+} - каналов. Это приводит к снижению высвобождения возбуждающих медиаторов – глутамата и аспартата, увеличению количества тормозного медиатора ГАМК.

Препарат второго выбора при лечении терапевтически резистентных форм локализованной эпилепсии, а также при генерализованных судорожных припадках и абсансах, может быть использован при синдроме Уэста. Стимулирует когнитивные функции, не повышает массу тела и не вызывает алопеции, что в ряде случаев имеет место при назначении вальпроатов.

Дозировка ламиктала детям: начальная доза в комбинации с карбамазепином 0,6 мг/ кг в сутки, 1-2 недели, затем 1,2 мг/кг в сутки, 3-4 недели, поддерживающая доза 5-15 мг/ кг в сутки; назначается в два приема; в случае сочетания с вальпроатами дозировка уменьшается в 3-4 раза; начальная 0,15 мг/кг, 1-2 недели, затем 0,3 мг/ кг, 3-4 недели, поддерживающая – 1-5 мг/ кг в сутки.

Возможно использование в монотерапии типичных абсансов у детей до 12 лет в дозировке: начальная доза 0,3 мг/кг, 1-2 недели, затем 0,6 мг/кг, 3-4 недели, поддерживающая – 1-10 мг/кг в сутки.

Выпускается в таблетках по 25; 50 и 100 мг.

ГАБАПЕНТИН

Поступает в Беларусь в торговой форме тебантин.

По химической структуре близок к ГАМК – тормозному медиатору в ЦНС. Усиливает тормозные процессы. Воздействует на некоторые вольтаж-чувствительные каналы кальция.

Проходит через гематоэнцефалический барьер. Концентрация в ликворе составляет 20% от концентрации в плазме в стадии насыщения. Выводится в 80% с мочой и 20% с калом.

Форма выпуска: капсулы по 100; 300 и 400 мг.

Показания к применению

1. Эпилепсия в виде парциальных, в т.ч. вторично-генерализованных припадков:

- детям в возрасте от 3 до 12 лет в составе комбинированной терапии в дозировке: 3-4года (масса тела 17-25 кг) суточная доза 40 мг/кг/день – первый день 200 мг на ночь, второй – 200 мг два раза в день, третий 200 мг три раза в день; от 5 до 12 лет (больше 26 кг массы тела) – первый день 300 мг на ночь; второй – по 300 мг 2 раза в день, третий – по 300мг 3 раза в день.
- детям старше 12 лет и взрослым – возможно в моно- и комбинированной терапии, терапевтическая доза 900-1200 мг 3 раза в день, максимальная доза 3600 мг/день: первый день 600 мг, однократно или в 2-3 приема, второй – по 600 мг в 2-3 приема, третий и четвертый соответственно – по 900 и 1200 мг в 3 равных приема.

2. Невропатический болевой синдром (у взрослых типа постгерпетической невралгии, невралгии тройничного нерва и др.) в дозе до 3600 мг/день в 3 приема.

Побочные действия: (встречаются относительно редко): сонливость, головокружение, атаксия, нистагм, головная боль, тремор, возможно

повышение массы тела, лейкопения и др., у детей до 12 лет могут быть враждебность и гиперкинезы.

Противопоказания: гиперчувствительность, дети моложе 3 лет, панкреатит.

ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ (Торговое название КЕППРА)

Данный препарат является высоко эффективным и безопасным противосудорожным средством при использовании в моно- и политерапии. Официально разрешается его использовать с 16-18 лет, но, в иностранной печати, назначается в различные периоды жизни, даже у новорожденных. Является эффективным при различных клинических формах эпилепсии, в том числе при эпилептических энцефалопатиях раннего детского возраста. Имеются указания, что в ряде случаев используется при раннем детском аутизме с определенным эффектом. При пероральном приеме связывается с белками менее чем на 10%, проникает через гематоэнцефалический барьер.

Взрослым и подросткам старше 16 лет, с массой тела более 50 кг назначается первоначально в дозе 500 мг два раза в сутки. Увеличение на 500 мг проводится каждые 2-4 недели. Максимальная суточная доза – 3000мг (по 1500 мг два раза в сутки).

