Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията

Под редакцията на акад. проф. д-р И. Миланов, д.м.н., проф. д-р В. Божинова, д.м.

По инициатива на Българско дружество по неврология

Днес на 22.01.2026 г., ние долуподписаните специалисти достигнахме до консенсус за диагностика и лечение на епилепсията.

Акад. проф. Ив. Миланов .....

Проф. В. Божинова .....

Проф. И. Търнев .....

Акад. проф. Л. Трайков .....

Проф. П. Стаменова .....

Проф. Д. Масларов .....

Проф. Л. Хараланов .....

Проф. А. Капрелян .....

Проф. И. Литвиненко .....

Проф. И. Иванов .....

Проф. П. Атанасова .....

Доц. П. Колев .....

Доц. Р. Кузманова .....

Доц. П. Димова .....

Доц. И. Ванева .....

Доц. И. Александрова .....

Съдържание

I. Определение и епидемиология на епилепсията

1. Определение

2. Епидемиология

II. Епилептични пристъпи – определение, класификация, клинични и ЕЕГ характеристики

III. Етиология и патогенеза на епилепсиите

IV. Класификации на епилепсиите

1. Според еволюцията

2. Електро - клинични синдроми според възрастта

3. Според вида пристъпи

4. Според етиологията

5. Основни епилепсии и епилептични синдроми

V. Епилептичен статус (ЕС)

VI. Диагностика

VII. Терапия

А. Принципи на лечение

Б. Антигърчови лекарства (АГЛ)

В. Начално лечение на епилепсията - монотерапия

Г. Политерапия

Д. Особености при приложението на АГЛ при различни типове епилепсия при деца, бременни жени, пациенти в старческа възраст и пациенти с интелектуален дефицит, с депресия, с чернодробна или бъбречна недостатъчност

Е. Лабораторен контрол

Ж. Преустановяване на лечението с АГЛ

З. Лечението на епилептичен статус

И. Неврохирургично лечение

К. Нефармакологични методи за лечение на детските епилепсии - кетогенна диета.

VIII. Епилепсия и ваксини

IX. Прогноза

X. Инвалидизация и смъртност

Алгоритъм за диагностика, лечение и проследяване на пациента с епилепсия

Приложения

Използвани съкращения

- АГЛ - антигърчови лекарства
- ВГТКП- вторично генерализирани тонично-клонични пристъпи или фокални пристъпи с еволюция към двустранни тонично-клонични
- ГТКП – генерализирани тонично-клонични пристъпи
- НПР – нервно-психично развитие
- ФДТКП- фокални пристъпи с еволюция към двустранни тонично-клонични пристъпи
- ФГ – фебрилни гърчове
- ACTH – адренокортикотропен хормон
- ADNFLE – Автозомно-доминантна нощна фронтална епилепсия
- ADPEAF – Автозомно-доминантна парциална епилепсия със слухови халюцинации
- AVM- Артерио-венозни малформации
- BECTS – Бенигнена епилепсия с центротемпорални острия, Роландова епилепсия
- BFNS – Бенигнени неонатални фамилни пристъпи
- BRV - brivaracetam
- CBD - Cannabidiol
- Cenobamate
- CBZ – carbamazepine
- Clobazam
- CLZ – clonazepam
- CSWS – продължителни комплекси острие-бавна вълна по време на сън
- DNET – дизембрионален невроепителен тумор
- ESES – електричен епилептичен статус по време на бавновълнов сън
- ESM – ethosuximide
- ESL - eslicarbazepine
- FFL - Fenfluramine
- GEFS+ - генерализирана (генетична) епилепсия с фебрилни гърчове +
- GBP – gabapentin
- HS – хипокампална склероза
- FS – ФГ, фебрилни гърчове
- CPS – комплексни парциални пристъпи
- ILAE – International League Against Epilepsy (Световната Лига за борба с епилепсията)
- LEV – levetiracetam
- LTG – lamotrigine
- LCM- lacosamide

- OXC – oxcarbazepine
- PB – phenobarbital
- PGB – pregabalin
- PHT – phenytoin
- SUDEP – внезапна неочаквана смърт при епилепсия
- TGB – tiagabine
- TLE – темпоралнодялова епилепсия
- TPM – topiramate
- SMEI – Severe myoclonic epilepsy in infancy, синдром на Dravet
- VGB – vigabatrin
- VPA – валпроат
- ZNS – zonisamide

I. Определение и епидемиология

1. Определение. Световната Лига за борба с епилепсията (ILAE) и Международното Бюро за Епилепсия (International Bureau for Epilepsy, IBE) дефинират епилепсията като „мозъчно заболяване, характеризиращо се с трайно предразположение за генериране на епилептични пристъпи и с невробиологични, когнитивни, психологични и социални последствия от това състояние".

Според препоръчана от ILAE разширена дефиниция за епилепсия от 2014 г. епилепсията е мозъчно заболяване, което се наблюдава при някое от следните условия:

1. Поне 2 непровокирани (или провокирани) пристъпа, наблюдавани през период по-голям от 24 ч.
2. Един непровокиран (или провокиран) пристъп и наличие на фактори, които определят по-голяма (над 60%) вероятност за последващи пристъпи, подобна на тази след 2 непровокирани пристъпа (пристъп 30 дни след мозъчен инсулт, при установени мозъчни структурни абнормности и епилептиформена ЕЕГ).
3. Диагноза епилептичен синдром /Самоограничаваща се епилепсия с центротемпорални острия (Роландова епилепсия) с нисък риск за рецидивиращи пристъпи, синдром на Landau-Kleffner, епилептична енцефалопатия с продължителни комплекси спайк-бавна вълна по време на сън/.

Епилепсията се приема за излекувана при:

- Пациенти с възрастово зависим епилептичен синдром, които са преминали съответната типична възраст или
- Пациенти без пристъпи за поне 10 години и без антиепилептични медикаменти през последните 5 години.

Не се диагностицира епилепсия, когато пристъпите възникват при остри увреждания на мозъчните структури (инсулти, травми, енцефалити) или метаболизъм (хипогликемия, синкоп, интоксикация) и фебрилитет.

2. Епидемиология. **Болестността** от активна епилепсия е сходна за държавите с различно икономическо развитие – 2,3-5,9/1000 за държави с високодоходна икономика, 3,7-13,3/1000 за държави с високодоходна към среднодоходна икономика, 2,4-22,8/1000 за държави с нискодоходна към среднодоходна икономика, 3,6-15,4/1000 за държави с нискодоходна икономика.

Заболяемостта е по-висока за държавите с нискодоходна и среднодоходна икономика. Средната заболяемост е 45 на 100 000 население за високодоходните държави и 81,7 в останалите държави.

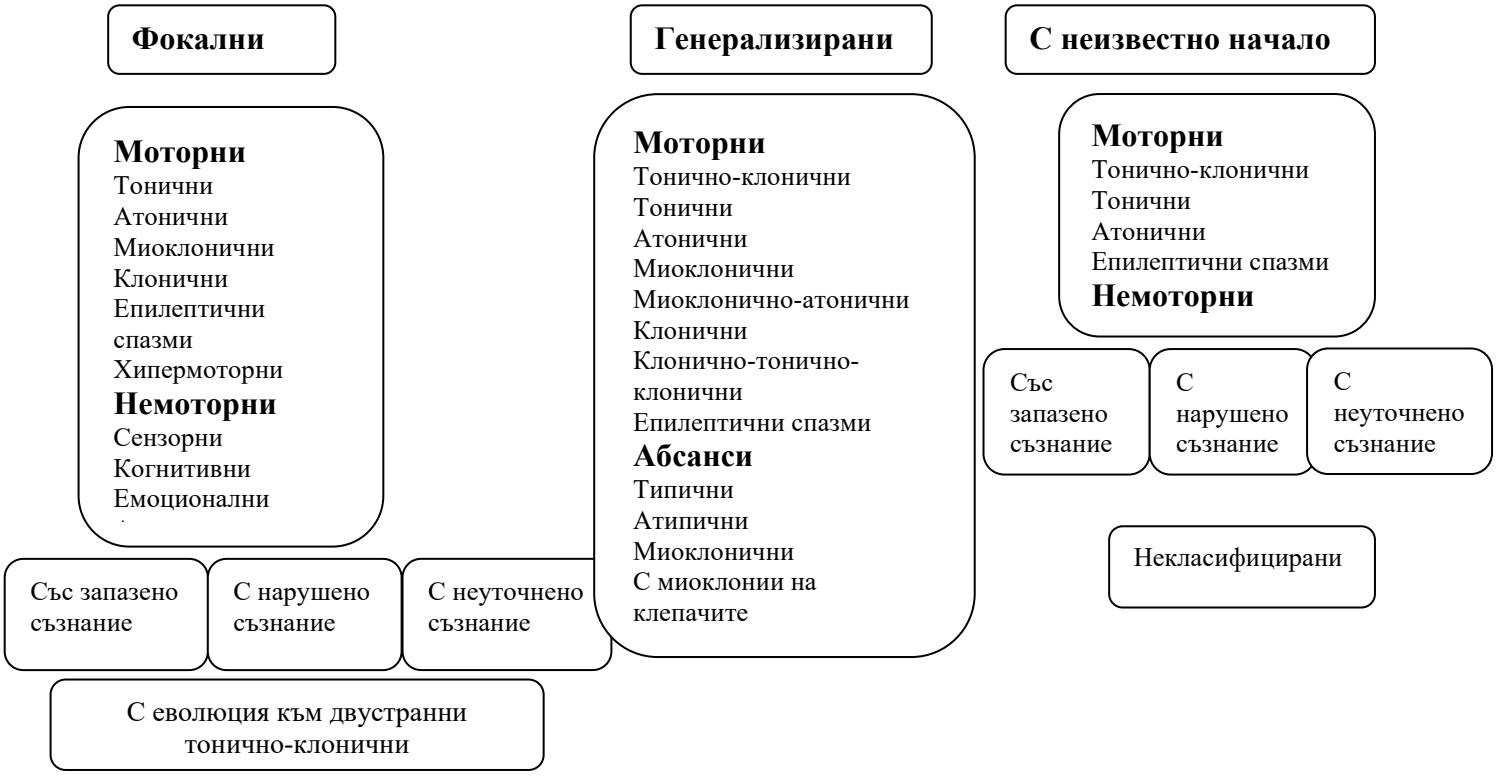
У нас болните с епилепсия са около 50 000.

При 50 - 60% от болните епилепсията започва преди 16 годишна възраст. Фебрилни гърчове получават 2-5% от децата до 5 г. възраст.

II. Епилептични пристъпи: определение, класификация, клинична и ЕЕГ характеристика

1. Определение. ***Епилептичните пристъпи*** са епизоди от внезапно настъпващо количествено и/или качествено разстройство на съзнанието, сензорните, двигатели, автономни и психични функции. Те са израз на хиперсинхронните разряди на коровите неврони. Клиничната изява на епилептичните пристъпи зависи от локализацията на разрядите в мозъчната кора и разпространението им в мозъка.

2. Класификация - разширена ILAE схема на епилептичните пристъпи от 2016 г. и 2017 г. Промените включват: 1. "Фокален" замества " парциален"; 2. Пристъпите с неясно начало също могат да бъдат класифицирани; 3. Промените в съзнанието се използват като критерий за класификация на фокалните пристъпи; 4. Отхвърлят се термини за класификация като: „дизкогнитивни", „прости парциални", „комплексни парциални", „психични", „вторично генерализирани", „аура", „конвулсии"; 5. Приемат се видове пристъпи като: фокални тонични, клонични, атонични, миоклонични, хипермоторни (заменя хиперкинетични), когнитивни (заменя психични, отнася се за специфични прояви като афазия), емоционални (геластични, дакристични), епилептични спазми, както и двустранните им варианти; 6. Добавят се нови видове генерализирани пристъпи: абсанси с миоклонии на клепачите, миоклонични абсанси, миоклонично-атонични, клонично-тонично-клонични, епилептични спазми. Епилептичните спазми могат да бъдат фокални, генерализирани или неуточнени; 7. Терминът „двустранни тонично-клонични" заменя „вторично генерализирани".



Фигура 1. Класификация на видовете епилептични пристъпи (2016, 2017 г.)

3. Клинични и ЕЕГ характеристики

Епилептичните пристъпи се характеризират според ЕЕГ и клиничната характеристика като фокални (парциални) и генерализирани.

Фокалните пристъпи произхождат от корови невронни мрежи, по-рядко от подкорови структури (например при хипоталамичните хамартоми) и остават локализирани в едната хемисфера. В някои случаи фокалните пристъпи се генерират в повече невронни мрежи в двете хемисфери (например при двустранна мезиална темпорална епилепсия, Роландова епилепсия). В ЕЕГ се установява често фокална находка и белези, чрез които се локализира епилептичния фокус. Клиничната диагноза е трудна, тъй като само около 40% по време на пристъп показват корелация в скалповата ЕЕГ.

- ***Фокалните пристъпи без увреда на съзнанието*** (прости парциални пристъпи) са моторни, сензорни (вкл. мирисни, вкусови и слухови), автономни (епигастрална аура с гадене, повръщане), верзивни с обръщане на главата и /или погледа настрани и психични (пароксизмален страх или смях). Те са кратки и могат да прогресират във фокални с увреда на съзнанието или двустранни тонично-клонични**.** *Диференциална диагноза:* преходни исхемични атаки, хемифациални спазми и тикове**.**
- **Фокалните пристъпи с увреда на съзнанието** (комплексните парциални пристъпи) протичат с промяна в съзнанието и също могат да прогресират към двустранни тонично-клонични. Налице са спиране на движенията, автоматизми и постиктална объркаост. При фокалните пристъпи с увреда на съзнанието с произход от мезио-темпоралните области са налице оро-алиментарни автоматизми (преглъщане, мляскане), други автоматизми (напр. стереотипии с ръце), дистонни феномени и постиктална объркаост. При фокалните пристъпи с увреда на съзнанието с произход от фронталния дял са характерни изразени двигателни автоматизми като «каране на колело» и др., и бързо възстановяване след пристъпите. При фокалните пристъпи с увреда на съзнанието обикновено има иктална корелация в ЕЕГ. *Диференциална диагноза*: при неепилептичните пристъпи се визуализира нормален алфа ритъм по време на «поведенчески промени и нарушено съзнание».

Генерализираните пристъпи произхождат от определена зона и възбудата бързо се разпространява по невронни мрежи, включващи корови и подкорови структури. Генерализираните пристъпи могат да бъдат асиметрични.

- ЕЕГ е с генерализирана пароксизмална активност с двустранно синхронно начало.
- Липсва фокална клиника в началото (само миоклониите могат да бъдат асиметрични).

- Биват различни типове (виж класификацията на пристъпите) - абсанси, миоклонични, клонични, ГТКП, тонични, атонични.

Абсансните пристъпи са кратки епизоди от нарушено съзнание (под 20 s) без аура и постпристъпна объркаост, при които няма или рядко има автоматизми. Най-чести са лицевите автоматизми с примигване. Провокират се от хипервентилация или фотостимулация. Започват в детската или юношеска възраст и могат да продължат при възрастните. Често остават неразпознати при децата до появата на генерализиран тонично-клоничен пристъп. В ЕЕГ при абсансните пристъпи се установяват генерализирани пароксизми от комплекси острие-бавна вълна 3-3,5 Hz.

Миоклоничните пристъпи са кратки, асиметрични трепкания и движения, траещи под 1 s. Могат да са групирани в рамките на няколко минути и да еволюират в клонични пристъпи. При миоклоничните пристъпи в ЕЕГ има бързи комплекси полиспайк-бавна вълна.

Клоничните пристъпи са ритмични моторни прояви със или без увредено съзнание, които могат да имат фокален произход или да са генерализирани с обхващане едновременно на горните и долни крайници. В ЕЕГ се установяват двустранни ритмични епилептични разряди.

Тоничните пристъпи се характеризират с внезапна тонична екстензия или флексия на главата, тялото и/или крайниците за секунди. Обикновено са при сънливост, заспиване или събуждане. В ЕЕГ има разряди от бърза активност (остри вълни, острия) с различна амплитуда.

Тонично-клоничните пристъпи (grand mal*, *ГТКП) протичат с двигателни феномени - генерализирани тонични изпъвания на крайниците за няколко секунди и последващи ритмични движения с продължителна постиктална объркаост. Различават се от фокалните пристъпи с прогресия към двустранни тонично-клонични по липсата на аура и фокално начало. Иктално в ЕЕГ се установяват генерализирани комплекси от острия, или множествени острия и бавни вълни, често с повишена амплитуда във фронталните области.

Атоничните пристъпи са с кратка загуба на постурален тонус, което води до падане и нараняване. В ЕЕГ се установява генерализиран разряд полиспайк-бавна вълна, като загубата на мускулен тонус, потвърдена чрез ЕМГ, съвпада с бавната вълна. По-редки иктални прояви са бърза активност с различна амплитуда или разряди от множествени острия и последваща генерализирана активност от комплекси острие-бавна вълна.

III. Етиология и патогенеза на епилепсиите

Според **етиологията** епилепсиите се разделят на: генетични (идиопатични), структурни/метаболитни, автоимунни, инфекциозни (симптоматични), с неизвестна етиология (криптогенна).

1. **Генетична** (ILAE, 2010) или идиопатична е епилепсията, която е резултат от известен или предполагаем генетичен дефект, епилептичните пристъпи са основният симптом на

заболяването, а молекулярно-генетичните изследвания са основни диагностични тестове (напр. SCN1A ген при синдром на Dravet). Външните фактори допринасят за експресията на заболяването. Генетични са повечето генерализирани епилепсии като детската и ювенилната абсансна епилепсия, синдрома на Dravet, генетичната (генерализирана) епилепсия с фебрилни гърчове плюс (GEFS+) (Таблици 1, 3, 4), и някои фокални епилепсии като автозомно-доминантната нощна фронталнодялова епилепсия (ADNFLE), автозомно-доминантна парциална епилепсия със слухови халюцинации (ADPEAF) и др. (Табл. 2, 3, 4).

Таблица 1. **Основни гени при генетични (предимно генерализирани) епилепсии**

	Моногенна болест	**Ген за предразположение**
Автозомно-доминантни епилептични синдроми в кърмаческа възраст		
Бенигнени фамилни неонатални гърчове	*KCNQ2, KCNQ3*	
Бенигнени фамилни неонатални-инфантилни гърчове	*SCN2A*	
Фебрилни гърчове, GEFS+ и синдром на Dravet		
GEFS+, фебрилни гърчове, синдром на Dravet	*SCN1A*	
GEFS+	*SCN1B*	
GEFS+, фебрилни гърчове, синдром на Dravet	*GABRG2*	
GEFS+		*GABRD*
Идиопатична генерализирана епилепсия		
Детска абсансна епилепсия (с фебрилни гърчове)	*GABRG2*	
Ювенилна миоклонична епилепсия	*GABRA1*	
Различни фенотипове	*CLCN2*	
Детска абсансна епилепсия (но: и други фенотипове и епилептични синдроми)		*CACNA1H*
Ювенилна миоклонична епилепсия (но: и други фенотипове и епилептични синдроми)		*EFHC1*

Таблица 2. Фамилни фокални епилептични синдроми

	Възраст	**Клинична картина**	**Хромозома, ген**
Автозомно-доминантна нощна фронтална епилепсия (ADNFLE)	10 – 20 г.	Нощни хипермоторни пристъпи, често със съхранено съзнание	*CHRNA4* *CHRNB2* *CHRNA2*
Автозомно-доминантна парциална епилепсия със слухови халюцинации (ADPEAF)	20 – 40 г.	Аури със слухови, дисфазични или зрителни характеристики	*LGI1*
Фамилни мезиални темпорално-дялови епилепсии			
Без HS, без FS	20 – 40 г.	Dèjà vu, автономна или афективна аура	4q*
Със HS, +/– FS	10 – 30 г.	Dèjà vu, автономна или афективна аура	Неясни
FS, без HS	10 – 20 г.	Dèjà vu, автономна аура	18q*, 1q*
Фамилна окципито-темпорална епилепсия	10 – 40 г.	CPS, мигрена, различни фокални пристъпи	9q*
Фамилна парциална епилепсия с различни огнища (FPEVF)	10 – 30 г.	Фронтални, темпорални, окципитални, центро-париетални пристъпи	22q12
Фокална епилепсия с перицентрални острия	10 – 20 г.	Хемиконвулсии, често нощни, други парциални пристъпи	4p15*
*Хромозомна свързаност установена само в една фамилия. HS=хипокампална склероза. FS=фебрилни гърчове. CPS=комплексни парциални пристъпи			

Табл. 3. Епилептични синдроми и гени

Фенотип (според възрастта на изява)	**Предаване**	**Ген**
Неонатален период		
Pyridoxamine 5'-phosphate oxidase дефицит (PNPOD)	АР	*PNPO*
Pyridoxine-зависима епилепсия (EPD)	АР	*ALDH7A1*
Бенигнени и фамилни неонатални пристъпи (BFNS)	АД	*KCNQ2*, *KCNQ3*
Кърмаческа и детска възраст		
Фамилна инфантилна миоклонична епилепсия (FIME)	АР	*TBC1D24*

Фенотип (според възрастта на изява)	**Предаване**	**Ген**
Бенигнени фамилни инфантилни гърчове (BFIS)	АД	*PRRT2*, *SCN2A*, *SCN8A*
Инфантилни епилептични синдроми при Амиши (AIES)	АР	*ST3GAL5*
Ранни инфантилни епилептични енцефалопатии (EIEE)	АД	CACNA1A, *GABRA1*, *GABRB3*, *KCNQ2*, *KCNT1*, *SCN2A*, *SCN8A*
	АР	*AARS*, *ARV1*, *DOCK7*, *FRRS1L*, *GUF1*, *ITPA*, *NECAP1*, *PLCB1*, SLC12A5, *SLC13A5*, *SLC25A12*, *SLC25A22*, *ST3GAL3*, *SZT2*, *TBC1D24*, *WWOX*
	Х-свързано, Д	*CDKL5*
	Х-свързано, Р	*ARHGEF9*
	Х	*ALG13, PCDH19*
	неизвестна	*DNM1, EEF1A2, FGF12, GABRB1, GNAO1, GRIN2B, GRIN2D, HCN1, KCNA2, KCNB1, SIK1, SLC1A2, SPTAN1, STXBP1, UBA5*
Синдром на Dravet (DS, SMEI)	АР	*SCN1A*, *SCN9A*
Фамилни фебрилни гърчове (FFS)	АД	*GABRG2*, *GPR98*, SCN1A, *SCN9A*
	АР	*CPA6*
Генерализирана (генетична) епилепсия с фебрилни гърчове плюс (GEFS +)	АР	*GABRD*, *GABRG2*, *SCN1A*, *SCN1*, *SCN9A*, *STX1B*
Генерализирана епилепсия и пароксизмална дизкинезия (GEPD)	АД	*KCNMA1*
Миоклонично-астатична епилепсия (MAE)	АД	*SLC6A1*
Епилептична енцефалопатия с начало в детската възраст (COEE)	АД	*CHD2*
Фокална епилепсия с разстройства в речта (FESD) със или без умствена изостаналост	АД	*GRIN2A*
Детска абсансна епилепсия (CAE)	АД	*GABRG2*
	неизвестна	*CACNA1H*, *GABRA1*, GABRB3
Юношеска възраст и при възрастни		
Ювенилна абсансна епилепсия (JAE)	АД	*CLCN2*, EFHC1
Ювенилна миоклонична епилепсия (JME)	АД	*CACNB4*, *CLCN2*, *EFHC1*, *GABRD*
	неизвестна	*GABRA1*

