

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОЙ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЛИГИ

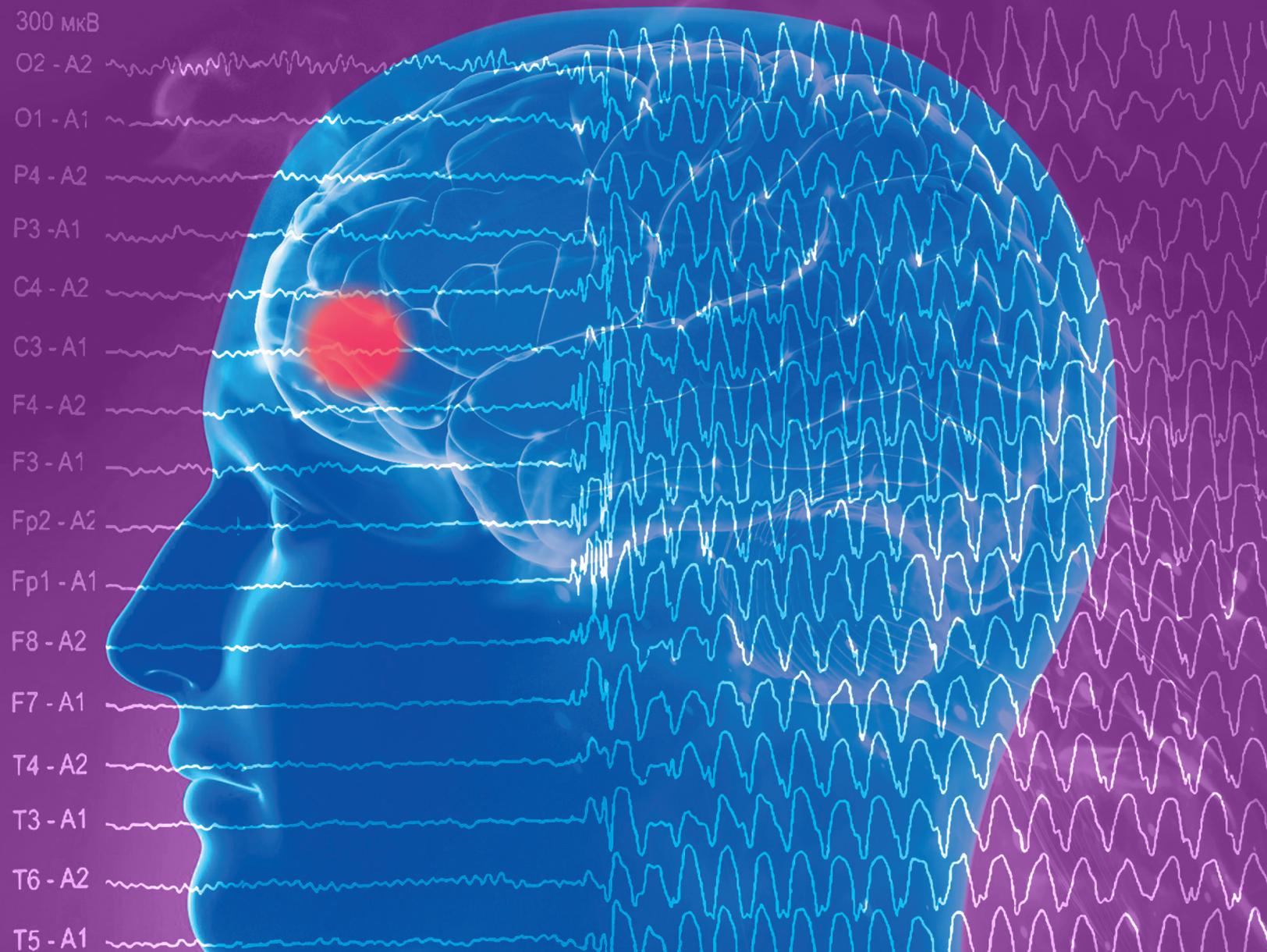
ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

