

УДК 616.853
ББК 56.12
Р59

Рогачева, Т.А.

Р59 Лечение эпилепсии. Инновационные технологии / Т.А. Рогачева. — Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2019. — 376 с. : ил.

ISBN 978-5-907098-17-6

В книге систематизированы материалы собственных исследований и данные литературы, отвечающие требованиям доказательной медицины, о возможностях терапии эпилепсии. Акцент сделан на новейших фармакотерапевтических технологиях. Лечебные результаты тесно связаны с современными представлениями об этиологии, патогенезе, клинике и классификациях заболевания.

Представлен анализ фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия основных групп лекарственных средств, применяемых при лечении больных эпилепсией.

Подробно рассмотрены нежелательные эффекты действия препаратов и возможные пути их предотвращения. Особое внимание обращено на ведение больных эпилепсией, достигших ремиссии припадков. Отдельные главы посвящены дифференцированной терапии психических расстройств и неотложных состояний при эпилепсии. Указаны факторы и условия течения заболевания, которые требуют выхода за рамки фармакотерапии. Обозначены основные принципы хирургической помощи при эпилепсии. Обсуждается терапевтическая тактика при детских формах заболевания.

Для эпилептологов, неврологов, психиатров, врачей общей практики, студентов медицинских вузов.

УДК 616.853
ББК 56.12

ISBN 978-5-907098-17-6

© Рогачева Т.А., 2019
© Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2019

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Оглавление

Список сокращений.....	5
Введение.....	9
Глава 1. Действующая терминология эпилепсии.....	11
Глава 2. Современная классификация эпилепсии и эпилептических припадков.....	19
2.1. Классификация эпилептических припадков (2017).....	19
2.2. Феноменология припадков.....	27
2.2.1. Фокальные припадки.....	27
2.2.2. Генерализованные припадки (сознание, как правило, всегда нарушено).....	29
2.3. Классификация эпилепсии (ILAE, 2017).....	31
Глава 3. Основные аспекты патогенеза эпилепсии и эпилептических припадков.....	42
Глава 4. Фармакологическое лечение эпилепсии.....	58
4.1. Исторический аспект.....	58
4.2. Современный этап лечения эпилепсии.....	78
4.2.1. Общие принципы терапии эпилепсии.....	79
4.2.2. Противозепилептические препараты нового поколения.....	97
4.2.3. Побочные эффекты и осложнения антиэпилептических препаратов.....	144
Глава 5. Ремиссии при эпилепсии.....	177
Глава 6. Фармакорезистентность при эпилепсии, пути ее преодоления и перспективы развития.....	198
6.1. Понятие, критерии и виды фармакорезистентности.....	199

6.2. Предикторы, причины и механизмы рефрактерности	205
6.3. Лечение фармакорезистентной эпилепсии	209
6.4. Перспективы в преодолении фармакорезистентности	226
Глава 7. Терапия психических расстройств у больных эпилепсией	236
7.1. Феноменология психических расстройств	239
7.2. Психофармакотерапия эпилепсии	244
7.2.1. Депрессивные расстройства и эпилепсия	245
7.2.2. Терапия расстройств тревожного спектра	253
7.2.3. Терапия когнитивных расстройств у больных эпилепсией	264
7.2.4. Эпилепсия и конверсионные расстройства	297
Глава 8. Неотложные состояния при эпилепсии и их лечение	319
8.1. Современный взгляд на терапию эпилептического статуса	319
8.2. Терапия психотических состояний при эпилепсии	331
Глава 9. Альтернативные методы лечения эпилепсии	348
9.1. Хирургическое лечение	348
9.2. Другие методы лечения	358
9.2.1. Кетогенная диета	358
9.2.2. Другие виды терапии	360

Список сокращений

BCRP	— белок резистентности рака молочной железы
CI	— клиренс
$C_{\max}$	— максимальная концентрация
$C_{\min}$	— минимальная концентрация
CPMP	— Комитет по патентованным лекарственным препаратам (Committee for Proprietary Medicinal Products)
C_{ss}	— равновесная концентрация
CYP 450	— система ферментов цитохрома P450
DBS	— глубинная стимуляция мозга
EMA	— Европейское агентство по оценке лекарственных препаратов
IBE	— Международное бюро по эпилепсии
ILAE	— Международная лига борьбы с эпилепсией
OAT	— переносчики органических анионов
OATP	— транспортные пептиды органических анионов
OCT	— переносчики органических катионов
$T_{1/2}$	— период полувыведения
ААН	— Американская академия неврологии
АВМ	— артериовенозная мальформация
ААТ	— аутоантитела
АД	— артериальное давление
АДГ	— антидиуретический гормон
АЗЛ	— ацетазоламид
АИАТ	— аутоиммунные антитела
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АОЭ	— Американское общество эпилепсии
АСТ	— аспаратаминотрансфераза
АТ	— антитела
АТФ	— аденозинтрифосфат
АХЭ	— ацетилхолинэстераза
АЭП	— антиэпилептический(ие) препарат(ы)

