

УДК 6116.853—08—039.73

## Консервативне лікування епілепсії

Цимбалюк В.І.

Інститут нейрохірургії ім.акад.А.П.Ромоданова АМН України, м.Київ, Україна

**Ключові слова:** епілепсія, діагностика, лікування, принципові питання.

Лікування епілепсії може бути консервативним і хірургічним. До хірургічного втручання вдаються тоді, коли повністю вичерпано всі сучасні можливості консервативного лікування [1, 9].

Консервативне лікування, в свою чергу, ділиться на: 1) медикаментозне; 2) фізіотерапевтичне; 3) гомеопатичне; 4) фітотерапевтичне та ін. [2, 7, 4].

Метою пропонованої статті є висвітлення головних принципів медикаментозного лікування.

З середини XIX століття фармакотерапія епілепсії стала наріжним каменем проблеми лікування її. Враховуючи те, що ефективність медикаментозного лікування становить не менше 70%, а щороку з'являються нові препарати, є всі підстави зробити висновок, що медикаментозне лікування домінуватиме і в майбутньому.

Медичні препарати, котрі використовують для лікування епілепсії, називають антиепілептичними. Але оскільки медикаментозна терапія на сьогодні, на думку багатьох учених, є значною мірою симптоматичною, то фармакопрепарати правильніше було б називати «антиконвульсантами» [1].

Основною метою антиконвульсантичної терапії є повне припинення епілептичних пароксизмів і запобігання їх виникненню в майбутньому. Коли ж не вдається домогтися цього повністю, важливо хоча б зменшити кількість приступів та тяжкість клінічних проявів.

Позаяк медикаментозне лікування може супроводжуватися виникненням небажаних побічних ефектів, треба зразу ж на перших етапах оцінити співвідношення між реальною користю і можливими побічними ефектами терапії.

Основні принципи консервативного (медикаментозного) лікування:

- 1) лікування хворих із точно встановленим діагнозом «епілепсія»;
- 2) індивідуальний підхід;
- 3) тривалість лікування;
- 4) регулярність прийому препаратів;
- 5) монотерапія;
- 6) комплексність лікування (протиепілептич-

на терапія + дегідратаційна, судинна, седативна й використання інших методів).

Обов'язковим слід обговорити з лікарем умови життя та праці (дієта, правила поведінки, врахування специфіки праці і т.ін.).

Згадані принципи варто прокоментувати.

1. Важливо точно встановити діагноз хвороби, позаяк приступи можуть мати неепілептичний генез. Інколи епіприпадки є симптомом ураження головного мозку (пухлин, черепно-мозкової травми, інсульту і т.ін.). Отож треба передусім з'ясувати причину патології.

Надзвичайно важливо точно встановити діагноз епілепсії у дітей [3], бо тривале медикаментозне лікування у них є особливо відповідальним. Діагностику епілептичних розрядів і тривале застосування препаратів у дітей проводять на етапах дозрівання головного мозку, коли він особливо чутливий до впливу несприятливих чинників. Що молодші хворі, то стрімкіший розвиток хвороби, і чутливість мозку до впливу як екзогенних, так і ендогенних чинників надзвичайно висока.

Досить часто медикаментозну терапію з приводу епілепсії проводять під час підготовки до школи, і порушення процесу навчання (за рахунок як епілепсії, так і небажаних впливів медикаментів) у багатьох випадках в подальшому вже не може бути компенсованим. Отож потрібно, щоб точність діагнозу була гарантована. Диференціальну діагностику епілепсії в немовлят потрібно проводити із приступами (рахітогенна тетанія) при дефіциті вітаміну Д, які нагадують епілептичні, а також з менінгітом, менінгоенцефалітом (бактеріальним чи вірусним). В молодшому дитячому віці її треба відрізнити від респіраторних афективних судом, а в період статевого дозрівання — ортостатичних порушень кровообігу [1].

Предметом широкої дискусії є застосування протисудомної терапії у хворих із одним пароксизмом, із одним або більше приступами, спровокованими гострим захворюванням чи станом (енцефаліт, синдром відміни, використання конвульсогенних препаратів та профілактичне лікування в разі високого ступеня вірогідності щодо виникнення приступів чи епілепсії,

зокрема при черепно-мозковій травмі, енцефаліті, інсульті, нейрохірургічному втручанні).