Побочные действия. Возможны: сонливость, головокружение, астенический синдром, реже головная боль, атаксия, тошнота, диарея, тремор, кожная сыпь.

Форма выпуска. Таблетки по 250 мг (№ 30), 500 мг (№ 30 и 60), 1000мг (№ 30).

Нами изучена эффективность основных препаратов второго поколения: карбамазепинов (использовался в основном финлепсин – 76 больных) и вальпроатов (использовались с одинаковой частотой конвульсофин и депакин – 100 больных) по отношению к топирамату. Результаты исследований представлены в таблице.

**Клиническая эффективность противоэpileптических препаратов (ПЭП)
в терапии эpileпсии у детей**

Препараты	К-во боль- ных	Результаты лечения							
		Купирование		Урежение более 50%		Урежение Менее 50%		Без эффекта	
		Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Карбамазепины	76	31	40,8	15	19,7	11	14,5	19	25
Вальпроаты	100	42	42	32	32	3	3	23	23
Топирамат	56	23	41,1	17	30,4	9	16,0	7	12,5

Как видно из приведенных данных, при назначении карбамазепинов купирование припадков наступило у 31 больного (40,8%), урежение припадков более, чем на 50% – у 15 (19,7%), урежение припадков менее чем 50% – у 11(14,5%), не было эффекта у 19 больных (25%); при использовании вальпроатов аналогичная эффективность имела место соответственно у 42 (42%), 32 (32%), 3 (3%), 23 (23%). Последние 2 подгруппы (56 больных – 32,4%) рассматривались нами как терапевтически резистентные формы.

Они несколько чаще встречались при использовании карбамазепинов (39,5%), и реже – вальпроатов (26%). При назначении этим больным топирамата (топамакса) купирование припадков было у 23 (41,1%), урежение более чем на 50% у 17 (30,4 %), менее чем на 50% – у 9 (16,0%) и не было эффекта у 7 (12,5%). Эти данные указывают на высокую эффективность топирамата при терапевтически резистентных формах эpileпсии. По данным зарубежных авторов купирование эpileптических припадков топираматом при неподдающихся лечению формам болезни составляет 10-20%. Нами нередко наблюдалось не только исчезновение припадков, но и улучшение когнитивных функций после неоднократных ежедневных приступов, безуспешно леченных препаратами первого и второго поколений. Отмечена также эффективность топамакса при синдроме Уэста и уменьшение частоты припадков при ранней миоклонической энцефалопатии Айкарди.

На основании наших исследований и обширных литературных данных установлено, что в ряде случаев (10-15%) даже при правильной диагностике характера припадков и типа эпилепсии, назначении адекватных противоэпилептических препаратов в достаточной (в том числе максимальной) дозировке встречаются «абсолютно резистентные» формы эпилепсии. По мнению Т. Броун и Г. Холмс (2010) это может быть обусловлено гиперэкспрессией гена полирезистентности к различным лекарственным препаратам. Данный ген кодирует белок Р-гликопротеин, который ингибирует транспорт медикаментов через гематоэнцефалический барьер.

Следует также учитывать возможность непредсказуемой аггравации эпилепсии с усугублением припадков сразу после назначения антиконвульсанта. Это характерно для всех противоэпилептических препаратов, хотя встречается реже при использовании топирамата и вальпроатов. В ряде случаев отмечается небольшой диапазон эффективной дозировки препарата, ниже которой нет эффекта, а в случае повышения дозы припадки учащаются.

В 2005г. в России был разработан экспертный консенсус по сравнительной оценке противоэпилептических препаратов, применяемых в России. В нем участвовали российские члены международной противоэпилептической лиги и Европейской академии эпилепсии (Е.Белоусова, П. Власов, А. Ермаков, Л.Зенков, М.Киссин, К.Мухин, А.Петрухин). На нем решался вопрос, какие препараты как средства первого выбора следует использовать при лечении эпилепсии с учетом широты диапазона действия (эффективность при разных формах эпилепсии), спектра побочных эффектов, включая противопоказания, стоимости лекарства и доступности для больных. Авторы пришли к заключению, что «преждевременно рекомендовать к применению новейшие противоэпилептические средства только на основании их новизны и общих предполагаемых или реальных преимуществ по отношению к традиционным, без конкретных показаний. При прочих равных условиях целесообразно

начинать лечение с вальпроевой кислоты или (при фокальных симптоматических припадках) с карбамазепина, а новейшие препараты оставлять на второй выбор или на случай, когда имеются конкретные противопоказания к применению традиционных препаратов».