Фенотип (според възрастта на изява)	**Предаване**	**Ген**
Идиопатична генерализирана епилепсия (IGE)	АД	*CACNB4*, *CLCN2*, *GABRD*, *SLC12A5*, *SLC2A1*
	неизвестна	*CACNA1H*, *CASR*
Фамилна епилепсия с начало при възрастни adult myoclonic epilepsy (FAME)	АД	*ADRA2B*
	АР	*CNTN2*
Фамилна темпоралнодялова епилепсия (FTLE)	АД	*CPA6*, *GAL*, *LGI1*
Неспецифично възрастово начало		
Прогресивна миоклонична епилепсия (PME)	АД	*KCNC1*
	АР	*CERS1*, *CSTB*, *EPM2A*, *GOSR2*, *KCTD7*, *LMNB2*, *NHLRC1*, *PRDM8*, *PRICKLE1*, *SCARB2*
Нощна фронталнодялова епилепсия (NFLE)	АД	*CHRNA2*, *CHRNA4*, *KCNT1*
	неизвестна	*CHRNB2*
Фамилна фокална епилепсия с вариабилни фокуси (FFEVF)	АР	DEPDC5

Таблица 4. Гени, асоциирани с епилепсии

Гени	**Асоциирани епилептични синдроми**
ARX	Инфантилни спазми, ранни инфантилни епилептични енцефалопатии
ATP1A2	Бенигнени фамилни неонатални конвулсии, фамилна хемиплегична мигрена и епилепсия
CACNA1A	Абсансна епилепсия и епизодична атаксия, фамилна хемиплегична мигрена
CACNB4	Ювенилна миоклонична епилепсия
CDKL5 (STK9)	• Инфантилни спазми между 3 и 6 месеца, нарушено нервно-психично развитие, стереотипни движения с ръцете, атипична хипсаритмия (5 пъти по-честа при момичета)
CHRNA4	Автозомно-доминантна нощна фронтална епилепсия
CHRNB2	Автозомно-доминантна нощна фронтална епилепсия
CHRNA2	Автозомно-доминантна нощна фронтална епилепсия
CHRNA7	Ювенилна миоклонична епилепсия
CLCN2	Детска и ювенилна абсансна епилепсия, ювенилна миоклонична епилепсия
CLTC	Епилептична енцефалопатия с умствена изостаналост
DHDDS	Епилептична енцефалопатия с умствена изостаналост
EFHC1	Ювенилна миоклонична епилепсия
GABRD	Генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс
GABRA1	Ювенилна миоклонична епилепсия

GABRB2	Епилептична енцефалопатия с умствена изостаналост
GABRB3	Епилепсия и аутизъм
GABRG2	Детска абсансна епилепсия, Генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс (GEFS+), Синдром на Dravet (SMEI),прости фебрилни гърчове
GABBR2	Епилептична енцефалопатия с умствена изостаналост, синдром на Rett
GNAO1	GNAO1- епилептична енцефалопатия и двигателни нарушения
KCNQ2	Бенигнени фамилни неонатални конвулсии (KCNQ2-BFNE) , неонатални епилептични енцефалопатии (KCNQ2-NEE)
KCNQ3	Бенигнени фамилни неонатални конвулсии (BFNE), бенигнена фамилна инфантилна епилепсия (BFIE), възможен KCNQ3-свързан интелектуален дефицит.
KCNMA1	Генерализирана епилепсия с пароксизмални дизкинезии
KCNT1	Епилепсия с мигриращи фокални пристъпи в кърмаческа възраст (EIMFS), автозомно-доминантна нощна фронтално-дялова епилепсия (ADNFLE)
LGI1	Автозомно-доминантна фокална епилепсия със слухови халюцинации
NTRK2	Темпоралнодялова епилепсия, епилептична енцефалопатия с умствена изостаналост
NUS1	Епилептична енцефалопатия с умствена изостаналост
PCDH19	Епилепсия при жени с умствено изоставане
PRRT2	Епилепсия, фамилна хемиплегична мигрена, пароксизмална дизкинезия
RAB11A	Епилептична енцефалопатия с умствена изостаналост
SCN1A	Генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс (GEFS+), синдром на Dravet (SMEI), фамилна хемиплегична мигрена (FHM3)
SCN1B	Генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс (GEFS+), темпоралнодялова епилепсия
SCN2A	Генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс (GEFS+), ранна епилептична енцефалопатия с неонатално начало или в детска възраст, бенигнени фамилни неонатални/инфантилни конвулсии
SCN8A	Ранна инфантилна епилептична енцефалопатия – 13 (EIEE13 или синдром на Ohtahara), бенигнени фамилни инфантилни пристъпи (BFIS5 с фокални към двустранни тонично-клонични или ГТКП до към 2 г. възраст), пароксизмална дискинезия
SLC2A1	Абсансна епилепсия с ранно начало, миоклонично - астатична епилепсия, генерализирана епилепсия, епилептична енцефалопатия при дефицит на глюкозен транспортер тип 1 (GLUT1), епилепсия с пароксизмални, индуцирани от упражнения дизкинезии

SLC25A22	Ранна миоклонична енцефалопатия, мигриращи парциални пристъпи в кърмаческа възраст
SLC35A2	Епилептична енцефалопатия с ранно начало
SNAP25	Епилептична енцефалопатия с умствена изостаналост
ST3GAL5	Епилептична енцефалопатия с тежка умствена изостаналост, хореоатетоза, сколиоза, лицев дизморфизъм, нарушена пигментация
STXBP1	Ранна инфантилна епилептична енцефалопатия (синдром на Ohtahara, синдром на West, синдром на Lennox-Gastaut синдром на Dravet (не SCN1A-свързан), синдром на Rett (не свързан с MECP2 и не свързан с CDKL5-мутация). Фокална епилепсия с интелектуален дефицит.
TBC1D24	Фамилна инфантилна миоклонична епилепсия, фокална епилепсия с дефицит в развитието, медикаментозно резистентна епилептична енцефалопатия, вкл. синдром DOORS (глухота, остеодистрофия, умствена изостаналост, епилептични припадъци), несиндромна глухота

2. **Структурна/метаболитна (*симптоматична)*** е епилепсията, свързана с определени фактори. Структурните лезии се групират като: структурни лезии при придобити заболявания на ЦНС (инсулти, травми), с генетични причини (някои малформации на коровото развитие, туберозна склероза) и метаболитни причини (напр. епилепсии при левкодистрофии, прогресивните миоклонични епилепсии при заболявания, свързани с натрупване в лизозомите, и други метаболитни дефекти):

Епилепсии със симптоматична или „структурна/метаболитна" етиология (ILAE, 2010 г.):

- Хипокампална склероза
- Тумори - глиоми, DNET, ганглиоглиоми, олигодендроглиоми
- Малформации на коровото развитие:
    - Фокални корови дисплазии
    - Хемимегаленцефалия
    - Малформации на коровото развитие с невуси
    - Шизенцефалия, лисенцефалия, холопрозенцефалия
    - Корови дисплазии
    - Хетеротопии
    - Хамартоми
- Мозъчно-съдови малформации
    - Кавернозни ангиоми, артерио-венозни малформации (AVM)
    - Синдром на Sturge-Weber
- Хипоксично-исхемични (локални инфаркти, дифузни хипоксично-исхемични увреди, перивентрикулна левкомалация), мозъчни кръвоизливи, венозни тромбози

- Травми
- Вродени
    - Туберозна склероза
    - Прогресивни миоклонични епилепсии
    - Метаболитни синдроми
    - Каналопатии
    - Митохондриални болести
    - Хромозомни аберации

3. **Имунна** - при имуномедиирани възпаления на ЦНС – васкулити, автоимунни енцефалити, вкл. енцефалит на Rasmussen.
4. **Инфекциозна**- при инфекции на ЦНС – менингити, енцефалити, абсцеси.
5. **С неизвестна причина *(криптогенна)*** е епилепсията с неизяснена причина, при която е възможен и генетичен дефект, който все още не е доказан. Епилепсиите с генетична и неизвестна етиология съставляват около 60%, а тези със структурна/ метаболитна - около 40%.

Предстои приемане и на други видове известна етиология. В случаите, когато структурната етиология е генетично обусловена, могат да се използват и двата термина – структурна и генетична (например комплекс Туберозна склероза).

Патогенеза. Нарушен е балансът между възбудните и потискащи процеси в невронни популации с нарушени функции. Епилептичните пристъпи настъпват поради свръхмерна и синхронна невронна активност, която се разпространява в невронни мрежи, обхваща различни участъци от мозъчната кора и/или подлежащите структури и определя характеристиката на пристъпите.

IV. Класификации на епилепсиите

През 2010 г. са предложени от ILAE корекции в терминологията, класификацията и концепциите за епилептичните пристъпи и синдроми, обусловени от развитието на невроизобразяващите технологии, фундаменталните изследвания за механизмите на епилептогенезата и молекулярната генетика. Концепцията за генерализирани и фокални пристъпи не се прилага към „електро-клиничните" синдроми, за които е представена подробна класификация по възрастовите периоди на възникване.

Класификации на епилепсиите според:

1. **Еволюция.** Според класификацията от 2010 г. епилепсиите се разделят на:

- самоограничаващи се (напр. идиопатични фокални детски епилепсии като Роландова и бенигнени окципитални епилепсии, детска абсансна епилепсия в 75-80%). При тях има спонтанна ремисия в определена очаквана възраст. Няма когнитивни и поведенчески разстройства, вкл. по време на активната фаза на пристъпите.

- медикаментозно контролирани (напр. ювенилна миоклонус епилепсия),

- медикаментозно - резистентни (напр. синдром на Dravet, West, Lennox-Gastaut), които се дефинират чрез: 1. Количествена оценка на пристъпната честота и тежест (увредено съзнание, контузии, дълга постиктална дисфункция). 2. Неефективност от лечение с АГЛ, адекватни за типа пристъпи и в адекватни дози. Според последната дефиниция, предложена от ILAE, 2009 г. „медикаментозно-резистентни са пациентите, при които е налице неуспех на адекватно приложени, подходящо избрани и добре поносими 2 АГЛ, в монотерапия или в комбинация, за постигане на продължителна свобода от пристъпи (за период от 1 година или 3 пъти по-дълго от най-дългия междупристъпен период пред последната година)". Адекватен опит с АГЛ означава приложение на лекарството в подходяща доза и за достатъчно продължителен период от време. При медикаментозно - резистентните пациенти са налице значителни негативни ефекти на епилептичните пристъпи върху качеството на живот. При установена медикаментозна резистентност се налага приложение на рационална политерапия с повече от две АГЛ, а при неуспех от лечението и при индикации следва да бъдат обсъждани и възможностите за хирургично лечение.

2. **Електро-клинични синдроми** според възрастта при началото (2017 г.):

Неонатален период

- Бенигнени неонатални фамилни пристъпи (BFNS)
- Ранна миоклонична енцефалопатия (EME)
- Синдром на Ohtahara

Ранна детска възраст

- Мигриращи парциални пристъпи в кърмаческа възраст
- Синдром на West
- Миоклонични епилепсии в кърмаческа възраст (MEI)
- Бенигнени инфантилни пристъпи
- Синдром на Dravet (SMEI)
- Миоклонични енцефалопатии при непрогресиращи заболявания

Детска възраст

- Фебрилни гърчове плюс (FS+)
- Бенигнена окципитална епилепсия с ранно начало (Синдром на Panayiotopoulos)
- Бенигнена окципитална епилепсия с късно начало (тип Gastaut)

- Бенигнена епилепсия с центротемпорални острия (BECTS, Роландова)
- Автозомно-доминантна нощна фронтално-дялова епилепсия (ADNFLE)
- Детска абсансна епилепсия
- Епилепсия с миоклонично-атонични пристъпи (Миоклонично-астатична епилепсия)
- Епилепсия с миоклонични абсанси
- Синдром на Lennox-Gastaut
- Епилептична енцефалопатия с продължителни комплекси острие-бавна вълна по време на сън (CSWS), включително синдром на Landau-Kleffner (LKS)

Юношеска възраст и възрастни

- Ювенилна абсансна епилепсия
- Ювенилна миоклонична епилепсия
- Епилепсия с генерализирани тонично-клонични припадъци
- Прогресивни миоклонични епилепсии
- Автозомно-доминантна парциална епилепсия със слухови прояви (ADPEAF)
- Други фамилни темпоралнодялови епилепсии

По-неспецифично възрастово свързани

- Фамилна фокална епилепсия с вариабилни фокуси (детство / възрастни)
- Рефлексни епилепсии

Различни

- Мезиална темпоралнодялова епилепсия с хипокампална склероза
- Синдром на Rasmussen
- Геластични пристъпи при хипокампални хамартоми

Състояния с епилептични пристъпи, които не се диагностицират като епилепсия.

- Бенигнени неонатални пристъпи (BNS)

Новата Класификация и дефиниция на епилептичните синдроми на ILAE според възрастта на началото, 2022 г. се въвеждат някои терминологични промени (Zuberi SM et al. Epilepsia. 2022 Jun;63(6):1349-1397; Specchio N. et al. Epilepsia. 2022;63(6): 1398-1442; Riney K et al. Epilepsia. 2022 Jun;63(6):1443-1474. Hirsch E et al. Epilepsia 2022; 63 (6): 1475-1499). С имена остават само *синдром на Dravet, синдром на Lennox-Gastaut* и *синдром на Rasmussen. Синдром на West* става *Синдром с епилептични инфантилни спазми; Доброкачествени фокални детски епилепсии* стават *самоограничаващи се епилепсии:* Идиопатична фокална епилепсия с центротемпорални спайкове (Роландова) става Самоограничаваща се епилепсия с центротемпорални спайкове; Синдром на Panayiotopoulos (Бенигнена окципитална епилепсия с ранно начало) става Самоограничаващ се синдром с автономна дисфункция; Синдром на Gastaut

(Бенигнена окципитална епилепсия с късно начало) става Детска окципитална зрителна епилепсия; Фотосензитивна окципитална късна епилепсия.

Новата промяна в терминологията класифицира епилепсиите на следните групи според възрастовото начало (2022 г.):

А. Епилепсии и синдроми в неонаталния период и ранната възраст (Zuberi SM, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022 Jun;63(6):1349-1397).

I. Самоограничаващи се епилепсии

1. Самоограничаващи се неонатални епилепсии
2. Самоограничаващи се фамилни неонатални епилепсии
3. Самоограничаващи се инфантилни епилепсии
4. Генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове плюс (GEFS+)

II. Етиологично специфични синдроми

1. KCNQ2- енцефалопатии на развитието/ епилептични енцефалопатии
2. Пиридоксин свързана енцефалопатии на развитието/ епилептични енцефалопатии
3. Пиридокамин -5 Фосфатазен дефицит – енцефалопатии на развитието/ епилептични енцефалопатии
4. CDKL
5. енцефалопатии на развитието/ епилептични енцефалопатии
6. PCDH19 епилепсия
7. Глюкозно транспортерен 1 дефицитен синдром (GLUT 1 DS)
8. Синдром на Sturge-Weber
9. Геластични припадъци при хипоталамични хамартоми

III. Енцефалопатии на развитието и епилептични енцефалопатии

1. Ранни инфантилни енцефалопатии на развитието и епилептични енцефалопатии
2. Епилепсия в кърмаческа възраст с мигриращи фокални пристъпи
3. Синдром с епилептични инфантилни спазми
4. Синдром на Dravet.

Б. Епилепсиите и синдроми в детската възраст (Specchio N, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022 63(6): 1398-1442)

I. Самоограничаващи се епилепсии:

1. Самоограничаваща се епилепсия с центротемпорални спайкове
2. Самоограничаваща се епилепсия с автономни пристъпи
3. Детска окципитална зрителна епилепсия

4. Фотосензитивна окципиталнодялова епилепсия

II. Генерализирани епилепсии:

1. Детска абсансна епилепсия

2. Епилепсия с миоклонични абсанси

3. Епилепсия с миоклонии на клепачите

III. Епилептични енцефалопатии или енцефалопатии на развитието

1. Епилепсия с миоклонично-атонични пристъпи

2. Синдром на Lennox–Gastaut

3. Епилептични енцефалопатии или енцефалопатии на развитието с острие –бавна вълна активация в сън, синдром на Landau Kleffner, атипична бенигнена парциална (фокална) епилепсия в детството

4. Хемиконвулсия- хемиплегия синдром

5. Епилептичен синдром свързан с фебрилни инфекции (остър енцефалит с рефрактерни, повтарящи се фокални пристъпи, или напредваща енцефалопатия при деца в училищна възраст)

<u>В. Епилепсии и синдроми с начало в различна възраст</u> (Riney K, al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022; 63(6):1443-1474).

I. Генерализирани епилепсии с полигенна етиология:

1. Ювенилна абсансна епилепсия

2. Ювенилна миоклонична епилепсия

3. Епилепсия с ГТКП

II. Самоограничаващи се фокални епилептични синдроми с комплексно предаване:

1. Детска окципитална зрителна епилепсия
2. Фотосензитивна окципиталнодялова епилепсия.

III. Фокални епилепсии с генетична, структурна или генетично-структурна етиология

1. Свързана със съня хипермоторна (хиперкинетична) епилепсия-*KCNT1*
2. Фамилна мезиална темпоралнодялова епилепсия
3. Фамилна фокална епилепсия с вариабилни фокуси
4. Епилепсия със слухови прояви

IV. Комбинирани генерализирани и фокални епилептични синдроми с полигенна етиология, епилепсия с индуциращи се пристъпи при четене

V. Епилептични енцефалопатии

1. Епилептични синдроми с енцефалопатии на развитието, епилептични енцефалопатии или и двете;

2. Епилептични синдроми с прогресивни неврологични увреди.

3. Прогресивна миоклонична епилепсия

4. Фебрилно-инфекциозно свързани епилептични синдроми (FIRES)

3. Според вида пристъпи – фокална, генерализирана и генерализирана и фокална епилепсия. Класификацията на епилептичните пристъпи и епилепсиите от 2010 г. отхвърля понятията "фокална и генерализирана епилепсия", но повечето пациенти над 12 г. възраст нямат електро-клиничен синдром, всъщност това са пациентите с "парциална епилепсия" според предишната класификация. С ревизията от 2014 г. се признават термините "фокална и генерализирана епилепсия" като добро описание в случаите, когато не може да се определи електро-клиничен синдром. През 2016 г. е добавена като вид и „генерализирана и фокална епилепсия" за случаите с фокални и генерализирани пристъпи, както и неизвестна – при невъзможност за определяне на вида пристъпи.

6. **Според етиологията** – виж Раздел III. Етиология
7. **Основни епилепсии и епилептични синдроми.** Епилепсиите/ епилептичните синдроми са заболявания с еднотипни клинични изяви и с обща патогенеза, прогноза и отговор на лечение. Характеризират се според типа на епилептичните пристъпи, възрастовото начало, развитието, неврологичен статус, предизвикващи фактори, етиология, тежест, фамилност, взаимовръзка със съня, ЕЕГ и прогноза като: фокални (парциални), генерализирани, рефлексни епилепсии, епилептични енцефалопатии и състояния, които не налагат диагнозата епилепсия.

1. Фокални (парциални) епилепсии

Самоограничаваща се епилепсия с центротемпорални спайкове (Роландова епилепсия или **бенигнена детска фокална епилепсия с центротемпорални острия**, BECTS)

- Начало 3 - 15 г.
- Честота - 10-11/100 000 население
- Клинична характеристика: парциални пристъпи със "Силвиева" локализация, засягащи лице, орофаринкс, ръка (спиране на говора, клонични потрепвания, парестезии, повишено слюноотделяне); Вторично-генерализирани тонично клонични припадъци (ВГТКП) или фокални пристъпи с еволюция към двустранни тонично-клонични; Нормален неврологичен статус и интелект.
- ЕЕГ - едностранни или двустранни фокални центро-темпорални острия, увеличаващи се по време на сън.
- Лечение: Добър терапевтичен контрол - CBZ, OXC, VPA, LEV, LCM, LTG, BRV, CLZ, Clobazam, ESL, ZNS.

- Прогноза - добра.

Генетични (идиопатични) окципитални епилепсии. Начало - 1-14 г. Нормален неврологичен статус и интелект. Епилептичните пристъпи са верзивни, окуло-клонични, хемиклонични, ГТКП и комплексни парциални. Разграничени са два отделни възрастово обусловени синдрома - **Самоограничаваща се епилепсия с автономни пристъпи** (детска епилепсия с окципитални пароксизми и ранно начало или синдром на Panayiotopoulos) и с късно начало - **детска окципитална зрителна епилепсия** (тип Gastaut).

Самоограничаваща се епилепсия с автономни пристъпи (Детска епилепсия с окципитални пароксизми и ранно начало или ***синдром на Panayiotopoulos***).

- Начало –3 - 6 г.
- Честота: 6% от децата до 13 г. с единични пристъпи главно по време на сън. При около 50% от пациентите се установяват окципитални пароксизми в ЕЕГ.
- Клинична характеристика: Редки епилептични пристъпи, главно по време на сън (66%), продължителност 5-10 мин. до автономен статус (40%), съзнание - увредено до 80-90% в хода на припадъка. Пристъпите са с адверзивно начало (80%), автономни прояви- повръщане или само кашляне, позиви за повръщане (66%), зачервяване/ пребледняване, инконтиненция, мидриаза, конвулсии, хемиконвулсии или ГТКП. Възможен е иктален синкоп. Зрителни халюцинации (до 7%).
- ЕЕГ: Интериктална - функционални мултифокални комплекси острие-бавна вълна (90%); окципитални пароксизми или острия, които изчезват към 13 г. (75%), екстраокципитални острия, нормална ЕЕГ, генерализирани разряди. Иктална ЕЕГ-най-често ритмична бавновълнова активност.
- Лечение: CBZ, OXC, VPA, LCM, BRV, ESL, ZNS.
- Прогноза - добра.

Детска окципитална зрителна епилепсия (Детска епилепсия с окципитални пароксизми и късно начало - тип Gastaut)

- Начало след 8 г.
- Клинична характеристика: чести фокални пристъпи в будно състояние, протичащи със: зрителни симптоми - елементарни зрителни халюцинации (стереотипни цветове, кръгове) 5-10 s до 1-2 минути, зрителни илюзии (микропсия, метоморфопсия), халюцинации (10%) и слепота. Незрителни симптоми - адверзия на погледа, възможно и на главата (25%), синдроми от пропагация на възбудата (по-рядко) - хемиклонични (43%), комплексни парциални пристъпи (14%), ГТКП (13%). Постиктално главоболие - дифузно, силно, понякога неразличимо от мигренното, а при 10% - гадене и повръщане.

- ЕЕГ: Интериктална ЕЕГ - окципитални пароксизми при затваряне на очите (ЗО). Иктална ЕЕГ- бързи окципитални острия, с прогресивно забавяне и висок волтаж.
- Лечение: CBZ, OXC, VPA, LCM, BRV, ESL, ZNS.
- Прогноза: относително добра, ремисии след 2-4 г. при 60% от пациентите.