Більшість авторів вважають, що починати терапію слід тільки після появи епілептичних пароксизмів [1].

2. Індивідуальний підхід (якомога раніша цілеспрямована терапія з використанням адекватних доз) передбачає передусім встановлення особливостей перебігу та частоти пароксизмів у хворого (фокальні випадки чи генералізовані), а також стану організму (індивідуальна непереносність, наявність супутньої соматичної патології, специфіка професійної діяльності чи навчання, маса тіла і т.ін.).

3. Тривалість лікування варіює від 2—3 років при так званих доброякісних симптомах епілепсії до 5 років, а іноді доводиться приймати препарати протягом усього життя [1—4 та ін.].

У дітей вона може бути коротшою. Так, за відсутності абсансів у дітей протягом 1,5—2 років, коли картина біоелектричної активності мозку в нормі, пропонують відмінити антиконвульсанти [4]. В тяжких випадках лікування проводять не менше 5 років, і лише після припинення приступів та нормалізації показників ЕЕГ антиконвульсанти відмінюють. Це роблять поступово, протягом 3—6 міс. Добову дози препарату знижують не більше ніж на 1/8—1/10 в такій послідовності: денний — ранковий — нічний прийоми. Якщо відновилися приступи, рекомендують антиепілептичну терапію продовжити, бо вважається, що у даному разі епілептичний процес не був погашений. У деяких хворих після

відміни препарату через певний проміжок інколи виникають один-два приступи, які в літературі трактують як судоми відміни. Вони не потребують спеціального лікування.

Після повної відміни антиконвульсивних препаратів хворий повинен бути під наглядом лікаря протягом не менше року. ЕЕГ-контроль проводять через кожні 3 міс. Тільки за відсутності клінічних проявів епіприпадків і повної нормалізації картини ЕЕГ можна зняти діагноз «епілепсія». На жаль, це буває не часто.

4. Регулярне приймання препарату має велике значення, бо забезпечує його постійну терапевтичну концентрацію в організмі. Нехтування цим правилом часто спричинює рецидив приступів. Періодично рекомендують контролювати концентрацію протиепілептичних препаратів у сироватці крові.

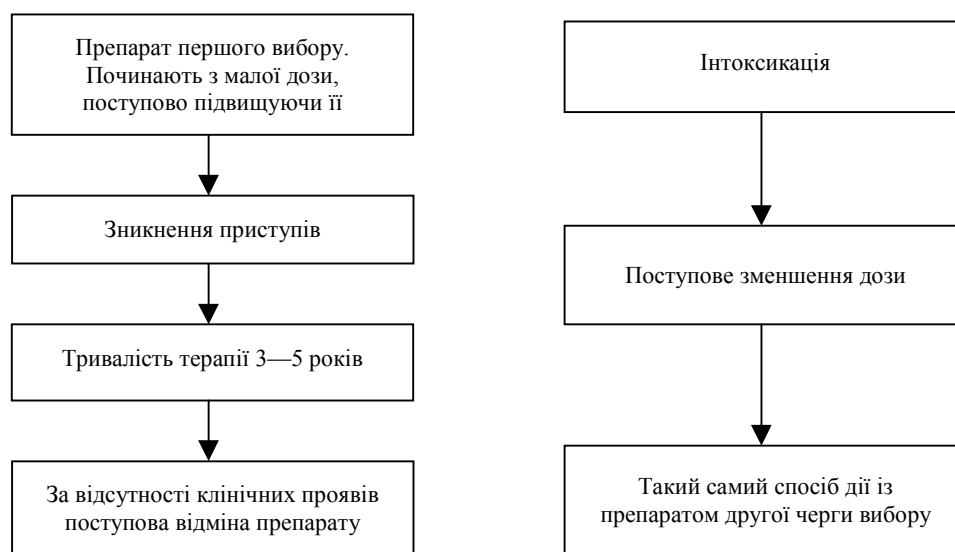
5. Зазвичай у останні роки використовують принцип монотерапії. Порівняно з комбінованою чи політерапією монотерапія має такі переваги: краща переносність, економія коштів. Монотерапію треба оптимізувати (підвищувати дози) доти, поки не зникнуть приступи або не проявляться небажані ефекти препарату.

