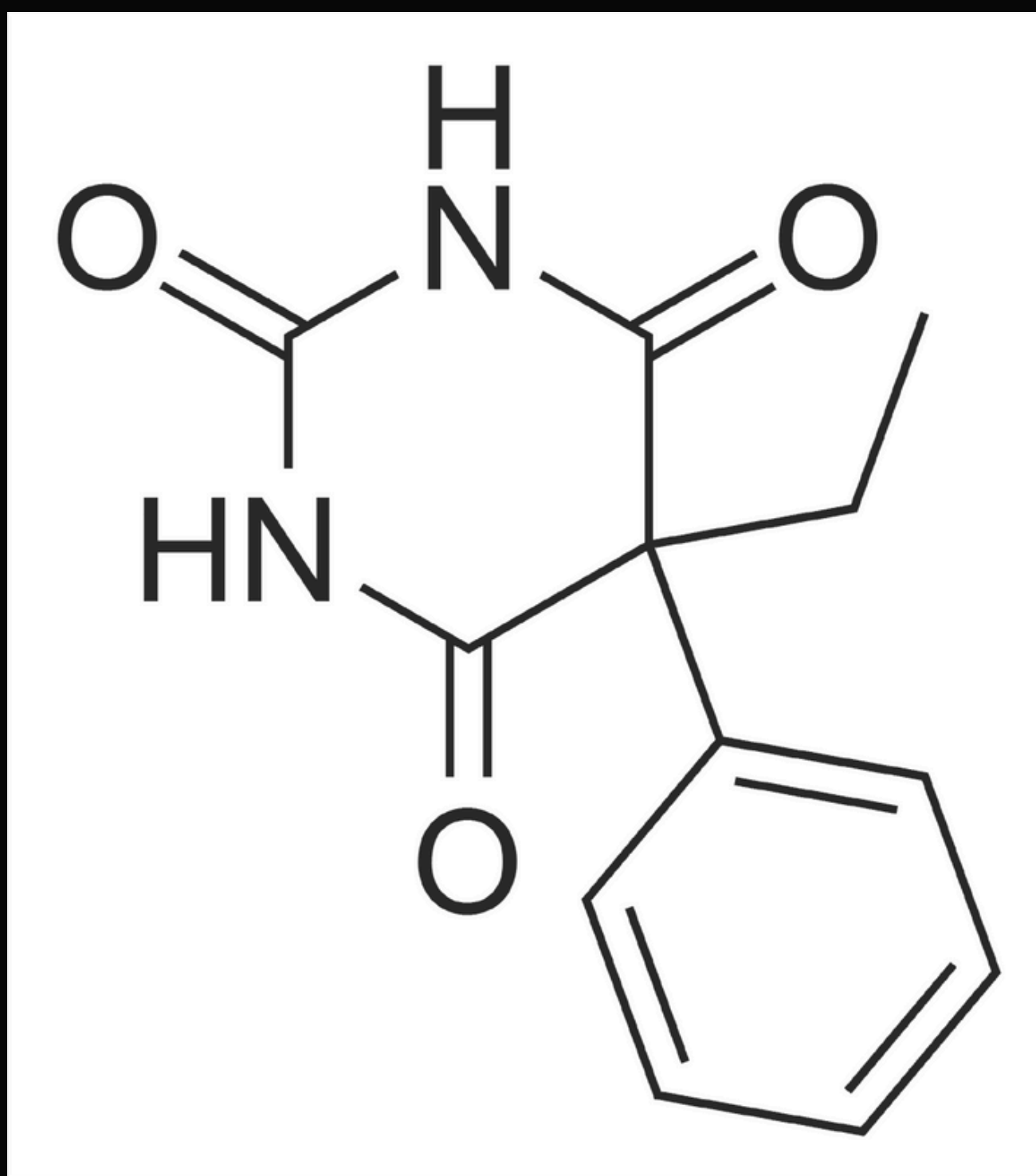


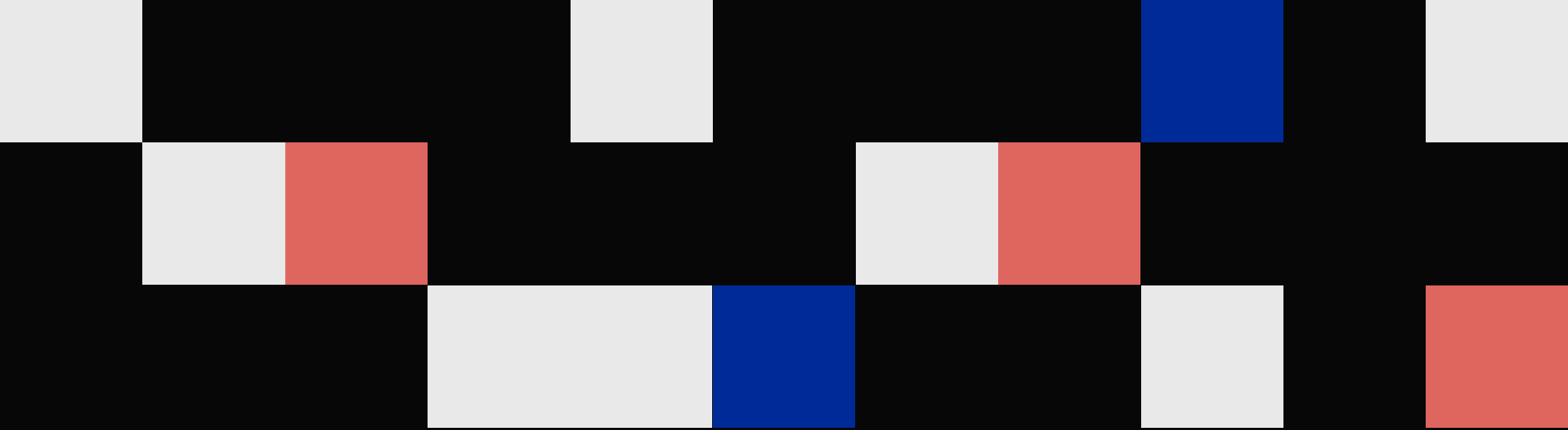
# Методы лечения эпилепсии



Так как это заболевание проявляется порой очень ярко, то еще с древних времен на лечение эпилепсии обращали свой взор врачи, шаманы, священники, народные целители и т.д. К сожалению, пока развитие фармакологии не дошло до современного уровня – успешного контроля приступов достиг в подавляющем большинстве случаев не удавалось.

В 1857 году сэр Локок (1799–1875) открыл противосудорожные и седативные свойства бромида калия и начал лечить своих пациентов. А в 1912 году немецкий врач Хауптманн (1881–1948) ввел фенобарбитал в терапию эпилепсии, одно из первых противоэпилептических препаратов. Фенобарбитал был выведен на рынок фармацевтической компанией Bayer под торговой маркой Luminal.





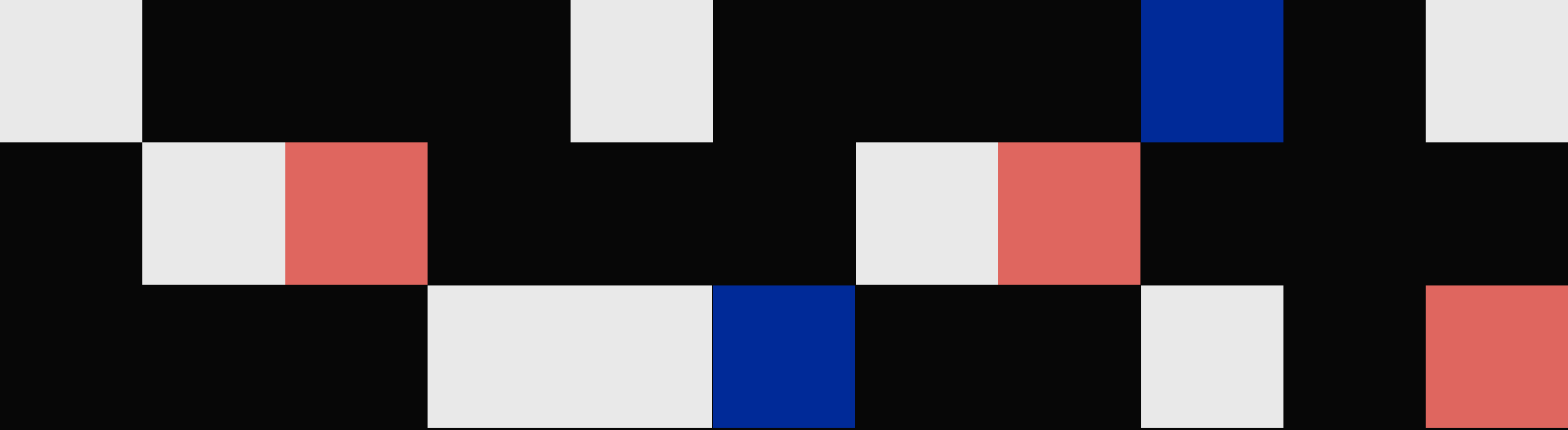
С этого времени началась новая веха в развитии эпилептологии. Теперь заболевание эпилепсия можно было не только изучать, описывать и класифицировать, а стало возможным достаточно успешно лечить ее.

Далее стали появляться новые и новые противэпилептические препараты: Фенитоин, далее Карбамазепин, Вальпроевая кислота и т.д.



К чему вся эта предыстория...

Когда пациенты начинают рассказы про лечения различными народными средствами, травами, наговорами, молитвами и прочими бездоказательными средствами, то у меня возникает резонный вопрос, который я иногда задаю пациентам: "Почему до появления противэпилептических препаратов эпилепсия была неизлечимым и не контролируемым заболеванием?"



Первым и основным этапом лечения эпилепсии является фармакотерапия, то есть лечение противоэпилептическими препаратами. И уже на этом этапе в 70–75% случаев нам удастся достигнуть ремиссии – свободы от приступов. Важно отметить, что минимальный срок лечения при эпилептических приступах является 5 лет от последнего приступа. При том любого приступа, как и короткого фокального, так и билатерального тонико-клонического приступа. И важным условием является регулярный прием препаратов без пропусков. И тогда по истечении 5 лет, после углубленного обследования лечащий врач может поставить вопрос о возможной отмене АЭП. Или не отмене. Все очень индивидуально и врач всегда исходит из точки зрения безопасности для пациента. И к сожалению заглянуть в будущее и предсказать исход заболевания никому не дано. Даже если кто-то об этом открыто заявляет, то это не правда. Конечно есть синдромы при которых вероятность благоприятного исхода достигает 80–90%, но все таки это не 100%.