ПОД РУКОВОДСТВОМ В.А.КАРЛОВА

№

1

ТОМ 3, 2025



ТИТУЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Применение перампанела
в дополнительной терапии
эпилепсии: Российский
Дельфийский консенсус**

стр.26

ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

ПОД РУКОВОДСТВОМ В.А. КАРЛОВА

№ 1
Том 3, 2025

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Карлов Владимир Алексеевич – заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Президент Российской Противозепилептической Лиги (РПЭЛ), Москва

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, заслуженный врач РФ, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиханов А.А. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Айвазян С.О. – к.м.н., доцент, Москва, Россия
Белоусова Е.Д. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Богданов Э.И. – д.м.н., проф., Казань, Россия
Бурд С.Г. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Воробьева О.В. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Гузев В.И. – д.м.н., проф., Санкт-Петербург, Россия
Ермоленко Н.А. – д.м.н., Воронеж, Россия
Заваденко Н.Н. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Зайцев О.С. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Калинин В.В. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Киссин М.Я. – д.м.н., проф., Санкт-Петербург, Россия
Костюк Г.П. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Котов С.В. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Лебедева А.В. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Магжанов Р.В. – д.м.н., проф., Уфа, Россия
Михайлов В.А. – д.м.н., проф., Санкт-Петербург, Россия
Михаловска-Карлова Е.П. – акад РАЕН, д.ф.н., проф., Москва, Россия
Морозова Е.А. – д.м.н., проф., Казань, Россия
Мухин К.Ю. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Суфианов А.А. – член-корр. РАН, д.м.н., проф., Тюмень, Россия
Усюкина М.В. – д.м.н., Москва, Россия
Федин А.И. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Холин А.А. – д.м.н., проф., Москва, Россия
Янушевич О.О. – акад. РАН, д.м.н., проф., Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ ВЫПУСКА

Кнорринг Г.Ю.

DOI: 10.34707/EpiKar

«Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова» – научно-практический рецензируемый медицинский журнал, выходит 4 раза в год.

Учредители:

Ассоциация специалистов в области эпилептологии и пароксизмальных состояний «Российская Противозепилептическая Лига»
e-mail: epiliga@yandex.ru
www.epipress.ru

Адрес редакции:
125167, г. Москва,
Ленинградский проспект, д. 37,
корпус 9. Бизнес-центр «Аэростар»,
2 этаж, офис 1.
Адрес для отправки статей:
editor@epipress.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов, отмеченных знаком ®. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

Подписано в печать 24.03.2025
Тираж 1000 экз.
Отпечатано
в ООО «Авансед солюшнз»,
119071, г. Москва, Ленинский
проспект, д. 19, стр. 1.

EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

№1
Vol. 3. 2025

UNDER THE GUIDANCE OF V.A. KARLOV

DOI: 10.34707/EpiKar

«Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of V.A. Karlov» is a scientific and practical peer-reviewed medical journal published 4 times a year.

Founders:

Association of Specialists
in the field of epileptology
and paroxysmal conditions
«Russian Anti-Epileptic League»
e-mail: epiliga@yandex.ru
www.epipress.ru

Address of edition:

125167, Moscow, Leningradsky
Prospect, 37, building 9. Business
centre Aerostar, 2nd floor, office 1.
E-mail: editor@epipress.ru

The Editorial Board is not responsible
for the content of advertising
materials marked with ®.

The opinion of the Editorial Board
may not coincide with the opinion
of the authors. The authors are
responsible for the accuracy
of information about the authors, the
correctness of quotations
and bibliographic data.

In case of full or partial reprint
of materials reference to the journal
is required.

Signed in print 24.03.2025

Circulation 1000 copies.

Printed in LLC «Advanced solutions»,
119071, Moscow,
Leninsky prospect, 19.