Стратегія лікування в разі монотерапії така.

Призначають препарат першої черги вибору. При фокальній епілепсії таким є карбамазепін (тимоніл, фінлепсин, тегретол і т.ін.), при генералізованій — вальпроат (орфірил, депакін, евериден та ін.).

Якщо одна схема монотерапії не ефективна, треба апробувати другу, третю (карбама-

### Стратегія лікування



зепін — вальпроат — ламотриджин) і т.ін.Тільки після цього доречно призначати комбінацію препаратів першого й другого вибору. У разі стійкості до кількох протиепілептичних препаратів слід попередити хворого про можливість лише часткового ефекту або направити його на консультацію до нейрохірурга.

Комбінованою терапією (або політерапією) передбачено використання різноманітних протиепілептичних препаратів. Таке лікування, на думку багатьох фахівців, незручне з багатьох причин: 1) важко врахувати реакцію організму і побічну дію препаратів; 2) висока вартість лікування особливо, коли воно триває роками; 3) протиепілептичні препарати взаємодіють один із одним, що також може збільшувати кількість небажаних ефектів. Лише невеликі комбінації препаратів можна вважати вдалими: вальпроат + ламотриджин або вальпроат + етосуксимід. У разі ефективної монотерапії при фокальній швидко генералізованій епілепсії можна призначати комбінацію карбамазепіну та вальпроату. На думку деяких авторів [3], краще комбінувати вальпроат із окскарбазепіном, що не розпадається із утворенням СВЧ-епоксиду, який відповідає за побічні ефекти. Інколи при генералізованій епілепсії доводиться поєднувати засоби проти так званих малих (вальпроат або етосуксимід) та великих (фенобарбітал або фенітоїн) приступів.

На сьогодні існує майже 20 антиконвульсантів, хоча звичайно використовують 2—3 препарати (найчастіше карбамазепін та натрію вальпроат). Але це не означає, що інші антиконвульсанти не повинні застосовувати при специфічних епілептичних синдромах або резистентних формах епілепсії. На вибір впливає і те, що з'явилося багато нових засобів. Одним із них є ламотриджин. У переліку так званих у край потрібних препаратів ВООЗ є шість антиконвульсантів: карбамазепін, вальпроат, фенітоїн, фенобарбітал, діазепам і етосуксимід.

Досі чітко не визначено «антиконвульсанти першої черги вибору». В німецькій літературі називають карбамазепін та натрію вальпроат, у англо-американській — карбамазепін, натрію вальпроат, фенітоїн та фенобарбітал.

Найчастіше з антиконвульсантів використовують: вальпроати; карбамазепін та його похідні; фенобарбітал; суксиміди (етосуксимід, месуксимід); інгібітори карбоангідрази (сультіам, ацетазоламід); бензодіазепіни (діазепам, клобазам, клоназепам, лоразепам і нітразепам); броміди. З нових антиконвульсантів — такі, як окскарбазепін, ламотриджин, вігабатрин, гебапентин, фелбамат.

Дуже часто призначають натрію вальпроат та карбамазепін. Натрію вальпроат застосовують у епілептології з кінця 60-х років. Він є препаратом першої черги вибору для лікування генералізованої епілепсії. Крім того, він ефективний і при парціальних (фокальних) пароксизмах (як із вторинною генералізацією, так і без неї). Найкращі наслідки лікування натрію вальпроатом при первинно генералізованих приступах та абсансах.

Карбамазепін за хімічною структурою близький до трициклічних антидепресантів. Застосовують його з 1960 року. Це препарат першої черги вибору для лікування парціальних (фокальних) епілептичних пароксизмів, у тому числі приступів із вторинною генералізацією. За клінічною активністю не відрізняється від фенітоїну, але не такий токсичний і зручніший у використанні (особливо його форма із пролонгованою дією — «Тимоніл-ретард»).

Фенітоїн (дифенін) — один із перших антиконвульсантів (з 1937 р.), котрі не мають седативної дії. Високоєфективний при парціальному, а також генералізованому тоніко-клонічному пароксизмах, але через небажаний побічний вплив у клінічній практиці використовують його рідко.