Исходя из статистики в 25–30% случаев лечение препаратами оказывается не достаточно эффективным и тогда пациенту устанавливается диагноз фармакорезистентная форма эпилепсии. С этого момента чаще всего открывается путь дополнительных методов лечения, а именно: хирургический, кетогенная диета и стимуляция блуждающего нерва VNS-Терапия.

Но обо всем по порядку.



Препараты. Стоит перечислить основные группы препаратов, которые используются в терапии эпилепсии. И в связи с этим важное объявление: **Ни в коем случае не назначайте самостоятельно себе или кому-либо медицинские препараты не имея профильного медицинского образования.** Обязательно проконсультируйтесь с неврологом или эпилептологом и уже с врачом, совместно, можно обсудить пути решения проблемы и подбора препаратов. Благо сейчас это сделать не сложно. Даже онлайн.



Торговые наименования, перечисляя препараты, писать я не буду, что бы не выделять ни одного из производителей. В обзоре будут звучать только МНН.





Начнем мы с Фенобарбитала.

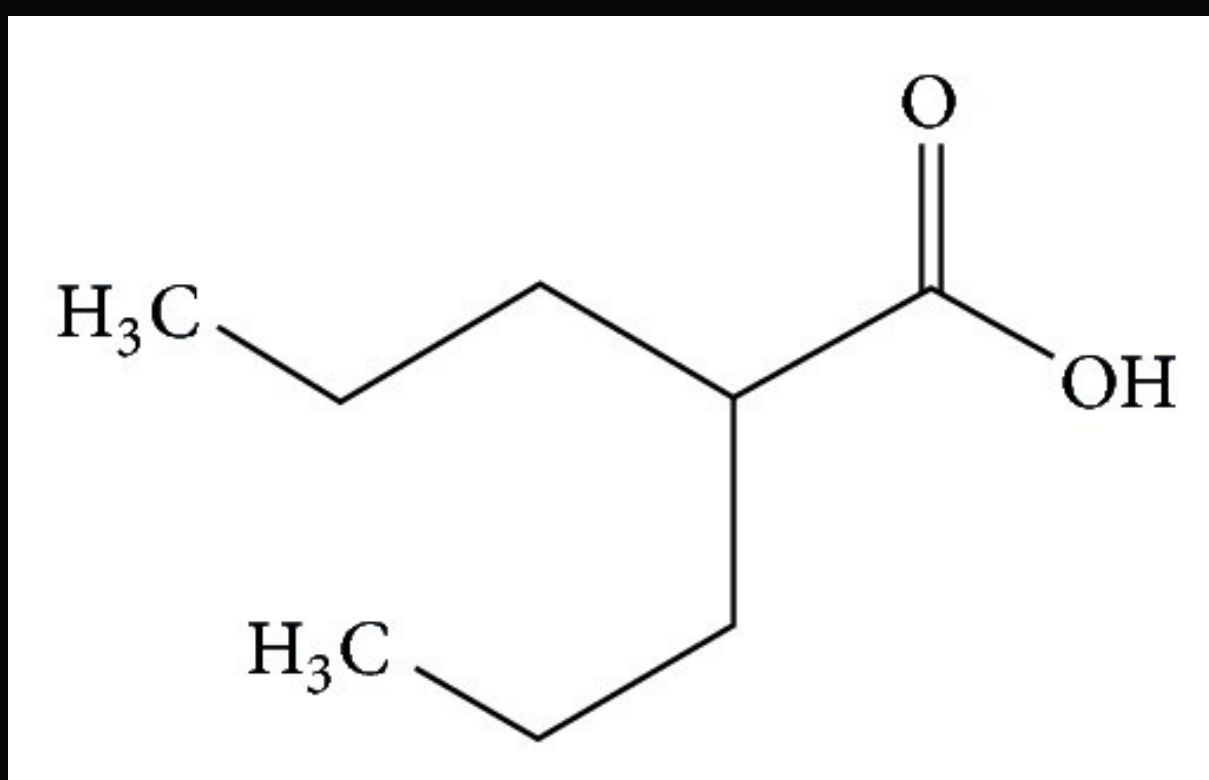
Тот самый препарат, который в 1912 году стал использоваться как противосудорожный.

Далее цитата из инструкции, по поводу механизма действия препарата:

" Полагают, что эффекты фенобарбитала, как и других барбитуратов, обусловлены способностью усиливать и/или имитировать тормозящее действие GABA на синаптическую передачу. Седативно-снотворное действие связано с подавлением сенсорной зоны коры головного мозга, снижением двигательной активности, изменением функционального состояния мозга. Хотя механизм действия окончательно не установлен, фенобарбитал, как и другие барбитураты, по-видимому, проявляет особую активность на уровне таламуса, где подавляет восходящее проведение в ретикулярной формации, препятствуя тем самым передаче импульсов в кору головного мозга. Противосудорожное действие обусловлено подавлением моносинаптической и полисинаптической передачи в ЦНС."

Сейчас в своей рутинной практике мы используем этот препарат достаточно редко. Из нежелательных явлений которые можем иногда встретить при использовании этого препарата, это сонливость, некоторое снижение памяти, снижение внимания. Чаще всего это дозозависимый эффект.

Далее перейдём в препаратам Вальпроевой кислоты.

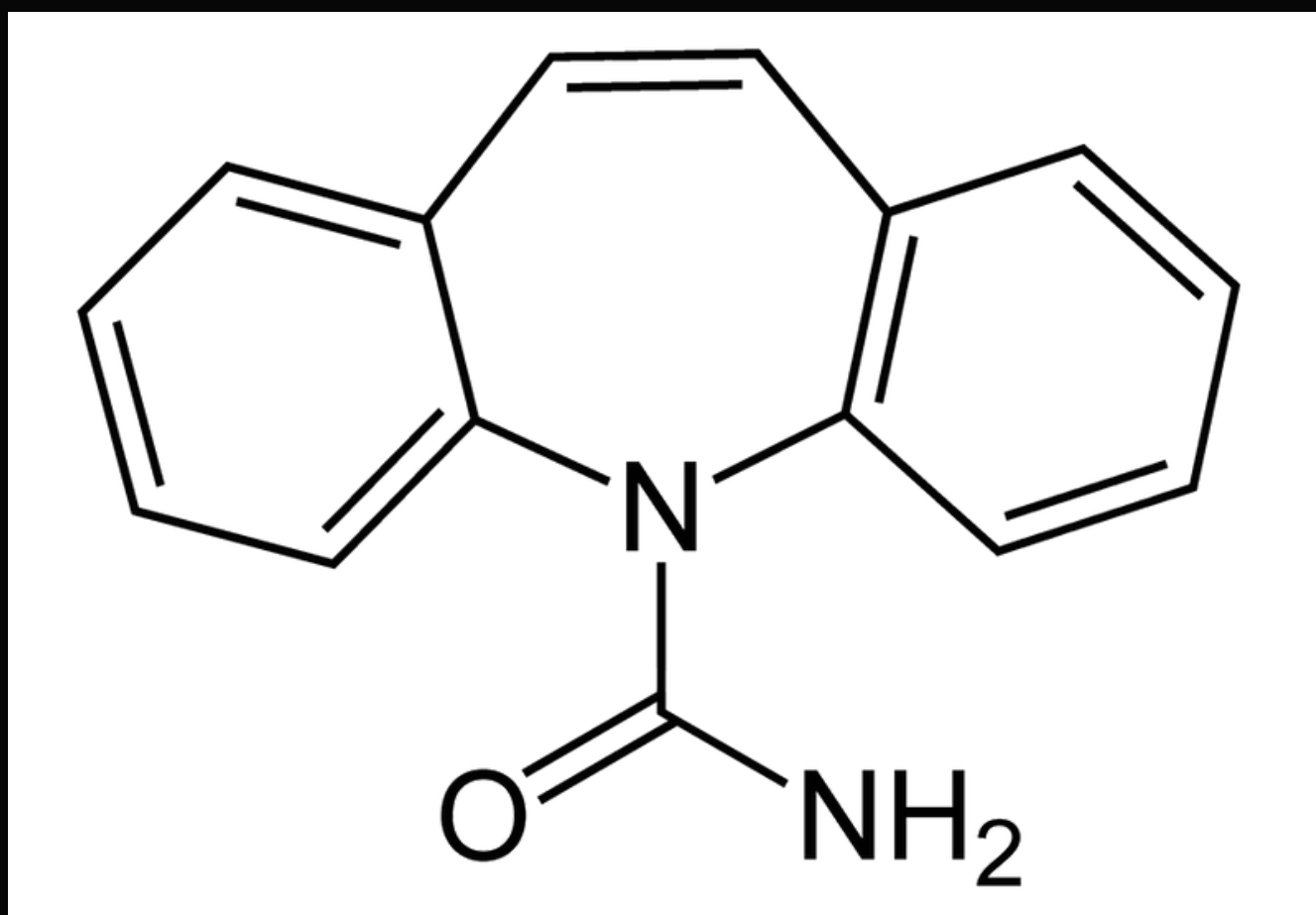


Препараты до недавнего времени были безоговорочным лидером среди препаратов первой линии. Вальпроаты обладают широким спектром действия на все виды приступов. Но в связи с недавними рекомендациями по ограничению применения этой группы АЭП у женщин детородного возраста, а так же при беременности, применение их постепенно снизилось, но все равно эти препараты остаются в авангарде противоэпилептической терапии.

Основная теория механизма действия Вальпроатов сводится к ингибированию фермента ГАМК-трансферазы, результатом которого является накопления гаммааминомасляной кислоты в синаптической щели и оказание повышенного тормозного эффекта на ЦНС. Так же отмечается влияние на ионные каналы мембраны нейронов, в частности натриевые и калиевые.

При назначении препарата Вальпроевой кислоты важно контролировать концентрацию его в крови, количество тромбоцитов, свертывающей системы крови и трансаминазы печени.