EDITOR-IN-CHIEF

Karlov V.A. — honored scientist of the Russian Federation, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Medical Faculty, Russian University of Medicine, President of the Russian League Against Epilepsy (RLAE), Moscow

DEPUTY CHIEF EDITOR

Vlasov P. N. — MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Alikhanov A.A. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Ayvazyan S.O. — MD, PhD, Associate Professor, Moscow, Russia

Belousova E.D. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Bogdanov E.I. — MD, PhD, Professor, Kazan, Russia,

Burd S.G. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Vorob'eva O.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Guzeva V.I. — MD, PhD, Professor, Saint Petersburg, Russia

Ermolenko N.A. — MD, PhD, Professor, Voronezh, Russia

Zavadenko N.N. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Zaitsev O.S. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Kalinin V.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Kissin M.Y. — MD, PhD, Professor, Saint Petersburg, Russia

Kostyuk G.P. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Kotov S.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Lebedeva A.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Magzhanov R.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia, Ufa

Mikhailov V.A. — MD, PhD, Professor, Saint Petersburg, Russia

Mikhailovska-Karlova E.P. — Acad. Russian Academy of Natural Sciences, PhD,
Professor, Moscow, Russia

Morozova E.A. — MD, PhD, Kazan, Russia

Mukhin K.Yu. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia

Sufianov A.A. — corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD,
Professor, Tyumen, Russia

Usyukina M.V. — MD, PhD, Moscow, Russia

Fedin A.I. — MD, PhD, Moscow, Russia

Holin A.A. — MD, PhD, Moscow, Russia

Yanushevich O.O. — Acad. Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Moscow, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Knorring G.Yu.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Карлов Владимир Алексеевич – заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Президент Российской Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ), Москва

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, заслуженный врач РФ, Москва, Россия

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Алиханов Алихан Амруллахович

профессор, д.м.н., зав. отделением лучевой диагностики, Российская детская клиническая больница, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Айвазян Сергей Оганесович

к.м.н., доцент кафедры неврологии детского возраста ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ; вед.н.с. отдела НПЦ спец.мед.помощи детям им. Войно-Ясенецкого ДЗ Москвы, Москва

Белюсова Елена Дмитриевна

д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Богданов Энвер Ибрагимович

д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава РФ, Заслуженный врач Республики Татарстан, Казань

Бурд Сергей Георгиевич

профессор, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ; руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

Воробьева Ольга Владимировна

д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института Профессионального Образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва

Гузева Валентина Ивановна

профессор, д.м.н., заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СПб ГПМУ, Санкт-Петербург

Ермоленко Наталья Александровна

д.м.н., зав. кафедрой неврологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ, Воронеж

Заваденко Николай Николаевич

д.м.н., заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Зайцев Олег Семенович

профессор, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель группы психиатрических исследований ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ, Москва

Калинин Владимир Вениаминович

профессор, д.м.н., руководитель отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Московского НИИ психиатрии, филиал ФГБУ НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, Москва

Киссин Михаил Яковлевич

д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; руководитель Городского эпилептологического центра Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург

Костюк Георгий Петрович

профессор, д.м.н., главный врач ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ», главный внештатный специалист психиатр Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

Котов Сергей Викторович

д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии ФУВ, главный научный сотрудник неврологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Лебедева Анна Валерьяновна

д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Магжанов Рим Валеевич

д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава РФ, Уфа

Михайлов Владимир Алексеевич

д.м.н., профессор, руководитель Института нейропсихиатрии, главный научный сотрудник, научный руководитель отделений эпилепсии, нейрореабилитации, нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, профессор кафедры нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Михаловска-Карлова Екатерина Петровна

академик РАЕН, д.ф.н., профессор, приглашённый профессор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ, заслуженный работник высшей школы РФ, Москва

Морозова Елена Александровна

д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детской неврологии имени проф. А.Ю. Ратнера КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Казань

Мухин Константин Юрьевич

профессор, д.м.н., руководитель Клиники и Института Детской Неврологии и Эпилепсии им. Святителя Луки, Москва