Фенобарбітал — антиконвульсант, що відомий з 1912 р. До 1960 р. (до появи натрію вальпроату та карбамазепіну) його вважали препаратом першої та другої черг вибору для лікування різних типів епілептичних пароксизмів. У останні роки через виражену седативну дію його призначають не так часто. Все ж і сьогодні це один із базисних антиконвульсантів, що його використовують для лікування всіх форм епілепсії (особливо первинно генералізованої, яка супроводжується приступами *grand mal*).

Бензонал (бензобарбітал) — результат модифікації фенобарбіталу. Не зумовлює сонливості.

Примідон — близький до барбітуратів препарат, що відомий з 1952 р. В організмі частково перетворюється в фенобарбітал, а другим його активним метаболітом є фенілетилмалонамід. Показання до застосування такі самі, як і фенобарбіталу.

До антиконвульсантів, які використовують для лікування окремих епілептичних синдромів, належать суксиміди (етосуксимід, месуксимід). Етосуксимід відомий з 1950 р., ним лікували абсанси, щоправда, з нижчою, ніж у вальпроатів, ефективністю. Це препарат першої черги

вибору при типових абсансах, особливо коли вальпроати протипоказані.

Месуксимід ефективніший за етосуксимід. Використовують його для лікування простих і складних парціальних пароксизмів, а також деяких видів міоклонічних приступів. Через часті й чітко виражені побічні ефекти застосовують як препарат третьої черги вибору.

До антиконвульсантів належать також інгібітори карбоангідрази (сультім та ацетазоламід). Сультім ефективніший при парціальній епілепсії. Ацетазоламід є препаратом третьої черги вибору при деяких резистентних формах епілепсії.

Бензодіазепіни — велика група препаратів (діазепам, седуксен, реланіум, валій, сибазон, клоназепам, клобазам, лоразепам, нітразепам). За винятком клобазам, практично не використовують для тривалого лікування. Це пояснюється розвитком толерантності, побічними ефектами і, особливо, швидким звиканням до препарату. Передусім призначають для зняття епілептичного статусу, вводять внутрішньовенно. Дітям діазепам вводять ректально.

Клобазам — один із найновіших бензодіазепінів. Його використовують як антиконвульсант третьої черги вибору при всіх формах епілепсії.

Броміди почали одними з перших застосовувати в фармакотерапії епілепсії з середини XIX ст. Але через невисоку ефективність та виразний седативний ефект не набули широкого визнання. Однак в останні роки їх почали знову використовувати як препарати третьої черги вибору при резистентних формах епілепсії.

З'явилися так звані нові та експериментальні антиконвульсанти.

Оскарбазепін є кетоаналогом карбамазепіну. Показання до лікування такі самі, як і карбамазепіну, лише він не такий токсичний.

На особливу увагу заслуговує новий антиконвульсант ламотриджин. За структурою він відрізняється від відомих антиконвульсантів, має широкий спектр дії. Застосовують при різних варіантах епілепсії.

Вагабатрин діє на GABA-ергічні механізми передачі нервових імпульсів, використовують його для лікування резистентних форм парціальної епілепсії.

Габапентин — подібна до GABA амінокислота. Призначають для лікування резистентної парціальної епілепсії з вторинною генералізацією або без неї.

Фелбамат почали використовувати із 1993р. для лікування парціальних приступів з вторинною генералізацією або без неї у дорослих і

синдрому Леннокса—Гасто у дітей віком понад 2 роки.

Запорукою успішного лікування епілепсії нерідко є так звана комплексна терапія. Це поєднання терапевтичних дій (заходів), спрямованих як на основні симптоми епілепсії (епілептичні приступи), так і на її наслідки та ускладнення (психічні порушення), а також вплив на етіологічні та патогенетичні фактори, які підтримують епілептичні осередки.

Комплексна терапія передбачає широкий діапазон медичних заходів:

1) антиепілептичну терапію + фізіотерапію, фітотерапію або чи/гомеопатичну терапію;

2) антиепілептичні препарати + сечогінні, антидепресанти, нейролептичні, седативні, дезінтоксикаційні засоби, імунопротектори, симптоматичне лікування тощо в різних варіантах;

3) хірургічні операції + антиепілептичну терапію.

Найчастіше використовують третій варіант комплексної терапії, бо в ньому враховано особливості прояву хвороби у кожній окремої особи.