По данным Т. Броун и Г.Холмс у препаратов первой очереди выбора для лечения простых фокальных, сложных фокальных и вторично-генерализованных тонико-клонических припадков равная эффективность карбамазепина, фенитоина и вальпроевой кислоты. При этом предпочтение отдается карбамазепину, а у детей раннего возраста при трудности дифференцировать фокальные и первично-генерализованные приступы, препаратом выбора у некоторых пациентов может служить вальпроат. Те же препараты (карбамазепин, фенитоин и вальпроевая кислота) эффективны в начальной терапии первично-генерализованных тонико-клонических припадков, а вальпроевая кислота – препарат первой очереди выбора при сочетании первично-генерализованных тонико-клонических приступов с абсансами, миоклоническими приступами или при их комбинации.

По нашему мнению, только карбамазепин и вальпроаты не могут быть препаратами первого выбора при лечении всех клинических форм эпилепсии и эпилептических синдромов. Это, прежде всего, касается эпилептических энцефалопатий раннего детского возраста (ранняя миоклоническая энцефалопатия, синдромы Уэста, Леннокса-Гасто, Отахары), а также синдромов Кожевникова, Расмуссена, тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества, медиобазальной височной эпилепсии. Многие из них имеют тенденцию к прогрессированию и невозможно достичь полного или почти полного контроля над приступами путем использования противоэпилептических средств первого и второго поколений. При этих формах эпилепсии и эпилептических синдромов, изначально известных как терапевтически резистентные, не имеет смысла начинать лечение вальпроатами или карбамазепином. Это будет лишь необоснованное повышение стоимости терапии. В таких случаях следует назначать

имеющиеся в наличии новые антиконвульсанты. Крайне желательно использование леветирацетама, который вместе с топираматом является наиболее эффективным среди новых противоэпилептических средств.

Кроме указанных, заведомо терапевтически резистентных форм эпилепсии, возможно предвидеть терапевтическую резистентность и других форм болезни. На угрозу ее возникновения могут указывать следующие признаки (не менее 4-х):

- начало в раннем и дошкольном возрасте,
- атипичное начало, поздняя диагностика, фебрильные припадки и другие пароксизмы в прошлом,
- наличие визуализирующих изменений по данным КТ и МРТ головного мозга,
- прогрессирующие эпилептиформные изменения на ЭЭГ в межиктальном периоде,
- наследственная отягощенность по эпилепсии с наличием терапевтически резистентных форм,
- клинически выявляемые органические церебральные нарушения,
- выраженные когнитивные нарушения,
- повышение массы тела,
- наличие различных по характеру припадков.

В подобных случаях было бы целесообразно начинать лечение с новых антиконвульсантов.

Наибольшая эффективность лечения имеет место при использовании оригинальных препаратов (брендов), которые выпущены впервые конкретной фармацевтической фирмой или по ее лицензии и технологии. Но существует большое количество аналогичных препаратов, которые имеют то же химическое строение, но синтезированы по другой технологии (дженерики). Допускается их различие по отдельным параметрам (в том числе по эффективности) в пределах 20%. Однако эквивалентность данного

препарата по отношению к оригинальному изучается крайне редко. Естественно, дженерики дешевле брендов и поэтому используются чаще.

Не следует думать, что все дженерики неэффективны. Среди них имеются и хорошие средства. Проводится также улучшение качества и эффективности последних. К примеру, перевод обычной формы в ретардную – зептола в зептол-ретард, энкората в энкорат-хроно улучшил эффективность данных препаратов.

Необходимо помнить, что нельзя переводить больного с брендового препарата на дженерик. В странах дальнего зарубежья это проводится только при согласии больного и объяснении сущности замены. Не следует делать и наоборот – переводить с дженерика, если он эффективен, на бренд. Даже в этих случаях может наступить учащение припадков, что мы неоднократно наблюдали. Не следует также заменять один дженерик на другой.