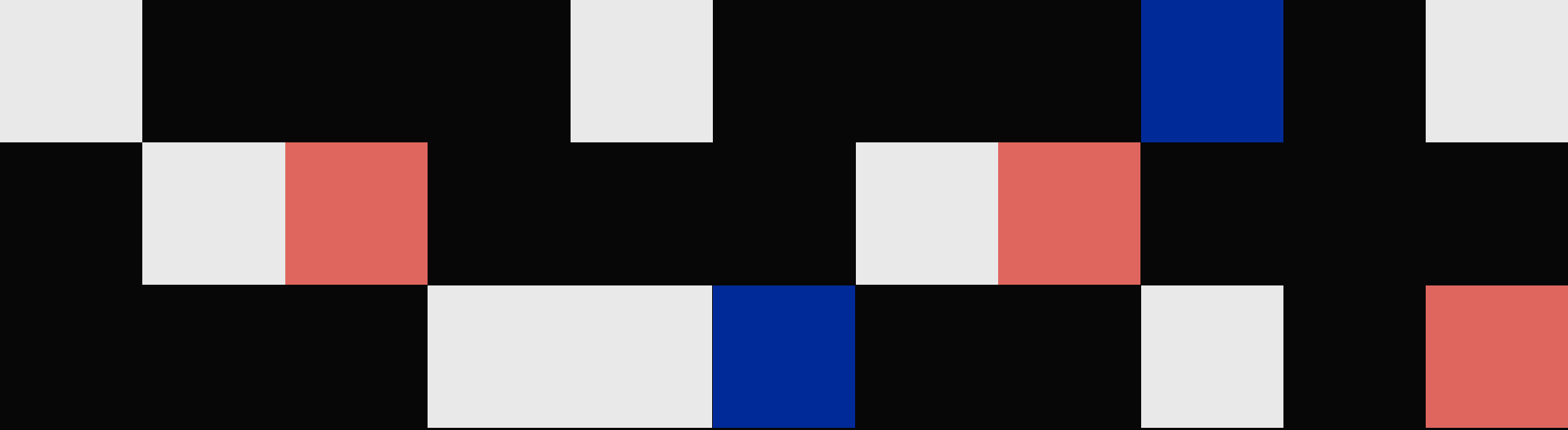
Следующий препарат Карбамазепин.



Карбамазепин был открыт в 1953 году химиком Вальтером Шиндлером в Базеле (Швейцария). А как противосудорожный препарат он стал использоваться только в 1965 году. Карбамазепин используется при фокальных формах эпилепсии, где показывает высокую эффективность. При генерализованных формах эпилепсии, в особенности при таких приступах как абсансы и миоклонические приступы данный препарат применять не стоит, так как он может аггравировать (учащать или усиливать) данные виды приступов.

Воздействие на натриевые каналы мембраны нейронов, а именно их блокирование, определяют основной механизм действия Карбамазепина. Выключение части натриевых каналов из процесса деполяризации мембраны повышает порог возбуждения нервных клеток и тем самым оказывает противосудорожный эффект.

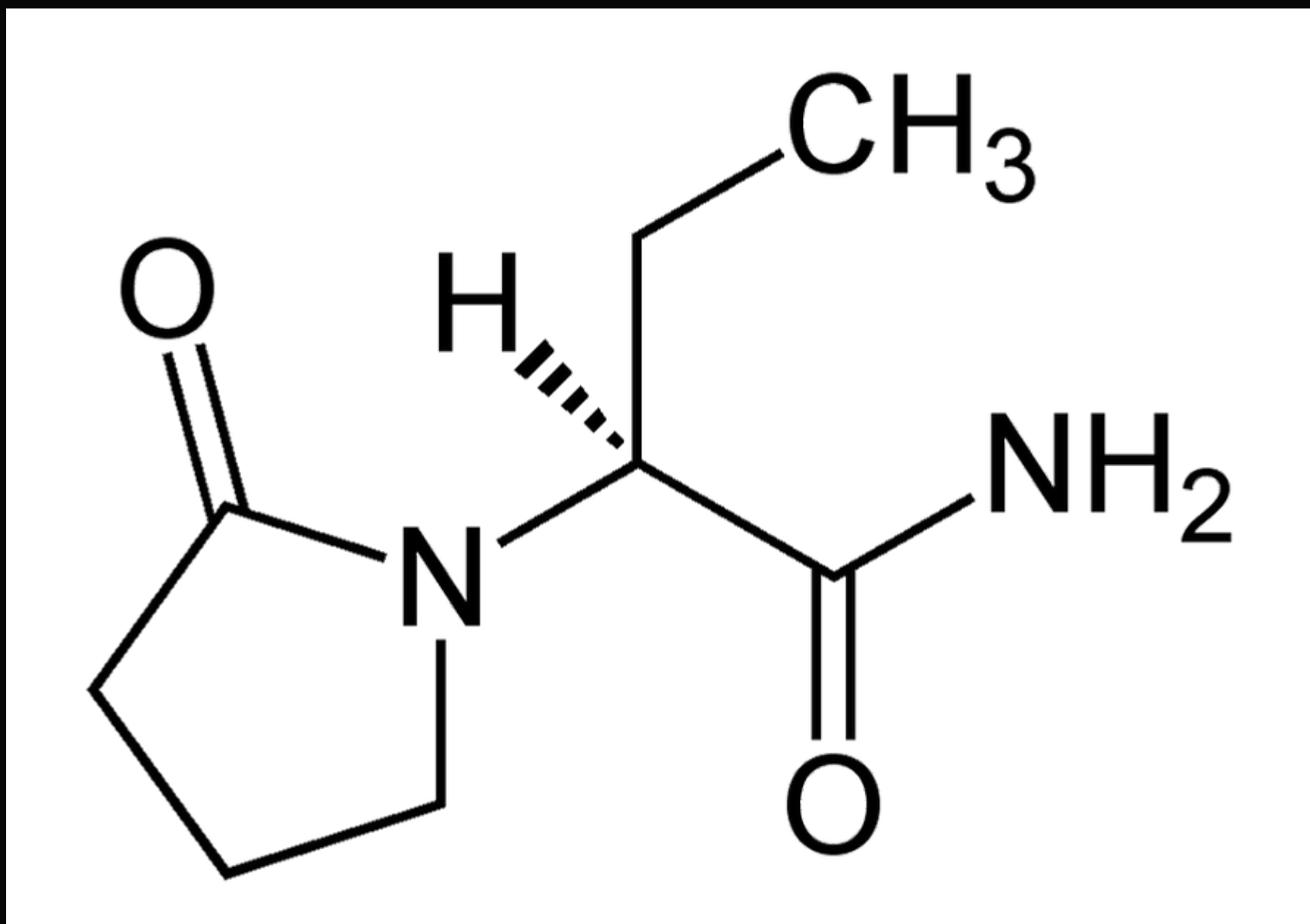




С осторожностью, особенно высокие дозы, Карбамазепин назначается у пациентов с нарушением ритма сердца, анемии и склонностью к развитию остеопороза. Основным нежелательным явлением при лечении могут быть головокружение, двоение в глазах, тошнота, особенно в период адаптации организма к препарату.

Производным Карбамазепина является следующий препарат Окскарбазепин. Отличает его наличие дополнительного атома кислорода у бензилкарбоксамидной группы. Данное отличие, предположительно, уменьшает воздействие метаболитов препарата на печень, а также предотвращает тяжёлые формы анемии, иногда связанные с приёмом карбамазепина. Не считая уменьшения количества побочных эффектов, в остальном препарат фармакологически аналогичен карбамазепину, предположительно имеет тот же механизм действия

## Леветирацетам.

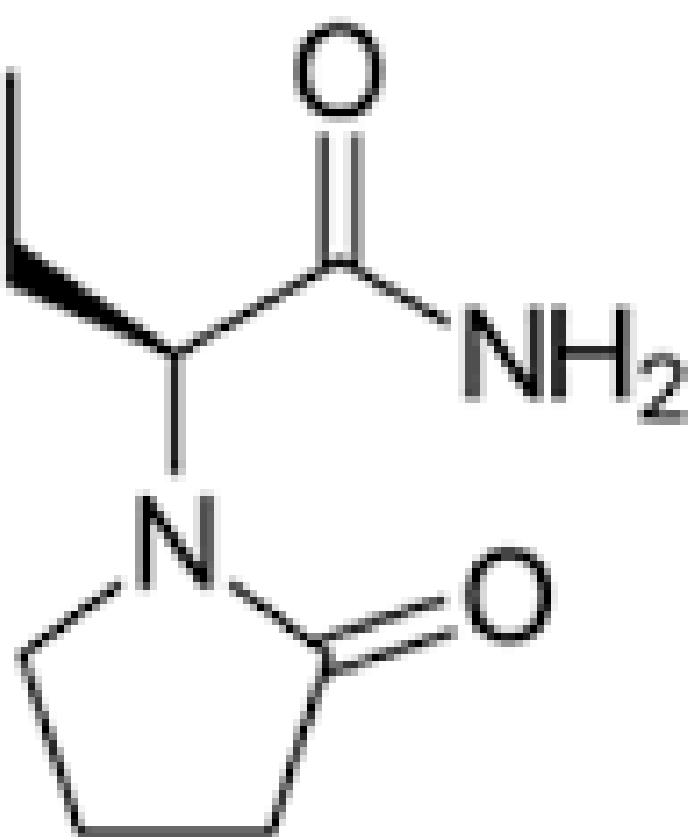


Препарат который активно используется в лечении эпилепсии при фокальных приступах с иди без вторичной генерализации, а также при юношеской миоклонической эпилепсии. В сравнении с многими другими АЭП, Леветирацетам показывает относительно низкий риск развития аномалий развития плода у беременных женщин. Но важным моментом является дозы препаратов, поэтому в любом случае дозы и группы АЭП должны быть скорректированы эпилептологом!