Симптоматични фокални епилепсии (темпоралнодялова, фронталнодялова, париеталнодялова, окципиталнодялова)

Темпоралнодялова епилепсия

- Начало в детска възраст.
- Основни причини са тумори (DNET, ганглиоглиоми), енцефалити, мезиотемпорална склероза, дисплазии и травми. Биват медиални (мезиални) епилепсии при 75% (при хипокампална склероза или друга етиология, установена с МРТ) и латерални (неокортикални) при 25%. Честа е анамнезата за фебрилни гърчове.
- Клинична характеристика: Основните типове пристъпи са прости и комплексни парциални с или без вторична генерализация и (значителна) постиктална объркаост. При мезиална локализация има епигастрални усещания, автономна дисфункция, психосензорни усещания (dèjà vu, jamais vu), мирисни и вкусови халюцинации, зрителни феномени, двигателни орофациални автоматизми, вокализации. При латерална (неокортикална) локализация се изявява сензорна афазия, повръщане и слухови симптоми. Налице е терапевтична резистентност.

При мезиотемпорална склероза или друга лезионна етиология се обсъжда и оперативно лечение.

Фронталнодялови епилепсии

- Клинична характеристика: Пристъпите са прости, комплексни парциални и ВГТКП, главно по време на сън. Фронталните пристъпи са кратки с минимална постиктална объркаост, с бърза вторична генерализация, изразена моторна манифестация (тонична, постурална), мимически автоматизми, често падане при двустранни разряди. Пристъпите от моторната кора са прости фокални моторни в една част на тялото с последваща ирадиация, миоклонични, epilepsia partialis continua и постиктални парези на Todd. Пристъпите от допълнителната моторна кора са хипермоторни, асиметрични движения в крайниците, таза, раменете, адверзия на главата, погледа, вокализация, спиране на речта и ритмични стереотипии на крайниците.

Париеталнодяловите епилепсии са с прости фокални сетивни (с болка, парестезии) или моторни пристъпи със или без вторична генерализация, иктални и постиктални парези на Todd.

Окципиталнодяловите епилепсии се причиняват от корови дисплазии, съдови малформации, хипоксично-исхемична енцефалопатия, тумори и цьолиакия.

- Клинична характеристика: Пристъпите са прости фокални със зрителни симптоми (възбудни, рядко халюцинации, иктална слепота, хемианопсия), ВГТКП, контралатерална адверзия на погледа и нистагъм, примигване, иктално или постиктално главоболие.

- ***Лечение на симптоматичните фокални епилепсии:*** VPA, CBZ, OXC, LTG, LEV, TPM, LCM, BRV, ESL, ZNS, cenobamate над 18 г., и хирургично лечение

Синдром на Rasmussen

- Начало - 14 мес. - 14 г.
- Етиология и патогенеза- имуномедиирана епилептична енцефалопатия (наличие на антитела към GluR3 субединицата на глутаматните рецептори, анти GluRε2 и анти –Munk18-11 при някои пациенти).
- Хистопатология - глиални нодули, периваскуларни лимфоидни инфилтрати.
- Медикаментозно - резистентни фокални пристъпи, epilepsia partialis continua (60%), прогресираща хемипареза;
- Прогресиращ интелектуален дефицит.
- КТ и МРТ - прогресираща мозъчна хемиатрофия.
- ЕЕГ- полиморфна делта активност, изчезване на нормалната основна активност, чести епилептиформени разряди, които са доминиращо едностранни и могат да бъдат периодични.
- Лечение: АГЛ, i.v. IgG и плазмафереза с временен успех. Хирургичното лечение (функционална хемисферектомия) е метод на избор.

Хемиконвулсия-хемиплегия-епилепсия синдром (HHE)

- Етиологията е инфекции на ЦНС (Herpes simplex-енцефалит) или мозъчен инсулт.
- Начало между 5 месеца и 4 г. (91%).
- Клиника: I стадий - HH синдром (хемиконвулсия-хемиплегия). II стадий – HHE (хемиконвулсия – хемиплегия - епилепсия) синдром при 80% след HH.
- Диагноза: ликворно изследване, КТ, МРТ (оточна хемисфера с последваща хемиатрофия).
- Лечение на епилептичния статус и VPA, CBZ, Clobazam, OXC, LTG, LEV, TPM, LCM, BRV, ESL, ZNZ и хирургично лечение.
- Прогноза: хемипареза, афазия, медикаментозно-резистентна парциална епилепсия.

2. Генетични (идиопатични) епилепсии

Детска абсансна епилепсия

- Генетична предиспозиция (мултифакторна).
- Начало между 3 и 10 г.
- Клинична характеристика: типични абсанси, най-често с миоклонии на клепачите, многократни дневно. Абсансите често се активират при фотостимулация и хипервентилация. Над 50% през юношеството получават и ГТКП.

- ЕЕГ - иктално генерализирани двустранно синхронни пароксизми от симетрични комплекси острие-бавна вълна с честота от 2 до 4 Hz. Нормална основна активност.
- Лечение - VPA, ESM, LTG, CLZ. Възможно е влошаване от CBZ, GBP, OXC, PHT, TGB и VGB, поради което не трябва да се прилагат.
- Прогноза - добра, изчезват около 20 г. С неблагоприятна прогноза е началото под 4 г. и над 9 г., когато има и ГТКП (20%-60%).

Ювенилна абсансна епилепсия

- Генетична предиспозиция.
- Начало около пубертета, юношеска възраст.
- Клинична характеристика: Абсанси, които са по-редки в сравнение с детската абсансна епилепсия. Около 80% получават и ГТКП или ГТКП предшестват появата на абсансите.
- ЕЕГ- генерализирани комплекси острия-бавна вълна.
- Лечение - VPA, ESM, LTG, CLZ. Възможно е влошаване от CBZ, GBP, OXC, PHT, TGB и VGB, поради което не трябва да се прилагат.
- Прогноза: Добър контрол с лечение. Може да премине в ювенилна миоклонична епилепсия.

Ювенилна миоклонична епилепсия - най-честата първично-генерализирана епилепсия (заболяемост 1-3/1000).

- Фамилност при около 40%. Автозомно-рецесивно, автозомно доминантно предаване.
- Начало между 8 и 18 г., най-често около 15 г.
- Клинична характеристика: Миоклонични пристъпи, ГТКП, клонични, абсанси, най-често рано сутрин, след сън или нощем. Епилептичен абсансен статус. Провокиращи фактори- сънна депривация, фоточувствителност, алкохол.
- ЕЕГ: генерализирани пароксизми острие - бавна вълна и полиспайк - бавна вълна 4-6 Hz при нормална основна активност, а 50% - и фокална абнормност или асиметрия.
- Диференциална диагноза: миоклонично - астатичната епилепсия е с по-ранно начало. Прогресивни миоклонични епилепсии с различни причини - при болести с натрупване в лизозомите (най-често цероидлипофусцинози), при митохондриални болести, при болестите на Lafora и Unverricht-Lundborg.
- Лечение: VPA, Clonazepam, LEV, LTG, TPM. Влошаване е възможно от VGB, TGB, CBZ, OXC, PHT, GBP, PGB, поради което не трябва да се прилагат.
- Прогноза - при спиране на лечението в около 90% настъпва рецидив.

Епилепсия с ГТКП при събуждане.

- Начало - 9 - 24 г., честота- 22-37% от ИГЕ.
- Основен тип пристъпи са ГТКП до 2 ч. след събуждане, но са възможни абсанси и миоклонични пристъпи.
- ЕЕГ- дезорганизирана основна активност и генерализирани пароксизми от комплекси острие-бавна вълна.

Миоклонично - астатична епилепсия (синдром на Doose).

- Начало между 2 и 5 г. при деца с нормално развитие. Рядко се установяват мутации в Na^+ каналните SCN1A, SCN2A и SCN1B субединици.
- Клинична характеристика: Основен тип пристъпи са миоклонично-астатичните, но са възможни и абсанси, миоклонични, атонични, неконвулсивен абсансен статус, ГТКП, много рядко – тонични пристъпи.
- ЕЕГ е с нормална основна активност и разряди от комплекси полиспайк-бавна вълна.
- Диференциална диагноза: Бенигнена миоклонична епилепсия в ранна възраст, синдром на Dravet (SMEI), криптогенен синдром на Lennox-Gastaut (миоклоничен вариант), прогресивни миоклонични епилепсии при MERRF, болести на Lafora, Unverricht-Lundborg, левкодистрофии (прогресиращ неврологичен дефицит и прогресираща атрофия в МРТ и КТ, установен метаболитен дефект), атипични бенигнени парциални епилепсии в детската възраст (Роландова и тип Panayiotopoulos) при които са възможни дроп-атаки при атипични абсанси и негативен миоклонус.
- Лечение: VPA, ESM, бензодиазепини, TPM, LEV, ниски дози LTG, бромиди, Clobazam, кортикостероиди. Характерно е влошаване от CBZ, VGB, PHT.
- Прогноза - неблагоприятна при 50% поради терапевтично - резистентни пристъпи, когнитивен дефицит, поведенчески отклонения.

Епилепсия с миоклонични абсанси

- Рядка епилепсия (0,5-1%) с начало между 5 месеца - 13 г., средно 7 г.
- Клинична характеристика: Миоклонии (периорални, на ръцете, раменете, вкл. асиметрични (8-60/s); ГТКП, атонични, абсансен статус. Провокират се от ХВ, фотостимулация.
- ЕЕГ е с кратки генерализирани, фокални или мултифокални комплекси острие-бавна вълна или полиспайк-бавна вълна с честота 3 Hz.
- Прогноза**:** често медикаментозна резистентност, когнитивен дефицит, преход към ювенилна миоклонична епилепсия.

Бенигнени неонатални конвулсии

- Някои случаи са фамилни, с автозомно-доминантно предаване.
- Начало -2-3 ден след раждането.
- Клинична характеристика: Фокален епилептичен синдром - кратки пристъпи.
- Нормален неврологичен статус.
- ЕЕГ- неспецифична.
- Прогноза - добра.

Прогресивни миоклонични епилепсии

- Различна етиология – болести с натрупване в лизозомите (най-често цероид липофусцинози), митохондриални болести, болест на Unverricht-Lundborg, болест на Lafora.
- Клинична характеристика: Миоклонии, епилептични пристъпи. Прогресивен неврологичен дефицит.
- Прогноза- неблагоприятна.

3. Рефлексни епилепсии

Протичат с рефлексни пристъпи (генерализирани, миоклонични или фокални), предизвикани от специфични аферентни стимули: *външни* (мигащи светлини, тактилни, четене, хранене) и *вътрешни* (движения, мислене, музика, смятане, взимане на решение). Най-чести са фотогенно-провокираните пристъпи.

1. Генетична (идиопатична) фотосензитивна окципитална епилепсия и други зрително-индуцирани епилепсии. При интермитентна фотостимулация (ИФС) или при друга светлинна стимулация (видео-игри, самоиндукция при мигане или движения пред очите) се генерира фотопароксизмален отговор (ФПО) – фокални или генерализирани спайк/полиспайк-бавна вълна пароксизми. Фотогенно провокирани пристъпи имат общо 5 до 10% от болните с епилепсия, до 18 г. От пациентите с ФПО *чиста фотогенна епилепсия* (само фотогенно предизвикани пристъпи) имат 42%, спонтанни и фотогенно индуцирани - 40%, само спонтанни пристъпи - 18%). От *генерализираните епилепсии с изявен ФПО* са детските абсансни, ювенилната абсансна, ювенилната миоклонична епилепсия и епилепсията с ГТКП при събуждане, епилепсия с миоклонии на клепачите и абсанси (синдром на Jeavons) и Синдром на Dravet.

Генетична (идиопатична) фотосензитивна окципитална епилепсия е възрастово-зависим синдром при деца с окципитална епилептогенност при мигащи светлини - видеоигри, TV, дискотека и деца с идиопатична парциална или генерализирана епилепсия с окципитални пристъпи.

Клиника - окципитални пристъпи, индуциращи се от ФС - автономни симптоми (повръщане както при с-м на Panayiotopoulos), ВГТКП, ГТКП.

ЕЕГ - Интериктална: ФПО при ФС- окципитални или генерализирани пароксизми. *Иктална ЕЕГ*- окципитални пароксизми с темпорална пропагация.

2. Startle епилепсия - у деца с неврологичен и интелектуален дефицит и друг тип пристъпи, при които има и пристъпи при стряскане, най-често от силен звук. ДД - Hyperekplexia (Startle disease).

3. **Епилепсия при четене** - изявява се с миоклонични пристъпи в оралната, периорална, масетерна мускулатура при четене.

4. Епилептични енцефалопатии и енцефалопатии на развитието – етиология - структурни/метаболитни и генетични причини (Таблица 5) (Specchio N, Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. Brain. 2021;144(1):32-43).

Енцефалопатии на развитието: Характеризират се с:

- Забавено нервно-психично развитие или интелектуален дефицит, обусловен от непрогресираща мозъчна увреда, съчетано или не с епилепсия;
- Неврокогнитивният и поведенчески дефицит остава, независимо от контролиране на епилепсията

Епилептични енцефалопатии- ранни инфантилни (синдром на Ohtahara, West, мигриращи фокални пристъпи, синдром на Dravet) и с късно начало: синдром на Lennox-Gastaut.

- Непрекъснатата епилептична активност или честите епилептични пристъпи обуславят когнитивен регрес;
- Неврокогнитивните и поведенчески отклонения могат да се подобрят при контрол на епилептичните пристъпи редукция на интерикталната епилептична активност

Енцефалопатии на развитието и Епилептични енцефалопатии - когницията и поведението са увредени, независимо от началото на епилепсията, която е с висока честота и с епилептиформена активност;

- Когнитивните и поведенчески увреди остават, дори при овладяване на епилептичните пристъпи; може за има известно подобрение

Епилептичните енцефалопатии и енцефалопатиите на развитието са генетично хетерогенна група, при които генетично обусловените загуба на функция (loss-of-function) или свръхфункция (gain of function) са съществени за разбирането на енцефалопатията, епилептогенезата и ефективността на терапевтичните подходи. Например патологични варианти в *SCN1A* (sodium voltage-gated channel alpha subunit 1) и нарушението на функциите в натриевия канал NaV1.1. обуславя синдрома на Dravet и *други епилептични енцефалопатии като* генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс (GEFS+), миоклонично астатична епилепсия (синдром на Doose), епилептична енцефалопатия в кърмаческа възраст с

мигриращи фокални пристъпи, епилепсия с инфантилни спазми (синдром на West), синдром на Lennox-Gastaut, синдром на Rett, несиндромна епилептична енцефалопатия, разстройства от аутистичния спектър, внезапна неочаквана смърт и хемиплегична мигрена. Интерневроните нормално супресират мозъчните клетки за генериране на електрична активност, но при наличие на *SCN1A* патологичен вариант със загуба на функция невъзможността да се супресира тази активност води до епилептични пристъпи, а АГЛ-агонисти на натриевите канали влошават епилептичните пристъпи. При по-редките *SCN1A* варианти с „gain-of-function" (свръхфункция) невроните директно се възбуждат, предизвикващи електрогенеза и епилептични пристъпи, а АГЛ агонисти на натриевите канали могат да подобрят пристъпите. В тези случаи новите антигърчови терапии с друг механизъм на действие като Stiripentl, Cannabidiol, Fenfuramine и кетогенната диета имат значима ефективност върху епилептичния синдром. Установени са патологични варианти и в калиево-йонните канали *KCNA2* с подобен ефект с влошаване на епилептичния синдром при лечение с агонистите на калиево-йонните канали при генен дефект с липса на функция (loss-of-function), но с добър ефект при свръхфункция (gain-of-function). Подобен ефект имат и агонистите на калциево-йонните канали при липса на функиця при мутации в *CACNA1A* и в GABRB 3. Именно на познанията за генетичните причини за енцефалопатиите на развитието и епилептичните енцефалопатии се основават и спецефични терапевтични подходи при епилептичните синдроми, включващи емпирична терапия, директно антагонизиране на генетичните ефекти, използване на агонисти в случаи на намалена функция на йонния канал или рецептор, инхибиране на свръхактивни клетъчни сигнални пътища, корекция на нарушена протеинова структура, протеинова заместителна/ензимна заместителна терапия и генна терапия (ASO, CRISPR/Cas9, генна заместителна терапия).

Таблица 5. Енцефалопатии на развитието и епилептични енцефалопатии - най-чести генни дефекти

Ген	**Протеин**	**Вид пристъпи**	**Синдром**	**Характеристика на енцефалопатията на развитието и епилептичната енцефалопатия**	**АГЛ отговор**
CDKL5	Kinase	**Спазми, миоклонии Тонични, тонично-клонични**	**CDD**	**Умствен дефицит, двигателен дефицит**	**Резистентна**

SCN1A	Na^+ channel: $Na_v1.1$	**Различен, типични ГТКП при То**	**синдром на Dravet, GEFS+, Синдром с епилептични инфантилни спазми (синдром на West)**	**синдром на Dravet , умствен дефицит, забавено НПР**	**Na^+ канални агонисти-влошават**
KCNQ2 /KCNQ3	K^+ channels: $K_v7.2$, $K_v7.3$	**Различни Типични фокални към ВГТКП**	**Синдром на Ohtahara-, Бинигнени фамилни неонатални гърчове (BFNE)**	**Умствен дефицит**	**Вариабилен ± отговор към Ретигабин**
PCDH19	Protocadherin 19	**Фокални, провокация от То**		**Умствет дефицит, Разстройсва от аутистичния спектър**	
SCN2A	Na^+ channel: $Na_v1.2$	**Различни-, фокални, миоклонични, атонични**	**West, Ohtahara, Lennox-Gastaut, рядко BFNE**	**Умствен дефицит, забавено НПР, Разстройсва от аутистичния спектър**	**Na^+ канални антагонисти подобряват или влошават**
SCN8A	Na^+ channel: $Na_v1.6$	**Различно фокални, ГТКП, спазми, миоклонии, абсанси**	**Синдром с епилептични инфантилни спазми (синдром на West), Синдром на**	**Умствен дефицит, забавено НПР**	**Отговор към Na^+ канални антагонисти**

			Lennox-Gastaut и др.		

Синдром с епилептични инфантилни спазми (Синдром на West)

- Начало - през първата година, най-често между 3 и 5 месеца. Честота 2-4/100 000.
- Етиология - криптогенен при 30%, симптоматичен при около 70% (дегенеративни, дизметаболитни разстройства, корови дисплазии, туберозна склероза, хипоксично-исхемична енцефалопатия, мозъчни кръвоизливи, инфекции, травми и т.н.).
- Увредено нервно-психично развитие при 75% в началото (умствен и неврологичен дефицит).
- Епилептични пристъпи – епилептични (инфантилни) спазми, най-често флексионни, засягащи аксиалната мускулатура.
- ЕЕГ - хипсаритмия, дезорганизирана, с двустранни асинхронни високоволтажни бавни вълни, мултифокални епилептични разряди главно в задните мозъчни области, волтажна депресия по време на сън.
- Лечение - ACTH, Vigabatrin. Алтернативни - VPA, Nitrazepam, Topiramate. При хемисферни лезии, лобарни или по-малки малформации на кортикалното развитие, доказано (чрез видео-ЕЕГ и анатомо-клинико-ЕЕГ корелации) водещи до клинична изява на спазми с (хеми-)хипсаритмия се прилага и хирургия с резекция на лезиите.
- Прогноза – неблагоприятна: висока смъртност (5%), преход в синдром на Lennox-Gastaut или фокална епилепсия (25%-65%), когнитивен дефицит (66%), моторен дефицит. С нормално развитие са само 15%-30% от крипогенните/идиопатични случаи.

Синдром на Lennox-Gastaut (LGS)

- 1-2% от всички епилепсии
- 5-10% от детските епилепсии.
- Начало - най-често между 2 и 7 г. (диапазон 1-14 г.)
- Около 30%- 50% от децата със с-м на West преминават в LGS.
- При около 70% до 80% е *симптоматичен*- мозъчни малформации /Лисенцефалия, лентовидна хетеротопия (Double cortex syndrome), двустранна перисилвиева полимикрогирия, туберозна склероза, агенезия на corpus callosum, постхипоксична енцефалопатия, постенцефалитна енцефалопатия/. *Идиопатичен е* до 20% de novo мутации: *CHD2, FOXG1, SCN1A, SCN8A, STXBP1, ALG13, DNM1, GABRB3, IQSEC2* (Xp11.22)
- Критерии за типичния LGS са: 1. Полиморфни, терапевтично резистентни пристъпи - тонични, атонични, атипични абсанси (2 от 3 типа). Възможни са и епилептични спазми след

синдром на West, ГТКП, прости фокални и миоклонични пристъпи. 2. ЕЕГ с генерализирани разряди от бавни комплекси острие - бавна вълна (< 3 Hz) в будност и генерализирани бързи ритми (≥ 10 Hz) по време на сън. 3. Увредени интелектуални функции - когнитивни, поведение.

- Лечение. Не е възможен пълен контрол на пристъпите. АГЛ на първи избор са VPA, LTG, TPM, алтернативни - ESM, LEV, CBZ, PB, Phenytoin (PHT), Clonazepam, Rufinamide, Cannabidiol в комбинация с Clobazam, Fenfluramine според преобладаващите пристъпи в дадения момент; курсове с АСТН /кортикостероиди. При LGS се прилага и хирургия с резекция на лезии, калозотомия и вагус-нерв-стимулация при чести и травматизиращи дроп-атаки.
- Прогноза **-** неблагоприятна: висока смъртност (5%), интелектуален дефицит при 85-95% и персистиране на припадъците при 78%до 96%, най-чести след пубертета са нощните тонични пристъпи.

Синдром на Dravet (тежка ранна детска миоклонична епилепсия, SMEI)

- 1% от епилепсиите в детска възраст, при около 80% се установяват мутации в *SCN1A*, налице са и мутации в *SCN1B, PCDH19, GABRA1, STXBP1*.
- Начално нормално невро-психично развитие.
- Епилептичен синдром - прогресиращ, полиморфен**,** терапевтично резистентен. Започва с усложнени фебрилни гърчове след 6 месечна възраст и се прибавят следните 4 характерни типа пристъпи: 1. Генерализирани пристъпи - тонично-клонични, клонични и асиметрични тонични, клонични и хемиклонични. 2. Миоклонични пристъпи (80%) с начало между 1 и 5 г. 3. Атипични абсанси (40%) с начало между 1 и 12 г. 4. Комплексни парциални пристъпи (46%) и ВГТКП между 4 месечна и 4 г. възраст. Чести (40%) са конвулсивният, миоклоничен или абсансен епилептичен статус (ЕС).
- Пристъпите се провокират от t^o, фотостимулация, движения на очите.
- Регрес в когницията (100%) и в моторното развитие (20-60%) след 1-2 г. от началото на заболяването.
- Прогноза - висока смъртност до 3 г. и до 6 г. при епи статус, внезапна неочаквана смърт при епилепсия (SUDEP).
- Лечение: VPA, Clonazepam, Nitrazepam, ESM, Phenobarbital (PB), LEV, бромиди, Stiripentol, Cannabidiol в комбинация с Clobazam, Fenfluramine. CBZ, OXC, PHT, GBP, VGB, TGB, PGB и високи доза на LTG влошават епилептичните пристъпи, поради което не трябва да се прилагат.