Мы привели оптимальные варианты лечения эпилепсии у детей на основании результатов собственных исследований. Однако все это выполнить на практике не всегда возможно. Противозепилептические средства даются больным бесплатно во время лечения как в стационаре, так и в амбулаторных условиях. Все это требует больших экономических затрат. К тому же известно, что тактика, или «политика» лечения зависит от экономики страны, а политика – это концентрированное выражение экономики. Это наглядно проявляется в настоящее время, когда кризис охватил весь мир и вызвал серьезные экономические проблемы. Естественно, что повысится частота назначений дженериков и уменьшится использование дорогостоящих антиконвульсантов третьего поколения, что может привести к повышению количества терапевтически резистентных форм болезни и уменьшит частоту продолжительных ремиссий.

Как можно повысить эффективность лечения эпилепсии и улучшить качество жизни этих больных?

Данным вопросом мы занимаемся в течение многих лет и используем тоже два пути:

1. Уменьшение побочных действий ПЭП, которые часто наступают в начале лечения при первичном использовании среднетерапевтической дозы препаратов. Они обычно проявляются в виде общей слабости, вялости или повышенной возбудимости, головокружения, головной боли, кожных аллергических реакций и др. В подобных случаях родители нередко прекращают лечение, опасаясь этих расстройств. Прием больным нового химиотерапевтического средства – это «встреча» организма с неизвестным.

В этом плане мы первоначально назначаем не просто меньшую (как обычно рекомендуют), а минимальную дозу препарата, а затем ее повышаем до оптимальной. Ведь известно еще из древности, что приемом минимальных доз ядов можно приучить организм к индифферентному приему даже летальных доз.

В современной фармакологии различные нарушения от приема медикаментов обозначаются одним термином – побочные действия. Мы считаем более правильным выделять отдельно осложнения, ибо механизм их возникновения и морфологические данные неоднозначны.

2. Уменьшение количества осложнений при длительном приеме антиконвульсантов путем использования церебропротекторов – препаратов, противодействующих повреждающим факторам головного мозга. В настоящее время нейропротекция, нейротрофика и нейропластичность рассматриваются как фундаментальные биологические процессы (естественные и фармакологические), протекающие в нервной системе.

Необходимость использования церебропротекторов и других нетрадиционных методов лечения эпилепсии обусловлена загрязнением окружающей среды различными химическими соединениями, изменением климата, а в добавок в ряде мест и повышением радиации в связи с аварией

на Чернобыльской АЭС. Ухудшение среды обитания человека привело к ухудшению его здоровья. Выделяется даже социальный диагностический термин – синдром экологической дезадаптации у детей. Современные болезни имеют свои количественные и качественные особенности:

1. Заболеваний стало больше и трудно найти идеально здорового человека, а сама сущность здоровья рассматривается с позиции практически здорового человека, у которого могут быть слабо или умеренно выраженные нарушения, не влияющие на качество жизни.
2. Наступил патоморфоз многих болезней, т.е. изменение их клиники и течения под влиянием окружающей среды и проводимого лечения. Намного больше стало хронически больных с клинически мало выраженной симптоматикой. Следовательно, резервы или запасы здоровья значительно уменьшились.
3. Увеличивается количество аллергических заболеваний, особенно в детском возрасте; снижается активность неспецифического иммунитета.
4. Поражение одного органа вызывает изменения во всей функциональной системе и в организме в целом.
5. Любая соматическая патология у ребенка нередко вызывает эмоционально-поведенческие расстройства и более серьезные неврологические нарушения, а при заболеваниях нервной системы наблюдаются и соматические нарушения.

С учетом приведенных данных трудно, а порой и невозможно лечить один орган, а поэтому препараты однопланового действия не всегда оказывают должного эффекта.

Бурное развитие фармацевтической промышленности способствовало выбросу на рынок массы новых медикаментов, в основном сложного химического состава с большим количеством побочных действий.

Порождается ситуация, которая может привести к тупику в плане широкого назначения химиотерапевтических лекарственных средств.

В настоящее время повсеместно используется унификация лечения различных болезней. А мы должны лечить не только болезнь, или не только больного, а болезнь у больного. Унификация лечения болезни оставляет как бы в стороне больного с его индивидуальностью, сопутствующими заболеваниями и возможными осложнениями.