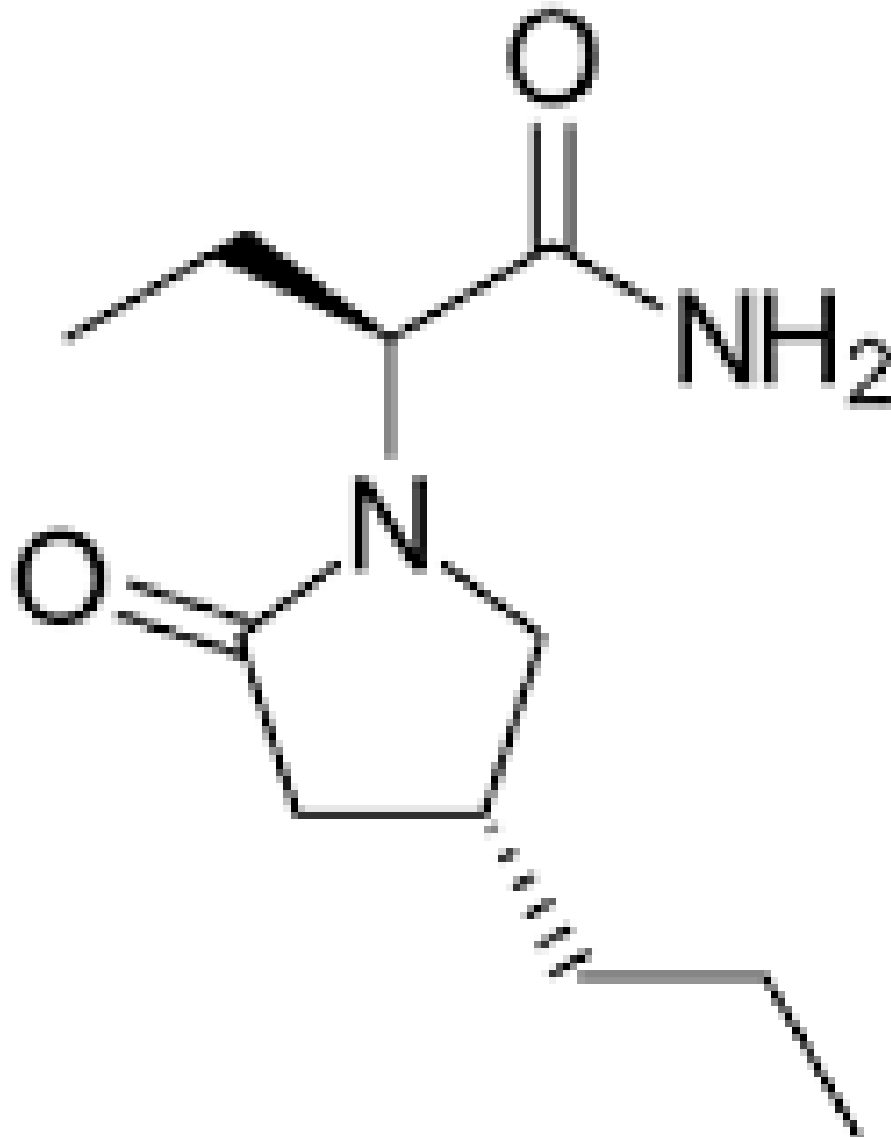
Основным механизмом действия считается селективное действие на SV2A-белок синаптических пузырьков, тем самым оказывая на медиаторный обмен, а именно выход глутамата в синаптическую щель. А мы помним из первого видео этой серии, что глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором.

Препаратом следующего поколения, механизмом которого является влияние на SV2A является Бриварацетам.

**Levetiracetam**

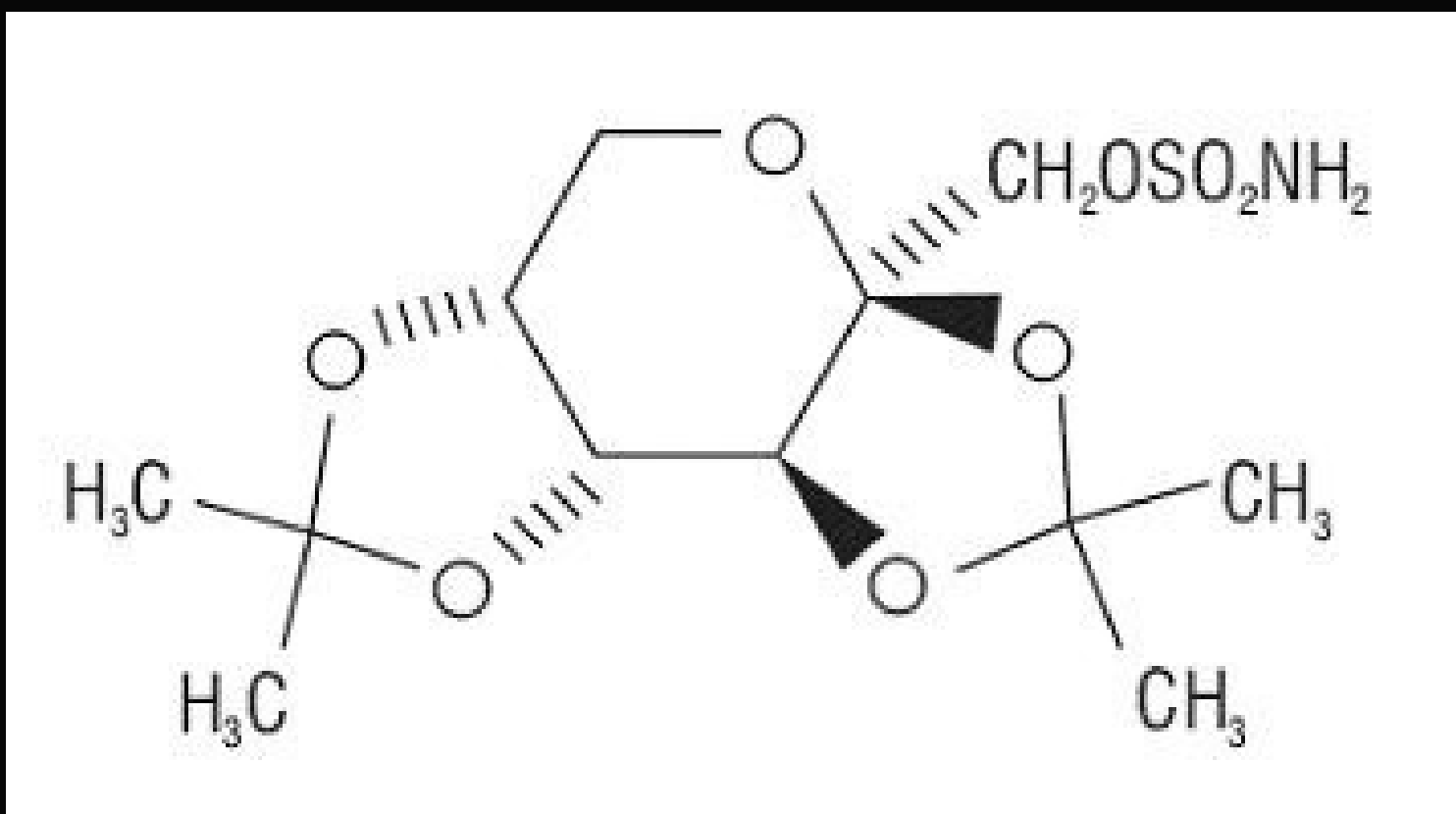


**Brivaracetam**



Он отличается большей степенью сродства с SV2A (в 15–30 раз), в связи с чем используется меньшее дозировка по сравнению с Леветирацетамом. Так же отмечается меньшие побочные эффекты. Но большая стоимость, порой является ограничивающим фактором.

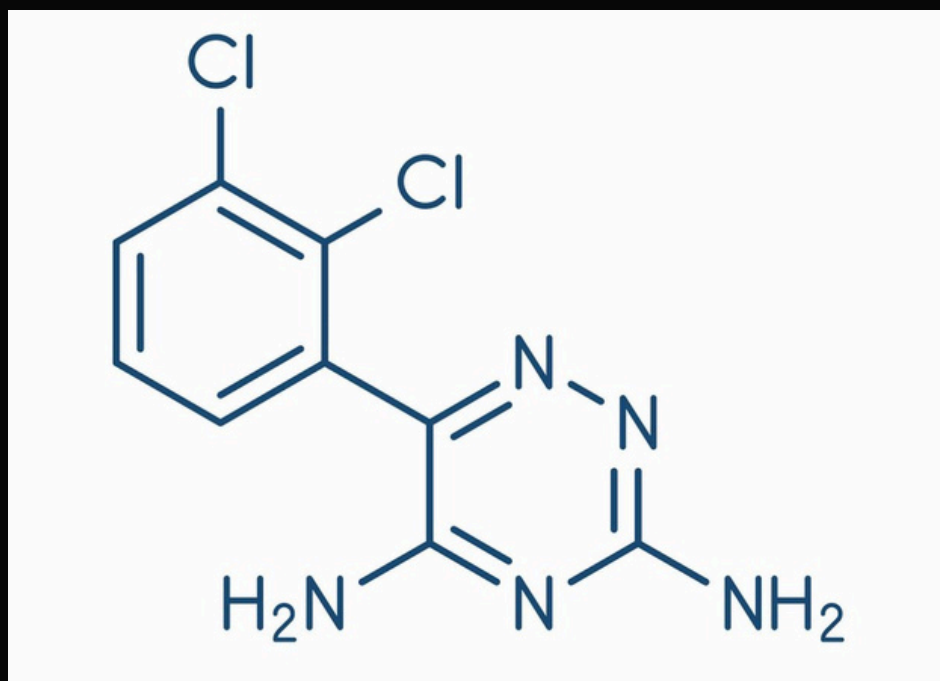
## Топирамат.



Помимо эпилепсии Топирамат используется в профилактике приступов мигрени, а так же в 2012 году комбинация фентермин / топирамат была одобрена в Соединенных Штатах для похудения.

Но все же Топирамат значительно чаще используется для лечения эпилепсии и профилактики приступов мигрени. Топирамат имеет разнообразный механизм действия. Блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполяризации мембраны нейрона. Повышает активность гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в т.ч. ГАМКА-рецепторов), а также модулирует активность самих ГАМКА-рецепторов, препятствует активации каинат/АМПК-рецепторов к глутамату. И до сих пор нет единой теории по фармакодинамике этого препарата. Препарат эффективен как и при фокальных формах, так и при генерализованных приступах. Наиболее часто возникающие нежелательные явления: трудность подбора слов, заторможенность, чувство онемения-покалывания в конечностях, нефролитиаз.