Суфианов Альберт Акрамович

член-корр. РАН, профессор, д.м.н., главный врач ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава РФ, Тюмень

Усюкина Марина Валерьевна

д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ НМИЦ ПН им. В.П. Сербского МЗ РФ, Москва

Федин Анатолий Иванович

д.м.н., профессор кафедры неврологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Холин Алексей Александрович

профессор, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Янушевич Олег Олегович

академик РАН, профессор, д.м.н., ректор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ, Москва

EDITOR-IN-CHIEF

Karlov V.A. — honored scientist of the Russian Federation, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor at the Department of the Neurology, Medical Faculty, Russian University of Medicine, President of the Russian League Against Epilepsy (RLAE), Moscow

DEPUTY CHIEF EDITOR

Vlasov P. N. — MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Alikhanov A.A.

MD, PhD, Professor, Head of the Radiation Diagnostics Unit, Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Ayvazyan S.O.

MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, lead researcher at V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow

Belousova E.D.

MD, PhD, Professor, Chief Researcher, Head of the Department of Psychoneurology and Epileptology of the Veltishchev Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Bogdanov E.I.

MD, PhD, Head of the Neurology and Rehabilitation Department, Kazan State Medical University, honored physician of the Republic Tatarstan, Kazan

Burd S.G.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Vorob'eva O.V.

MD, PhD, Professor at the Department of Nervous Diseases, Institute of the Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow

Guzeva V.I.

Professor, MD, PhD, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint Petersburg State Pediatric University, Saint Petersburg

Ermolenko N.A.

MD, PhD, Head of the Neurology Department, Voronezh State Medical University, Voronezh

Zavadenko N.N.

MD, PhD, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics n.a. Academic L.O. Badalyan, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Zaitsev O.S.

MD, PhD, Professor, Senior Research Associate, Head of the Group for Psychiatric Studies, Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow

Kalinin V.V.

MD, PhD, Professor, Head of the Department of Exogenic Psychiatric Disorders and Epilepsy, Moscow Research Institute of Psychiatry, branch of the Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology n.a. V.P. Serbsky, Moscow

Kissin M.Y.

MD, PhD, Professor at the Department of Psychiatry and Narcology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; Head of the Saint-Petersburg Epileptology Centre, Saint Petersburg

Kostyuk G.P.

MD, PhD, Professor, Chief Physician of the «Alexeev Psychiatric Clinical Hospital № 1» of the Moscow Healthcare Department, leading external expert-psychiatrist of the Department of Health of Moscow, Moscow

Kotov S.V.

MD, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Faculty of Continuous Medical Education, leading research associate of the Neurology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirov, Moscow

Lebedeva A.V.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Magzhanov R.V.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Bashkir State Medical University, Ufa

Mikhailov V.A.

MD, PhD, Professor, Head of the Institute of Neuropsychiatry, Chief Researcher, Scientific Director of the Departments of Epilepsy, Neurorehabilitation, Neurosurgery of the Bekhterev National Medical Research Center, Professor of the Department of Neurosurgery of the Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg

Mikhailovska-Karlova E.P.

Academic of the Russian Academy of Natural Sciences, visiting Professor of the Russian University of Medicine, honored worker of the Higher Education of the Russian Federation, Moscow

Morozova E.A.

MD, PhD, Head of the Pediatric Neurology Department named after professor A.Yu. Ratner, Kazan State Medical University, branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan

Mukhin K.Yu.

MD, PhD, Professor, Head of the St. Luka Clinic and Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow

Sufianov A.A.

Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Chief Physician, Federal Center of Neurosurgery, Tyumen

Usyukina M.V.

MD, PhD, Professor, leading research associate, V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Moscow

Fedin A.I.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Holin A.A.

MD, PhD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics n.a. Academic L.O. Badalyan, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Yanushevich O.P.