4.2. Современный этап лечения эпилепсии

Лечение любого заболевания подразумевает процесс, направленный на устранение его проявлений, причины, ликвидацию патологического состояния, восстановление нарушенных функций, восстановление здоровья. В современной терминологии эпилепсия определяется как болезнь головного мозга, характеризующаяся стойкой предрасположенностью мозга генерировать эпилептические припадки, влекущие нейробиологические, когнитивные, психологические и социальные последствия. В качестве основных причин болезни выделены шесть этиологических факторов: структурный, генетический, инфекционный, метаболический, иммунный, неизвестной этиологии (ILAE, 2017). Надо отметить, что устранить первичную причину эпилепсии удастся крайне редко. Так, гипоксия плода во время беременности или родов может стать причиной приобретенной предрасположенности и только спустя многие годы привести к развитию эпилепсии. В данном случае устранить первичную причину уже нельзя, и лечение направлено на восстановление нормальной возбудимости «эпилептического» мозга. Другой пример. Использование современных технологий позволяет сейчас регистрировать влияние ионных потоков на мембранный потенциал, идентифицировать гены, отвечающие за аминокислотный состав каналов нейронов, получить информацию о генетических нарушениях, влияющих на нормальное функционирование ионных каналов ЦНС. Иными словами, выявить тонкие механизмы развития эпилептических припадков — генетически обусловленное нарушение регуляции нормального градиента концентрации ионов K^+ и Na^+ по сторонам мембраны, приводящее к повышению электрической активности клеток/популяции, что, в свою очередь, способствует выбросу недоокисленных продуктов возбуждающих медиаторов глутамата и аспартата. И в этом случае воздействовать на первичную причину болезни мы пока не можем. Лечение ограничивается воздействием на патогенетические механизмы эпилептических припадков, а именно — нормализацию нейрохимических нарушений. С этой целью про-

водится постоянное медикаментозное подавление патологической электрохимической активности (Navarro V., 2011), а отсутствие припадков расценивается как выражение клинической эффективности данного процесса.

Вместе с тем достигнутые за последние десятилетия успехи в области нейрофизиологии, нейрохимии, генетики, нейрохирургии, фармакотерапии эпилепсии расширили и углубили представления о ее этиологии, патогенезе, клинических проявлениях и последствиях, что в свою очередь позволило дополнить концептуальные положения лечения эпилепсии, изменить конечную цель лечения.

4.2.1. Общие принципы терапии эпилепсии

Главный принцип лечения эпилепсии, как, впрочем, и любого другого заболевания, наиболее полно определен выдающимся ученым, гениальным отечественным врачом *К.Я. Мудровым*, который говорил: «...Поверьте же, что врачевание не состоит ни в лечении болезни, ни в лечении причин... Врачевание состоит в лечении самого больного. Вот вся тайна моего искусства, каково оно и есть. Вот весь плод двадцатипятилетних трудов моих при постелях больных».

В настоящее время целью лечения эпилепсии принято считать не только полное устранение эпилептических припадков, но и обеспечение больному достойного/приемлемого качества жизни. При невозможности достижения этой цели лечебная задача смещается к максимальному снижению тяжести клинических проявлений эпилепсии и сопутствующей патологии фармакологическими, психологическими и психотерапевтическими мероприятиями.

Согласно современной стратегии лечение может быть начато только после точно установленного диагноза. Врач должен быть твердо уверен в эпилептическом характере припадков и дифференцировать его с псевдоэпилептическим или так называемым острым симптоматическим припадком (см. гл. 2). В случае высокого риска повторения приступов лечение назначается сразу после первого припадков. К факторам, повышающим риск рецидивирования приступов, относятся наличие структурного поражения мозга, выявление пато-

логических изменений на ЭЭГ, фокальное начало припадка, отягощенный семейный анамнез, наличие пареза или паралича в постприступном периоде (Willmore L.J., 1998; Elwes R.D. et al., 1985; Annegers J.F. et al., 1986). В наших исследованиях показано, что при наличии двух и более факторов риска вероятность повторного приступа достигает 100%, что является абсолютным показанием к назначению АЭП (Рогачева Т.А., Вакуленко Н.А., 2007). Обычно при отсутствии факторов риска вероятность рецидивирования приступов мала, поэтому оправданно воздержание от специфической терапии до развития повторного припадка (Hauser W. et al., 1982; Hart Y.M. et al., 1990). Ряд авторов считает, что антиэпилептические препараты могут быть назначены в остром периоде сосудистого, токсического, инфекционного, метаболического процесса, но только для купирования припадка (Rowland L.P., 1995).

При назначении антиконвульсивной терапии необходимо учитывать интересы больного (баланс эффективности, побочных эффектов и стоимости препаратов).

Публикации исследований 70-х гг. XX века показали, что после перевода пациентов на режим монотерапии ПЭП происходит снижение частоты и выраженности побочных эффектов, а также улучшается контроль над приступами (Shorvon S.D., Reynolds E.H., 1979; Schmidt D., 1983). В эти годы монотерапия стала «золотым стандартом» лечения эпилепсии. Предпочтительность такой тактики заключалась в отсутствии фармакокинетических и фармакодинамических эффектов, межлекарственного взаимодействия, усиления взаимных побочных эффектов. Немаловажным аспектом является и меньшая стоимость лечения, лучшая комплаентность пациента и его родственников.