Ламотриджин.

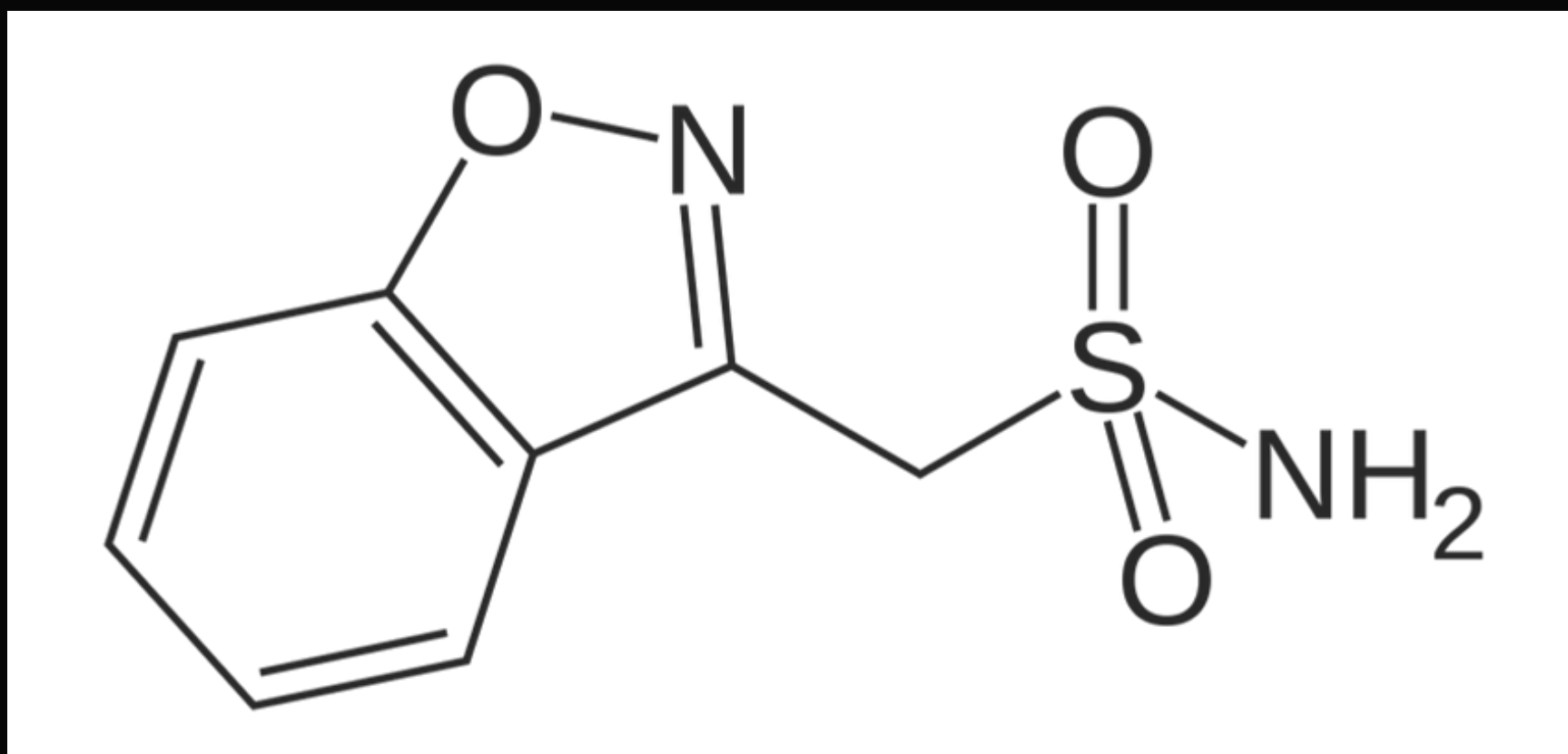


Еще один препарат с механизмом действия основанным на блокировании натриевых каналов. Но, что интересно в инструкции к препарату указывается, что влияние в большей степени оказывается на пресинаптическую мембрану, что в свою очередь способствует блокированию высвобождения нейромедиатора, в частности глутамата. Вот цитата из инструкции в справочнике лекарственных средств VIDAL :  
"Механизм действия связан с влиянием на потенциалзависимые натриевые каналы пресинаптической мембраны. Это приводит к уменьшению выделения в синаптическую щель медиаторов, в первую очередь глутамата – возбуждающей аминокислоты"

Ламотриджин зачастую используется при подборе противосудорожной терапии у беременных или планирующих беременность женщин. Вместе с левитирацетамом этот препарат показывает большой профиль безопасности в проведенных исследованиях. Левитирацетам достаточно хорошо переносится пациентами и одним из основных нежелательных явлений является аллергическая реакция вплоть до синдрома Лайелла. Но медленная титрация дозировки помогает избежать тяжелых аллергических проявлений, хотя и не исключает их полностью.