Academic of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Rector of the Russian University of Medicine, Moscow

СОДЕРЖАНИЕ

Appeal to readers <i>VA Karlov</i>	Обращение главного редактора к читателям 6 <i>В.А. Карлов</i>
	Владимир Алексеевич Карлов 7
Clinical guidelines «Epilepsy and status epilepticus in adults and children»	Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний): медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 9
The use of perampanel in the add-on therapy of epilepsy: The Russian Delphi Consensus <i>VA Karlov, SG Burd, ED Belousova, PN Vlasov, IV Volkov, NA Ermolenko, IA Zhidkova, IJu Kovaleva, AV Lebedeva, KYu Mukhin, OA Rakhmanina, IG Rudakova, MA Yamin</i>	Применение перампанела в дополнительной терапии эпилепсии: Российский Дельфийский консенсус 26 <i>В.А. Карлов, С.Г. Бурд, Е.Д. Белоусова, П.Н. Власов, И.В. Волков, Н.А. Ермоленко, И.А. Жидкова, И.Ю. Ковалева, А.В. Лебедева, К.Ю. Мухин, О.А. Рахманина, И.Г. Рудакова, М.А. Ямин</i>
Resolution of the meeting of the Expert Council of the Russian Antiepileptic League (October 03, 2024) <i>VA Karlov, SG Burd, VI Guzeva, AI Fedin, NV Gulyaeva, PN Vlasov, ED Belousova, EA Morozova, OV Agranovich, NN Maslova, VA Mikhailov, AV Lebedeva, IG Rudakova, MYa Kissin, IA Zhidkova, DV Dmitrenko, SA Litvinova, OV Guzeva, RV Magzhanov, EI Bogdanov</i>	Резолюция заседания Экспертного совета Российской Противозэпилептической Лиги (3 октября 2024 года) 36 <i>В.А. Карлов, С.Г. Бурд, В.И. Гузева, А.И. Федин, Н.В. Гуляева, П.Н. Власов, Е.Д. Белоусова, Е.А. Морозова, О.В. Агранович, Н.Н. Маслова, В.А. Михайлов, А.В. Лебедева, И.Г. Рудакова, М.Я. Киссин, И.А. Жидкова, Д.В. Дмитренко, С.А. Литвинова, О.В. Гузева, Р.В. Магжанов, Э.И. Богданов</i>
Reproductive health of men with epilepsy <i>IG Rudakova</i>	Репродуктивное здоровье мужчин с эпилепсией 43 <i>И.Г. Рудакова</i>
Abstracts of the conference with international participation «Epilepsy and women», Kemer, Türkiye, May 28–29, 2024	Материалы конференции с международным участием «Эпилепсия и женщина», Кемер, Турция, 28–29 мая 2024 года 53
Section «CHILDREN WITH EPILEPSY»	Секция «ДЕТИ С ЭПИЛЕПСИЕЙ» 53



Обращение главного редактора журнала
«Эпилепсия и пароксизмальные состояния
под руководством В.А. Карлова»,
Президента Российской Противоэпилептической Лиги,
члена-корреспондента РАН,
заслуженного деятеля науки РФ, профессора,
д.м.н. Карлова Владимира Алексеевича

Глубокоуважаемые коллеги, дорогие друзья!



Перед Вами первый в 2025 году номер журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова» – официального журнала Российской Противоэпилептической Лиги, который посвящен актуальным вопросам диагностики и терапии эпилепсии и смежных состояний.

Эффективность применения перампана в дополнительной терапии эпилепсии стала предметом анкетирования широкого круга эпилептологов РФ с использованием Дельфийского мето-

да, результаты исследования публикуются впервые; также читателям представлена Резолюция заседания Экспертного совета президиума Российской Противоэпилептической Лиги по особенностям назначения отечественного препарата Дибуфелон.

Обзорная статья «Репродуктивное здоровье мужчин с эпилепсией» рассматривает серьезнейшую тему мужского здоровья, которой в последнее время придается все более важное значение.

Также в номере продолжается публикация разделов Клинических рекомендаций «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» (2022), в частности вопросы диагностики эпилепсии и смежных состояний.