Епилептична енцефалопатия с CSWS или електричен статус по време на бавновълнов сън (ESES)

Начало между 1 и 10 г., пик - 4-5 г.

- Характеристика: ЕЕГ с продължителни комплекси острие-бавна вълна по време на бавновълнов сън (CSWS), които заемат над 85% от времето на съня. Полиморфни епилептични пристъпи. Невропсихологичен регрес - дефицит на внимание, хиперактивност, агресивност, орофациална апраксия.
- Клиника: 1/3 от пациентите са с абнормен неврологичен статус, а над 50% - с МРТ патология.

Стадии на развитие:

- 1. Редки нощни моторни хемиклонични пристъпи; 2. CSWS, зачестяване и промяна на вида на епилептичните пристъпи (*нощни* моторни и ГТКП, *дневни* типични и атипични абсанси, миоклонични, клонични, орофациални), когнитивни и поведенчески отклонения. 3. Редки нощни ГТКП, дневни атонични. 4. Подобрение, включително в ЕЕГ (2-7 г.), с остатъчен дефект.
- Диагноза: ЕЕГ по време на сън с CSWS – комплекси острия-бавна вълна с индекс >85%.В будно състояние - фронтални и темпорални фокуси, атипични абсанси**.**
- Лечение: VPA, бензодиазепини (Clobazam и др.), LTG, LEV, TPM (CBZ и PHT влошават), ACTH (80 E/ дневно) или prednisone 2-5 mg/kg с редукция за 3 месеца. При вродени или ранни, обичайно хемисферни или лобарни лезии с изява на CSWS, след доказване на анатомо-клинико-ЕЕГ корелация, в определени случаи се прилага и хирургична деконективна или резективна хирургия.
- Прогноза - зависи от възрастта при началото, продължителността на CSWS, продължителността и тежестта на когнитивната увреда, отговора към АЕМ лечение.

Синдром на Landau-Kleffner (придобита афазия-епилепсия)

- Начало между 2 и 8 г.
- Клинична характеристика: Афазия (прогресираща или флуктуираща при 100%), епилептичен синдром (75%) **-** ГТКП, фокални прости или комплексни, атипични абсанси и ВГТКП, поведенчески отклонения (75%) - хиперактивност, агресивност, психоза**.**
- ЕЕГ- фокална абнормност с темпорална (най-често в доминантната хемисфера) и по-рядко парието-окципитална локализация от острия, комплекси острие-бавна вълна, мултифокална или *генерализирана* (предимно по време на сън), с възможна изява на CSWS, която определя прогнозата за когнициятa и интелекта.
- Лечение: VPA, ESM, Clobazam, LTG, LEV, TPM, Sulthiam, BRV, ESL, ACTH или кортикостероиди с начални високи дози - 3 месеца, което определя прогнозата.
- Прогноза - от бенигнена детска епилепсия до епилептична енцефалопатия. По-благоприятна прогноза - при начало на афазията след 5 г., краткотрайни афатични епизоди, бързо подобрение на ЕЕГ.

5. Фебрилни гърчове

Възрастово свързано заболяване с епилептични пристъпи в кърмаческа и ранна детска възраст, при температура над 38°C, без данни за инфекция на ЦНС (менингит, енцефалит), метаболитни разстройства, интоксикации и др., които не налагат диагнозата епилепсия.

- ФГ се изявяват при висока температура, причинена в 85-90% от случаите от инфекции на горните и долни дихателни пътища (среден отит и остър тонзилит), варицела, други неспецифични вирусни инфекции, уроинфекции, след имунизации (85-90% от случаите).
- ФГ биват конвулсивни, главно генерализирани пристъпи (ГТКП в 80% или тонични в 13%), едностранни (4%), а около 3-5% са неконвулсивни, само с отклонение на очите, атония и цианоза.
- „Простите" ФГ (70%) са кратки (под 5 мин.), генерализирани и единични за 24 часа.
- „Усложнените" или „комплексни" ФГ (30%) продължават над 15 мин., констатира се фокалност и/или следова пареза, или са ≥2 за 24 часа. При тях са необходими изследвания - КТ, МРТ, ЕЕГ и лечение с антигърчови лекарства (АГЛ). МРТ при продължителен ФГ може да разкрие остра хипокампална увреда и последваща прогресираща атрофия и склероза.
- Рискът за ФГ е с 30% по-висок при наличие на I или II степен родственици с ФГ. Забавено моторно развитие и родственици със забавено развитие.
- Рискът за рецидив след първи ФГ е 30% - 40% при деца с първи ФГ <18 месеца, фамилност за ФГ и t° при началните <40° C.
- Рискът за епилепсия след прост ФГ е 1% - 2,4%, а след усложнени - 4,1% - 6%.

Таблица 6. Диференциална диагноза при фебрилен гърч

Фебрилни гърчове
Инфекция на ЦНС - менингит, енцефалит/енцефалопатия: • Грипен енцефалит/ енцефалопатия • Reye синдром с енцефалопатия • Остър енцефалит с фебрилен конвулсивен епилептичен статус • Остър енцефалит с рефрактерни, повтарящи се парциални пристъпи
Епилепсия: • Синдром на Dravet (SMEI) • Генерализирана епилепсия с фебрилни припадъци + (GEFS+) • Фронталнодялова епилепсия с фебрилни припадъци +
Инсулт
Дехидратация

Конвулсии при гастроентерит

V. Епилептичен статус (ЕС)

Съвременна дефиниция и класификация на епилептичен статус (2015 г.)

ЕС е състояние, което е резултат от невъзможност за действие на механизмите отговорни за прекратяване на пристъпите или от иницииране на механизми, който водят до абнормна продължителност на пристъпите (след t_1). Това е състояние, което може да има продължителни последствия (след t_2), вкл. невронна увреда и смърт, увреда на невронни мрежи, в зависимост от вида и продължителността на пристъпите (Таблица 7).

Дефиницията има 2 измерения:

1. Продължителност на пристъпа и моментът t_1, в който пристъпът трябва да се разглежда като "абнормно пролонгиран". Това е времето, когато трябва да се обмисля и започва лечение.

2. Времето, след което рискът за продължителни последствия е голям (t_2). Това е моментът, в който се взема решение колко агресивно да бъде лечението с цел предотвратяване на продължителни последствия.

На базата на експериментални модели с животни за мозъчна увреда са определени t_1 и t_2при някои видове пристъпи.

Таблица 7. Времеви интервали t_1 и t_2за различни видове ЕС

Вид ЕС	**Времеви интервал t_1 о$_1$**	**Времеви интервал t_2 t_2**
Тонично-клоничен	5 мин.	30 мин.
Фокален с нарушено съзнание	10 мин.	> 60 мин.
Абсансен	10-15 мин. (възможни промени в бъдеще – ограничени данни)	Неизвестен

ЕС е най-чест до 5-годишна възраст и след 65 години. В 1/3 от случаите възниква при епилепсия (грешки в лечението, внезапно преустановяване на лечението, интеркурентни заболявания и т.н.), в 1/3 е остър симптоматичен (в хода на мозъчен инсулт, аноксия, краниална травма, инфекция на ЦНС, метаболитни нарушения, алкохолна абстиненция, тумор, медикаментозна интоксикация), а в 1/3 причините остават неизяснени. При продължаващ над 30 мин. конвулсивен ЕС настъпват увреди на ЦНС (вазодилатация, нарушена кръвно-мозъчна бариера, увеличено вътречерепно налягане, мозъчен оток, невронна смърт). При продължителност над 60 мин. ЕС се приема за рефрактерен, а при продължителност над 24 ч. – за суперрефрактерен. При рефрактерен и суперрефрактерен ЕС смъртността е 32%.

Предложени са **4 диагностични оси** за класификация на ЕС:

1. Семиология

2. Етиология

3. ЕЕГ корелати

4. Възраст

Всеки пациент трябва да бъде категоризиран според всички оси. На практика това рядко е възможно поради недостатъчни данни, невъзможност за провеждане на ЕЕГ в началото на ЕС или динамика в семиологията на ЕС и ЕЕГ находката.

1. Диагностична ос семиология

Тази диагностична ос се отнася до клиничните прояви на ЕС и е основна за класификацията. Приемат се 2 таксономични критерия:

1. Наличие или отсъствие на забележими моторни симптоми
2. Степен на нарушения на съзнанието (количествени или качествени).

На базата на тези 2 критерия ЕС може да бъде:

- **Конвулсивен** ЕС - при изразени моторни симптоми
- **Неконвулсивен** ЕС - при липса на моторни симптоми

Съвременна класификация на ЕС (семиология)

(А) С видими моторни симптоми

А.1. Конвулсивен ЕС (синоним: тонично-клоничен ЕС)

А.1.а. Генерализиран конвулсивен

А.1.b. ЕС с фокално начало с еволюция към двустранен конвулсивен ЕС

А.1.с. Неуточнен като фокален или генерализиран

А.2. Миоклоничен ЕС (с видими епилептични миоклонични гърчове)

А.2.а. С кома

А.2.b. Без кома

А.3. Фокален моторен ЕС

А.3.а. Повтарящи се фокални моторни гърчове (Джаксънов)

А.3.b. Epilepsia partialis continua

А.3.с. Адверзивен статус

А.3.d. Окулоклоничен статус

А.3.е. Иктална пареза (фокален инхибиторен ЕС)

А.4. Тоничен ЕС

А.5. Хиперкинетичен ЕС

(В) Без видими моторни симптоми (неконвулсивен ЕС)

В.1. С кома (вкл. т.нар. трудно доловим ЕС)

В.2. Без кома

В.2.а. Генерализиран ЕС

B.2.a.a. Типичен абсансен ЕС

B.2.a.b. Атипичен абсансен ЕС

B.2.a.c. Миоклоничен абсансен ЕС

B.2.b. Фокален ЕС

B.2.b.a. Без нарушения на съзнанието (aura continua, с автономни, сетивни,зрителни, мирисни, вкусови, психични, слухови симптоми)

B.2.b.b. Афатичен статус

B.2.b.c. С нарушено съзнание

B.2.c. Неуточнен като фокален или генерализиран

B.2.c.a. Автономен ЕС

2. Диагностична ос етиология

Съвременна класификация на ЕС (етиология)

- Остър ЕС (инсулт, интоксикация, енцефалит и др.)

- ЕС, свързан с преживяно в миналото заболяване (мозъчна травма, енцефалит, инсулт)

- Прогресивен ЕС (мозъчен тумор, болест на Lafora, деменции)

- ЕС при уточнени електро-клинични синдроми (Синдром на West, Lennox-Gastaut, Landau-Kleffner, Ohtahara, Dravet, Ювенилна миоклонус епилепсия и др.)

- ЕС с неизвестна етиология (криптогенен)

Терминът идиопатичен (генетичен) не се използва за етиология на ЕС.

3. Диагностична ос ЕЕГ корелати

Когато става въпрос за ЕЕГ корелати на ЕС, е важно да се имат предвид следните особености:

1. ЕЕГ (особено ЕЕГ мониториране) е изключително важна при неконвулсивен ЕС, когато клиничните прояви са дискретни, неспецифични и включват основно нарушения на съзнанието и поведенчески промени.

2. Понастоящем липсват базирани на доказателствата ЕЕГ критерии за ЕС.

3. Епилептичните разряди се считат за отличителен белег, но при по-голяма продължителност на ЕС, могат да преобладават ритмични неепилептични патерни.

Предложена е следната терминология за описание на ЕЕГ патерните:

1. **Локализация:** генерализирани, латерализирани, двустранно независими, мултифокални.

2. **Наименование на патерна**: периодични разряди, ритмична делта активност или пика-бавна вълна/пика-бавна вълна плюс подтипове.

3. **Морфология**: форма, брой фази, амплитуда, поляритет.

4. **Свързани с времето характеристики**: честота, продължителност, начало (постепенно, внезапно), динамика (еволюиращи, флуктуиращи или персистиращи).

5**. Модулация**: предизвикани от стимули или спонтанни.

6. **Ефект от медикаментозна интервенция върху ЕЕГ находката**.

7. **Флуктуация** - наличие на повече от 3 промени в честота (с поне 0,5 Hz), морфология или локализация, през период не по-голям от 1 минута.

8. **Еволюция** - при поне 2 категорични промени в честота (поне 2 последователни еднопосочни промени с поне 0,5 Hz), морфология (поне 2 последователни промени до поява на нова морфология) или локализация (последващо разпространение към поне 2 различни стандартни 10-20 отвеждания).

9. **ЕЕГ подобрение** при редуциране на патологичната находка до рядка (до 1-9% от епоха).

Модифицирани критерии от Залцбургски консенсус за неконвулсивен ЕС

През 2013 г. в Залцбург са утвърдени работни ЕЕГ критерии за диагностика на неконвулсивен ЕС. На тази база, през 2015 г., Leitinger и съавт. представят Модифицирани Залцбургски критерии за неконвулсивен ЕС, с които се постига значима редукция на фалшиво положителните диагнози неконвулсивен ЕС при минимална загуба на чувствителност. Според тези критерии диагнозата неконвулсивен ЕС се базира на комбинация от ЕЕГ и клинични данни като клиничните симптоми, суспектни за ЕС, трябва да продължават поне 10 мин. Прилагането на тези критерии се препоръчва при всички пациенти с количествени или качествени нарушения на съзнанието. Те включват:

Клинични данни, подпомагащи диагнозата:

- Влошаване на състоянието в рамките на минути до часове.
- Липса на съществено подобрение в последните минути до часове.
- Липса на метаболитни нарушения или данни от невроизобразяващите методи, обясняващи ЕЕГ находката.

ЕЕГ промени с продължителност поне 10 s:

А. При пациенти без известна енцефалопатия (необходим е поне 1 критерий от 1-3)

1. Епилептични разряди с честота над 2,5 Hz.
2. Типична иктална еволюция във времето и пространството от епилептични разряди или ритмична активност (над 0,5 Hz).
3. Дискретни клинични прояви (леки потрепвания в периоралната, периорбиталната област или крайниците, близки като време на изява с ЕЕГ находката) с епилептични разряди или ритмична активност (над 0,5 Hz).

4. При липса на критерии 1-3 и наличие на епилептични разряди с честота ≤ 2,5 Hz с флуктуация или ритмична активност над 0,5 Hz с/без флуктуация и след обмисляне на клиничната картина, се прилагат адекватни антиепилептични медикаменти и се документира реактивността на пациента след 10 мин.

В. При пациенти с известна епилептична енцефалопатия

Критерии от група А + по-подчертани като степен на изява или честота ЕЕГ промени или клинично и ЕЕГ подобрение от приложените интравенозно АГЛ.

Диагностична ос възраст

Съвременна класификация на ЕС (възраст)

1. В период на новороденото (0-30 дни)
2. В кърмаческа възраст (1 месец – 2 години)
3. При деца (2 -12 години)
4. При юноши и възрастни (12 - 59 години)
5. Старческа възраст (≥ 60 години)

VI. Диагностика

Диагнозата епилепсия се поставя при наличие най-малко на 2 непровокирани/ провокирани епилептични пристъпа или 1 непровокиран/ провокиран пристъп и висока вероятност от последващ пристъп. Диагностицирането се извършва в 4 последователни етапа (Фиг.2):

1. Характеризиране на пристъпа - диференциална диагноза между епилептични и неепилептични пристъпи:

- Диференциране от неепилептични пароксизмални състояния като: синкопи, мигрена, преходни исхемични атаки, двигателни разстройства, вкл. дистонни пристъпи, окулогирни кризи, нарушения на съня (парасомнии в REM и не- REM съня), панически атаки и др.
- Разграничаване от неепилептични пристъпи (псевдоепилептични пристъпи и синкопи с аноксичен пристъп, панически атаки).
- Разграничаване от пристъпите в хода на метаболитни нарушения, травми, инсулти, интоксикация с медикаменти, внезапно преустановяване на лечение, алкохол и алкохолна абстиненция и др., както и от фебрилни гърчове в детска възраст.

2. Определяне на вида на епилептичния пристъп (според Международната класификация на епилептичните пристъпи) според клиничната характеристика с оценка и на ЕЕГ характеристиката (ЕЕГ, видео-ЕЕГ) и невроизобразяващите изследвания (Таблица 8).

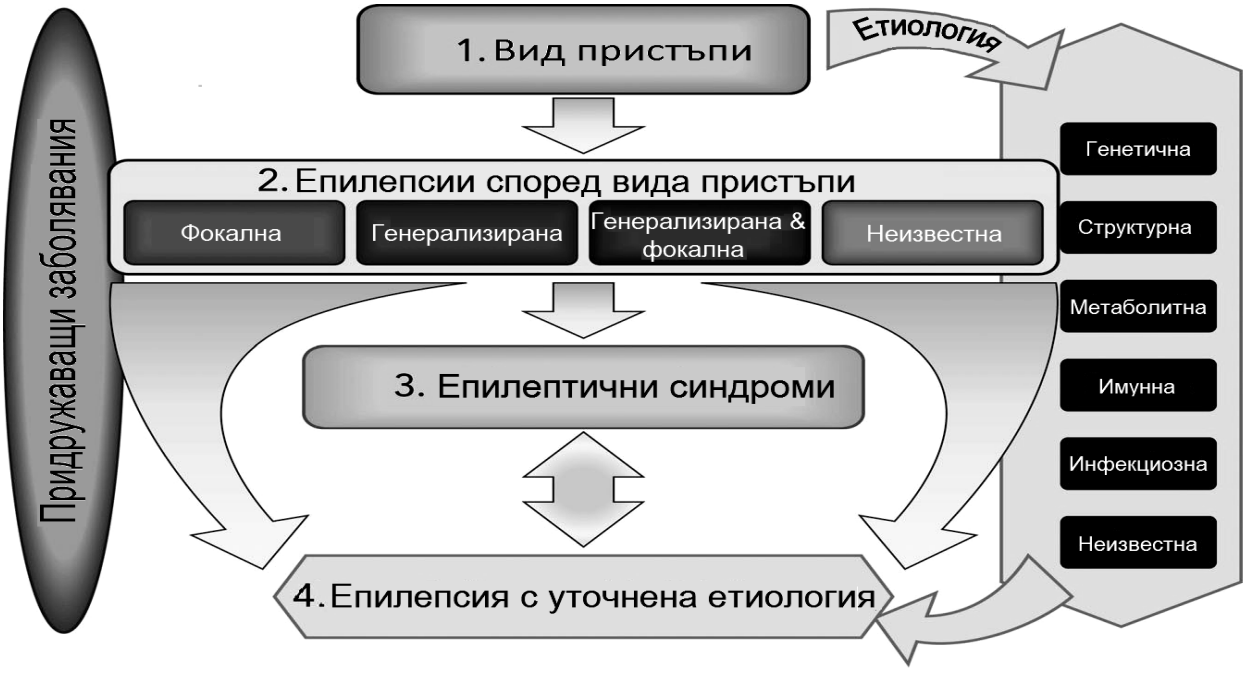
Таблица 8. Аура и невроанатомична локализация (Wolf P., Benbadis S, Dimova PS et al. Epileptic Disord. 2020;22(1):15-31)

Феномени на аурата	**Вероятна локализация на епилептичната активност**
• Афективна - страх, депресия, радост • Безпокойство (внезапно, кратко, интензивно, без съдържание)	• Темпорална • Амигдала
• Слухова - звуци, шумове или единични тонове • Музика	• Гирус на Heschl, ако е латерализирана от противоположната страна. • Темпорална
• Автоскопия, напр. усещане за раздвоение на личността	• Париетална, вероятно дясна
• Цефалична, т.е. усещане в главата, напр. усещане за лекота в главата	• Фронтална
• Дискогнитивна, т.е. нарушение на компонентите на когницията, напр. нарушено разбиране, разкъсани мисли, съновидения	• Темпорална
• Епигастрална, т.е. коремно усещане с възможно движение към гърдите или гърлото	• Темпорална (мезиална)
• За нещо преживяно (припомняне на определени стари спомени) • Принудителни мисли	• Темпорална • Фронтална, вероятно лява
• Вкусова, напр. горчив, кисел или метален вкус	• Темпорална
• Халюцинации, т.е. сложни перцепции, напр. слухови, зрителни • Хеминеглижиране	• Зависи от включените възприятия • Противоположен париетален дял
• Болка в крайниците • Иктална дисмнезия - déjà-vu или jamais-vu	• Противоположен постцентрален гирус, париетален оперкулум, инсула • Темпорална
• Мирисни, обикновено неприятна миризма	• Темпорална (мезиална)

Феномени на аурата	**Вероятна локализация на епилептичната активност**
• Соматосензорни	• Париетална; латерализирана противоположно
• Зрителна, напр. трепкащи светлини или амавроза	• Окципитална; латерализираща - ако е с определена посока

3. Класифициране на епилептичния синдром (според Международната класификация на синдромите)

4. Изясняване на етиологията на заболяването с невроизобразяващи, лабораторни, метаболитни, генетични и други изследвания.



Фиг. 2. Диагностичен процес при пациенти с епилептични пристъпи

Необходимите изследвания за диагностициране и контролиране на лечението са ЕЕГ, невроизобразяващи изследвания и контрол на серумните нива на АГЛ.

- Неврологично изследване - периодично.

- ЕЕГ и периодичен ЕЕГ контрол в зависимост от терапевтичния ефект, при терапевтично овладени пристъпи - през 6 месеца. ЕЕГ е необходима за установяване вида на епилептичните пристъпи и за доказване на фотопароксизмален отговор (таблица 9). *ЕЕГ по време на сън* се извършва при индикации при деца и млади хора след сънна депривация или употреба на melatonin. Видео-ЕЕГ е необходима при пациенти с диагностични затруднения.