Подбор антиэпилептической терапии осуществляется с учетом фармакокинетических и фармакодинамических характеристик препарата.

Фармакокинетика — это раздел фармакологии, изучающий закономерности всасывания, метаболизма, распределения, выделения, абсорбции лекарственного средства. Исследование этих закономерностей основано на математическом моделировании обозначенных процессов. Определение фар-

макокинетических характеристик — важная часть доклинических и клинических испытаний лекарственных веществ. Значение этих характеристик для клинической медицины определяется практическим приложением, важнейшим из которых является установление зависимости между степенью эффективности препарата и уровнем его в крови, определение биологической доступности веществ из лекарственных форм готовых препаратов; изучение взаимодействия лекарственных средств на путях их всасывания, распределения, выделения.

Почти все используемые в настоящее время антиконвульсанты, кроме габапентина и прегабалина, пассивно абсорбируются из гастроинтестинальной мембраны. При этом для абсорбции используются механизмы активного транспорта, что приводит к накоплению высоких доз вещества. Поэтому линейная биодоступность наблюдается только при применении антиэпилептических препаратов в низких и средних дозах.

При поступлении препарата в кровь он связывается с альбумином, степень связывания с которым у отдельных антиконвульсантов разная. Максимальное связывание с белком имеют фенитоин, вальпроат и перампанел. Антиконвульсанты 2-го поколения (фелбамат, габапентин, ламотриджин, топирамат, тиагабин, окскарбазепин, леветирацетам, зонисамид, клобазам, вигабатрин) не обладают такими свойствами. Часть препарата, не связанная с белком, является активной и способна преодолевать гематоэнцефалический барьер. Препараты, обладающие высокой связываемостью с белками крови, конкурируют с другими лекарственными средствами, которые имеют аналогичные свойства. Это может привести к образованию свободных фракций каждого вещества и усложнить интерпретации уровней связывания белка, поскольку обычно измеряется общий уровень вещества (связанный и несвязанный). Связывание препарата с белком особенно важно учитывать у пациентов с гипоальбуминемией и сниженным почечным клиренсом.

Большинство АЭП метаболизируются ферментами печени иногда с образованием активных фармакологических метаболитов, а затем выделяются почками. Однако некоторые

препараты в неизменном виде выводятся из организма. В зависимости от особенностей распределения и метаболизма все антиэпилептические средства подразделяются на три группы: с дозозависимой (линейной) кинетикой, с дозозависимой (нелинейной) кинетикой и времязависимой кинетикой.

При линейной кинетике стационарная сывороточная концентрация имеет линейную зависимость от дозы применяемого препарата и не влияет на его выведение и период полужизни. В таких случаях для достижения стационарной сывороточной концентрации необходим период пяти полужизней АЭП, после которого можно судить об эффективности принимаемой дозы и повышать ее в случае необходимости. И наоборот, после прекращения приема АЭП, обладающего линейной кинетикой, необходимо пять периодов полужизни, чтобы его концентрация уменьшилась более чем на 95%. Таким типом фармакокинетики обладает большая часть современных АЭП.

При нелинейной кинетике АЭП сывороточная концентрация нарастает быстрее, чем увеличиваемая доза, и уменьшается быстрее, чем снижаемая доза. Другими словами, уровень концентрации в плазме изменяется нелинейно по отношению к принимаемой дозе препарата.

Клиренс лекарственного средства изменяется обратно пропорционально его сывороточной концентрации, а период полужизни лекарственного средства модифицируется непосредственно с изменяемой сывороточной концентрацией. В таких случаях существует постоянный риск недостатка или передозировки принимаемого лекарственного препарата. Такой тип метаболизма присущ фенитоину, вальпроатам.

При времязависимом типе кинетики после нескольких недель лечения (при стабильной дозе АЭП) активируются собственные ферменты, которые увеличивают скорость метаболизма и выведения препарата. Это проявляется укорочением периода полужизни и уменьшением концентрации АЭП в сыворотке. Клинически наблюдается снижение эффективности лечения или его полное отсутствие, что вынуждает врача увеличивать дозу применяемого АЭП. Данный тип кинетики типичен для карбамазепина.

Для каждого из препаратов, обладающих дозо- и времязависимой кинетикой, рассчитан терапевтический диапазон его содержания в плазме крови. Значения концентраций, выходящие за нижнюю границу диапазона, не обеспечивают проникновение препарата в орган-мишень, а превышающие верхнюю границу создают риск передозировки и возникновения побочных эффектов. Как правило, клинически эффективное лечение коррелирует с терапевтическими пределами сывороточной концентрации популяционных показателей (табл. 4.5).

