

Л.С.Петрухин, К.Ю.Мухин, М.И.Медведев

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

В настоящее время эпилепсия является одной из актуальнейших проблем в педиатрической неврологии. Частота эпилепсии в детской популяции составляет от 0,5 до 0,75%. Проблема эпилепсии — это проблема точной синдромологической диагностики и лечения. Современная классификация эпилепсии, эпилептических синдромов и схожих расстройств выделяет около 40 различных форм эпилепсии, отличающихся клинической симптоматикой, принципами терапии, прогнозом.

Бурное развитие нейрофармакологии в последние десятилетия, синтез новых высокоэффективных противосеиплептических препаратов, кардинальный пересмотр многих принципов лечения эпилепсии позволили в настоящее время отнести эпилепсию к курабельным заболеваниям. Согласно обобщенным данным ведущих противосеиплептических центров мира, выраженный терапевтический эффект достигается у 80—85% больных, страдающих эпилепсией. В конце прошлого века Holmes писал: "...если мне необходимо показать студентам пациента, которому совершенно не помогает никакое лечение, то я демонстрирую историю болезни эпилептика". Соли брома были первыми препаратами, применяемыми Лососк с 1857 г. в лечении менструальной эпилепсии. В 1912 г. был синтезирован фенобарбитал, который в течение многих десятилетий оставался практически единственным высокоэффективным средством в лечении эпилепсии. Однако уже вскоре стало очевидно, что большое количество различных эпилептических приступов являются абсолютно резистентными к фенобарбиталу и дифенину, синтезированному в 1935 г. Кроме того, появились первые сообщения о возникновении тяжелых побочных эффектов при применении данных препаратов: кожная сыпь и бромизм (реакция идиосинкразии и зависимости от брома), угнетение ЦНС при применении фенобарбитала, гирсутизм и гиперплазия десен при назначении дифенина.

В настоящее время основной принцип лечения эпилепсии может быть сформулирован следующим образом: **максимум терапевтической эффективности при минимуме побочных эффектов**. Больные, страдающие эпилепсией, вынуждены применять противосеиплептические препараты в течение многих лет. В связи с этим важным требованием к проводимой антиконвульсантной терапии является **отсутствие негативного влияния на качество жизни пациентов**.

Лечение эпилепсии может быть начато только после установления точного диагноза.

Термины "предэпилепсия" и "профилактическое лечение эпилепсии" являются абсурдными. По мнению большинства специалистов, лечение эпилепсии следует начинать после повторного приступа. Единичный пароксизм может быть "случайным", обусловленным лихорадкой, перегревом, интоксикацией, метаболическими расстройствами и не относиться к эпилепсии. В этом случае немедленное назначение антиконвульсантов не может быть оправданным, так как данные препараты являются потенциально высокотоксичными и не применяются с целью "профилактики". Назначение противосеиплептической терапии после первого приступа возможно при наличии совокупности следующих признаков: очаговые неврологические симптомы, снижение интеллекта, эпилепсия у родственников, четкие эпилептические паттерны на ЭЭГ.

С 1980-х годов в клинической эпилептологии прочно утвердился принцип **монотерапии**: купирование эпилептических приступов должно осуществляться преимущественно одним препаратом. С появлением хроматографических методов определения уровня антиконвульсантов в крови стало очевидным, что многие противосудорожные препараты имеют взаимный антагонизм и одновременное их применение может значительно ослабить противосудорожный эффект каждого. Кроме того, применение монотерапии позволяет избежать возникновения тяжелых побочных эффектов, частота которых значительно возрастает при назначении нескольких препаратов одновременно. Применение политерапии (2 препарата) возможно лишь в случае полного отсутствия эффекта от монотерапии. Применение 3 антиконвульсантов может быть осуществлено лишь в единичных случаях при резистентных формах эпилепсии и должно быть строго аргументировано. **Одновременное применение более 3 антиконвульсантов в лечении эпилепсии категорически недопустимо!**

Лечение эпилепсии должно осуществляться **в зависимости от формы эпилепсии, а не от характера приступов**. Так, например, миоклонические пароксизмы встречаются при юношеской миоклонической эпилепсии, синдроме Леннокса—Гасто, прогрессирующей миоклонус-эпилепсии и др. Терапевтические подходы и прогноз при данных формах принципиально различны.

Лечение начинается с базового препарата для данной формы эпилепсии. Стартовая доза составляет примерно 1/4 от средней терапевтической. При хорошей переносимости препа-

рата дозировку увеличивают примерно до 3/4 от средней терапевтической в течение 2—3 недель. При отсутствии или недостаточном эффекте дозу повышают до средней терапевтической. При отсутствии эффекта от терапевтической дозы в течение одного месяца необходимо дальнейшее постепенное увеличение дозы препарата до получения выраженного положительного эффекта или появления побочных эффектов. При отсутствии терапевтического эффекта и появлении признаков интоксикации препарат постепенно заменяют на другой. При получении выраженного терапевтического эффекта и наличии побочных эффектов необходимо оценить характер и выраженность последних и решить вопрос о продолжении лечения или замене препарата. Замену барбитуратов и бензодиазепинов следует производить постепенно в течение 2—4 недель и более ввиду наличия выраженного синдрома отмены. Замена других антиконвульсантов может быть осуществлена более быстро — за 1—2 недели. Оценка эффективности препарата может быть произведена лишь не ранее одного месяца с момента начала его приема.