Церебропротекторы, используемые для лечения эпилепсии, должны отвечать следующим требованиям:

1. Минимальные побочные действия со стороны соматической среды.
2. Отсутствие возбуждающего действия, способного спровоцировать припадки.
3. Желательно наличие противосудорожного эффекта.
4. Воздействие на один или несколько звеньев патогенеза эпилепсии: оксидантный стресс, нарушение микроциркуляции, обменных медиаторных процессов, ионного гомеостаза, торможение апоптоза и стимуляцию развития новых нейронов из стволовых клеток.

В настоящее время мы в основном используем следующие церебропротекторы: кортексин, актовеген, цераксон, кавинтон. Приводим краткую характеристику этих препаратов.

Кортексин. Представляет собой лиофилизат, полученный из коры головного мозга телят и свиней, не достигших 12 месячного возраста. Он оказывает церебропротекторное, ноотропное, нейротрофическое, антистрессовое, антиоксидантное, противосудорожное, ГАМК-эргическое действие, участвует в нормализации биоэлектрической активности головного мозга, способствует устойчивости ЦНС к воздействию различных повреждающих факторов, улучшает обучение, память и концентрацию внимания, эффективен при лечении задержки психомоторного и речевого развития. Широко используется при лечении различных острых и хронических заболеваний нервной системы, в том числе и при эпилепсии.

Актовегин. Является гемодериватом, полученным путем диализа и ультрафильтрации из крови телят. Активизирует обмен веществ в тканях, улучшает трофику и стимулирует регенерацию. Положительно влияет на транспорт и утилизацию глюкозы. Увеличивает концентрацию аденозинтрифосфата, а также глутамата, аспартата и гаммааминомасляной кислоты.

Цераксон (цитиколин). Является инновационным нейропротектором с доказанной эффективностью для лечения заболеваний, сопровождающихся повреждением нейронов ишемического, травматического или дистрофического характера. Обладает мембраностабилизирующим, антиоксидантным и нейротрансмиттерным действием. Эффективность и безопасность цераксона доказана в многочисленных рандомизирующих исследованиях.

Кавинтон – препарат многопланового действия: нарушение памяти, задержка речевого развития, гипоксические расстройства. Обладает собственной противозепилептической активностью, особенно в детском возрасте при припадках после черепно-мозговой травмы. Рекомендуются применять по 5-10 мг 2 раза в день у детей школьного возраста.

Показания к назначению церебропротекторов:

1. Нарушение когнитивных функций на фоне приема антиконвульсантов.
2. Прогрессирующая атрофия головного мозга по данным КТ и МРТ.
3. Терапевтически резистентные формы эпилепсии.

Кроме использования церебропротекторов, улучшающих функционирование головного мозга и повышающих его нейропластичность, следует также обращать внимание на эмоционально-поведенческое состояние ребенка с эпилепсией, особенно при наличии умеренно выраженных церебральных расстройств. С этой целью раньше использовали психоторопные средства, которые в детском возрасте широко применять не рекомендуется из-за возможности возникновения зависимости к препарату. В

подобных случаях мы используем **тенотен**, который оказывает успокаивающее, противотревожное действие, не вызывая нежелательного гипногенного и миорелаксанта эффекта; улучшает переносимость психоэмоциональных нагрузок, обладает ноотропным и антидепрессивным действием. Он модифицирует функциональную активность белка S-100, осуществляя в мозге сопряжение синаптических (информационных) и метаболических процессов. Показанием к использованию данного средства являются различные невротические и неврозоподобные расстройства, в том числе связанные со стрессовыми ситуациями, проявлениями тревоги и снижением настроения. Это особенно показано при неустойчивости эмоционального фона, раздражительности и повышенной утомляемости, расстройством внимания.

Тенотен может назначаться детям с трехлетнего возраста и дается по 1 таблетке 1-3 раза в сутки, рекомендуется держать таблетку во рту до полного растворения. Продолжительность лечения может быть кратковременной 1-2 месяца и более продолжительной – до 6 месяцев.