Таблица 4.5

Терапевтические концентрации, средние дозы, необходимые для получения этих концентраций, и время, необходимое для установления постоянной концентрации в плазме стандартных противосудорожных средств (Eadie M., Tyrer J., 1980)

Препарат	Границы терапевтической концентрации, мкг/мл или мг/л	Предполагаемая средняя доза, мг/кг/день	T-const, дни
Карбамазепин	6–12	15–30	7
Фенитоин	10–20	6 у взрослых; 11 у детей моложе 13 лет	4
Вальпроат	50–100	25–30	2
Фенобарбитал	10–30	2 у взрослых старше 40 лет; 2,5 у лиц 15–40 лет; 3 у детей 5–14 лет; 4,5 у детей моложе 5 лет	20
Этосуксимид	40–100	30	10
Клоназепам	0,025–0,075	0,15	6

Однако всегда следует учитывать, что у малой части больных эти показатели могут выходить за рамки популяционных значений⁴. В одних случаях эпилептические припадки пре-

⁴ Популяционное терапевтическое окно определяется как разброс концентрации препарата в сыворотке крови, при которой отмечается оптимальный клинический ответ с минимальными побочными эффектами в определенной популяции пациентов (Eadie M.J., Tyrer J.H., 1980).

кращаются при уровне сывороточной концентрации ниже, в других — выше терапевтического уровня при отсутствии признаков интоксикации. У некоторых пациентов, наоборот, при уровне сывороточной концентрации ниже терапевтического диапазона прием АЭП сопряжен с возможностью выраженной интоксикации.

Индивидуальные особенности метаболизма АЭП определяют следующий принцип фармакотерапии эпилепсии — начинать лечение следует с небольшой дозы препарата и постепенно увеличивать ее до прекращения припадков или появления признаков передозировки. При достижении контроля припадков и отсутствии побочных эффектов доза антиэпилептического препарата должна оставаться неизменной.

Фактически поддерживающий прием не должен зависеть от так называемых общепринятой дозы и сывороточной концентрации АЭП (Eadie M., Tyrer J., 1980; Schumacher G.E. et al., 1991; Карлов В.А., 2004, 2010; Рогачева Т.А., 2006 и др.).

Большинство исследователей рекомендуют осуществлять постепенное повышение дозы АЭП начиная с 1/4 или 1/3 от предполагаемой поддерживающей, что обеспечивает средний или чуть ниже среднего уровень сывороточной концентрации.

При выборе АЭП и принятии решения о его начальной дозе необходимо учитывать факторы, влияющие на его фармакокинетические характеристики. К ним относятся такие, как возраст пациента, наличие сопутствующей соматической патологии, сопутствующей терапии и т.д.

Кратность приема АЭП зависит от времени, в течение которого его сывороточная концентрация уменьшается наполовину (период его полужизни), и времени, в течение которого фармакологическое действие уменьшается наполовину (период полужизни его биологической активности). У большинства АЭП период полужизни лекарственного вещества и период полужизни его биологической активности одинаковы. АЭП с периодом полужизни 24 ч и более обычно назначаются один раз в день. Прием препарата перед сном связан с вероятностью максимального уровня седативного эффекта. АЭП с периодом полужизни менее 24 ч назначаются с интервалом, равным одному периоду полужизни.

Данный принцип не может быть использован для АЭП, у которых период полужизни биологической активности значительно превышает период полужизни вещества. Эта диссоциация может быть следствием стойкого связывания АЭП с каналами натрия, NMDA-рецепторами, ГАМК-трансаминазой и др. Таким профилем фармакокинетики обладает вигабатрин. Прием вигабатрина рекомендуется 1–2 раза в течение дня (Lewis P.J., Richens E., 1989; Messenheimer J.A., 1994). Оптимальный выбор первого АЭП всегда имеет большое значение для дальнейшего течения заболевания и его исхода (Shafer S.Q. et al., 1988; Kwan P., Brodie M.J., 2000, 2001; Рогачева Т.А., 2006), который определяется типом припадков и характером эпилепсии (эпилептического синдрома).

Фармакодинамика — раздел фармакологии, изучающий локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты лекарственных средств, силу и длительность их действия. Большинство лекарственных средств воспроизводят или подавляют нормальные физиологические/биохимические процессы. В других случаях они подавляют патологические процессы или жизненно важные процессы в эндо- или эктопаразитах, в микроорганизмах. К главным эффектам лекарственных средств относятся подавляющее, стимулирующее, цитотоксическое, раздражающее, замещающее.

Деятельность клеток в значительной мере определяется лигандами, которые связываются с рецепторами клеток. При нормальной реакции лиганд действует как агонист, при блокирующей деятельности — как антагонист. Возможна и необычная реакция — лиганд как инвертный агонист. Лиганд связывается с гормональным, нейромодуляторным или нейрорегулирующим рецептором. Терапевтическая широта при действии лекарственных средств представляет собой интервал между количеством лекарственного средства, которое дает эффект, и количеством, дающим больше побочного действия, чем желаемого результата.

В зависимости от фармакодинамики все антиэпилептические препараты могут быть разделены на две основные группы: стимуляторы ферментов широкого и узкого спектра. Препараты узкого спектра обычно эффективны при фокальных припадках,

вне зависимости от того, трансформируются они во вторично генерализованные тонико-клонические судороги или нет. Однако они могут провоцировать абсансы и миоклонические приступы. Препараты широкого спектра демонстрируют хорошую эффективность как при фокальных, так и генерализованных припадках. Их рекомендуют в качестве препаратов первого выбора при эпилепсиях неуточненной этиологии.