Наконец, в текущем номере мы публикуем материалы форума эпилептологов – конференции с международным участием «Эпилепсия и женщина 4», прошедшей в Кемере, Турция, 28–29 мая 2024 года, в журнале представлен раздел секции «Дети с эпилепсией».

Поздравляем читателей с прошедшим международным «фиолетовым днем» борьбы с эпилепсией, которому была посвящена Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием 12 февраля 2025 г. (г. Москва) и призываем авторов докладов к публикации материалов в последующих выпусках настоящего журнала. Приглашаем врачей-исследователей и практических врачей к активному сотрудничеству и желаем творческих успехов!

Главный редактор журнала Российской Противоэпилептической Лиги
**«Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством
В.А. Карлова»**, Президент Российской Противоэпилептической Лиги,
член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ,
д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета
научно-образовательного института клинической
медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО
«Российский университет медицины»
Минздрава России

Карлов В.А.

ВЛАДИМИР АЛЕКСЕЕВИЧ КАРЛОВ

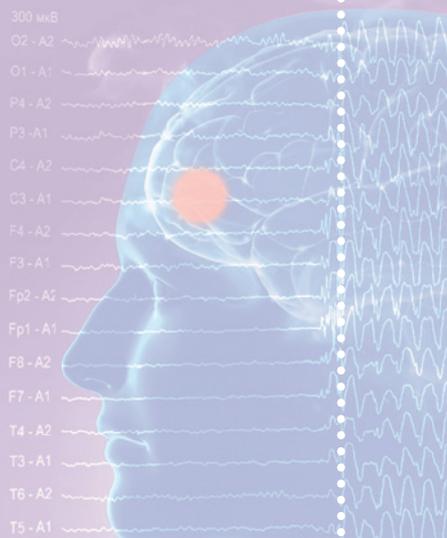
Пятого января 2025 г. многочисленные ученики Владимира Алексеевича Карлова поздравили его с 99-летием.

Если в неврологическом коллективе задать вопрос: «Знаете ли Вы профессора Владимира Алексеевича Карлова?», то на всем постсоветском пространстве, наверное, не найдется ни одного невролога, нейрофизиолога, нейрохирурга, которым было бы незнакомо это имя! Вот уже более 70 лет Владимир Алексеевич является авторитетнейшим отечественным неврологом, ученым с мировым именем, педагогом, передающим свой колоссальный опыт студентам и врачам. Приблизительный подсчет показал, что за это время В.А. Карлов обучил свыше 25 000 врачей!!! И это только очная аудитория, а заочно на книгах и учебниках проф. Карлова обучались практически все неврологи бывшего СССР.

То, что профессор Карлов является одним из патриархов отечественной неврологии – неоспоримый факт, ведь несколько поколений врачей учились и учатся по его книгам. Он автор 17 монографий и руководств (многие из которых выдержали несколько изданий), посвященных проблеме эпилепсии во всех ее аспектах, общей неврологии, болевым синдромам, инструментальным и лабораторным методам исследования, лечению неврологических заболеваний. Наиболее объемное, выпущенное к 100-летию Российской Противоэпилептической Лиги в 2010 году и полностью переработанное, второе издание руководства «Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин» 2019, «Эпилепсия в терминах, визуальных и ЭЭГ паттернах» 2020 года в соавторстве с С.О. Айвазяном, «Прорывы в неврологии» – 2023 год, а скоро, первой половине 2025 года выйдет и второе издание монографии «Неврология лица». Отличительной особенностью монографий Владимира Алексеевича является его щепетильное отношение к семиологии и классификациям, патогенетический подход к проблеме и критический анализ самых современных диагностических и терапевтических подходов, возможность их использования в клинической практике. В своих многочисленных трудах он последовательно отражает вклад российских неврологов в мировую науку, достижения в различных областях неврологии.