В настоящее время синтезировано около 30 противосудорожных препаратов, обладающих различным спектром антиконвульсантной активности. В России применяется большинство базовых антиконвульсантов, используемых в мировой практике, причем стоимость их относительно низкая. Вместе с тем в нашей стране пока не зарегистрированы такие высокоэффективные противозипилептические препараты, как вигабатрин (сабрил), фелбамат (талокса), габитрил (тиагабин), топиромат и другие средства, что снижает эффективность лечения резистентных форм эпилепсии.

Целью настоящего исследования являлась разработка принципов дифференцированной терапии различных форм эпилепсии у детей.

Идиопатические формы эпилепсии относятся в целом к доброкачественным формам. В ряде случаев идиопатических форм эпилепсии приступы резистентны к базовым антиконвульсантам. Подчеркивается недостаточная терапевтическая эффективность при таких формах, как юношеская абсанс-эпилепсия, эпилепсия с миоклоническими абсансами, эпилепсия с миоклоническо-астатическими приступами (последние две формы чаще относят к криптогенной генерализованной эпилепсии).

Детская абсанс-эпилепсия. Дебют наблюдается в 3—8 лет, чаще страдают девочки. Типичные сложные абсансы — основной вид приступов. Характерна высочайшая частота приступов — десятки и сотни в сутки. Примерно в 30% случаев возможно присоединение генерализованных судорожных приступов. Типичный ЭЭГ паттерн — генерализованная пик-волновая активность с частотой до 3 Гц, возникающая в фоне и, особенно часто, при гипервентиляции.

Базовые препараты при отсутствии генерализованных судорожных приступов — сукцинимиды и вальпроаты, при наличии генерализованных судорожных приступов — исключительно вальпроаты. Средние терапевтические дозы составляют для суксилепа — 10—15 мг/кг/сут в 2 приема, для депакина — 30—50 мг/кг/сут в 3—4 приема. Резервные препараты — бензодиазепины (клоназепам — 0,1—0,25 мг/кг/сут в 2 приема) и ламотриджин (2—5 мг/кг/сут в 2 приема). В резистентных случаях применяются следующие комбинации: вальпроаты + сукцинимиды; вальпроаты + бензодиазепины; вальпроаты + ламотриджин. Полная терапевтическая ремиссия наступает в 85% случаев.

Юношеская абсанс-эпилепсия. Дебютирует в 9 лет и старше (максимум — в 9—13 лет). Проявляется преимущественно простыми типичными абсансами, более короткими и редкими, чем при детской форме. Высокий риск присоединения генерализованных судорожных приступов — до 75%. На ЭЭГ характерно появление быстрой (до 4 и более Гц) генерализованной пик-волновой активности.

Базовый препарат — вальпроаты. Средняя терапевтическая доза депакина — от 30 до 50 мг/кг/сут в 3—4 приема. В резистентных случаях, особенно при наличии частых генерализованных судорожных приступов, возможны комбинации: вальпроаты + барбитураты, вальпроаты + ламотриджин. Полная терапевтическая ремиссия при отсутствии генерализованных судорожных приступов — в 85% случаев, при их наличии — в 60%.

Эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами. Дебютирует в очень широком возрастном интервале — от 3 до 30 лет (в среднем от 13 до 17 лет). Проявляется исключительно тонико-клоническими судорожными приступами, обычно приуроченными к пробуждению или засыпанию. Частота приступов невелика, редко превышает один раз в месяц. Изменения ЭЭГ неспецифичны (в 40% случаев ЭЭГ в норме). С течением времени возможно присоединение абсансов или миоклонических приступов с трансформацией в абсансные формы эпилепсии или юношескую миоклоническую эпилепсию.

Базовый препарат — карбамазепин. Средняя дозировка финлепсина — 15—25 мг/кг/сут в 3 приема. Резервные препараты — вальпроаты (депакин — 20—40 мг/кг/сут в 3 приема), барбитураты (фенобарбитал — 1,5—3,0 мг/кг/сут в 1—2 приема), гидантоины (дифенин — 4—6 мг/кг/сут в 2—3 приема). В резистентных случаях возможны комбинации: карбамазепин + вальпроаты; карбамазепин + барбитураты; карбамазепин + гидантоины; вальпроаты + барбитураты; барбитураты + гидантоины. При присоединении абсансов или миоклонических приступов необходима немедленная замена карбамазепина на вальпроаты. Полная ремиссия — в 80% случаев.