В последние годы ряд авторов указывает на то, что при лечении фокальных припадков большая группа антиконвульсантов с различными механизмами действия демонстрируют практически одинаковую эффективность (Arroyo S. et al., 2004; Burakgazi E., French J.A., 2016; Besag F.M., Patsalos P.N., 2016).

Наши исследования, посвященные сравнительной эффективности карбамазепина, окскарбазепина, топирамата при лечении фокальных припадков у взрослых с разным пространственным расположением эпилептического очага, показали, что все три препарата являются эффективными лекарственными средствами при терапии фокальных припадков. Однако среди них окскарбазепин демонстрирует наивысшую эффективность при припадках с фокальным началом, исходящим из правого полушария головного мозга (Рогачева Т.А., Глухарева Е.Ф., 2008).

Существует отчетливая разница в эффективности различных антиконвульсантов при терапии пациентов с генерализованными припадками (Burakgazi E., French J.A., 2016).

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) показали, что препаратом выбора при детской абсансной эпилепсии является этосуксимид (если отсутствуют другие типы припадков). При ювенильной эпилепсии в качестве препарата первой линии предпочтение отдается вальпроевой кислоте (Pascal V., 2013).

Высокоэффективны при ЮМЭ вальпроаты (Genton P. et al., 2000; Мухин К.Ю., 2000), леветирацетам и топирамат (Карлов В.А., Фрейдкова Н.В., 2010; Panayiotopoulos C.T., 2012; Hantus S., 2015). При длительном проспективном исследовании леветирацетама в дозе 2000 мг/сут терапевтический ответ был у 80% больных, а полное прекращение припадков — 17% случаев (Sharpe D.V. et al., 2008). При миоклонии век с абсанса-

ми результативен прием вальпроевой кислоты, этосуксимида и бензодиазепинов (клоназепам). При этом большую эффективность демонстрируют вальпроаты. Этосуксимид не рекомендован к использованию в виде монотерапии из-за риска возникновения тонико-клонических припадков.

При лечении эпилепсии с атипичными абсансами могут быть эффективны руфинамид, зонисамид, бензодиазепины, однако развитие седативного эффекта ограничивает их применение (Alsaad A.M., Koren G., 2014; Verrotti A., Loiacono G., Rossi A., 2014). Данных для определенных суждений об эффективности топирамата и леветирацетама при атипичных абсансах пока недостаточно.

В табл. 4.6 представлены данные об эффективности противэпилептических препаратов при терапии различных типов абсансов, их основные преимущества и недостатки.

Проспективное рандомизированное исследование эффективности вальпроевой кислоты и ламотриджина при лечении лиц с идиопатическими генерализованными тонико-клоническими припадками показало, что оба препарата эффективны в качестве первой линии монотерапии при впервые диагностированной идиопатической генерализованной эпилепсии с тонико-клоническими судорогами. При этом терапия вальпроевой кислотой отмечена как более эффективная и безопасная (Giri V.P. et al., 2016).

Если в 2003 г. P. Kwan и M.J. Brodie обращали внимание на то, что ни один из новых ПЭП не обнаружил большую эффективность по сравнению с традиционными средствами при лечении фокальных и генерализованных тонико-клонических припадков, то в исследованиях последних лет показана высокая эффективность и переносимость, а также отсутствие атравмации абсансов и миоклоний у пациентов с первично генерализованными тонико-клоническими припадками при лечении перампанелом. Аналогичный эффект наблюдался и при сочетании фокальных и генерализованных тонико-клонических припадков (Rohracher A. et al., 2016; Besag F.M., Patsalos P.N., 2016). Сделан вывод о потенциальной эффективности и хорошей переносимости руфинамида у пациентов с эпилептической энцефалопатией (Verrotti A. et al., 2014).

Таблица 4.6

Противоэпилептические препараты при терапии различных типов абсансов (Pascal V., 2013)

Препарат	Типичный абсансный припадок	Атипичный абсансный припадок	Миоклония век с абсансом	Миоклонический абсанс	Основное преимущество препарата	Основной недостаток препарата
Вальпроевая кислота	+++	++	++	++	Эффективна при всех типах припадков	Не следует назначать девушкам детородного возраста
Этосуксимид	+++	++	+?	++	Минимум побочных эффектов	Неэффективен при тонико-клонических припадках
Ламотриджин	++	+	+?	+?	Хорошая переносимость	Необходим длительный период титрования
Леветирета-м	+	?	++	?	Хорошая переносимость	Высокая цена
Руфинамид	?	++	+?	+++?	Аффективен при дроп-атаках при синдроме Леннокса-Гасто	Недостаточно данных об эффективности
Бензодиазепины	++	++	++	?	Быстрое наступление эффекта	Существует риск привыкания и зависимости

Примечание: +++ высокая; ++ умеренная; + низкая степень эффективности; ? отсутствие точной доказательной базы.

В многочисленных исследованиях доказана эффективность руфинамида при генерализованных приступах (тонических, атонических и тонико-клонических) в рамках синдрома Леннокса-Гасто, описана высокая эффективность препарата при ЮАЭ, резистентной к другим АЭП, назначаемых после рецидива приступов в связи с отменой ранее успешной терапии вальпроатами (Albini M. et al., 2014).