Таблица 9. Диференциална диагноза на епилептичните пристъпи според Международната класификация на епилептичните пристъпи на ILAE по клинични и ЕЕГ признаци

Епилепсия - пристъпи	**ЕЕГ -иктална**	**ЕЕГ интериктална**
I. Фокални пристъпи		
Фокални - без увреда на съзнанието	Локални контралатерални разряди с начало от определена област. Не винаги се регистрира от скалпа	Локализиран контралатерален разряд
Фокални пристъпи с увреда на съзнанието	Едностранни или по-често двустранни разряди, дифузни или фокални, темпорално или фронто-темпорално	Едностранен или двустранен, по-често асинхронен фокус, обикновено T или F
Фокални пристъпи с еволюция към двустранни тонично-клонични	Гореописаните разряди генерализират бързо вторично	
II. Генерализирани пристъпи		
Абсанси- съзнанието е нарушено	Правилни и симетрични 3 Hz, но възможни между 2 и 4 Hz комплекси острие-бавна вълна, понякога полиспайк-бавна вълна, двустранно синхронни, появяващи се на фона на нормална ЕЕГ	Основната активност е в нормални граници, но често се наблюдават описаните пароксизмални прояви от комплекси острие- бавна вълна 3/s, правилни и симетрични.
Атипични абсанси	Полифреквентни, асиметрични комплекси острие- бавна вълна, бърза активност или друг тип пароксизмална	Промени в основната активност, неправилни и

Могат да се придружават от промени в мускулния тонус	активност, появяващи се на фона на абнормна за възрастта основна активност. Промените са двустранни, но често нерегулярни и несиметрични	несиметрични комплекси острие- бавна вълна
Миоклонични пристъпи	Комплекси полиспайк- бавна вълна и острие-бавна вълна	Същата като икталната активност
Тонични пристъпи	Бърза активност, или 9-10/s ритъм или с намаляване на честотата и увеличаване на амплитудата	Ритмични разряди от остри и бавни вълни, понякога асиметрични, често абнормна основна активност
Клонични пристъпи	Бърза активност (10 в s или повече) и бавни вълни, рядко комплекси острие-бавна вълна	Спайк- вълна или полиспайк- вълна разряди
Тонично-клонични пристъпи	Ритъм от 10 или повече/s с намаляваща честота и нарастваща амплитуда по време на тоничната фаза, с прекъсвания от бавни вълни по време на клоничната фаза	Полиспайк- вълна или спайк- вълна или остра-бавна комплекси
Атонични пристъпи	Комплекси полиспайк- бавна вълна, по-рядко нисковолтажна бърза активност	Полиспайк- бавна комплекси

- Липсата на абнормности в ЕЕГ не изключва диагнозата епилепсия.
- Липсата на епилептиформена активност в ЕЕГ в хода на провежданото противоепилептично лечение означава, че вероятно лечението е ефективно.
- Само въз основа на епилептиформена активност в ЕЕГ, но без съответна клинична изява, не може да се постави диагнозата епилепсия.

- **Невроизобразяващи изследвания**
- ***Спешни***:
- Пациенти, получили за първи път епилептични пристъпи, с нововъзникнал огнищен неврологичен дефицит, увреда на съзнанието (с или без данни за интоксикация), температура, травма на главата, персистиращо главоболие, анамнеза за неоплазма или за прием на антикоагуланти, позитивност за HIV, наличие на фокални пристъпи при пациенти над 40 г.
- Пациенти с известна епилепсия при: съмнение на мозъчно-структурни лезии на базата на прогресиращ неврологичен дефицит; увреда на съзнанието (с или без интоксикация),

температура, краниална травма, персистиращо главоболие, анамнеза за неоплазма, прием на антикоагуланти, промяна в типа на пристъпите, прогресиращ интелектуален дефицит.

- **Компютърна томография (КТ) на главен мозък** е показана в условия на спешност, както и за визуализиране на мозъчни калцификати (туберозна склероза и др.). КТ с контраст - за диференциране на артерио-венозна малформация, мозъчен тумор. Повторни КТ изследвания - при прогресиращи промени в неврологичния статус и терапевтична резистентност.
- **Магнитно-резонансна томография (МРТ) на главен мозък** е средство на избор при пациентите с епилепсия поради възможност за визуализиране на малки по обем лезии (корови дисплазии и дефекти в невронната миграция), хипокампална склероза и неоплазми. Показана е за пациентите с фокална епилепсия с изключение на доказаните идиопатични детски фокални епилепсии, както и при новоизявила се епилепсия след 25 г. възраст за уточняване на симптоматична етиология. Повторни МРТ изследвания - при терапевтична резистентност на епилепсията и/или прогресиращи промени в неврологичния статус.
- **Трансфонтанеална ехография –** в кърмаческа възраст.
- **ПКК, трансаминази, електролити -** в началото на лечението, както и други показатели при необходимост. При нормални стойности - контролни изследвания през 6 месеца.
- **ЕКГ** при деца и възрастни при съмнение за епилепсия и ДД със синкопи или ритъмни разстройства.
- **Очен статус**
- **Изследвания на ниво на АГЛ -** след приключване на титрирането на валпроати, carbamazepine, phenytoin, след което мониториране се извършва 1/годишно. При съмнение за ниско ниво или интоксикация, терапевтична резистентност, повече от 2 лекарства, чернодробна и бъбречна недостатъчност, съдебно-медицинска експертиза. При бременни жени – ежемесечен контрол на серумните нива.
- **Психологично изследване** при обучителни затруднения и периодичен контрол за оценка на възможен регрес в когнитивните функции.
- **Генетични изследвания** (Табл. 1, 2, 3, 4)

При парциалните (фокални) епилепсии, наличие на ВГТКП и някои неопределени синдроми се осъществяват допълнително:

- Доплерова и транскраниална доплерова сонография.
- МР ангиография при съмнение за артериовенозни малформации (AVM), стенози и хипоплазии на вътрешна сънна, средна мозъчна артерия.
- Мозъчна ангиография - при съмнение за мозъчно-съдови малформации след КТ, КТ с контраст, МР ангиография.
- Функционални невроизобразяващи изследвания – SPECT и PET за установяване на локална хипо-/хиперперфузия и хипо- или хиперметаболизъм.

- **Ликворно изследване** - при съмнение за менингит, остър или подостър енцефалит, субарахноиден кръвоизлив, левкодистрофия.

VII. Терапия

Своевременното диагностициране на вида на пристъпите и на епилептичния синдром е необходимо условие за правилния избор на антиепилептичната терапия, определяща в най-голяма степен прогнозата и психологичните и социално-икономични проблеми, съпътстващи епилепсията. Лечението на болните с епилепсия се осъществява от специалисти-невролози и/или детски невролози. Консултация с психиатър се извършва при наличие на психоза, промяна на личността, свързана с епилепсията и психо-социална дисфункция.

Целите на антиепилептичното лечение са пълен контрол на епилептичните пристъпи или редукция на пристъпната честота и/или тежест, при добра поносимост, безопасност и съобразяване с лекарствените взаимодействия, потискане на субклиничната епилептична активност и на епилептогенезата, подобряване на качеството на живот.

Терапията на епилепсията включва медикаментозно лечение (монотерапия, рационална политерапия) и при необходимост (медикаментозна резистентност или някои специфични синдроми) - неврохирургично лечение, алтернативни терапии (кетогенна диета и модификации, вагус-нерв стимулация). Изборът на антигърчово лекарство (АГЛ), продължителността на лечението, както и решението за хоспитализация се вземат от специалисти невролози и/или детски невролози. При лечението на епилепсията се спазват основни принципи.

При **единствен тонично-клоничен епилептичен пристъп** лечение се започва при висок риск от рецидиви: ЕЕГ с интериктални епилептиформени абнормности и/или персистираща причина за епилептични пристъпи като визуализирана в МРТ корова дисплазия; начален непровокиран епилептичен статус; анамнеза за предшестващи миоклонии, абсанси. Основната цел на лечението е пълен контрол на припадъците при минимален страничен ефект на АГЛ, с постигане на възможно най-добро качество на живот. Преценява се ползата и рисковете от продължителния прием на АГЛ при всеки конкретен болен.

Лечението с антиепилептични лекарства се започва ***при сигурна диагноза***: според новата дефиниция след 2 непровокирани или провокирани пристъпа, наблюдавани през период по-голям от 24 ч, след 1 непровокиран (или провокиран) поне 30 дни след невроинфекция, инсулт, мозъчна травма, или след поставена диагноза епилептичен синдром. Не винаги се налага лечение при идиопатичната детска фокална епилепсия с центротемпорални спайкове (Роландова), някои форми на фотосензитивни епилепсии, фебрилните гърчове или редки епилептични пристъпи (по-редки от веднъж годишно пристъпи или редки и леки нощни пристъпи) и при краткотрайни фокални пристъпи.

А. Принципи на лечение

1. Оценява се вида на епилепсията, вида на пристъпите, индикации и рискови фактори за антиконвулсантно лечение

2. Започва се с монотерапия *с* АГЛ *от първа линия*, съобразен с вида на пристъпите, епилептичния синдром, възрастта на пациента, наличието на придружаващи заболявания, ко-медикации. Предимствата на монотерапията е ниска токсичност, добра поносимост, липса на лекарствени взаимодействия, минимизирани когнитивни нарушения и други нежелани реакции. Ефектът се контролира според клиничните симптоми (честотата и тежестта на пристъпите) и с ЕЕГ.

3. Започва се с ниска доза, която се повишаване постепенно до контрол на пристъпите или изява на странични реакции.

4. Мониториране на серумните нива.

5. Оценка на риск от възобновяване на пристъпи/те при спиране или промяна на лечението.

6. Постигане на оптимално качество на живот.

7. При терапевтично-резистентни епилепсии (неуспех от две адекватни АЕЛ) – насочване към специализирани клиники за провеждане на изследвания за етиологично изясняване, определяне и провеждане на рационална политерапия и обсъждане за възможно неврохирургично лечение и кетогенна диета.

Б. Антигърчови лекарства

- Съвременното лечение на епилепсията при деца и възрастни се осъществява със следните АГЛ според регистрираните индикации като монотерапия или рационална политерапия, адекватно на вида на епилепсията и вида на пристъпите, съобразено с възрастта, теглото на пациента и придружаващите соматични заболявания (чернодробни, бъбречни, кръвни и т.н.) и риска от тератогенност при млади жени с детероден потенциал: Carbamazepine (CBZ), Cannabidiol* (CBD), Cenobamate**, Clobazam**, Clonazepam (CZP), Eslicarbasepine (ESL), Ethosuximide (ESM), Fenfluramine* (FFL), Gabapentin (GBP), Lacozamide (LCM), Lamotrigine (LTG), Levetiracetam (LEV), Nitrazepam**,Oxcarbazepine (OXC), Phenobarbital (PB), Phenytoin (PHT), Pregabalin (PGB), Rufinamide*, Stiripentol*, Sulthiam**, Tiagabine (TGB), Topiramate (TPM), Valproate (VPA), Vigabatrin (VGB)**, Zonisamide (ZNS), Methylprednisolon, Piracetam (PZT), Brivaracetam (BRV) (Таблици 10, 11, 12 и 13, 141 15, 16).

* По Член 266, ал. 2 от ЗЛПХМ чл. 16, ал. 4 от Наредба № l0 от 2011 г. за условията и реда за лечение с Неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти

**Регистрирани от ЕМА

Отчита се възможността за суицидно поведение или идеация от прилаганите АЕЛ.

В. Начално лечение на епилепсията.

Започва се монотерапия с АГЛ на първи избор, съобразно вида на епилепсията и вида на припадъците след два непровокирани пристъпа (Таблица 10), като се достига оптимална доза (Таблица (11). Монотерапията е ефективна при 60% от новодиагностицираните пациенти (I монотерапия - 47% или II монотерапия - при 13%).

I монотерапия (АЕЛ на първи избор) са:

- Valproate - за генерализирани, фокални епилепсии или при съмнения при класифицирането на пристъпите, при синдром на West. Възможен е тератогенен ефект на VPA при млади жени с детероден потенциал и бременни.

- Carbamazepine - за фокални епилепсии или **Oxcarbazepine** - в детската възраст. Препоръчват се ретардните форми на Carbamazepine.

- Ethosuximide, а при индикации и **Lamotrigine** са медикаменти на първи избор при абсансите.

- Широкоспектърни АГЛ като **Valproate, Lamotrigine, Levetiracetam, Topiramate** са средства на първи избор при пациенти с повече от един тип пристъпи (особено ако има и абсанси, атонични и миоклонични пристъпи)**.**

- **Някои от новите** АГЛ (**Lamotrigine, Oxcarbazepine**) могат да се прилагат като монотерапия при *специални състояния* (детско-юношеска възраст, млади жени и бременни, когнитивен дефицит), странични реакции или органна недостатъчност.

II монотерапия (алтернативна монотерапия) се прилага при липса на ефект от лечението, непоносимост, странични реакции или органна недостатъчност, като се добавя друг подходящ **АГЛ**, като постепенно се изтегля първото:

- при генерализирани и фокални пристъпи със и без вторична генерализация, полиморфни пристъпи, синдром на Lennox-Gastaut: LTG, LEV, TPM
- при фокални и вторично-генерализирани пристъпи: OXC, LCM (над 4 г.), ESL над 6 г., ZNS над 18 г.
- при синдром на West - CZP, LTG, TPM

Възможно е **влошаване** на някои епилептични пристъпи и синдроми от АГЛ (таблица 12). При лечение на абсанси и миоклонични пристъпи при деца и възрастни не се препоръчват carbamazepine, gabapentin, oxcarbazepine, phenytoin, pregabalin, tiagabine и vigabatrin, а при синдрома на Dravet и високи дози на lamotrigine поради риск от влошаване. Lamotrigine може да влоши и пациентите с ювенилна миоклонична епилепсия. При деца със самоограничаващи се епилепсии (идиопатични фокални епилепсии тип Роландова, синдром на Panayiotopoulos и тип Gastaut) carbamazepine и oxcarbazepine могат влошат пациентите до изява на CSWS.

Причини за неуспех от монотерапията са:

1. Неправилна диагноза (мозъчни тумори, псевдоепилептични пристъпи, синкоп, сърдечна аритмия и т.н.).
2. Неправилен избор на АГЛ (неподходящо за вида пристъпи, лекарствени взаимодействия).
3. Неподходяща доза, странични реакции.
4. Неправилен начин на живот (алкохолизъм, лекарствена зависимост и т.н.).

Таблица 10. Антигърчови лекарства за лечение на епилепсиите (синдромите) и епилептичните пристъпи

Вид епилепсия (синдром) епилептични пристъпи	**I избор Монотерапия**	**Алтернативна монотерапия или политерапия**
Първично-генерализирани (идиопатични/генетични) епилепсии/ генерализирани припадъци		
Тонично-клонични припадъци	CBZ,PHT,VPA	CZP, LTG, LEV, OXC, PB, TGB, TPM, Clobazam**
Атонични пристъпи	VPA	LTG, CZP
Абсанси	VPA, ESM	CZP, LTG, TPM
миоклонични пристъпи	VPA	CZP, ESM, LTG, LEV, TPM, Clobazam** Кортикостероиди
Ювенилна миоклонична епилепсия	VPA	CZP, ESM, LTG, LEV, TPM, Clobazam**
Фокални епилепсии / фокални епилептични пристъпи		
Фокални пристъпи	CBZ, VPA	CZP, Cenobamate**, Clobazam**, GBP, LCM, LTG, LEV, OxCBZ, PB, PHT, PGB, TGB, TPM, BRV, ESL, ZNS
Фокални пристъпи с еволюция към двустранни тонично-клонични (вторично – генерализирани пристъпи)	CBZ, PHT, VPA	CZP, Cenobamate**, Clobazam**, GBP, LCM, LTG, LEV, OxCBZ, PB, PHT, PGB, TGB, TPM, BRV, ESL, ZNS
Идиопатични фокални (Роландова и окципитални)	CBZ, VPA, OxCBZ	CZP, GBP, LTG, LEV, Clobazam**, ZNS
Епилептични енцефалопатии/ енцефалопатии на развитието		
Синдром с инфантилни спазми (синдром на West)	ACTH, VPA	CZP, LTG, TPM, VGB**

Синдром на Lennox-Gastaut	LTG, TPM, VPA	CBZ, CZP, PB, PHT, Rufinamide*, Cannabidiol* с Clobazam**, Fenfluramine*
I Синдром на Dravet (SMEI)	VPA,TPM	LEV, Stiripentol*, Cannabidiol* с Clobazam**, Fenfluramine*
Епилептична енцефалопатия с CSWS или електричен статус по време на бавновълнов сън (ESES)	VPA, ESM	LEV, бензодиазепини, Clobazam**, кортикостероиди

- АГЛ, разрешени за монотерапия и допълваща терапия: CBZ, CZP, ESM, GBP (над 12 г. монотерапия, над 6 г. допълваща терапия), ESL (над 18 г. монотерапия, над 6 г. допълваща терапия), **LTG** (над 2 г.), **LEV (**над 16 г. - монотерапия, над 1 месец- политерапия)**, LCM** (над 4 г.), **OxCBZ, PHT, PB, TPM** (над 2 г.), **VPA, ZNS над 18 г, като монотерапия, над 6 г. като допълваща терапия.**

- АГЛ разрешени само за допълваща терапия: PGB (над 18 г.); **TGB** (над 12 г.), когато други подходящи лекарствени комбинации са се оказали незадоволителни или не са поносими , **BRV** (над 2 г.).

- Класически АГЛ: CBZ - carbamazepine**; CZP-**clonazepam**; ESM–** ethosuximide**, PHT-**phenytoin**; PB-**phenobarbital**; VPA-**valproate

- Нови АГЛ: GBP-gabapentin**;** ESL- eslicarbazepine; **LTG** - lamotrigine**; LCM –** lacosamide; **LEV-**levetiracetam; **OxCBZ -** oxcarbazepine; **PGB** – pregabalin**; TGB-**tiagabine**; TPM –** topiramate; **Rufinamide***- за синдром на Lennox-Gastaut; **Stiripentol*-** за синдром на Dravet; **BRV – Brivaracetam** над 2 г.; **CBD- Cannabidiol*** при епилептични пристъпи, свързани с туберозна склероза комплекс (TSC) при пациенти ≥ 2 години; **CBD- Cannabidiol*** в комбинация с Clobazam** при синдром на Dravet и синдром на Lennox-Gastaut при пациенти ≥ 2 години; **FFL - Fenfluramine***- при синдром на Dravet и синдром на Lennox-Gastaut при пациенти ≥ 2 години, **Cenobamate**-** при фокални и ВГТКП (ФДТКП) над 18 г.; **Zonisamide** за лечение на ВГТКП (ФДТКП) при възрастни и деца над 6 г.

<u>* По Член 266, ал. 2 от ЗЛПХМ</u> и чл. 16, ал. 4 от Наредба № l0 от 2011 г. за условията и реда за лечение с Неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти:

***** ***Rufinamide*** за лечение на синдром на Lennox-Gastaut

***** ***Stiripentol*** за лечение на синдром на Dravet

***** ***Cannabidiol*** **в комбинация с** ***Clobazam***** при синдром на Dravet и синдром на Lennox-Gastaut при пациенти ≥ 2 години; ***** ***Cannabidiol*** при лечение на пристъпи, свързани с туберозна склероза комплекс (TSC) при пациенти ≥ 2 години

***** ***Fenfluramine*****-** при синдром на Dravet и синдром на Lennox-Gastaut при пациенти ≥ 2 години

<u>Регистрирани от EMA:</u>**

Clobazam** за лечение на абсанси, ГТКП, миоклонии, синдром на Dravet и синдром на Lennox- Gastaut; **Nitrazepam**** за лечение на синдром на West; **Sulthiam**** за лечение на фокални пристъпи; **Vigabatrin**** за лечение на синдром на West; **Cenobamate**-** при фокални и ВГТКП (ФДТКП) над 18 г; **АСТН** за лечение на синдром на West.

Таблица 11. Видове и дозиране на антигърчовите лекарства

Международно непатентно име (INN)	**ДЕЦА**		**ВЪЗРАСТНИ**		
	Начална дневна доза (mg/kg)	**Оптимална дневна доза (mg/kg)**	**Начална дневна доза (mg)**	**Оптимална дневна доза (mg)**	**Максимална дневна доза (mg)**
Valproic acid	10-20	10-50	500	1000-2000	2100
Carbamazepine	5	10-30	200	600-1200	1600
Oxcarbazepine	10	30-40	300-600	900-2400	2400
Phenytoin	3-4	4-8	100	300-400	500
Phenobarbital	2	2-5	60	90-250	600
Clonazepam	0,01	0,01-0,02–0,1-0,2	0,5	2-6	8
Lamotrigine	0,6 с ензимни индуктори 0,15 при VPA 0,3 при моно-терапия	5-15 с ензимни индуктори 5 с VPA 15 при моно-терапия	50 с ензимни индуктори 12,5 с VPA 25 при моно-терапия	500-600 при ензимен индуктор 300-400 при VPA 500 при моно-терапия	700 при моно-терапия
Topiramate	0,5-1,0	5-9	25	200-400	500
Levetiracetam	10	40	1000	2000-3000	3000
Tiagabine	0,1	1	5–10	60	70
Gabapentin	Над 6 г. 10-15	25-35	300	1200-1800-3600	3600
Pregabalin	-	-	150	450-600	600
Lacosamide	След 4 г. 2 mg/kg	200-400 mg/дн.	100	200-400	600 mg или 10mg/kg при

					монотерапия при деца и юноши над 50 kg и 8 mg/kg при деца и юноши под 50 kg; 400 mg при допълваща терапия за деца и юноши над 50 kg и възрастни
Ethosuximide	10	40	500	1500	2000
Stiripentol*	50	до 100	50	до 100	4000
Rufinamide*	Над 4 г.- 10	45	400	2400	3200
Brivaracetam	-Деца ≥ 2 г. и юноши ≥50 kg в доза 1 mg/kg -Над 16 г. 50 - 100, разделена на две равни дози	- Деца ≥ 2 г. и юноши ≥50 kg в доза 2 mg/kg - 50-200 според на индивидуал ния отговор и поносимост	50 - 100, разделена на две равни дози	50-200 според индивидуалн ия отговор и поносимост	200
Eslicarbazepine	Деца над 6 г.- 10 mg/kg/дневно Над 60 kg - 400 mg	Деца над 6 г. -30 mg/kg	400 еднократно	800-1200 до 1600 mg еднократно	1600
Clobazam**	Над 2 г.-0,4-1 mg/kg	Титриране до 1 mg/kg през 7 дни; Под 30 kg - 20 mg; Над 30 kg - до 40 mg	5 mg	До 40 mg	40 mg
Zonisamide	≥ 6 г. и юноши	Титриране през 7 дни до 4—8 mg/kg	100 mg	300 mg	500 mg

	≥55 kg- 1 mg/kg				
Cannabidiol*	≥ 2 г. -2,5 mg/kg двукратно (5 mg/kg/дневно), титриране през 7 дни до 10-20 mg/kg	При LGS и Dravet синдром -до 10 mg/kg/ден; При TSC-10 mg/kg/ден			При LGS Dravet синдром - 20 mg/kg/ден; При TSC-25 mg/kg/ден
Fenfluramine*	≥ 2 г.- 0,2 mg/kg/ден - до 0,7 mg/kg/ден максимално до 26 mg/ден	При Dravet синдром до 0.4 mg/kg/ден със Stiripentol, 0,7 mg/kg/ден без Stiripentol; при LGS - 0,4 mg/kg/ден- до 0,7 mg/kg/ден	0,4 mg/kg/ден	0,7mg/kg/ден максимално при Dravet синдром до 17mg/ден със Stiripentol, до 26mg/ден без Stiripentol, при LGS до 26mg/ден	26 mg/ден
Cenobamate**	-	-	12,5 mg еднократно	Титриране през 14 дни- 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg до 200 mg	400 mg

<u>* По Член 266, ал. 2 от ЗЛПХМ</u> и чл. 16, ал. 4 от Наредба № l0 от 2011 г. за условията и реда за лечение с Неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти:
***** ***Rufinamide*** за лечение на синдром на Lennox-Gastaut
***** ***Stiripentol*** за лечение на синдром на Dravet
***** ***Cannabidiol*** **в комбинация с** ***Clobazam***** при синдром на Dravet и синдром на Lennox-Gastaut при пациенти ≥ 2 години; ***** ***Cannabidiol*** при лечение на пристъпи, свързани с туберозна склероза комплекс (TSC) при пациенти ≥ 2 години

***Fenfluramine*- при синдром на Dravet и синдром на Lennox-Gastaut при пациенти ≥ 2 години

****Регистрирани от EMA:**

Clobazam** за лечение на абсанси, ГТКП, миоклонии, синдром на Dravet и синдром на Lennox- Gastaut; **Nitrazepam**** за лечение на синдром на West; **Sulthiam**** за лечение на фокални пристъпи; **Vigabatrin**** за лечение на синдром на West; **Cenobamate**-** при фокални и ВГТКП (ФДТКП) над 18 г; **АСТН** за лечение на синдром на West.