При выраженных астенических и тревожно-невротических состояниях, выраженных когнитивных нарушениях мы обычно назначаем **ноофен** – уникальный ноотропный препарат с умеренными транквилизирующими свойствами и обладающий многосторонним действием на нервную систему. Он удлиняет и усиливает действие снотворных, нейролептических и противосудорожных средств, оказывает антиэпилептическое влияние путем активизирования ГАМК-эргической системы. Ноофен заметно снижает различные вегетативные симптомы, уменьшает выраженность головных болей, чувство тяжести в голове, нормализует сон. Под его влиянием улучшается внимание, память, скорость и точность ответных реакций.

В последнее время, кроме ранее используемых таблеток по 250 мг (№ 20), появились новые формы выпуска данного препарата: капсулы по 250 мг (№ 20) и порошки по 100 мг (№15) и 500 мг (№ 5).

Детям в возрасте до 8 лет назначается по 50-100 мг 2-3 раза в сутки, максимальная разовая доза 150 мг; в возрасте от 8-14 лет по 250 мг в сутки, максимальная разовая доза 300 мг. В ряде случаев ноофен назначается новорожденным 15-20 мг/кг/сутки в 2-3 приема, продолжительность лечения 10-15 дней, а затем периодически при беспокойстве ребенка.

Похожим действием обладает давно используемый препарат **фенибут** по 250 мг в таблетке.

В комплексном лечении больных эпилепсией с выраженной задержкой умственного развития мы широко используем, особенно у детей раннего возраста, антигомотоксические гомеопатические препараты, которые восстанавливают, нарушенные регуляторные процессы в организме, активизируют функцию детоксикации, стимулируют иммунитет. Они не имеют противопоказаний и побочных действий и практически могут использоваться в любом возрасте. Мы применяем (в основном в амбулаторных условиях) церебрум-композитум, убихинон-композитум и коэнзим-композитум.

Наряду с указанными выше препаратами мы также используем гепатопротекторы, стимулирующие антитоксическую функцию печени. Использовались следующие препараты: эссенциале, Лив-52, карсил, а также антигомотоксические гомеопатические препараты: хепель, коэнзим-композитум и гепар-композитум (в основном в амбулаторных условиях).

Показания к назначению гепатопротекторов

1. Болезни печени до лечения эпилепсии.
2. Нарушение функции печени от антиконвульсантов.
3. Фармакорезистентная эпилепсия.
4. Потеря эффективности лечения.

Использование комплексного лечения эпилепсии с применением гепато- и церебропротекторов способствовало уменьшению поведенческих

нарушений и частоты припадков, улучшению когнитивных функций и качества жизни без изменения дозировки ПЭП, что в конечном итоге снижает затраты государства на лечение больных эпилепсией.

Следовательно, лечение эпилепсии выходит за рамки использования только противэпилептических средств. Об этом уже были наши выступления на конференциях противэпилептической лиги на Украине и в Польше.

КАК ЛЕЧИТЬ ЭПИЛЕПСИЮ?

Основные принципы

1. Монотерапия – лечение одним препаратом в зависимости от характера припадков и соматического состояния организма. В случае недостаточной эффективности дозировка медикамента повышается до высшей суточной. При отсутствии эффекта данный препарат постепенно заменяется другим из другой химической группы, а при недостаточном эффекте добавляется еще один препарат.
2. Непрерывность и длительность – не менее 2-4 (и даже 5 лет) после последнего припадка.
3. Преемственность в лечении поликлиники и стационара в плане конкретных препаратов и дозировок.
4. Тщательный контроль за состоянием ребенка во время лечения с целью выявления побочных действий препарата.
5. Раннее выявление и лечение сопутствующих заболеваний.
6. Возрастная корректировка – повышение дозировки с возрастом ребенка.
7. При первичном лечении не назначать одновременно два противэпилептических средства.
8. Участие родителей в проведении лечения – понимание целей и задач, создание соответствующего режима.

Как видно из приведенных данных, только вальпроаты и топирамат могут использоваться при лечении всех основных видов эпилептических

припадков. В настоящее время в Беларуси и России наиболее востребованными являются вальпроаты и карбамазепины, возрастает роль топирамата. В практическом плане при лечении генерализованной эпилепсии мы первоначально используем вальпроаты, при локализованной – карбамазепин (за исключением абсансов и миоклонических припадков). Топирамат обычно используется при терапевтически резистентных эпилепсиях или при угрозе возникновения терапевтически резистентности, о чем указано выше. В случае абсансов лучше назначать ламотриджин, чем сукцинимиды, которые часто вызывают побочные действия и могут провоцировать возникновение судорожных припадков.