Ниже (табл. 4.7) представлены рекомендации Национального института здоровья и клинического совершенства Великобритании (NICE, 2012) по использованию противоэпилептических препаратов при различных типах эпилептических синдромов.

Таблица 4.7

Антиэпилептические препараты, рекомендованные Национальным институтом здоровья и клинического совершенства Великобритании (NICE, 2012)

Тип эпилептического синдрома	Средство 1-й линии терапии	Средство для адъювантной терапии	Возможно назначение по усмотрению профильного специалиста	Не рекомендовано
Детская абсансная эпилепсия и другие абсансные синдромы	Этосуксимид, ламотриджин, вальпроат натрия	Этосуксимид, ламотриджин, вальпроат натрия	Клобазам, клоназепам, леветиретацетам, топирамат, зонисамид	Карбамазепин, габапентин, окскарбазепин, фенитоин, прегабалин, тиагабин, вигабатрин
Ювенильная абсансная эпилепсия и другие абсансные синдромы	Этосуксимид, ламотриджин, вальпроат натрия	Этосуксимид, ламотриджин, вальпроат натрия	Клобазам, клоназепам, леветиретацетам, топирамат, зонисамид	Карбамазепин, габапентин, окскарбазепин, фенитоин, прегабалин, тиагабин, вигабатрин

Глава 9

Альтернативные методы лечения эпилепсии

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние годы в области фармакотерапии эпилепсии, более чем у 30% больных достичь полного контроля над приступами не удается. В таких случаях необходимо назначать альтернативные или дополнительные методы лечения, к числу которых относятся хирургическое лечение, стимуляция блуждающего нерва, кетогенная диета, гормональная терапия и проч. При этом хирургическое лечение, кетогенная диета и стимуляция блуждающего нерва являются международным стандартом нефармакологического лечения эпилепсии у детей.

9.1. Хирургическое лечение

Под хирургическим лечением эпилепсии понимают нейрохирургические операции, проводимые с целью прекращения или сокращения частоты и тяжести эпилептических приступов. Хирургическое лечение проводится на фоне приема противоэпилептических препаратов.

Показанием к хирургическому лечению является наличие эпилептических приступов вследствие эпилептогенных поражений (пороки развития головного мозга, внутримозговые опухоли, гетеротопии, фокальные кортикальные дисплазии, последствия ЧМТ), при лечении которых не возникает неврологической симптоматики (Крылов В.В. и др., 2015). Согласно клиническим рекомендациям по предоперационному обследованию и хирургическому лечению эпилепсии (2015), оперативное лечение показано пациентам с фокальным началом приступов, резистентных к принимаемой противоэпилептической терапии, или пациентам с выраженными побочными эффектами от приема ПЭП и наличием приступов, ограни-

чивающих повседневную жизнь и негативно влияющих на ее качество. Противопоказаниями являются идиопатическая генерализованная эпилепсия или доброкачественные эпилептические синдромы, приступы, не ухудшающие качество жизни, прогрессирующие соматические заболевания или тяжелая сопутствующая патология, тяжелые психические заболевания.

Для уточнения показаний и противопоказаний, определения объема хирургического вмешательства, его риска и перспектив проводится комплексное предоперационное обследование. Оно включает в себя обязательные для всех пациентов исследования (высокоразрешающая МРТ головного мозга, видео-ЭЭГ-мониторинг (скальповый), нейропсихологическое обследование, позволяющее уточнить локализацию и латерализацию эпилептогенного очага, оценить эмоциональный и когнитивный статусы пациента. Кроме стандартного обследования проводится целый ряд дополнительных исследований, целью которых является выявление источников иктальной активности, зоны функционального дефицита, гиперперфузии головного мозга в иктальном периоде, детальное изучение структурных поражений, а также оценка риска послеоперационного дефицита (верификация доминантного полушария, прогнозирование послеоперационного нарушения памяти, снижение риска неврологического дефицита). В случаях отсутствия убедительных данных о локализации очага эпилептической активности при записи скальповой ЭЭГ или несоответствии данных ЭЭГ и результатов SPECT, PET, МРТ и нейропсихологического исследований для определения зоны начала приступа, четких границ эпилептогенной зоны проводится инвазивный видео-ЭЭГ-мониторинг. Подробно отбор пациентов для хирургического лечения описан в работах P.D., Williamson, B.C. Jobst (2001), S. Spencer (2001).

С учетом результатов предоперационного обследования определяется хирургическая стратегия, оцениваются ее риски и преимущества для каждого конкретного пациента. В случае положительного решения больной и его родственники подписывают информированное согласие на проведение операции.

Классические методы хирургического лечения эпилепсии заключаются в удалении эпилептогенного и/или эпилептического очагов (резекционная хирургия). К таким операциям относятся удаление патологического очага (опухоли головного мозга, артериовенозной мальформации, кавернозной ангиомы и т.д.), селективная амигдалогиппокампэктомия (удаление только комплекса амигдалы и гиппокампа), резекция отдельных участков коры головного мозга, частичная лобэктомия, лобэктомия, гемисферэктомия.