Таблица 12. Възможно влошаване на епилептичните синдроми от АГЛ

АГЛ	**Синдром**	**Възможно влошаване**
Carbamazepine	• Абсансна епилепсия • Ювенилна миоклонична епилепсия • Прогресивна миоклонична епилепсия • Роландова епилепсия • Детска окципитална епилепсия • Симптоматични генерализирани епилепсии • Синдром на Angelman • Синдром на Landau-Kleffner	• Абсанси, миоклонии • Миоклонични пристъпи • Миоклонус • CSWS • ГТКП - рядко • Фокални пристъпи - рядко • Тонични пристъпи • Атонични пристъпи
Oxcarbazepine	• Абсансна епилепсия • Ювенилна миоклонична епилепсия • Роландова епилепсия	• Абсанси • Миоклонии • Фокални пристъпи
Phenytoin	• Абсансна епилепсия • Прогресивна миоклонична епилепсия • Ювенилна миоклонична епилепсия • Синдром на Landau-Kleffner	• Абсанси • Церебеларен синдром • Миоклонични пристъпи • Фокални пристъпи - рядко • ГТКП
Phenobarbital	• Абсансна епилепсия • Роландова епилепсия • Синдром на Lennox-Gastaut	• Абсанси (при високи дози) • Миоклонични пристъпи
Valproate (рядко)	• Абсансна епилепсия	• Абсанси

	• Единични случаи при епилепсия с миоклонус и криптогенна фокална епилепсия	• Миоклонични пристъпи • Фокални • ГТКП
Ethosuximide	• Абсансна епилепсия • Епилепсия с миоклонус • Епилепсия с ГТКП	• Абсанси • Миоклонични пристъпи • ГТКП
Бензодиазепини	• Синдром на Lennox-Gastaut	• Тонични пристъпи • Абсанси • Миоклонични пристъпи
Vigabatrin	• Абсансна епилепсия • Епилепсии с миоклонус • Синдром на Lennox-Gastaut	• Абсанси • Миоклонус • Фокални пристъпи • Тонични пристъпи
Gabapentin	• Абсансна епилепсия • Епилепсия с миоклонус • Синдром на Lennox-Gastaut	• Абсанси • Миоклонус
Lamotrigine	• Ранна детска тежка миоклонична епилепсия (SMEI) • Ювенилна миоклонична епилепсия • Роландова епилепсия	• При високи дози • Миоклонични пристъпи
Rufinamide	• Синдром на Lennox-Gastaut	• Атонични пристъпи
Topiramate	• Абсансна епилепсия	• Абсанси
Tiagabine	• Абсансна епилепсия • Епилепсия с миоклонус	• Абсанси • Миоклонични пристъпи • Фокални • ГТКП
Levetiracetam	• Ювенилна миоклонична епилепсия • Абсансна епилепсия • Синдром на Lennox-Gastaut • Синдром на Dravet	• Абсанси • Миоклонични пристъпи • Фокални • ГТКП
Pregabalin	• Абсансна епилепсия • Епилепсия с миоклонус	• Абсанси • Миоклонични пристъпи

Lacosamide	• Синдром на Lennox-Gastaut	• Атипични абсанси • ГТКП

Г. Лечение с политерапия - започва се при *неповлияващи се* болни от монотерапия с 2 АГЛ. Прилага се при около 40% от пациентите, при които монотерапията е неефективна: чести, тежки фокални или полиморфни пристъпи, специфични синдроми и епилептични енцефалопатии, напр. темпоралнодялова епилепсия при мезиотемпорална склероза, синдром на Dravet, синдром на West, синдром на Lennox-Gastaut. При прибавяне на втори, респективно трети АГЛ, се препоръчва рационална политерапия, като се комбинират – 2 (3) АГЛ с различен механизъм на действие (Таблици 13, 14).

Някои АГЛ (lamotrigine, topiramate, valproic acid, zonisamide) имат множествени механизми на действие, други (phenytoin, carbamazepine, ethosuximide) – един основен механизъм на действие. АЕЛ са разделени на следните групи според механизма на действие:

1. Блокери на репетитивната активация на натриевите канали - phenytoin, carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate, rufinamide, zonisamide, cenobamate
2. Засилващи бавната инактивация на натриевите канали - lacosamide
3. Повишаване на GABA - A рецепторите - phenobarbital, бензодиазепини, clobazam, zonisamide
4. Модулатори на Glutamate - topiramate, lamotrigine, zonisamide
5. Блокери на T - калциевите канали - ethosuximide, valproate, zonisamide
6. Блокери на N- и L- калциевите канали - lamotrigine, topiramate, valproate
7. Модулатори на H-потоци - gabapentin, lamotrigine
8. Блокери на необичайни места – levetiracetam, brivaracetam (висок и селективен афинитет към протеин 2A (SV2A) на синаптичните везикули в мозъка, който модулира екзоцитозата на невротрансмитерите); fenfluramine - повлиява serotonin (5-HT) метаболизъм, σ1 (sigma-1) рецептори; cannabidiol -чрез TRPV1, GPR55 и ENT-1 рецептори
9. Инхибитори на карбоанхидразата - topiramate

Таблица 13. Основни механизми на действие на АГЛ

АГЛ	**Блокиране/ модулация на Na^+ канали**	**Блокиране /модулация на Ca^{2+} канали**	**GABA повишаване**	**Блокиране на глутаматните рецептори**	**Друг**
Phenytoin	+	-	-	-	

Carbamazepine	+	-	-	-	
Phenobarbital	+	-	+	-	
Primidone	+	-	+	-	
Valproate	+	+ (T-тип)	+	-	
Ethosuximide	-	++ (T- тип)	-	-	
Clonazepam	-	-	+	-	
Gabapentin	+	+ (L- тип)	-	-	
Lamotrigine	+	+ (L- тип)	-	-	
Oxcarbazepine	+	-	-	-	
Eslicarbazepine	+				
Topiramate	+	+ (L- тип)	+	+ (AMPA)	Инхибира карбоанхидраза
Tiagabine	-	-	+	+(NMDA)	
Levetiracetam					Блокер на SV протеин
Pregabalin		+	+		
Lacosamide	+				
Brivaracetam					Блокер на SV2A протеин, модулира екзоцитозата на невротрансми-терите
Clobazam			+		
Cannabidiol					TRPV1,GPR55, ENT-1
Fenfluramine					serotonin (5-HT) метаболизъм; σ1 (sigma-1) рецептори
Cenobamate	+				
Zonisamide	+	+ (T тип)	+	+	

GABA= гама аминомаслена киселина

AMPA=aminomethylisoxazolepropionate

NMDA=N-methyl-D-aspartat

SV2A- синаптичен везикулен протеин 2А

Препоръчват се някои удачни комбинации при резистентни припадъци (Таблица 12).

Според регистрираните индикации за допълваща терапия са следните нови АЕМ:

- при **генерализирани** и **фокални пристъпи: LTG, LEV, TPM**

- при **фокални и вторично-генерализирани пристъпи: GBP** (над 6 г.), OxCBZ, **PGB** (над 18 г.), **LCM** (над 4 г.); **BRV** (≥ 2 г.); ESL (над 6 г.); **TGB** над 12 г., при които други подходящи лекарствени комбинации са се оказали незадоволителни или не са поносими; **Cenobamate- при фокални и ВГТКП (ФДКТП) ≥ 18 г.; Cannabidiol** в комбинация с Clobazam**** при пристъпи, свързани с туберозна склероза комплекс (TSC) при пациенти ≥ 2 г.; **Zonisamide (ZNS) ≥ 6 г.**
- при **синдром на Lennox-Gastaut - LTG, TPM, Rufinamide*, Cannabidiol * в комбинация с Clobazam**** ≥ 2 г., **Fenfluramine* ≥** 2 г.
- при **синдром на Dravet (SMEI) -** LEV, **TPM, Stiripentol*, Cannabidiol* в комбинация с Clobazam**** ≥ 2 г., **Fenfluramine* ≥** 2 г.

Таблица 14. Препоръчителни комбинации от АГЛ за медикаментозно-резистентни пристъпи

Комбинации	**Подходящи**	**Причини**
PHT или CBZ+		
LTG	**-**	Невротоксични стр. реакции
OXC	**-**	Невротоксични стр. реакции
ESL	**-**	Невротоксични стр. реакции
TPM	**-**	Невротоксични стр. реакции
LEV	+	Синергизъм
BRV	+	Синергизъм?
LTG или OXC+		
Gabapentin	++	Синергизъм
Pregabalin	++	Синергизъм
LEV	++	Синергизъм
BRV	++	Синергизъм?
TPM	+	Синергизъм
VPA +		
PHT	**-**	
CBZ	**-**	

LTG	±	Риск от обриви
TPM	±	Невротоксични стр. реакции
LEV	++	Синергизъм
BRV	++	Синергизъм?
LCM	+	Синергизъм

*Към всички АГЛ може да се добави Clonazepam

Д. Особености при приложението на АГЛ при различни типове епилепсия при деца, бременни жени, пациенти в старческа възраст и пациенти с интелектуален дефицит, с депресия, с чернодробна или бъбречна недостатъчност

Епилепсия в детска възраст. Изборът на АГЛ за различните типове епилепсии и синдроми в детската възраст е представени на таблица 15, а началните и оптимални дози - на таблици 11 и 16.

Таблица 15. Избор на АГЛ в детската възраст при епилепсиите/ епилептичните синдроми - I, II монотерапия, допълваща терапия

Епилепсия/ синдром	**I монотерапия**	**Алтернативна моно-/допълваща терапия**	**Възможна моно-/допълваща терапия**
Синдром на West	ACTH	VPA	Бензодиазепини, TPM, VGB**
С-м на Dravet (SMEI)	VPA, TPM	Бензодиазепини, VPA	LEV, Stiripentol*, CBD* в комбинация с Clobazam**≥2 г., Fenfluramine * ≥ 2 г.
Синдром на Lennox-Gastaut	VPA, VPA + LTG	LTG, TPM	Бензодиазепини, CBZ, GBP, LEV, Rufinamide* над 4 г., CBD* в комбинация с Clobazam**≥2 г., Fenfluramine * ≥ 2 г.
Епилептична енцефалопатия с CSWS или Електричен статус по време на	VPA, ESM	Бензодиазепини, кортикостероиди	LEV, Clobazam**

бавновълнов сън (ESES)			
ИГЕ с абсанси	VPA	LTG, ESM	Бензодиазепини
ИГЕ с миоклонус с или без ГТКП	VPA	LTG, ESM	Бензодиазепини, LEV, PB, TPM , Clobazam**
ИГЕ с миоклонуси ГТКП	VPA	LTG, TPM	Бензодиазепини, LEV, PB, Clobazam**
ИГЕ с ГТКП	VPA	LTG, TPM	LEV, PB, Бензодиазепини, Clobazam**
Фокална	CBZ, OXC, VPA	LTG, TPM, GBP	LEV, PB, LCM ≥ 4 г., BRV ≥ 2 г., ESL ≥ 6 г., ZNS≥6 г.
Некласифицируеми	VPA	TPM	LTG, LEV
Неонатални гърчове	PB		

*** По Член 266, ал. 2 от ЗЛПХМ и чл. 16, ал. 4 от Наредба № l0 от 2011 г. за условията и реда за лечение с Неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти:**

***** ***Rufinamide*** за лечение на синдром на Lennox-Gastaut

***** ***Stiripentol*** за лечение на синдром на Dravet

***** ***Cannabidiol*** **в комбинация с** ***Clobazam***** при синдром на Dravet и синдром на Lennox-Gastaut при пациенти ≥ 2 години; ***** ***Cannabidiol*** при лечение на пристъпи, свързани с туберозна склероза комплекс (TSC) при пациенти ≥ 2 години

***** ***Fenfluramine*****-** при синдром на Dravet и синдром на Lennox-Gastaut при пациенти ≥ 2 години

****Регистрирани от EMA:**

Clobazam** за лечение на абсанси, ГТКП, миоклонии, синдром на Dravet и синдром на Lennox- Gastaut; **Nitrazepam**** за лечение на синдром на West; **Sulthiam**** за лечение на фокални пристъпи; **Vigabatrin**** за лечение на синдром на West; **Cenobamate**-** при фокални и ВГТКП (ФДТКП) над 18 г; **ACTH**** за лечение на синдром на West.

Таблица 16. Видове регистрирани АГЛ за монотерапия и допълваща терапия с индикации, вкл. за детската възраст

АГЛ	Монотерапия	Допълваща терапия
Valproate (10-50 mg/kg)	Абсанси, ГТКП, фокални, ВГТКП	Абсанси, ГТКП, фокални, ВГТКП (ФДКТП)

Carbamazepin (10-20 mg/kg)	фокални, ВГТКП	ГТКП, фокални, ВГТКП (ФДКТП)
Ethosuximide (15-30 mg/kg)	Абсанси	
Phenytoin (3-8 mg/kg)	ГТКП, фокални, ВГТКП	ГТКП, фокални, ВГТКП (ФДКТП)
Lamotrigine (3-10 mg/kg)	Абсанси- начална терапия 2-12 г. - монотерапия на ИГЕ, фокални пристъпи, LGS	Над 2 г. - допълваща терапия на ИГЕ, фокални пристъпи, синдром на Lennox-Gastaut
Topiramat (3-9 mg/kg)	Над 2 г.- генерализирана и фокална епилепсия	Над 2 г.- генерализирана и фокална епилепсия, синдром на Lennox-Gastaut
Levetiracetam (40-60 mg/kg)	Над 16 г.- начална фокални пристъпи	Над 1 месец- фокални и ВГТКП (ФДКТП); над 12 г.-миоклонични пристъпи при ювенилна миоклонична епилепсия и ГТКП
Oxcarbazepine (30-46 mg/kg)	Над 6 г. фокални и ВГТКП	Над 6 г. - фокални и ВГТКП (ФДКТП)
Brivaracetam (1-4 mg/kg)	-	Над 2 г. - за допълваща терапия при фокални и ВГТКП(ФДКТП)
Gabapentin (40 mg/kg)	Над 12 г. - фокални пристъпи	Над 6 г. -допълваща терапия при фокални пристъпи
Lacosamide (8-10 mg/kg)	На и над 4 г. - монотерапия при фокални пристъпи	Над 4 г. - допълваща терапия при фокални пристъпи
Tiagabine (0,1- 1 mg/kg)	-	Над 12 г. - допълваща терапия при фокални пристъпи
Eslicarbazepine (10-30 mg/kg)	Над 18 г. Фокални и ВГТКП	Над 6 г.- допълваща терапия при фокални и ВГТКП (ФДКТП)
Vigabatrin** от 4 mg/kg титриране до 100-150 mg/kg	Синдром на West	Синдром на West
Rufinamide* - 45 mg/kg	-	Синдром на Lennox-Gastaut ≥ 4 години, възможно при епилептични спазми, миоклонично-астатична епилепсия

Stiripentol* - 50- 100 **mg/kg**	-	Синдром на Dravet (SMEI) ≥ 3 години Резистентни фокални пристъпи, епилептичен статус
Sulthiam** от 3 mg/kg, титриране до 5 - 10 mg/kg	-	Роландова епилепсия след неуспех от други АЕЛ; фокални пристъпи и ВГТКП (ФДКТП), синдром на Rett, епилептични енцефалопатии
Clobazam** 0,4-1 mg/kg	-	Синдром на Lennox-Gastaut ≥ 2 години, синдром на синдром на Dravet≥ 2 години; Фокални и генерализирани пристъпи с терапевтична резистентност
Zonisamide ≥ 6 г. и юноши ≥55 kg- 1 mg/kg титриране до 8 mg/kg	-	Фокални и ВГТКП ≥ 6 години
Cannabidiol* 5 mg/kg/дневно, титриране до 10- 20 mg/kg	-	Синдром на Lennox-Gastaut и синдром на Dravet, в комбинация с clobazam за пациенти ≥ 2 години. Лечение на пристъпи, свързани със туберозна склероза комплекс (TSK)
Fenfluramine*- ≥ 2 г.- 0,2 mg/kg- до 0,7 mg/kg максимално до 26 mg/дневно	-	Синдром на Dravet, Синдром на Lennox-Gastaut
Felbamate**от 15 mg/kg титриране до 30-60 mg/kg до 12 г.	-	Синдром на West, Lennox-Gastaut, West, Landau-Kleffner, ЮМЕ, но при неуспех от други АЕЛ поради сериозни нежелани лекарствени реакции (чернодробни увреди, апластична анемия и др.).

<u>* По Член 266, ал. 2 от ЗЛПХМ</u> и чл. 16, ал. 4 от Наредба № l0 от 2011 г. за условията и реда за лечение с Неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти:

***** ***Rufinamide*** за лечение на синдром на Lennox-Gastaut
***** ***Stiripentol*** за лечение на синдром на Dravet
***** ***Cannabidiol*** **в комбинация с** ***Clobazam***** при синдром на Dravet и синдром на Lennox-Gastaut при пациенти ≥ 2 години; ***** ***Cannabidiol*** при лечение на пристъпи, свързани с туберозна склероза комплекс (TSC) при пациенти ≥ 2 години
******Fenfluramine***-** при синдром на Dravet и синдром на Lennox-Gastaut при пациенти ≥ 2 години

<u>Регистрирани от ЕМА:</u>**

Clobazam** за лечение на абсанси, ГТКП, миоклонии, синдром на Dravet и синдром на Lennox- Gastaut; **Nitrazepam**** за лечение на синдром на West; **Sulthiam**** за лечение на фокални пристъпи; **Vigabatrin**** за лечение на синдром на West; **Cenobamate**-** при фокални и ВГТКП (ФДТКП) над 18 г; **АСТН**** за лечение на синдром на West.

Лечение при фебрилни гърчове (ФГ)

1. Острото лечение при фебрилни гърчове включва лечение на основното заболяване и на продължителния ФГ както при епилептичен статус с Diazepam - 0,3-0,5 mg/kg ректално или интравенозно. Антипиретичното лечение с Paracetamol (Acetaminophen) и Ibuprofen не променя риска от рецидивиращи ФГ, но подобрява общото състояние на детето при понижаването на температурата.

2. Профилактично лечение. Препоръчва се интермитентна профилактика с Diazepam или постоянно лечение с Valproate според риска от рецидивиращи ФГ. Не се налага лечение при прости ФГ. Интермитентната профилактика на ФГ с diazepam снижава риска за рецидивиращи ФГ. Постоянното лечение с антиконвулсанти при ФГ не профилактира риска за епилепсия.

- **Интермитентна профилактика с ректален или орален Diazepam** се препоръчва при ФГ с начало под 1 г.; фамилност за ФГ в един от родителите; 2 или повече ФГ или чести ФГ (2 за 12 часа, 3 за 6 месеца или 4 за 1 г.): Diazepam - 0,3-0,5 mg/kg ректално при t^o над 37,5^o C през 12 часа (терапевтична плазмена концентрация след 2-4 мин.) или орален Diazepam - 0,3 mg/kg през 8 часа (терапевтична плазмена концентрация след 30-90 мин.) до афебрилни 24 ч. (прием до 3 дни).
- **При висок риск от рецидивиращи ФГ** (съчетание от усложнени пролонгирани ФГ >15 мин., неврологичен дефицит, възраст под 1 г., чести ФГ, ФГ в първия час на фебрилното заболяване или при $t^o<38^0$) се препоръчва постоянното профилактично лечение с Valproate 30 mg/kg за 1-2 г. при изследвания за чернодробни функции.

Контрацепция при жени с епилепсия, лечение при бременност и кърмене

При жените с епилепсия трябва да се предлага ефективна контрацепция за избягване на непланирана бременност. Рисковете за забременяване, въпреки контрацепцията, както и за краткосрочните и дългосрочни странични ефекти от всеки метод на контрацепция трябва да се обясняват внимателно. Рискът от неуспешна контрацепция при жени на лечение с АГЛ ензимни индуктори е 3 пъти по-висок в сравнение със здравите жени. В терапевтични дози под 200 mg/дн. ТРМ не взаимодейства с пероралните контрацептиви, съдържащи norethisterone и ethinylestradiol. В по-високи дози (200–800 mg/дн.) ТРМ може да увеличи слабо клирънса на ethinylestradiol. При жени на лечение с АГЛ ензимни индуктори ефективността на пероралните контрацептиви може да се повиши с увеличаване дозата на естрогените до 50 μg (максимум 70

μg), намаляване на свободния от лекарства интервал от 7 до 4 дни и въвеждане на троен цикъл (прием на 3 опаковки една след друга). Уместно е комбиниране с други методи за контрацепция – бариерни методи, трансдермални пластири и др. За контрацепция след полов акт се препоръчва двойна доза levonorgestrel (6 mg в рамките на 120 часа след половия акт). Пероралните контрацептиви могат да променят ефикасността на някои АГЛ – напр. на LTG, особено в първите 3 дни при монотерапия с LTG и при естроген-съдържащи контрацептиви. Липсват достатъчно доказателства за ефективността на контрацептиви съдържащи само прогестерон при жени на лечение с АГЛ - ензимни индуктори.

Рискове за бременната жена:

- **Риск от учестяване на пристъпите** (увеличен обем на разпределение на лекарствата, протеиново свързване и чернодробен метаболизъм) - дозировката се повишава по преценка след изследване на серумно ниво.
- **Риск за усложнения на майката -** прееклампсия, хиперемезис, преждевременно раждане, анемия.
- **При раждане -** 1- 2% от жените с епилепсия получават припадъци.
- **Неврологът не взема отношение за воденето на раждането, вида на родоразрешението и акушерското поведение**

Рискове за плода:

- **Риск за малформации -** 25% по висок за жените с епилепсия в сравнение с общата популация и почти 2 пъти по-висок при антиконвулсантно лечение - големи малформации (дефекти на невралната тръба като spina bifida, орофациални дефекти като palatum fissum, сърдечни малформации, хипоспадиа) и малки (хипертелоризъм, епикантуси, хипопластични пръсти). Препоръчват се ултразвукови изследвания на плода – в началото на бременността, през 3-ти, 6-ти и началото на 9-ти л.м., а при съмнение за малформация - изследване на алфа-фетопротеин и амниоцентеза.
- **Препоръки за поведение при бременни и кърмещи жени с епилепсия**

1. При жени с пристъпи по време на втората половина на бременността, които не могат със сигурност да се определят като епилептични, се започва лечение като за еклампсия (магнезиев сулфат) до пълното диагностично уточняване. МРТ и КТ се считат за безопасни, а рискът за плода при еднократна експозиция е минимален.