Причины терапевтической резистентности

Субъективные

1. Несоответствие антиконвульсанта форме эпилепсии вследствие неправильной диагностики.
2. Нерациональная полипрагмазия.
3. Частая замена антиконвульсантов.
4. Недоучет соматического состояния больного (заболевания печени, почек, крови и др.).
5. Необоснованная и неправильная попытка лечения всех форм эпилепсии одним препаратом.
6. Нарушение режима лечения вследствие неправильного понимания родителями сущности эпилепсии.

Объективные

1. Ранние детские энцефалопатии: синдромы Айкарди, Отахары, Уэста, Леннокса-Гасто, а также синдромы Кожевникова и Расмуссена, Ландау-Клеффнера.
2. Симптоматические эпилепсии при мальформациях, факоматозах, врожденных нарушениях обмена.

Скорость снижения дозировок противоэпилептических средств

Лекарственное средство	Скорость снижения дозы
Фенобарбитал	20-25% в мес.
Примидон	20-25% в мес.
Бензодиазепины	20-25% в мес.
Фенитоин	20-25% в нед.
Карбамазепин	20-25% в 2 нед.
Топирамат	20-25% в 2 нед.
Вальпроат	25% в нед.
Этосуксимид	50% в нед.
Другие противоэпилептические средства	20-25% в 2 нед.

Устранение избыточного лечения

В ряде случаев при терапевтически резистентных формах эпилепсии (наблюдается примерно в 20% случаев) больные одновременно принимают 3 и даже 4 антиконвульсанта без должного эффекта. В таких случаях необходимо уменьшить количество используемых медикаментов, оставить 1-2 антиконвульсанта. Медленно отменяются те препараты, использование которых в прошлом не давало эффекта. Отмена лишних противосудорожных средств может иметь как благоприятные, так и неблагоприятные стороны, но она необходима для устранения (или уменьшения) медикаментозной интоксикации.

Благоприятные стороны

- Снижение частоты и числа побочных явлений.
- Улучшение возможности связать побочные явления с конкретным лекарственным средством.
- Уменьшение частоты и тяжести припадков.
- Упрощение схемы приема лекарственных средств, улучшение податливости лечения.
- Достижение максимальной дозы потенциально эффективных лекарств благодаря снижению общей лекарственной нагрузки.
- Снижение затрат на лекарства и лабораторного мониторинга.

Риск в связи с устранением избыточного лечения

- Уменьшение защиты от припадков.
- Припадки вследствие отмены лечения.
- Риск в связи с устранением фармакокинетических взаимодействий.

Эпилептическая энцефалопатия

Это состояние, при котором эпилептиформные изменения (по данным ЭЭГ) приводят к прогрессирующему расстройству функций головного мозга в виде психических, когнитивных, поведенческих и социальных нарушений при отсутствии эпилептических припадков. Примером может быть синдром Ландау-Клеффнера. При этом эффективно использование только антиконвульсантов.

Эпилептическая энцефалопатия рассматривается, как новая форма проявления эпилептического процесса в виде поведенческих расстройств и нарушения психического развития, в общей структуре которых значительное место занимают нарушения речи (В.А.Карлов, 2006).

Следовательно, лечение эпилепсии – сложная проблема, требующая глубоких знаний и адекватного выбора антиконвульсантов, а также (в ряде случаев) использования других медикаментов, прежде всего церебро- и гепатопротекторов.

Учебное издание

Шанько Георгий Георгиевич
Шалькевич Леонид Валентинович
Шанько Вера Федоровна
Ивашина Елена Николаевна
Каськова Татьяна Сергеевна

Современные подходы к лечению эпилепсии у детей

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Г.Г. Шанько

Подписано в печать 12. 12. 2011. Формат 60х84/16. Бумага потребительская.

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,94. Уч.- изд. л. 1,43. Тираж 100 экз. Заказ 298.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

ЛВ № 23 от 27.01.2004. 220013, г. Минск, ул.П. Бровки, 3.