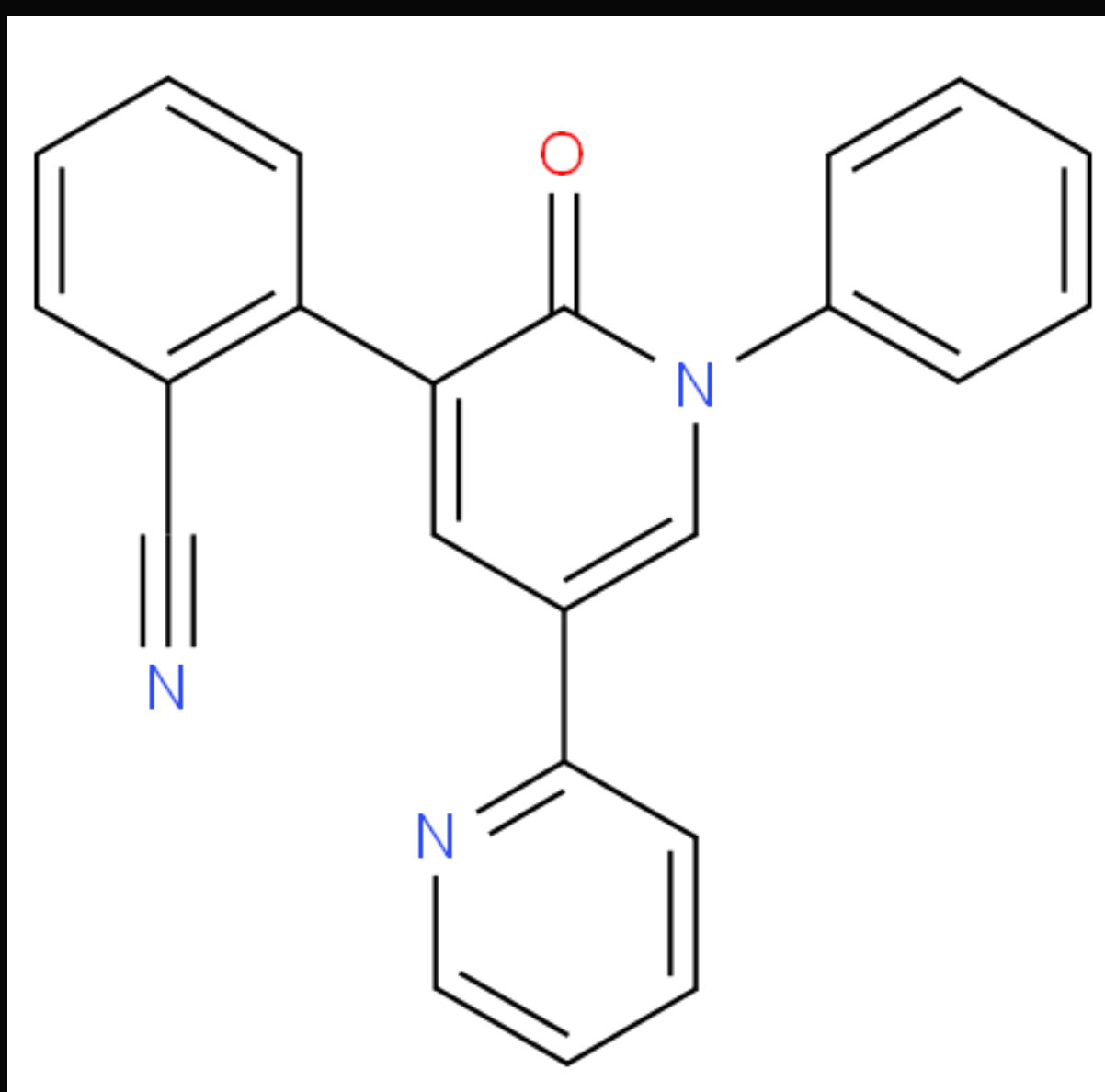


Зонисамид



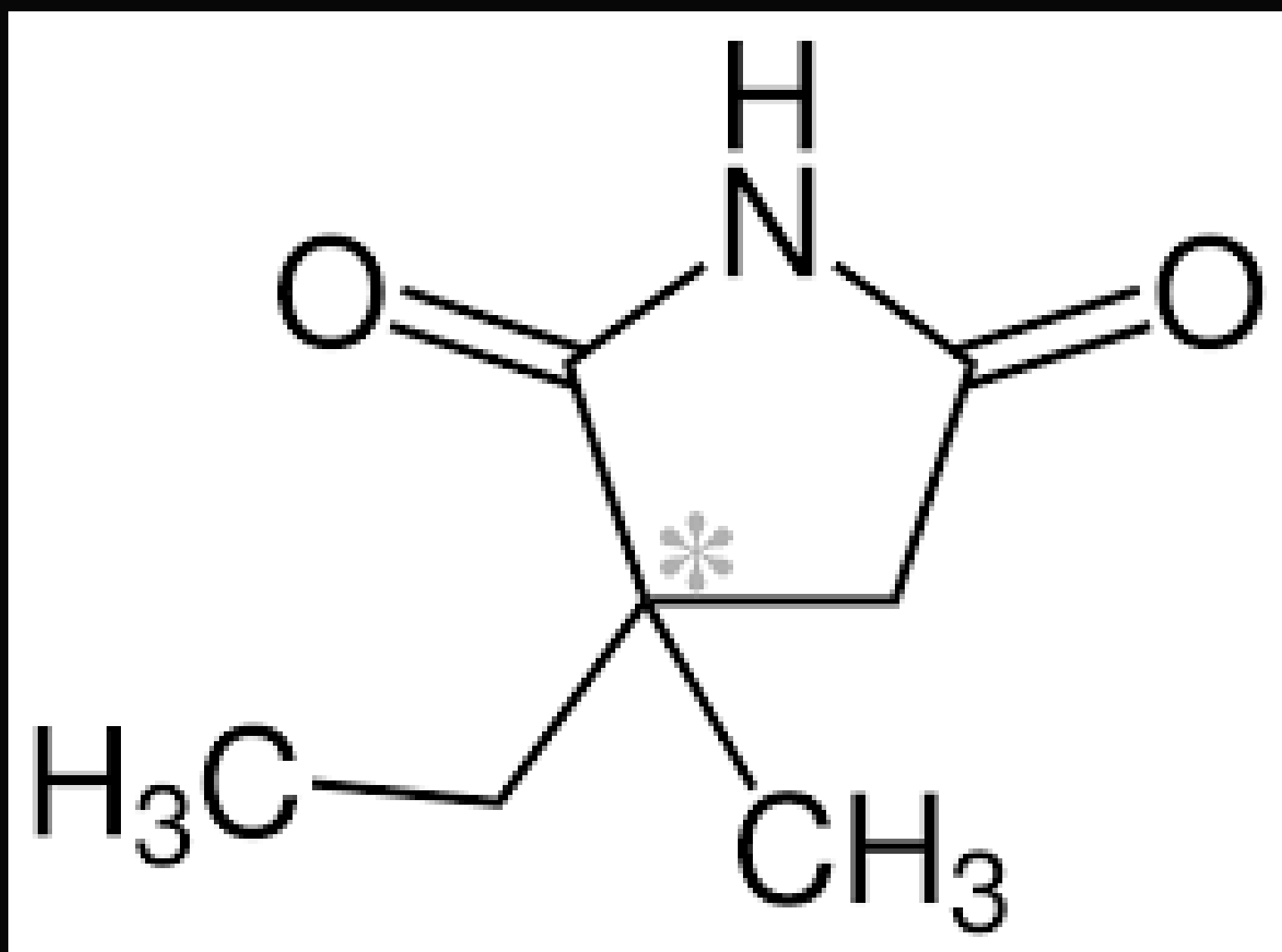
Еще один препарат с мультимодальным действием, который используется в лечении эпилепсии. Он блокирует потенциалчувствительные натриевые и кальциевые каналы, снижает выраженность синхронизированного нейронного возбуждения, тормозит развитие приступов и предотвращает дальнейшее распространение эпилептической активности. Зонисамид также снижает судорожную активность нейронов посредством усиления тормозного влияния гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Но как и Топираматом окончательно механизм действия не известен. Удобство однократного приема этого препарата порой оказывает определяющее действие при подборе АЭП.

Перампанел.



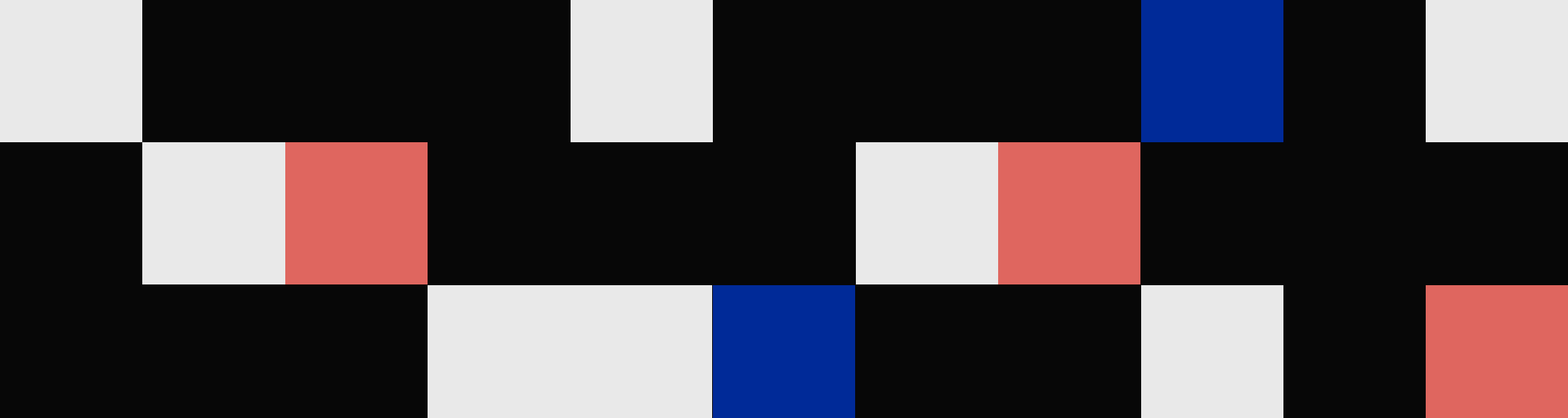
Единственный препарат на фармакологическом рынке для лечения эпилепсии механизмом действия который является селективным неконкурентным антагонистом ионотропных глутаматных AMPA-рецепторов. Тем самым влияя на уменьшения возбуждения в постсинаптической мембране. Также как и в случае с Зонисамидом достаточно однократного применения в сутки. Причина этого – длительный период полувыведения. Агрессивность – один из побочных эффектов, который может встречаться при приеме Перампанела, и заставляет нас менять терапию. Но к счастью это встречается достаточно редко.

Этосукцимид



Наиболее эффективен при абсансах. И в связи с лучшим профилем переносимости и высокой эффективностью при абсансах является препаратом выбора при детской абсансной эпилепсией. (Brigo F, Igwe SC, Lattanzi S. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 2. Art. No.: CD003032. DOI: 10.1002/14651858.CD003032.pub4)

К сожалению в РФ этосукцимид сейчас не доступен в аптеках. Пациенты получающие этот препарат вынуждены пользоваться нелегальными схемами приобретения.

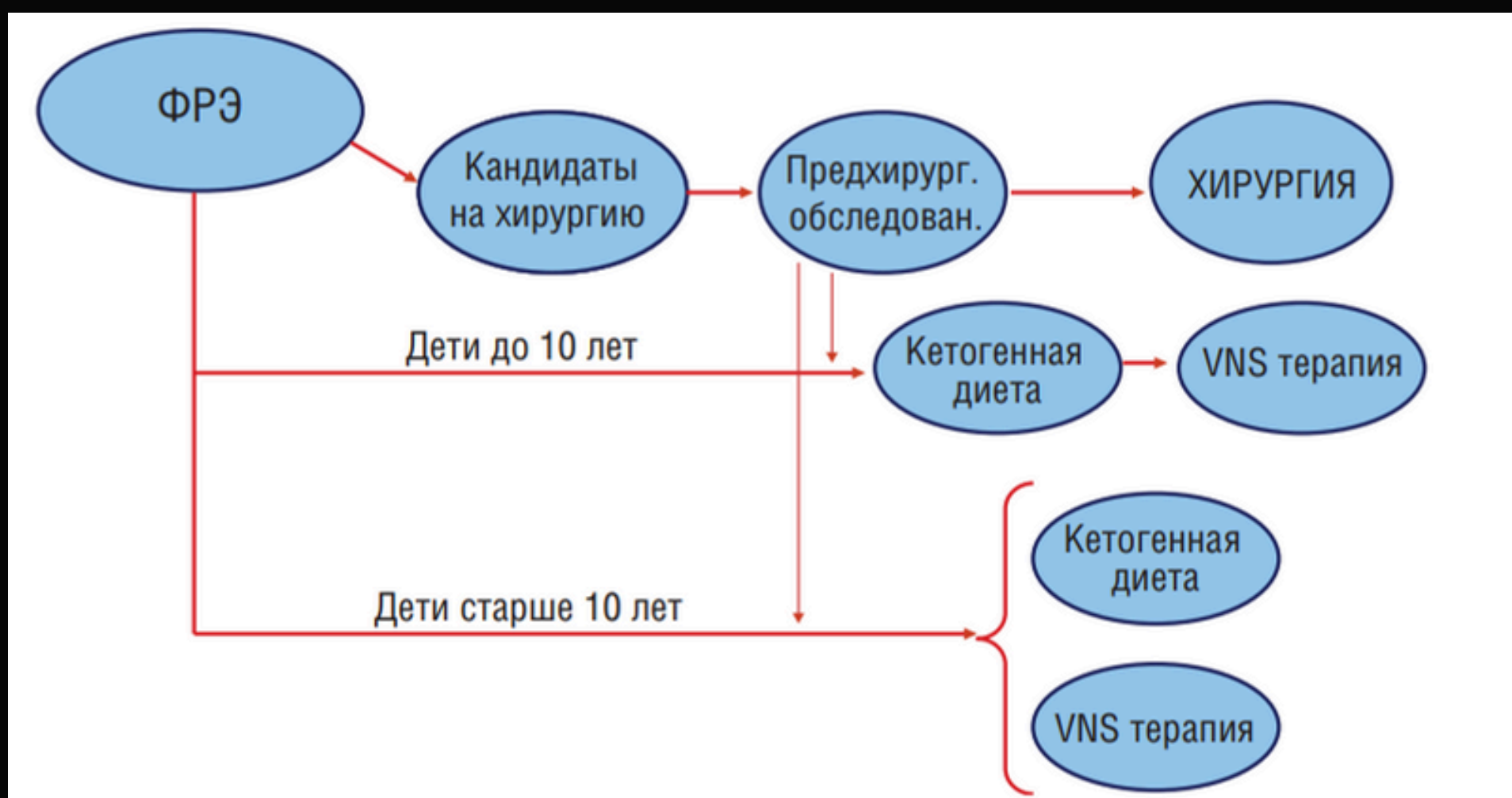


## Дополнительные методы лечения фармакорезистентной эпилепсии.

### Общепризнанные критерии резистентности (Kwan P. и Brodie M. J., 2001):

- продолжительность активного течения заболевания должна быть не менее 2-х лет, в течение которых применение 2-х и более уместных, назначенных в адекватной дозе и хорошо переносимых антиэпилептических препаратов (АЭП) в режимах монотерапия – монотерапия, монотерапия – комбинация не имело эффекта.
- Высокая частота (более 12 в год) и тяжесть приступов, хотя данный критерий не является жестким и требует индивидуального подхода.
- В случае симптоматических энцефалопатий детского возраста (персистирующие неонатальные судороги, синдром Отахары, синдром инфантильных спазмов, фокальная эпилепсия с ESES) признание резистентности должно следовать сразу после установления диагноза, т.к. 2-х летнее ожидание приведет к формированию необратимого когнитивного дефекта, который сохранится даже после успешного хирургического вмешательства.