В ряде случаев из-за отсутствия локализованного эпилептического очага выполнение резекционных операций невозможно. В таких ситуациях оправданными являются паллиативные операции (каллозотомия, множественные субпиальные насечки, ликворошунтирующие операции (ЛШО), а также нейромодулирующие операции — хроническая стимуляция блуждающего нерва (VNS), стимуляция глубоких структур головного мозга (*Deep Brain Stimulation* — DBS). Такие операции имеют меньшую эффективность, однако позволяют значительно снизить риски развития осложнений. К альтернативным методам относятся также стереотаксическая деструкция (лазерная, радиочастотная, крио-, термо- и ультразвуковая деструкции), радиохирургическое лечение (кибернож, гамма-нож), лазерная абляция и нейротрансплантология.

Эффективность хирургического лечения у пациентов с фармакорезистентной симптоматической эпилепсией (табл. 9.1), по данным разных источников, составляет от 26 до 72% (Engel J., 1997; Крылов В.В. и др., 2015; Маматханов М.Р. и др., 2015; Матмусаев М.М. и др., 2015 и др.).

Множественные субпиальные насечки препятствуют генерации и распространению приступов в функционально значимых зонах коры, максимально сохраняя анатомию, но уменьшая эпилептогенез.

Успех гемисферэктомии зависит от основной патологии. Хороший прогноз имеют больные с энцефалитом Расмуссена и фокальными инфарктами, худший — с гемимегалэнцефалией. Существует два операционных метода функционального удаления пораженного полушария. Первый

Таблица 9.1
Методы хирургического лечения медикаментозно-резистентных эпилептических приступов

Метод лечения	Тип приступов	Электроэнцефалограмма	Осложнения	Эффективность
Височная (темпоральная) лобэктомия	Фокальные; вторично генерализованные	В межприступном периоде: спайки в височных или лобных отведениях, острые волны. Во время приступа: патологические разряды (спайки, острые волны, β -активность или ритмическое замедление) берут начало в височной доле с возможным дальнейшим распространением волн	Квандрантная гемипарезиса, инсульт, поражение глазодвигательного нерва	Прекрашение или значительное уменьшение частоты приступов
Экстракorpоральные резекции	Фокальные; вторично генерализованные	В межприступном периоде: фокальные спайки/острые волны, эпизодические генерализованные комплексы спайк-волна. Во время приступа: фокальные спайки, β -активность, быстрые спайки, комплексы спайк-волна, полиспайк-волна	Зависит от области хирургического вмешательства, слабость, дефекты полей зрения	Прекрашение или значительное уменьшение частоты приступов; улучшение психомоторного развития
Каллозотомия	Фокальные; вторично генерализованные; тонические; дроб-атаки	В межприступном периоде: мультифокальные спайки/острые волны, генерализованные комплексы спайк-волна, полиспайк-волна. Во время приступа: быстрые спайки, комплексы спайк-волна, полиспайк-волна	Синдром разобщения; нарушение речи; увеличение частоты или тяжести фокальных приступов	Уменьшение частоты приступов падений и генерализованных приступов; в редких случаях полное прекращение приступов

Метод лечения	Тип приступов	Электроэнцефалограмма	Осложнения	Эффективность
Гемисферэктомия	Унилатеральные фокальные; вторично генерализованные; гемипарез	В межприступном периоде: преобладание патологических разрядов (латерализация патологических разрядов) на ЭЭГ на стороне пораженного полушария; возможно выявление билатеральных спайков. Во время приступа: появление патологических разрядов в дебюте приступа на стороне пораженного полушария	Гемипарез; геминимная гемипарезия	Достижение контроля над приступами; улучшение поведения и когнитивных функций
Субтотальные насечки	Фокальные; генерализованные	В межприступном периоде: фокальные спайки/острые волны, эпизодические генерализованные комплексы спайк-волна. Во время приступа: фокальные спайки, β -активность, быстрые спайки, комплексы спайк-волна, полиспайк-волна	Зависит от области хирургического вмешательства; слабость; афазия	Прекращение или значительное уменьшение частоты приступов
Стимуляция блуждающего нерва	Все типы приступов	Все виды аномалий на ЭЭГ	Изменение голоса; одышка; тошнота; желудочковая асистолия	Прекращение приступов (в ряде случаев) или значительное уменьшение частоты приступов

подразумевает отсечение пораженного полушария и полное его удаление, второй — только пересечение проводящих путей головного мозга. При этом достигается полное отсечение коры пораженного полушария от подкорковых ядер, ствола головного мозга и от другого полушария. Выбор тактики ведения операций индивидуален и зависит от каждого конкретного случая.