2. При всички жени с епилепсия се препоръчва прием на фолиева киселина 5 mg/d преди забременяването и поне до края на първия триместър на бременността с цел намаляване на риска от вродени аномалии. Рискът от големи вродени аномалии зависи от вида, броя и дозата на АГЛ. LTG (под 300 mg/дн.) и CBZ (под 400 mg/дн.) са свързани с най-малък риск. Най-висок е рискът при прием на VPA (10,7/100) или политерапия (16,8/100) в сравнение с 2,3/ 100 при жени без

епилепсия. Според регистри на Великобритания и Ирландия, рискът при монотерапия с LEV (0,7/100), също е по-нисък в сравнение с политерапия (5,6/100). Липсват достатъчно доказателства за риска при монотерапия с другите АГЛ. Рискът за повторна вродена аномалия е по-висок (16,8/ 100) при жени, които имат вече дете с вродена аномалия.

3. Приемът на VPA и политерапия с други АГЛ трябва да се минимизира преди забременяването след внимателна преценка от епилептолог.

4. Приемът на Топирамат е противовопказан при жени с детероден потенциал, освен ако няма друго алтернативно лечение и ако използват високоефективна контрацепция. Според последни проучвания при деца, изложени на терапия с топирамат като мононерапия по време на бременността имат приблизително 3 пъти по-висок риск от големи вродени аномалии, вкл. цепка на устата и небецето, хипоспадия и аномалии на различни органи и системи в сравнение с референтна група, неизложена на АГЛ. Рисковете за големи вродени аномалии са от 4.3% (1.4% в референтната група) до 9.5% (3% в референтната група). Съобщава се за по-висока честота на новородени с ниско тегло при раждането (под 2 500 грама) и с по-ниско тегло според гестационната възраст при монотерапия с топирамат на майките с епилепсия. Съобщава се за по-висока честота на новородени с Разстройства от аутистичния спектър, интелектуален дефицит и Синдром на дефицит на внимание и хиперактивност (ADHD) при майки с епилепсия, приемали топирамат по време на бременността, в сравнение с деца с родени от майки с епилепсия, неприемали АГЛ.

5. На всички новородени на жени с епилепсия лекувани с АГЛ ензимни индуктори (CBZ, PHT, PB, PRM, OXC, TPM, ESL), трябва да се прилага 1 mg витамин K интрамускулно с цел превенция на хеморагична болест на новороденото. Липсват достатъчно доказателства за необходимостта от прилагане на витамин K при жените с епилепсия за превенция на хеморагии след раждането.

6. Приемът (перорален или при необходимост парентерален) на АГЛ трябва да продължи по време на раждането. Липсват проучвания за оптимален избор на АГЛ при пристъп по време на раждане. При епилептичен статус за предпочитане са АГЛ от групата на бензодиазепините.

7. Препоръчително е продължително мониториране на плода при жени с висок риск от пристъп по време на раждане, както и след получен пристъп по време на раждането.

8. Облекчаването на болката по време на раждане при жени с епилепсия е много важно с цел минимизиране на провокиращи фактори за пристъпите. Локалната анестезия (епидурална, спинална, комбинирана) е безопасна. Diamorphine е за предпочитане пред pethidine (епилептогенен ефект) за аналгезия по време на раждане. При необходимост от обща анестезия е за предпочитане да се избягват анестетици като pethidine, ketamine и sevoflurane.

9. Липсват контраиндикации за прилагане на индуциращи раждането медикаменти при жени с епилепсия на лечение с АГЛ.

10. При жените с епилепсия трябва да се препоръчва да продължат приема на АГЛ след раждането. Преценката за кърмене е индивидуална, но трябва да се има предвид, че LTG, LEV, TPM преминават в по-голяма степен в кърмата в сравнение с VPA, CBZ, PHT.

11. След раждането е препоръчителна подкрепа при майките с епилепсия, с която да се минимизират провокиращите пристъпи фактори като сънна депривация, стрес, болка.

12. Ако дозата на АГЛ е била завишена по време на бременността, трябва да бъде ревизирана в рамките на 10 дни след раждането с цел избягване на постпартална токсичност.

При лечение в старческа възраст се препоръчва по-ниски дози на АГЛ, поради забавен чернодробен метаболизъм и снижен бъбречен клирънс. При пациенти с епилепсия в старческа възраст и епилепсия и интелектуален дефицит (IQ<70) се препоръчват медикаменти, неповлияващи когнитивните функции, а при депресия - медикаменти, неповлияващи поведението (Таблица 17).

Таблица 17. Ефекти на АГЛ върху когнитивните функции и поведението

АГЛ	**Когнитивни функции**	**Поведение**
Carbamazepine	Минимален	Стабилизатор на настроението
Phenytoin	Увреждане	Неизяснено
Phenobarbital	Увреждане	Депресия
Valproate	Минимален	Стабилизатор на настроението
Clonazepam	Увреждане	Стабилизатор на настроението?
Gabapentin	Минимален	Минимален
Lamotrigine	Минимален	Минимален
Levetiracetam	Минимален	Минимален
Oxcarbazepine	Минимален	Минимален
Tiagabine	Минимален	Минимален
Topiramate	Увреждане	Минимален, съобщения за психози
LCM	Неизвестен	Минимален
BRV	Минимален	Минимален, съобщения за психози

При пациенти с бъбречна и чернодробна недостатъчност изборът на АГЛ е съобразен с мястото на метаболизма и екскрецията на АГЛ. Phenytoin не се препоръчва поради нелинеарна кинетика, чернодробна автоиндукция, множество лекарствени взаимодействия и висока степен на протеиново свързване. Phenytoin и валпроати могат да предизвикат чернодробна увреда. Gabapentin и levetiracetam се екскретират главно през бъбреците и дозирането им се съобразява с бъбречната недостатъчност. Те се прилагат при чернодробна недостатъчност и при възможна

лекарствено индуцирана етиология. Lamotrigine, който се метаболизира чрез глюкоронизиране също се прилага при някои пациенти с чернодробна.

Лечение при провокираните пристъпи: Краткотрайно лечение с бензодиазепини редуцира риска от пристъпи при преустановяване на алкохол и delirium tremens. След остър мозъчен инсулт или неврохирургия не е необходимо профилактично лечение с АГЛ. Започнатите АГЛ след остър мозъчен инсулт се изключват постепенно. Лечение с АГЛ се провежда при непровокирани пристъпи с постинсултна причина.

Е. Лабораторен контрол

- ПКК, коагулационен профил, чернодробни и бъбречни функции, съобразно нежеланите реакции на приеманите АГЛ, когато е необходим.
- **Лекарствено мониториране –** при уточняване на дозата на VPA, CBZ и Phenytoin след което мониториране се извършва 1/годишно и при необходимост (политерапия, токсични реакции, прием на phenytoin, чернодробна и бъбречна недостатъчност, съдебно-медицинска експертиза), ежемесечен контрол при бременни.

Ж. Преустановяване на лечението с АГЛ

След 2-5 г. безпристъпен период се преценява необходимостта от редукция и преустановяване на лечението с АГЛ, което е индивидуално за всеки пациент според вида на епилепсията, неврологичния и интелектуален статус. Идиопатичните фокални детски епилепсии обикновено са с добра прогноза и без последващи рецидиви. Ювенилната миоклонична епилепсия е с добър контрол на пристъпите при ниски дози, но с рецидиви при 80-90% след преустановяване на лечението в първите 2 г. и налага продължително лечение. Рецидивите при възрастните са 40-50%, при децата - около 25%. По-благоприятна е прогнозата за риск от рецидиви след спиране на АГЛ при пациентите с нормална ЕЕГ след сънна депривация и нормална мозъчна МРТ, отколкото при пациенти с епилептиформени или фокални абнормности при сънна депривация и/или фокални корови абнормности в МРТ. Други фактори за риск от рецидиви след АГЛ преустановяване са:

- Абнормна ЕЕГ (по-неблагоприятни са персистиращи епилептиформени разряди или фокални абнормности)
- Абнормна мозъчна МРТ (особено в коровите и лимбични области)
- Вид пристъпи (по-неблагоприятни са тоничните или атонични пристъпи)
- Съчетание на различни видове пристъпи
- Голям брой и честота на пристъпите
- Голяма продължителност на епилепсията преди тя да бъде контролирана
- Кратка продължителност на периодите без пристъпи.

Около 75% от рецидивите след спиране на АГЛ са през първата година, 50% - в първите 3 месеца. АГЛ се редуцират бавно, особено phenobarbital и бензодиазепини.

3. Лечението на епилептичен статус се извършва в отделение с възможност за интензивно лечение и дихателна реанимация, където се осъществяват електрофизиологични, невроизобразяващи, биохимични, ликворни изследвания, серумни нива на медикаменти, рентгенография на бял дроб, мониториране и поддържане на жизненоважните функции, включително наркоза при интубация и поддържане на изкуствена белодробна вентилация. Мерки за агресивно антиепилептично лечение и поведение като при ЕС се предприемат, ако припадъците продължават над 10 мин**.**

Доболнично лечение на ЕС:

- Осигуряване на проходимост на дихателните пътища
- Осигуряване на постоянен венозен път
- ***Diazepam***– венозно 0,2 mg/kg., при деца 0,3 mg/kg, ректално 0,3 mg/kg, при деца до 0,5 mg/kg, ***Phenobarbital*** 10-20 mg/kg i.m.

Болнично лечение на ЕС:

1. Осигуряване на проходимост на дихателните пътища, поддържане дишането, артериалното налягане и циркулацията, осигуряване на венозен път; мониториране на телесната Т, АН, ЕКГ и дихателната функция.
2. Изследване на серумни електролити, пълна кръвна картина, урея, кръвна захар, АКР и газов състав на кръвта, чернодробни функции, нива на антиконвулсанти, алкохол, токсикологичен скрининг и съответна корекция.
3. Болусно въвеждане на глюкоза **(**40% 60 ml), Thiamine 160 mg i.v. (при деца и Vit B_6) при възможна хипогликемия или алкохолна интоксикация
4. **Бензодиазепини**

- **Diazepam** – венозно - 0,2 mg/kg (за деца - 0,3 mg/kg) или ректално 5-10 mg (за деца 0,5 mg/kg); повтаряне на дозата след 30 мин, за 1 час - до 60 mg, за 24 часа - до 200 mg при готовност за оротрахеална интубация. Купирането на пристъпа е в пропорционална зависимост от скоростта на въвеждане на Diazepam, но при бързото венозно въвеждане съществува риск от депресия на дишането и артериална хипотония, което налага готовност за асистирано дишане.
- **VPA (Depakine**) - 15-20 mg/kg болус i.v. (50 mg/мин), поддържаща доза 1 mg/kg/час.
- **Phenytoin -** натоварване - 20 mg/kg бавно i.v. (50 mg/мин), за 24 часа - до 2000 mg; Предимство - дълготрайно действие.

При ЕС, продължаващ над 60 мин. - въвеждане в наркоза (при интубиран болен):

- **Midazolam** натоварваща доза - 0,15 - 0,20 mg/kg (<0,4 mg/мин), поддържаща - 0,1 - 0,4 mg/kg/час.
- **Tiopental Na** 5-6 mg/kg до 500 mg бавно i.v. за 3-5 мин. и поддържане с 1-5 mg/kg/час до поява на ЕЕГ патерн на потиснати залпове.
- **Propofol** натоварваща доза- 1-2 mg/kg, поддържаща - 3-10 mg/kg/час.

***Лечение на усложненията на ЕС*:** на рабдомиозита - поддържане нормална диуреза с водно-солеви разтвори за предпазване от бъбречна недостатъчност, на хипертермията, на мозъчния оток – съчетание на хипервентилация с Mannitol, кортикостероиди, на съпътстващи инфекции-антибиотична терапия. Поддържане на сърдечно-съдовата функция, при хипотония – Dopamine i.v.

И. Неврохирургично лечение - при терапевтично-резистентни епилепсии и някои епилептични енцефалопатии в детска възраст. Цел на оперативното лечение е отстраняване на епилептогенната зона, генерираща пристъпите, или предотвратяване разпространението на епилептичните разряди, а в редки случаи при множествени фокуси - локализиране до единствен фокус.

Неврохирургично лечение на епилепсиите се провежда при около 10- 15% от епилептично болните. Кандидати за епилептична хирургия са:

- Резистентни форми спрямо адекватна терапия, провеждана за достатъчен период от време, с повече от 2 АГЛ, самостоятелно или като политерапия;
- Уточнена епилептогенна зона, локализирана в „тиха" корова област (т.е. без или с относително нисък риск за постоперативен неврологичен дефицит); липса на контраиндикации за хирургично лечение.

Епилепсии без индикация за епилептична хирургия са:

1. Пациенти с много видове пристъпи от различни области на мозъка, освен ако един вид не е доминиращ и инвалидизиращ. Задължителна оценка с продължително видео-ЕЕГ мониториране.
2. Пациенти с двустранна хипокампална атрофия в МРТ.
3. Пациенти с идиопатични (генетични) генерализирани епилепсии, със самоограничаващи се детски епилепсии и повечето рефлексни епилепсии.
4. Възрастни с дифузна (мултилобарна) и особено двустранна полимикрогирия или субкортикална лентовидна хетеротопия.

Интелектуалният дефицит, особено в детска възраст и при някои синдроми, не е противопоказание за резективна или палиативна интервенция; в много случаи предотвратяването на инвалидизиращите пристъпи и подобряването на ЕЕГ (изчезване на

хипсаритмия, на обичайните абнормности при синдрома на Lennox-Gastaut) води дори до подобрено когнитивно функциониране.

Неврохирургично лечение се предприема след предварителна мултидисциплинарна оценка на базата на извършени прехирургични изследвания по протокол (приложение).

Протокол

I етап – Избор на кандидати (съгласно Schuele & Lueders, Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. The Lancet Neurology, 2008,*7)*.

II етап – Прехирургична диагностика

1-ва фаза – Неинвазивни изследвания

1. Продължително видео- ЕЕГ мониториране в специализирано отделение на епилептичен център – регистрация на пристъпи едновременно с ЕЕГ и видео. В някои случаи се налага редуциране и дори спиране на АГЛ, и сънна депривация. В повечето случаи се провежда ЕЕГ по разширена електродна схема – използване на предни темпорални (темпоро-базални) електроди и темпоро-постериорни (ретроаурикуларни) електроди, задължително с отвеждане и на ЕКГ.

Интериктална ЕЕГ

Основно 30-минутно изследване – задължително за всички кандидати

Достатъчна регистрация на ЕЕГ в будност и сън -задължително за всички кандидати – за оценка на бавновълнови и епилептиформени промени (насока за локализацията на лезионната зона и иритативната зона)

Иктална скалпова - ЕЕГ +/- сфеноидални (семи-инвазивни) електроди

✓ При пациенти с TLE

✓ Незадължителна при пациенти с едностранна TLE: с 1) клинична семиология на мезио-темпорални пристъпи; 2) интериктална ЕЕГ с данни за бавновълнова и епилептиформена активност в отвежданията, съответстващи на мезиалните структури; 3) категорични данни за хипокампална патология в МРТ. При такива пациенти се приема, че има пълна корелация между семиология, ЕЕГ и МРТ и може да се пристъпи към темпорални резективни интервенции.

Иктална скалпова-ЕЕГ

При всички кандидати е необходима видео - ЕЕГ регистрация на поне 3 пристъпа, ако пациентът има един вид пристъпи, или на повече - при анамнеза за няколко вида пристъпи. В повечето случаи се налага мониториране поне за 24 часа, с регистрация и на спонтанен сън.

2. Високоразделителна МРТ на главен мозък – при провеждане съгласно т.нар. «протокол за епилепсия» - по утвърдени международни стандарти и адаптиран в конкретен неврорадиологичен център с наличие на специалисти в невроизобразяване на епилепсия. При недостатъчна локализация на пристъпите с видео-ЕЕГ и МРТ по епилептичен протокол, в някои случаи се налага използването на допълнителни МРТ техники.

3. Невропсихологично изследване (има допълващо значение) – латерализира и понякога локализира дефицити във висшите корови функции, което допълва данните за локализацията на епилептогенната зона. Данните за налични дефицити могат да помогнат за определяне на възможен постоперативен функционален риск за ВКФ, когато епилептогенната зона е в или близо до функционално необходима кора.

- Когато резултатите от тези изследвания показват пълна анатомо-електро-клинична корелация по отношение локализацията на епилептогенната зона (например, клинична семиология според анамнезата и видео-регистрация отговаря на мезио-темпорални пристъпи + ЕЕГ демонстрира начало на пристъпите в темпоралните отвеждания, съответни на мезиалните структури + МРТ визуализира хипокампална склероза или друга лезия в мезио-темпоралните структури) може да се пристъпи към ограничена резективна интервенция (например, предна темпорална лобектомия или селективна амигдалохипокампектомия при MTLE - най-честата симптоматична терапевтично-резистентна фокална епилепсия, особено при възрастни).
- Когато липсват достатъчно данни (например, негативна МРТ), трябва да се извършат допълнителни функционални невроизобразяващи изследвания (FDG-PET или SPECT) за идентифициране на епилептогенната зона.

1. След провеждане на PET ко-регистрацията с МРТ увеличава вероятността за по-точно корелиране на зоната на интериктален хипометаболизъм (в PET) с анатомичната структура (в МРТ).
2. Извършва се интериктален и/или иктален SPECT, демонстриращи междупристъпна хипоперфузия и иктална хиперперфузия в областта на епилептичното огнище. Най-удачно е извършването на т.нар. субтракция на двата поотделно получени образа и последваща корегистрация с МРТ (SISCOM).
3. Функционална МРТ е задължителна при явни лезии близо до елоквентна кора, които са с доказана семиологично и ЕЕГ епилептогенност – с цел определяне границите на възможната резекция и нуждата от интраоперативна корова електростимулация.

- Когато липсва корелация (например: негативна МРТ, несъответна на лезията семиология на пристъпите, неясно иктално ЕЕГ-начало), пациентът се насочва за провеждане на инвазивни прехирургични изследвания.

2-ра фаза – Инвазивни изследвания – включват ЕЕГ-мониториране с интракраниални електроди и Wada-тест.

Отнася се за следните групи епилепсии, но без ограничения до тях:

(1) TLE, при която липсва сигурна латерализация;

(2) двойна патология (например, хипокампална склероза и фокална кортикална дисплазия);

(3) лезия при нелокализираща ЕЕГ;

(4) локализираща интериктална и/или иктална ЕЕГ, и/или функционално невроизобразяване при липса на ясно видима лезия в МРТ.

- **Интракраниално ЕЕГ-мониториране**

При наличието на модерни невроизобразяващи технологии, само 10-20% от хирургичните кандидати изискват този вид диагностика. Задължителна е при:

(1) Двустранни и предполагаемо независими темпорални пристъпи

(2) Екстратемпорални пристъпи с пропагация към мезиотемпоралните структури

(3) Темпорални пристъпи с доказано ЕЕГ начало, но негативна МРТ и FDG-PET

(4) Липса на корелация между ЕЕГ- локализацията и находката в МРТ

(5) Невъзможно разграничаване между неокортикална и мезиална TLE

(6) Латерализация/локализация на пристъпите в определена хемисфера/мозъчен дял, но без патологична находка в МРТ и/или функционалното невроизобразяване (PET, SPECT)

(7) Епилептогенна зона в или близо до функционално необходима мозъчна кора, което изисква и интраоперативна корова стимулация.

Извършва се с дълбоки електроди (стереотаксична имплантация, SEEG) или със субдурални електроди (електродни решетки, ленти), съответно на основната хипотеза за разположението на епилептогенната зона на основата на данните от видео-ЕЕГ. Пристъпването към този етап се извършва при обсъждане от невролог (извършил неврофизиологичната оценка на пациента по време на първата фаза) и неврохирург, с последващо участие на пациента. Задължителна е регистрацията поне на един от хабитуалните пристъпи на пациента, като задължително се осъществява и тестване с електрическа стимулация с цел определяне на границите на епилептогенната зона при провокация на идентични пристъпи и евентуалната близост/припокриване с елоквентна кора.

- **Wada-тест**

Интракаротидната амобарбитална процедура (IAP) (амобарбитал или натриев метохекситал /Brevital/; напоследък се прилага успешно и Propofol) временно инактивира ипсилатералната мозъчна хемисфера, което позволява независимото тестване на паметта и речта в контралатералната хемисфера. Независимо от по-широкото навлизане на функционалната МРТ за определяне на латерализация и локализация на ВКФ, поради противоречивите данни при някои от кандидатите, все още Wada-тестът е златен стандарт в предоперативната оценка на ВКФ.

И след 1-ва, и след 2-ра фаза кандидатите за епилептична хирургия се обсъждат от мултидисциплинарен екип, включващ задължително невролози-епилептолози, неврохирурзи със специализация в епилептична хирургия, а при необходимост и невропсихолог, неврорадиолог, логопед, психиатър. Обсъждат се подробно клиничните, ЕЕГ, МРТ данни, невропсихологичните тестове и др. резултати (например речеви функции, социални проблеми и пр.). Потенциалните усложнения се обсъждат с пациента/ семейството, особено при епилепсия в доминантната хемисфера.

Пациентите, получили от мултидисциплинарния екип становище за оперативна интервенция задължително се насочват към специалист – епилептолог за второ мнение относно предлаганата оперативна намеса.

При конкордантни (съвпадащи) резултати и цели на пациента, екипа и мнението на епилептолога, се насрочва съответната оперативна интервенция.

Хирургични процедури:

1. Куративни = лечебни (най-често резективни)

- **Предна темпорална лобектомия**
- **Селективна амигдалохипокампектомия**
- **Лезионектомия** (отстраняване на епилептогенната лезия според МРТ данните - темпорална, екстратемпорална)
- **„Индивидуално приспособена" неокортикална резекция** – според данните от ЕЕГ, МРТ и функционалните изследвания: съхранява елоквентната кора
- **Хемисферектомия и функционална хемисферотомия**
- **Множествена субпиална транссекция**

2. Палиативни

- **Калозотомия** (тотална – при млади пациенти с полиморфни пристъпи; предна - при пациенти над 15 г. с цел избягване на тежък деконективен синдром; селективна задна – при дроп-атаки)
- **Стимулация на n. Vagus (VNS)** е с индикация като допълваща терапия за редукция на пристъпната честота при медикаментозно-резистентна епилепсия при възрастни пациенти и деца над 4 г., които не са подходящи за резективна епилептична хирургия или епилептичната хирургия е неефективна. Препоръчва се и при фокални епилептични пристъпи с или без вторична генерализация или генерализирани пристъпи, посттравматична епилепсия и туберозна склероза, при пациенти със синдром на Lennox-Gastaut (добър ефект при генерализираните тонично-клонични и тонични пристъпи, но несъществен при атоничните, миоклонични и атипичните абсанси). Чрез стимулацията на n. Vagus се постига редукция на пристъпната честота средно с 50 % при около 45%-55% от пациентите, като ефектът се подобрява със времето (ниво С).

К. Нефармакологични методи за лечение на детските епилепсии

- **Кетогенната диета** е допълваща при лечение на някои терапевтично резистентни епилепсии в детската възраст. Цели промяна на съотношението мазнини: въглехидрати + протеини = 2:1 до 5:1. Повишените стойности на кетонни тела могат да редуцират честотата на епилептичните пристъпи. Прилагат се и модифицирани кетогенни диети. Установен е ефект при синдрома на Dravet (SMEI), инфантилни спазми, миоклонично-астатична епилепсия (Синдром на Doose), комплекса туберозна склероза и вродени метаболитни дефекти (пируват-дехидрогеназен дефицит, дефицит на GLUT-1).