В статье 2016 года СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ, ДОСТУПНЫЕ В РФ. Предложен алгоритм лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.



Так как около 30% пациентов имеют подобный исход заболевания, актуальным являются альтернативные методы лечения таких людей. Важно отметить, что лечение пациентов альтернативными методами лечения не отменяет прием препаратов.



## Кетогенная диета.



Сейчас этот термин особенно популярен у спортсменов, диетологов и "биохакеров". Хотя изначально кетогенная диета была разработана в Клинике Мейо (г. Рочестер, штат Миннесота) в 1920-х годах для уменьшения количества приступов у пациентов с эпилепсией. В 1940-х годах ее популярность стала падать, так как начали появляться противоэпилептические препараты, которые достаточно эффективно помогали в контроле над приступами. Но в 1990-е годы интерес и применение этого метода лечения стал возвращаться в практику детских неврологов и эпилептологов. Суть метода сводится в подборе диеты с крайне низким содержанием углеводов, умеренным содержанием белков и повышенным содержанием жиров. При недостатке углеводов, которые расщепляются до глюкозы и далее до АТФ, организм переходит на энергообеспечение кетоновыми телами, которые образуются из жиров. Кетоновые тела в повышенном количестве находящиеся в крови оказывают противоэпилептический эффект и снижают количество приступов.



Подбор кетогенной диеты осуществляет врач диетолог совместно с лечащим врачом. Каждый ребенок требует индивидуального подхода и высчитыванию необходимого количества калорий и БЖУ. Помимо этого высчитав все эти показатели нужно еще составить разнообразное меню, что бы ребенок не потерял интерес к однообразной пищи и отказался от еды.

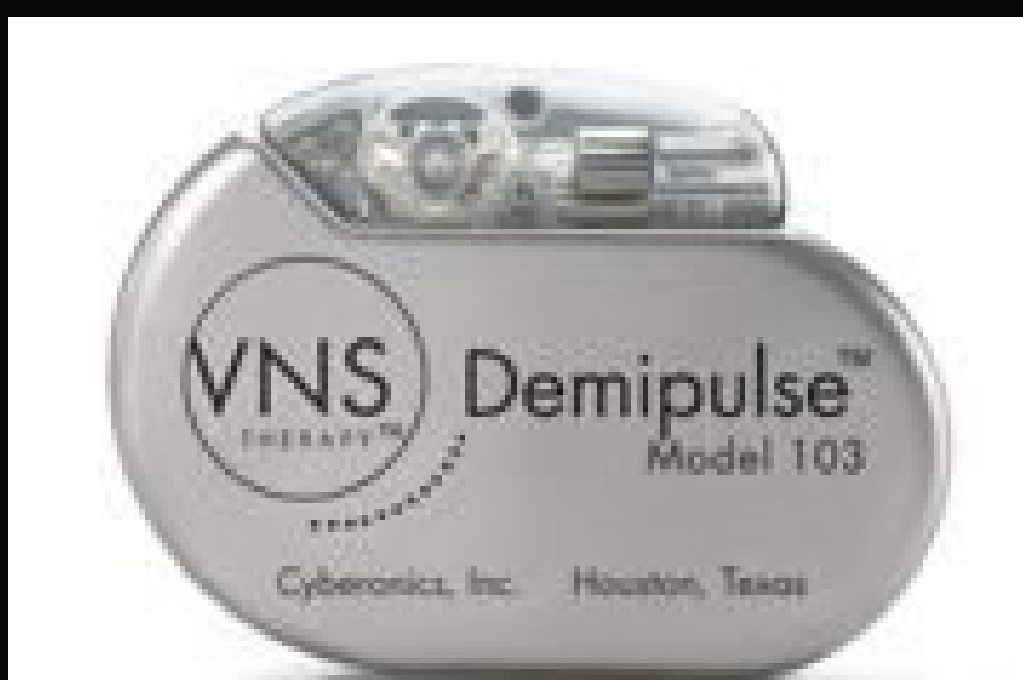
Далее ребенок должен находится под постоянным контролем со стороны лечащего врача и диетолога, и при необходимости корректировать диету.



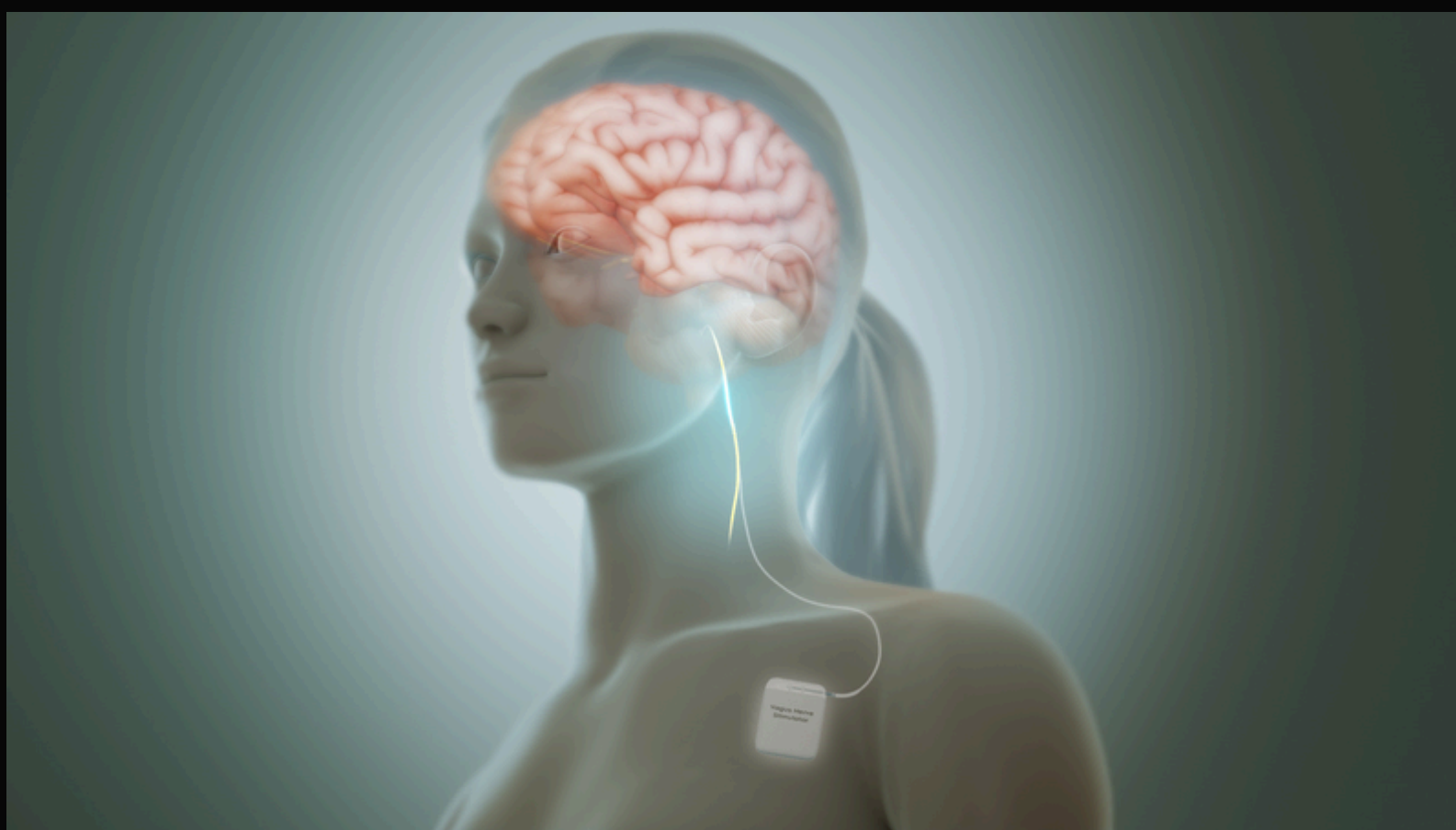
Это достаточно сложный метод лечения и требует больших ежедневных усилий и контроля, но положительным эффектом его является снижение частоты приступов, иногда и полное их прекращение. Так же применение кетогенной диеты позволяет снизить дозы противосудорожных препаратов. Длительность применения кетогенной диеты чаще всего в диапазоне от года до 3-4 лет.



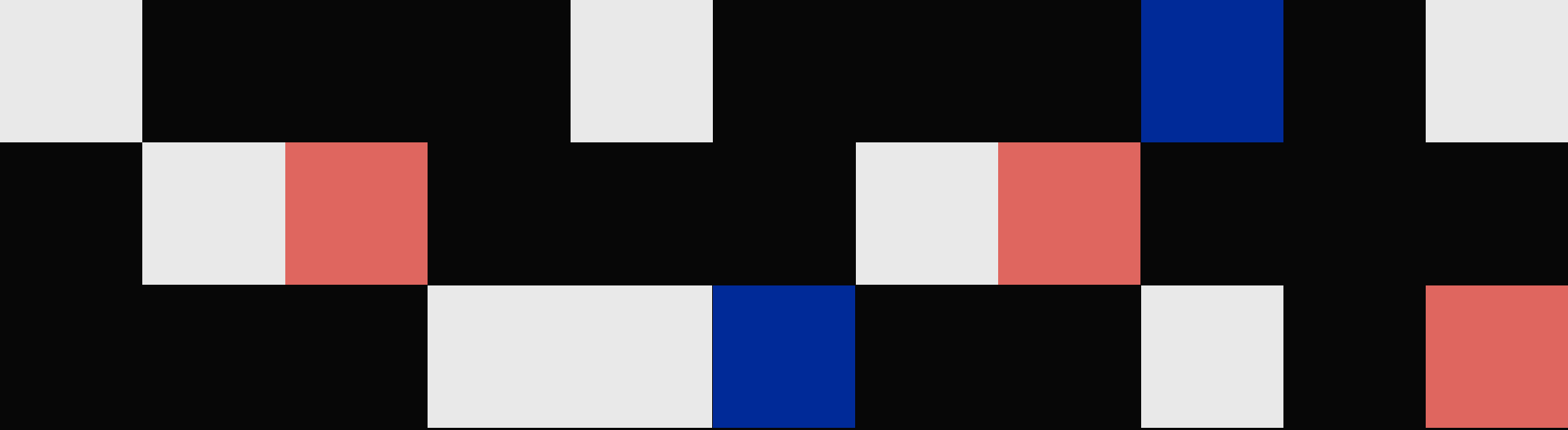
VNS-терапия – электростимуляция блуждающего нерва



Генератор электрического возбуждения подшивается под кожу и специальным электродом соединяется с левым блуждающим нервом.