Звичайно, в короткому повідомленні неможливо дати повну характеристику препаратів, які використовують для комплексного лікування епілепсії.

Варто принагідно хоча б коротко згадати інші консервативні методи, які не є домінуючими в лікуванні епілепсії, але їх рекомендують чимало лікарів. Наприклад, фітотерапію. Найчастіше призначають квітки лобазника в'язолистого, траву водянки чорної, листя женьшеню [6], а також препарати собачої кропиви глухої, піона, калини, омели білої, спаржі, меліси лікарської та ін.

Аптека Зубицьких рекомендує суміш трав «Епілепсан».

Із фізіотерапевтичних методів використовують діадинамічні струми, ампліпульс, ендоназальне введення седуксену або електрофорез галоперидолу, електросон, гальванічний комірць за А.С. Щербаком, бальнеотерапію, циркулярний душ [10].

Але, певне, на найбільшу увагу заслуговує запропонований Мінським медінститутом метод транскраніального електрофорезу. При цьому лікарські препарати накопичуються в тканинах мозку [8]. За ендоназального введення препарати нагромаджуються в корі основи лобної і полюсі скроневої часток, гіпокампа, мигдалеподібному комплексі, а в разі очно-потиличного — в хіазмі, полюсі скроневої частки та поясній звині.

За допомогою ендоназального електрофорезу глютамінової кислоти повністю знімаються при-

ступі у 44,3% хворих, а після електрофорезу натрію оксидутирату — у 67,9% хворих.

Таким чином, медикаментозне лікування при епілепсії є одним із перших і найважливіших методів, а цілеспрямована терапія із призначенням адекватних доз дає можливість домогтися хороших наслідків у більшості хворих (70%) на епілепсію.

#### Список літератури

1. *Вольф К.* Медикаментозное лечение эпилепсии// В кн.: Диагностика и лечение эпилепсии у детей/ Под ред. П.А. Темина и М.Ю. Никифоровой. — Можайск: Терра, 1997. — С. 581—631.
2. *Карлов В.А.* Эпилепсия. — М.: Медицина, 1990. — 336 с.
3. *Келлерманн К., Майер Т.* Показания к применению противосудорожной терапии// В кн.: Практическая эпилептология / Под ред. Клауса Келлерманна. — М., 1997. — С. 85—108.
4. *Кравцов Ю.И., Кравцова Е.Ю.* Абсансы у детей. — Пермь: Изд-во Пермского ун-та, 1994. — 92 с.
5. *Лапоногов О.А., Антоненко В.Г.* Комплексное лечение больных эпилепсией/Методические рекомендации. — К., 1993. — 18 с.
6. *Лимаренко А.Ю.* Экспериментальное изучение растений, применяющихся в народной медицине для лечения эпилепсии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Л., 1986.
7. *Трошин В.М., Кравцов Ю.И., Радаева Т.М.* Неотложная неврология детского возраста. — Нижний Новгород: Сарни, 1993 — 284 с.
8. *Хлебоказов Ф.П.* Транскраниальный электрофорез лекарственных средств в лечении эпилепсии. — К., 1990.
9. *Шрамка М., Чхенкели С.А.* Эпилепсия и ее хирургическое лечение. — Братислава: Веда, 1993. — 290 с.
10. *Явербаум Н.П., Ясногородский В.Г.* Физические методы в комплексном лечении больных эпилепсией. — Иркутск, 1981. — 14 с.

#### Консервативное лечение эпилепсии

*Цымбалюк В.И.*

Обоснованы главные принципы диагностики и лечения эпилепсии. Подчеркнуто, что только больные с тяжелыми формами эпилепсии нуждаются в хирургическом лечении. Особое внимание акцентируется на выборе и тактике применения медикаментозных препаратов.

Определено, что при адекватной медикаментозной терапии удается получить хорошие результаты у большей части больных эпилепсией.

#### Conservative treatment of an epilepsy

*Tsybaliuk V.I.*

Modern fundamental approaches in the diagnostics and management of epilepsy are grounded in the article. The only severe clinical course of the disease needs surgical treatment. Among different types of complex medical therapy we stressing upon the issue of adequate selection and appropriate implementing of antiepileptic drugs. At the present time correctly choosen medical treatment plays the main role in successful conservative management of epilepsy in the vast majority of the cases (up to 70 percent).