Юношеская миоклоническая эпилепсия.

Заболевание проявляется в 8 лет и старше (в среднем в 13—18 лет). Обязательный вид приступов — массивные миоклонические пароксизмы — обычно возникают после пробуждения пациентов и провоцируются депривацией сна. Генерализованные судорожные приступы присоединяются в 95% случаев и абсансы — в 30%. У 30% больных отмечается феномен фотосенситивности. На ЭЭГ характерна быстрая пик- и полипик-волновая генерализованная активность.

Базовый препарат — вальпроаты. Средняя дозировка депакина — 30—50 мг/кг/сут в 3 приема. При резистентных приступах абсансов — комбинация вальпроатов и сукцинимидов или вальпроатов и ламотриджина, а при генерализованных судорожных — вальпроаты + барбитураты. При выраженной фотосенситивности — вальпроаты + клоназепам. Полная ремиссия — в 75% случаев.

Доброкачественная детская парциальная эпилепсия с центрально-височными пиками (идиопатическая роландическая эпилепсия). Дебют — в 2—12 лет с максимумом в 5—9 лет, чаще наблюдается у мальчиков. Проявляется обычно ночными простыми парциальными и вторично-генерализованными судорожными приступами. Типично наличие коротких фацио-брахиальных приступов, которым предшествует парестезия в области полости рта и глотки. Частота приступов редко превышает один раз в месяц. На ЭЭГ характерно появление "роландических" пик-волновых комплексов, возникающих преимущественно в центрально-височных отведениях. В подавляющем большинстве случаев наблюдается полная спонтанная ремиссия приступов после 13 лет.

Базовым препаратом является карбамазепин. Средняя дозировка финлепсина составляет 10—20 мг/кг/сут в 2—3 приема. Резервными препаратами являются: гидантоины (дифенин — 3—5 мг/кг/сут в 2 приема), вальпроаты (депакин — 20—30 мг/кг/сут в 2—3 приема), ламотриджин — 1,5—2,5 мг/кг/сут в 1—2 приема. **Политерапия недопустима!** Полная ремиссия наблюдается у 97% больных.

Парциальные (локализационно-обусловленные) формы эпилепсии (симптоматические или криптогенные). Выделяют затылочную, теменную, лобную и височную формы локализационно-обусловленной эпилепсии. Этиологические факторы разнообразны (опухоль, травма мозга, сосудистые мальформации, родовая травма и асфиксия, пороки развития головного мозга, последствия нейроинфекций и др.), возраст дебюта варьирующ. Проявляются парциальными простыми и сложными приступами, а

также вторично-генерализованными судорожными пароксизмами. Симптоматика зависит от локализации эпилептогенного очага. На ЭЭГ констатируется региональная пик-волновая активность. При нейрорадиологическом исследовании выявляются структурные изменения в соответствующей области коры головного мозга (симптоматическая форма) или данные изменения не визуализируются (криптогенная форма).

При симптоматической форме необходимо исключить необходимость хирургического лечения. Принципы назначения антиконвульсантов не зависят от локализации эпилептогенного очага. Базовым препаратом является карбамазепин. Средняя дозировка финлепсина составляет 15—30 мг/кг/сут в 3—4 приема. Резервные препараты: гидантоины (дифенин — 5—8 мг/кг/сут в 2 приема), вальпроаты (депакин — 30—60 мг/кг/сут в 3—4 приема), барбитураты (фенобарбитал — 2—5 мг/кг/сут в 1—2 приема, гексамидин — 15—25 мг/кг/сут в 3 приема), ламотриджин — 2—5 мг/кг/сут в 2 приема. При политерапии возможны любые комбинации перечисленных препаратов. При простых парциальных приступах со вторичной генерализацией может быть рекомендована комбинация карбамазепина с вальпроатами. Прогноз во многом зависит от характера поражения головного мозга (этиологический фактор эпилепсии).

Антиконвульсанты могут быть отменены через 2—4 года полного отсутствия приступов. Отсутствие приступов является основным клиническим критерием отмены терапии. При доброкачественных формах эпилепсии (детская абсанс-эпилепсия, роландическая эпилепсия) отмена препаратов может осуществляться через 2—2,5 года ремиссии. При тяжелых формах эпилепсии (синдром Леннокса—Гасто, симптоматическая парциальная эпилепсия) данный период увеличивается до 3—4 лет. При достижении полной терапевтической ремиссии в 4 года лечение должно быть отменено во всех случаях. Наличие патологических изменений ЭЭГ или пубертатный период пациентов не являются факторами, задерживающими отмену антиконвульсантов при отсутствии приступов более 4 лет. Не существует единого мнения по вопросу о тактике отмены антиконвульсантов. Лечение может быть отменено постепенно в течение 1—3 месяцев или одномоментно по усмотрению врача.

Поступила 11.01.97.