Далее электрические импульсы малой интенсивности стимулируют через блуждающий нерв головной мозг. Доктор после установки электрического генератора подбирает определенную частоту и силу электрических импульсов, что бы подобрать максимально эффективную и безопасную комбинацию этих параметров.



Так же у пациента на руке есть специальный магнитный стимулятор, который помогает предотвратить развитие генерализованного приступа при фокальном начале.



Применение VNS-терапии помогает снизить частоту и интенсивность приступов. Так же отмечается синергетический эффект в сочетании с кетогенной диетой. Наиболее часто сообщается о таких нежелательных явлениях от стимуляции, как хриплость голоса, парестезия (покалывание в коже), диспноэ (одышка), кашель, инфекция.

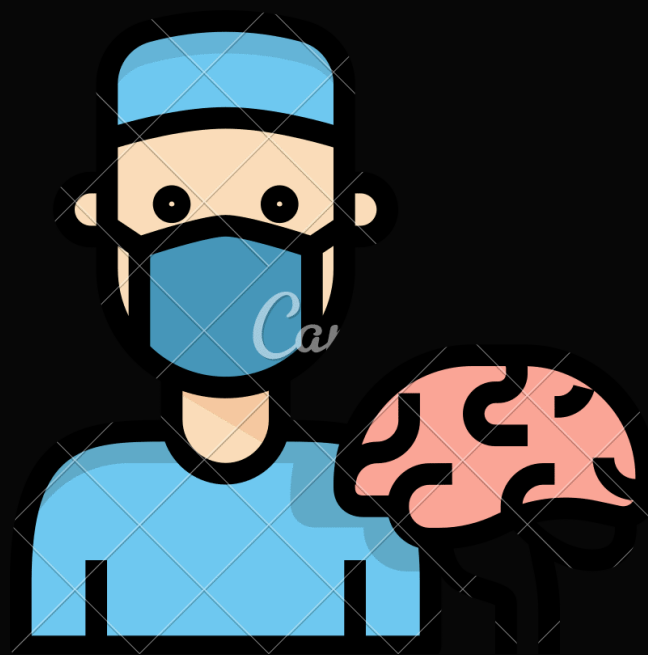
## Хирургическое лечение.

Далее переходя к хирургическому лечению при эпилепсии, стоит отметить, что популярность этого лечения в России несколько меньше, чем в западных странах. Но постепенно в центральных специализированных клиниках подобные операции переходят в разряд рутинных и все чаще используются при фармакорезистентных формах эпилепсии.





Сама операция является венцом длительной предхирургической подготовки и началом введения пациента в послеоперационном периоде.

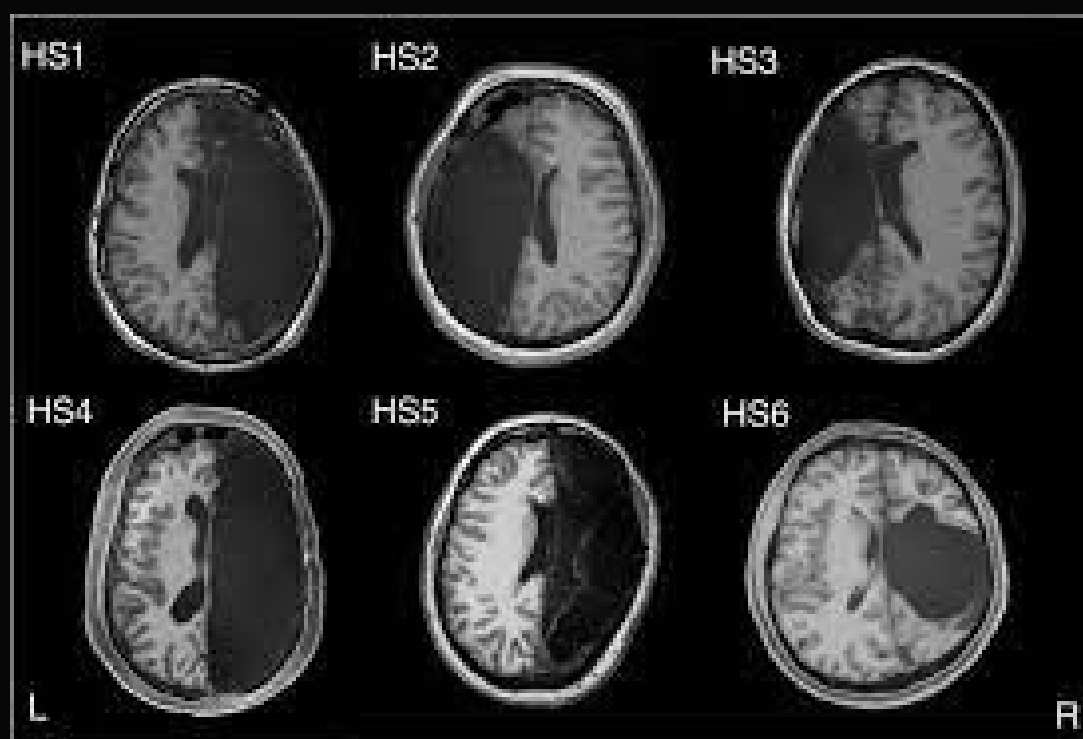


И так, чтобы прийти непосредственно на операционный стол, необходимо пройти несколько этапов обследования с ответом на определенные вопросы:

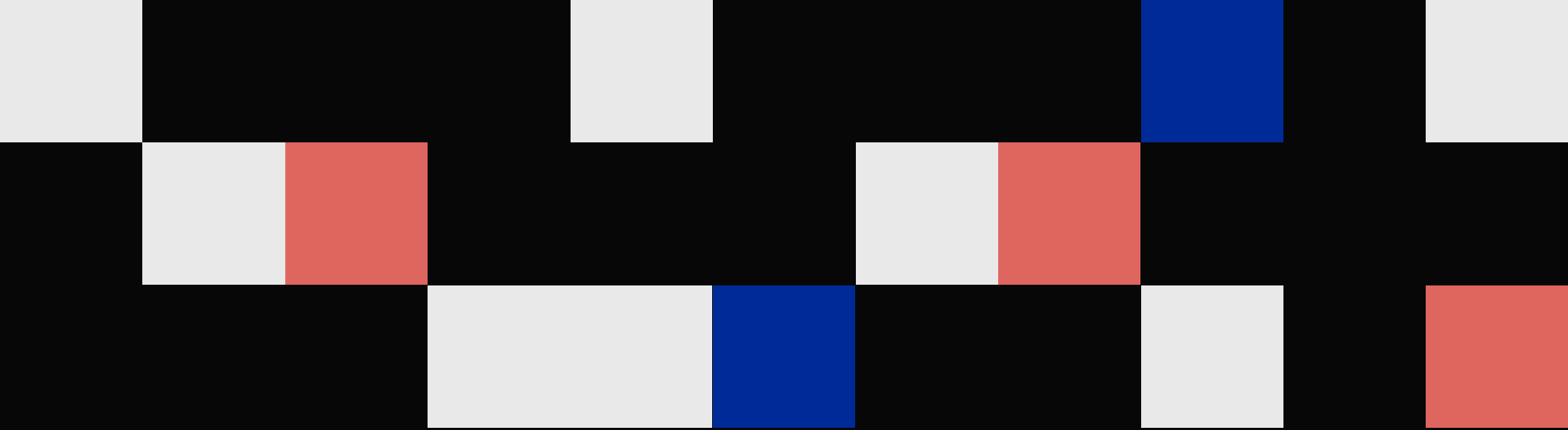
- Является ли эпилепсия фармакорезистентной и нет ли псевдорезистентности у данного пациента?
- Правильно ли установлен диагноз и определена этиология эпилепсии? Действительно ли это фокальная эпилепсия?
- Правильно ли определена зона эпилептогенного очага?
- Определены ли функционально значимые зоны и нет ли вероятности их повреждения при проведении операции?
- Риск осложнений операции соотносим с возможной пользой от предстоящей операции?
- Какой метод операции и ее объем необходим?

Далее, когда мы ответили на все интересующие нас вопросы определяется вид нейрохирургической операции:

- Резекция непосредственно эпилептогенного очага
- Резекция височной доли с гиппокампом и амигдалой. В настоящее время 70–80% всех операций при эпилепсии проводятся именно этой методикой
- Экстратемпоральные резекции. Удаление одной или нескольких долей головного мозга.
- Гемисферэктомия. Удаление одного полушария головного мозга.



- Каллозотомия. Суть операции сводится к рассечению мозолистого тела и разобщению связей между полушариями. Чаще всего этот вид операции применяется как паллиативное лечение при приступах с тяжелыми травматическими падениями пациента, для снижения вероятности падения при приступе.



Вот мы и прошли по основным методам лечения эпилепсии.

И заметьте, в перечне нет ноотропов, гомеопатии, БАДов, остеопата, религиозных деятелей или шаманов. Потому, что методы которые были перечислены, прошли через методы доказательной медицины и тысячи и миллионы пациентов участвовали в научных экспериментах, что бы сейчас мы имели все основания использовать или не использовать различные методы лечения.

Для дополнительной информации можно обратиться на официальный сайт международной лиги борьбы с эпилепсией и почитать дополнительно по рекомендациям к лечению этого серьезного заболевания.