Стимуляция блуждающего нерва (СБН) проводится с помощью мультипрограммного импульсного генератора, имплантируемого в стенку грудной клетки слева. Генератор посылает электрические сигналы к левому блуждающему нерву через биполярный проводник. Электрод прикрепляется к блуждающему нерву в области шеи, рядом с сонной артерией, через отдельный разрез и подводится к генератору подкожно. Современные системы вагусной стимуляции обеспечены пультом управления, программным обеспечением. С помощью персонального компьютера возможна телеметрическая (дистанционная) связь с импульсным генератором, в результате чего осуществляется неинвазивное программирование с диагностикой, тестированием устройства и получением необходимой информации. Существует устройство, благодаря которому и сам пациент способен менять режимы стимуляции, поддерживать ту или иную терапевтическую программу. Продолжительность работы имплантированной системы стимуляции вагуса составляет не менее 10 лет (Rush A. et al., 2000). Эффективность метода подтверждена в двух двойных слепых исследованиях (Ben-Menachem E. et al., 1995; Handforth A. et al., 1998) на 313 больных с фармакорезистентной эпилепсией. Значимое снижение частоты приступов на фоне СБН происходит у 43–50% пациентов в течение первых трех лет терапии (Ben-Menachem E. et al., 1999; Benifla M. et al., 2006).

Нежелательными явлениями данного метода являются охриплость голоса, парестезия (покалывание в коже), диспноэ (одышка), кашель, инфекция.

Противопоказано проведение рентгенографии области имплантации стимулятора, а также МРТ и литотрипсии (Uthman B.M. et al., 1990; Ramsay R.E. et al., 1994).

Механизм антиэпилептического действия стимуляции блуждающего нерва основан на активации восходящей ретикулярной формации ствола головного мозга, которая, в свою очередь, оказывает влияние на структуры переднего мозга. Постоянная СБН имплантированным электрическим устройством способствует распространенной билатеральной активации или деактивации церебральных синапсов, купируя эпилептические приступы. Данное предположение основано на нейроанатомических связях: 80% афферентных волокон *n. vagus* — шейная часть — заканчиваются в ядре вентральной части ствола и в контралатеральном ядре *tractus solitaries* (также в стволе мозга). Активность из этих ядер распространяется на мозговую кору, диэнцефалон и лимбическую систему. Регионы, вероятно активируемые стимуляцией: продолговатый мозг, мозжечок, парабрахияльное ядро (варолиев мост), *locus coeruleus* (голубое пятно, часть ретикулярной формации на уровне моста), гипоталамус, таламус, амигдала, гиппокамп, поясная извилина, контралатеральная соматосенсорная кора. Эффект стимуляции блуждающего нерва на данные отделы мозга подтверждается позитронно-эмиссионной томографией и функциональной МРТ (Айвазян С.О., Лукьянова Е.Г. и др., 2014). Имеются сведения, что хроническая электрическая стимуляция *n. vagus* вызывает усиление активности серотонинергических и норадренергических нейронов в ядрах ствола, а именно в дорсальном ядре шва и голубоватом пятне (Dorr A.E., Debonnel G., 2006), блокирует вольтажзависимые ионные каналы (Na^+ , Ca^{++}), усиливает кровоток в мозжечке, таламусе, коре мозга, значительно повышает выработку тормозных медиаторов мозга (ГАМК, глицин), ослабляет глутаматергическое возбуждение, а также вызывает десинхронизацию ЭЭГ, повышая активирующие влияния ретикулярной формации, тем самым подавляя корковую эпилептиформную активность (Barnes A. et al., 2003; Benifla M. et al., 2006; Айвазян С.О., Лукьянова Е.Г. и др., 2014).

Современная стереотаксическая хирургия проводится с помощью специально сконструированных аппаратов и системы математических расчетов, берущих за основу цен-

тральные анатомические точки мозга, позволяющие с высокой точностью (до 1 мм) проникать в любую область головного мозга для обеспечения диагностических исследований (субкортикограмма) и последующих лечебных воздействий, что раньше было недоступно нейрохирургам.

Стереотаксические вмешательства подразделяются на одномоментные, когда все процедуры (электросубкортикограмма, диагностическая электростимуляция и деструкция) проводятся за один сеанс, и долгосрочные с предварительной имплантацией интрацеребральных электродов (золотых или платиновых сроком до нескольких месяцев) для диагностики, проведения лечебных процедур (электростимуляция) и деструкции эпилептогенных структур.

Структурами-мишенями при стереотаксических вмешательствах являются поясная извилина (цингулотомия), миндалевидный комплекс (амигдалотомия), таламус его ядра и структуры (вентролатеральная таламотомия, дорсомедиальная таламотомия), передние отделы внутренней капсулы (капсулотомия), свод мозолистого тела (форникотомия).

Исследования последних лет показывают, что анатомические границы не всегда сопоставимы с данными нейрофизиологического исследования. Оптимизация может быть достигнута при использовании микроэлектродного анализа (Kim S.H. et al., 2014; Mottonen T. et al., 2016). При этом существуют отличия между данными, полученными при проведении микроэлектродного анализа у пациентов в наркозе, и аналогичными — от пациентов, оперированных с использованием местной анестезии (Lehtimäki K. et al., 2016). Согласно результатам А.Р. Ситникова и соавт. (2017), высокочастотная стимуляция передних ядер таламуса и стереотаксическая радиочастотная передняя нуклеоталамотомия обладают одинаковой эффективностью в плане контроля судорог у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при локализации единичных и множественных источников патологической активности в лобных и височных долях мозга.

Нейростимулятор **NeuroPace RNS** (Маунтин-Вью, Калифорния, США) — программируемое устройство, контролируемое микропроцессором. Питается от батареи, выдает