Епилептични синдроми, при които има вероятна ефективност от кетогенната диета (поне 2 научни публикации)

- Глюкозен транспортерен протеин 1 (GLUT-1) дефицит
- Пируват-дехидрогеназен дефицит
- Миоклонично-астатична епилепсия (Синдром на Doose)
- Туберозна склероза
- Rett синдром
- Синдром на Dravet (SMEI)
- Инфантилни спазми
- Деца хранени ентерално

Епилептични синдроми, при които има възможна ефективност от кетогенната диета (1 научна публикация)

- Някои митохондриални болести
- Гликогеноза тип V
- Синдром на Landau-Kleffner
- Болест на Lafora
- SSPE

Нива на лечение на епилепсията

Лечение в условията на извънболничната специализирана медицинска помощ се извършва от специалист-невролог или детски невролог с началната монотерапия с адекватен за типа на епилепсията и на епилептичните пристъпи медикамент в оптимална доза при контролиране на серумните нива. При неефективност първата монотерапия или странични реакции, първият АГЛ се заменя с друг АГЛ, подходящ за типа припадъци и епилепсията (II монотерапия). При неефективност се добавя втори и трети АГЛ (рационална политерапия), за комбинации от новите АГЛ - след решения от експертни комисии към УМБАЛ.

Болнично лечение се провежда при:

- Епилептичен статус - конвулсивният е заплашващо живота състояние, а неконвулсивният обуславя когнитивни увреди;
- Серийни припадъци;
- Болни с новооткрита епилепсия и чести епилептични припадъци;
- Новооткрита епилепсия в детска възраст, налагаща невроизобразяващи изследвания и ЕЕГ под наркоза;
- Зачестяване на припадъците и неповлияване от лечението, което налага специализирани изследвания с оглед симптоматична епилепсия;
- Прогресиращ неврологичен дефицит и развитие на деменция с оглед редиагностициране на етиологията;
- Болни с неповлияване от амбулаторното лечение вкл. и с новите АГЛ, с епилептични статуси в анамнезата, при които се налага смяна на лечението в болнични условия;
- Болни с тежки форми с множествени полиморфни припадъци, прогресиращи форми, некласифицирани форми, и с усложнения;
- Болните, при които се налагат специализирани изследвания с оглед неврохирургично лечение на епилепсията;
- Усложнения;
- Експертни случаи за уточняване на диагнозата, при които може да се наложи спиране на лечението под лекарски контрол.

Болничното лечение на епилепсията може да се провежда в неврологично, детско или профилирано епилептологично отделение или неврологична клиника/детска неврологична клиника (сектор) на УБ, според тежестта на заболяването и усложненията му. Медикаменти от групата на “новите” противоепилептични средства се въвеждат при доказана неефективност от класическите АГЛ, специални групи пациенти (деца, стари хора, бременни, болни с чернодробна или бъбречна недостатъчност), странични реакции или органна недостатъчност.

Стабилизирането и влизането в ремисия позволява по-нататъшният амбулаторен контрол, лечение и проследяване на пациента да се провеждат 2/годишно. Лечението за епилепсия се провежда 2-5 г. или по-продължително според вида на епилепсията/ епилептичния синдром. Преустановяването на лечението се предприема от специалист- невролог/детски невролог.

VIII. Епилепсия и ваксини

Имунизациите като комплекс от профилактични мерки, които целят създаване на специфична невъзприемчивост към редица сериозни инфекциозни заболявания, допринесоха значимо за намаляване детската смъртност и ранната инвалидизация.

Риск от имунизации. Описани редки поствaксинални усложнения от приложението на дифтерия-тетанус-коклюш (ДТК) и морбили-паротит-рубеола в големи популационни изследвания с обща честота 5,2/100 000 имунизирани: демиелинизиращи процеси, фебрилни гърчове, афебрилни епилептични пристъпи, енцефалопатията и инфантилни спазми при от приложението на първите живи ваксини. Съвременните ваксини се произвеждат по нови технологии и са значимо по безопасни и надеждни.

При *пертусисната цялоклетъчна ваксина* са възможни гърчове, колапсоподобни епизоди и енцефалопатия. Има повишен риск от фебрилни гърчове в първия ден след дифтерия-тетанус-коклюш (ДТК) и между 8 и 14 ден след морбили-паротит-рубеола (МПР), но не се установява повишен риск от последващи гърчове и късни реакции и неврологични усложнения. Причинна връзка между цялоклетъчната ваксина противококлюшна ваксина и инфантилни спазми, предполагана в миналото, сега се смята за изключена. Колапсоподобните (синкопални) епизоди са без последици. Те възникват в първите 24 ч. с най-малко 12 ч. интервал от момента на приложение на ваксината. Гърчовете, асоциирани с ДТК имат характер на фебрилни, но няма доказателства за ролята на пертусисния токсин за поствaксиналните реакции. Не е установена връзка между имунизацията и началото на епилепсия, инфантилни спазми или ЦНС инфекция.

Ацелуларната ваксина против пертусис води до имунитет, но не съдържа ендотоксин, отговорен за локалната реакция и температурата. При деца с хронични мозъчни увреждания (детска церебрална парализа, епилепсия, умствено изоставане) се препоръчва приложението на ацелуларна ваксина поради повишен риск при респираторни заболявания. Фамилно обременените с гърчове деца не би следвало да се отлагат от ДТК имунизации.

При *морбилната имунизация* са възможни фебрилните гърчове през втората седмица след имунизацията. Ваксините за морбили, произведени след 1978 г. с инактивиран морбилен вирус са с по-малко локални странични прояви. Не е установена сигурна причинно- следствена връзка между ваксината и появата на аутизъм. Американската педиатрична академия препоръчва и децата с лична или фамилна обремененост с гърчове да бъдат имунизирани против морбили тъй като боледуване от морбили може да доведе до много по-чести и тежки усложнения, в сравнение с един фебрилен гърч.

При противопаротитната, противорубеолната, противобясната, срещу Haemophilus influenzae B, противохепатитната и противополиомиелитната ваксини не са наблюдавани усложнения от тип епилептични пристъпи.

Обобщено: Ваксинации с убити ваксини, базирани на токсоид, бактериални антигени, протеинни субединици или имуногенни, протеини получени чрез рекомбинантни технологии, не са противопоказани при децата с неврологични заболявания, вкл. с епилепсия. В тази категория влизат ваксините за тетанус, дифтерия, коклюш, полиомиелит, хепатит B (HBV), грип, Haemophilus influenzae type b (Hib), пневмокок и менингокок.

Противопоказания за ваксиниране са децата с неконтролирани епилептични пристъпи основно при синдром на West и медикаментозно резистентни епилепсии.

Използваните понастоящем ваксини имат отлична надеждност и поносимост, значимо снижават заболяемостта и смъртността, предизвикана от инфекции у децата и възрастните. Лекарите трябва да съдействат за прилагането им, като са информирани за възможните странични реакции и да търсят и откриват причинна връзка между тях и възможните неврологични усложнения.

IX. Прогнозата зависи от формата, податливостта на лечение, давността, наследствени и придобити фактори. При нелекуваните или неправилно лекувани болни заболяването прогресира с по-тежки и по-чести пристъпи. При благоприятно протичане (около 60-70% от случаите) лечението трае от 2 до 5 години. 20 - 25% от болните са "медикаментозно-резистентни", което налага политерапия и приложение на "новите" антиепилептични медикаменти или хирургично лечение (таблица 18).

Таблица 18. Прогноза при епилепсиите

Добра прогноза	Неблагоприятна прогноза
1. Детска абсансна 2. Самоограничаващи се детски епилепсии: Самоограничаваща се епилепсия с центротемпорални спайкове (Роландова), Самоограничаваща се епилепсия с автономни пристъпи (тип Panayiotopoulos), Детска окципитална зрителна епилепсия (тип Gastaut) 3. Епилепсия в старческа възраст 4. Фебрилни гърчове 5. Бенигнени идиопатични неонатални конвулсии	1. Синдром с инфантилни спазми (синдром на West* 2. Ранна кърмаческа епилептична енцефалопатия* 3. Синдром на Dravet* 4. Синдром на Lennox-Gastaut* 5. Epilepsia partialis continua* 6. Прогресивна миоклонус епилепсия* 7. Ювенилна миоклонус епилепсия 8. Синдром на Landau-Kleffner* 9. Темпоралнодялова епилепсия 10. Епилепсия при корови дисплазии _____ * Прогнозата е неблагоприятна поради неврологичен и умствен дефицит

X. Инвалидизация и смъртност

Своевременното и правилно лечение ограничава прогресията на заболяването и инвалидизацията, което има здравен, социален и икономически ефект. Преобладаващата част от

болните (прости, неусложнени форми, ранно диагностицирани) се лекуват амбулаторно с добър ефект, 25% са с медикаментозна резистентност и се налага политерапия, комбинации от новите АГЛ и чести хоспитализации. Медицинският риск е повишен при добре контролирани и медикаментозно-резистентни епилепсии. Смъртността е 2-4 пъти по-висока в сравнение с общата популация. Най-чести причини са „синдром на внезапна неочаквана смърт" (8-17%), самоубийства (7-22%), конвулсивни епилептични статуси (10%), травми по време на епилептичен пристъп (5%), медикаментозни реакции (3-7%) и др.

Алгоритъм за диагностика, лечение и проследяване на пациента с епилепсия

I. Диагностициране на пациент с епилепсия

1. **Общопрактикуващ лекар** - при наличие на припадъци:

- Назначава ПКК, биохимия, ЕКГ (за ДД със кардиогенни синкопи)
- Насочва пациента към специалист невролог/детски невролог, а при чести припадъци - към болнично заведение

2. **Специалист невролог/детски невролог в извънболничната медицинска помощ:**

- Анамнеза
- Неврологичен статус, евентуално наблюдение на пристъп по време на изследването.
- Назначава и интерпретира изследванията: ЕЕГ, невроизобразяващо изследване (КТ на главен мозък или МРТ на главен мозък)
- Диагностицира «Епилепсия» при наличие на 2 непровокирани епилептични пристъпа или един при наличие на епилептиформена активност в ЕЕГ, съчетание с отклонения в неврологичния статус и/или патология в невроизобразяващите изследвания.
- Назначава лечение с АГЛ, подходящ за вида на епилептичните пристъпи/ епилептичния синдром – I монотерапия с валпроати или carbamazepine или с друг АГЛ (oxcarbazepine, lamotrigine) ако има противопоказания за класическите и при специални групи пациенти; издава протокол.
- При чести епилептични пристъпи или невъзможност за осъществяване на ЕЕГ и или изобразяващо изследване (дете с необходимост за упойка) - насочва пациента към болнично заведение (МБАЛ, УМБАЛ).
- При завършен процес на диагностициране насочва пациента към личния лекар за изписване на рецепти според протокола и за наблюдение на соматичното състояние на пациента (евентуални странични реакции.

3. Специалист невролог/детски невролог в болнична помощ

- При пациенти с чести и или тежки епилептични припадъци, деца или пациенти, на които не могат да се осъществят ЕЕГ и невроизобразяващи изследвания без упойка поради неспокойствие се диагностицира «епилепсия» след ЕЕГ, невроизобразяващо изследване; пациенти за ТЕЛК.
- ПКК, биохимия, изследване на серумно ниво на АГЛ (на VPA, CBZ, PHT)
- Провежда се антиконвулсантно лечение (интравенозно или интрамускулно), антиедемно при необходимост
- Назначава лечение с АГЛ, подходящ за вида на епилептичните пристъпи/ епилептичния синдром – I монотерапия - Валпроат или carbamazepine или с друг АГЛ (oxcarbazepine, lamotrigine) ако има противопоказания за класическите и при специални групи пациенти.
- Насочва пациента за наблюдение и проследяване от специалист невролог в извънболничната помощ и от личен лекар.

Проследяване на пациент с епилепсия

***I.* Общопрактикуващ лекар** - назначава ПКК, биохимия през 6 месеца и при необходимост

***II.* специалист невролог/ детски невролог в извънболничната медицинска помощ:**

1. Назначава и интерпретира изследванията:

- ПКК, биохимично изследване, серумно ниво
- ЕЕГ през 6 месеца при добре контролирана епилепсия или и по-често при необходимост (чести, неповлияващи се от назначената АГЛ терапия);
- Повторно невроизобразяващо изследване (КТ на главен мозък или МРТ на главен мозък) при прогресираща огнищна или общомозъчна симптоматика, травма на главата.
- При индикации (чести, тежки епилептични припадъци) или невъзможност за осъществяване на ЕЕГ и/ или невроизобразяващо изследване (дете с необходимост за упойка) - насочва пациента към болнично заведение (МБАЛ, УМБАЛ).
- Насочва пациенти към комисиите към УМБАЛ за нови изследвания, корекция на лечението с АГЛ, терапия с новите АГЛ при индикации според вида на епилептичните пристъпи и епилептичния синдром

III. **Специалист невролог/ детски невролог в болнична помощ - МБАЛ**

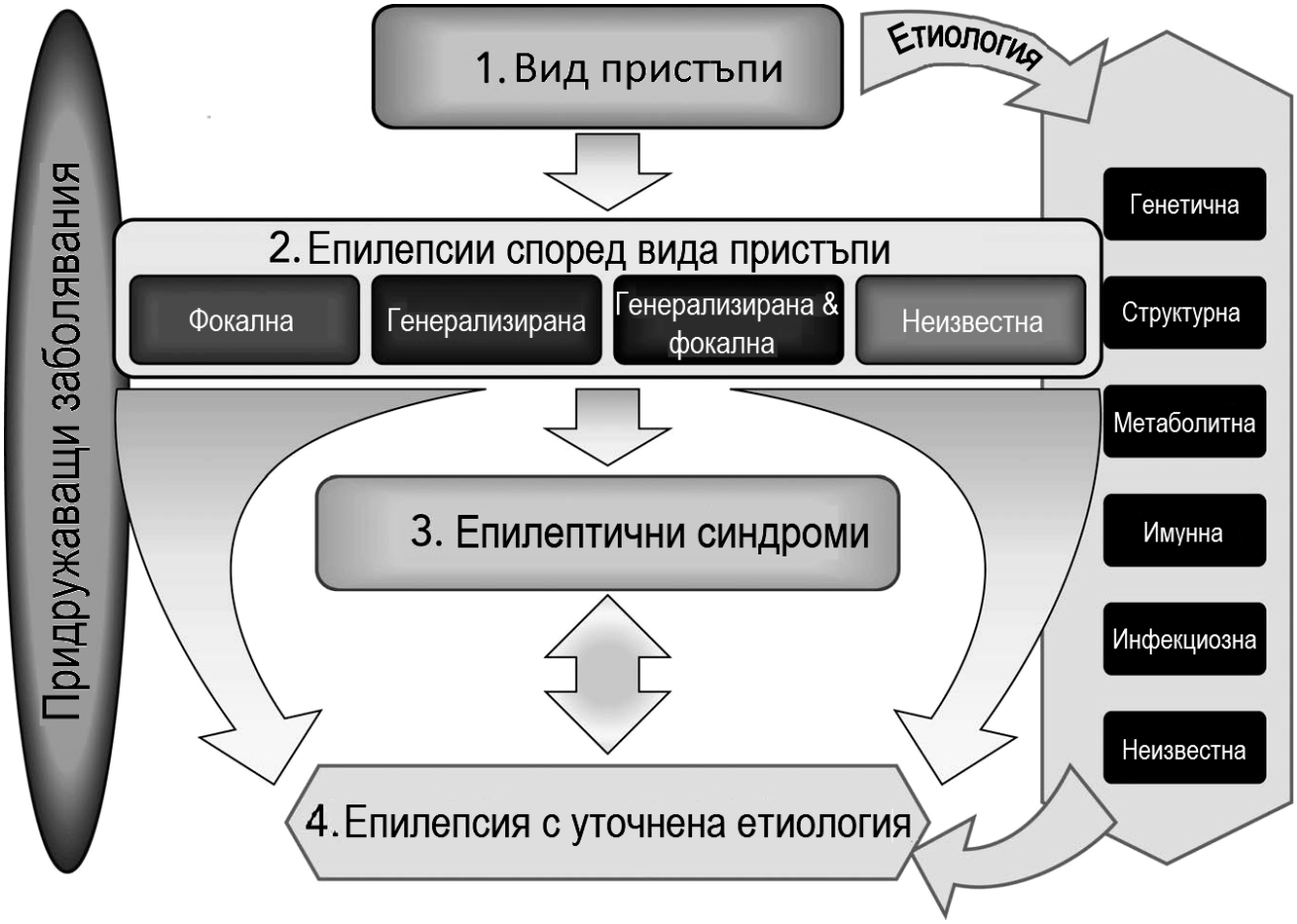
1. При пациенти с чести и или тежки епилептични припадъци, странични реакции от АГЛ или органна недостатъчност се извършва изследване на ПКК, биохимия, серумно ниво на валпроат, carbamazepine и phenytoin по преценка.
2. ЕЕГ.
3. Провежда се антиконвулсантно лечение (интравенозно или интрамускулно), антиедемно и антиалергично лечение при необходимост.
4. Коригира се провежданото лечение с АГЛ (промени в дозите), в лекарствената комбинация при политерапия.
5. Осъществява консултации с други специалисти при необходимост.
6. При пациенти, насочени от ТЕЛК се анализира вида на епилептичните пристъпи/припадъци (ДД с псевдоепилептични, неепилептични пароксизмални състояния), честотата, приеманите АГЛ (наличие на серумно ниво на АГЛ), ЕЕГ.
7. При епилептичен статус лечението се провежда в клиника/сектор за интензивно лечение, като се използват интравенозни форми на Diazepam, Valproate и при необходимост – въвеждане в наркоза и лечение с Tiopental, Midazolam или Propofol.

IV. **Специалист невролог/детски невролог в болнична помощ- *УМБАЛ***

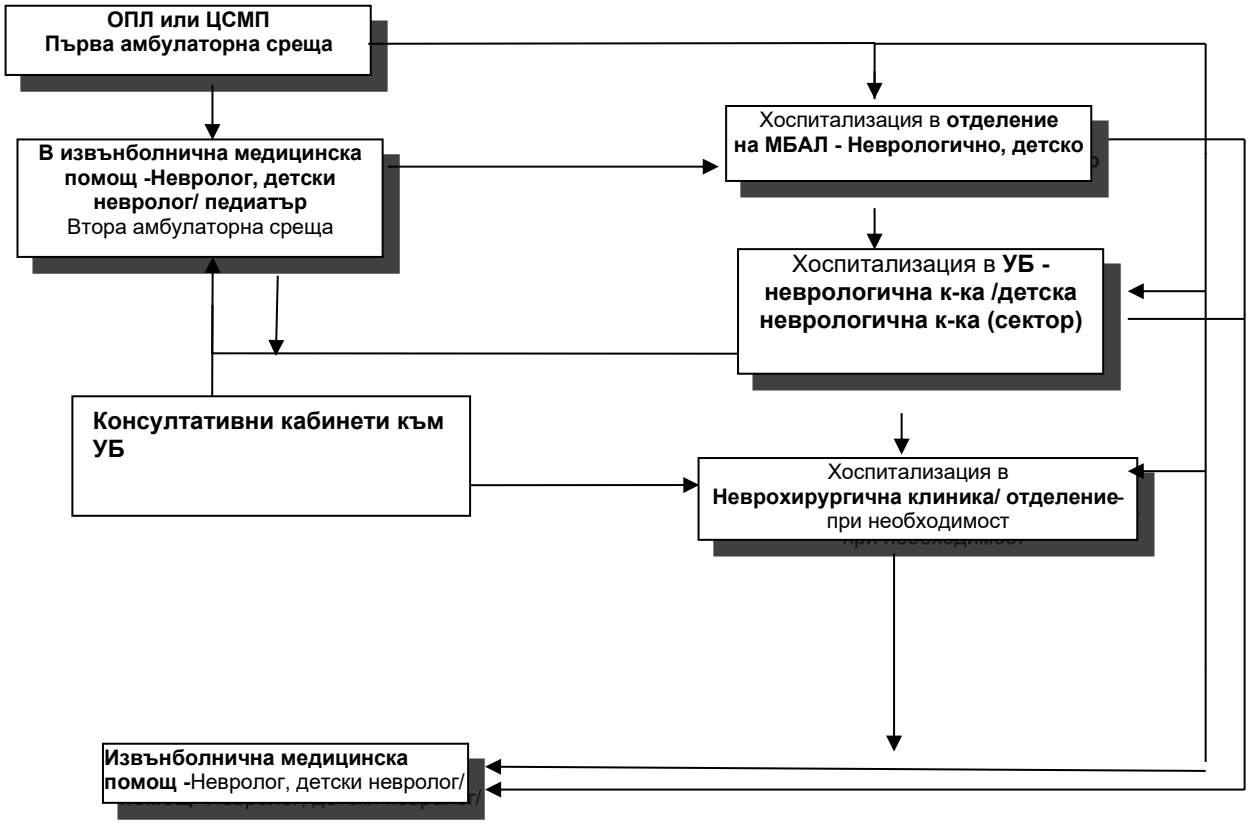
1. Осъществява се ЕЕГ (и с упойка при малки и неспокойни деца); видео ЕЕГ при необходимост; Невроизобразяващо изследване (ако пациентът не е изследван или при прогресивна увреда в неврологичния статус).
2. Коригира се лечението с АГЛ, II или III монотерапия или рационална политерапия при болни с медикаментозна резистентност, тежки форми с множествени полиморфни припадъци, прогресиращи форми, некласифицирани форми, анамнестични данни за прекаран епилептичен статус, усложнения, алергични реакции, странични реакции от АГЛ и органна недостатъчност.
3. При епилептичен статус лечението се провежда в клиника/сектор за интензивно лечение, като се използват интравенозни форми на Diazepam, Valproate, при необходимост – въвеждане в наркоза и лечение с Tiopental, Midazolam или Propofol.
4. Терапевтично - резистентните пациенти, при които има индикации за хирургично лечение на епилепсията се насочват към УМБАЛ, в които има условия за продължително видео-ЕЕГ мониториране, невроизобразяващи изследвания и невропсихологични изследвания за извършване на прехирургична оценка (според приложения протокол).
5. При пациенти, насочени от ТЕЛК - анализира вида на епилептичните пристъпи/припадъци (ДД с псевдоепилептични, неепилептични пароксизмални състояния), честотата, приеманите АГЛ (наличие на серумно ниво на АГЛ), ЕЕГ.
6. Комисия към УМБАЛ издава експертно становище (процедура№38) за лечение с новите АГЛ и комбинации от тях на базата на вида на епилепсията, пристъпната честота, предхождащо лечение, възраст, странични реакции и или данни за органна недостатъчност.
7. Насочва пациента за наблюдение проследяване от специалист невролог в извънболничната помощ и от личен лекар.

Приложения

Фиг. 2. Диагностичен процес при пациенти с епилептични пристъпи



Фиг. 3. Карта на пътя на пациента



*консултация с психиатър се извършва при съмнение за психоза или промяна на личността, свързана с епилепсията; хоспитализация в психиатрично отделение- на болен с епилепсия - при психични усложнения от епилепсията

Фиг. 4. Алгоритъм за диагностика и проследяване на пациента с епилепсия