Научный вклад Владимира Алексеевича чрезвычайно обширен. Основные прорывы В.А. Карлов осуществил в эпилептологии: выявлены конкретные гуморальные, биохимические, аутоиммунные и нейрофизиологические механизмы защиты при эпилепсии и эпилептическом статусе, включая префронтальную кору как ключевой элемент этой системы; разработана поэтапная терапия самого тяжелого осложнения эпилепсии – эпилептического статуса – благодаря внедрению этапности лечения статуса удалось снизить летальность у данного контингента больных с 25–33% до 7–10%; впервые описан синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания как проявление и потенциальная причина смертельного исхода при рефрактерном эпилептическом статусе и внедрена его терапия; применена гипотермия в терапии суперрефрактерного эпилептического статуса. 30 лет тому назад обозначена проблема эпилепсии у женщин, получившая затем мощное развитие. Под руководством В.А. Карлова была защищена первая в РФ диссертация по качеству жизни у больных эпилепсией. Им сформулирована концепция альтернативных отношений между эпилептическим припадком и дисфорией; всесторонне освещена проблема стимул-сенситивной эпилепсии.

Другие направления исследований: профессором Карловым внесен крупный вклад в развитие проблемы лицевых невралгий, впервые выявлены центральные механизмы болевых пароксизмов по механизму сенситизации сенсомоторной коры при невралгии тройничного нерва; онто-филогенетический подход позволил объяснить особенности мышечного тонуса при спастических гемипарезах в зависимости от возраста поражения нервной системы на примере детского церебрального паралича; изучались воздействия экзотоксических агентов на нервную систему; проведены работы по



церебральному венозному кровотоку; оценены возможности ультразвуковых и тепловизионных методов исследования в неврологии. Среди важных клинических наблюдений следует выделить описание В.А. Карловым эпилептического припадка в виде транзиторного гемипареза по ингибиторному механизму; стволового альтернирующего синдрома (альтернирующая анестезия, агевзия).

Профессор Карлов – новатор здравоохранения: благодаря его активности в 1981 впервые в СССР на базе городской клинической больницы № 6 г. Москвы было открыто одно из первых отделений нейрореанимации. В 1971 году он возглавил кафедру нервных болезней лечебного факультета ММСИ им. Н.А. Семашко (ныне НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко РосУниМед МЗ РФ), которой руководил до 1999 г. В настоящее время является профессором этой кафедры.

Удивительна колоссальная работоспособность Владимира Алексеевича: он использует для творческой работы любую «свободную» минуту – в перерыве между заседаниями ученого совета, в промежутке между лекциями, в самолете, в поезде... Эта нацеленность на восприятие всего нового, стремление к постоянному самосовершенствованию, пластичность (усовершенствовал, а фактически за последние годы выучил английский язык, в возрасте старше 70-лет освоил работу с компьютером, а в настоящее время является «продвинутым» пользователем компьютера, активно использует интернет в своей работе, новейшие методики исследований). Его стеничность, высокая работоспособность позволяет постоянно держаться в авангарде ведущих российских неврологов.

Пройден большой путь и это не пустые слова: под руководством дорогого учителя подготовлено и защищено 12 докторских и 37 кандидатских диссертаций, многие ученики Владимира Алексеевича – уже пенсионеры, а он продолжает оставаться в строю.

Клинические разборы Владимира Алексеевича являются школой клинициста с заглавной буквы. Его знание тонкостей диагностики, течения заболеваний нередко выручали неврологов формулировкой уни-

кального (энциклопедического) диагноза, а применение передовых методов лечения позволяли достигать неожиданно высоких успехов. К профессору Карлову всегда можно обратиться за помощью, проконсультироваться и получить совет в трудных диагностических и терапевтических ситуациях как у постели больного, так и в экстренных случаях – по телефону, благодаря его мгновенному проникновению в суть клинической ситуации. Владимир Алексеевич всегда активно участвует в работе неврологических научных и клинических конференций, редко какой доклад остается без его вопросов, что свидетельствует о глубоком знании проблемы и стремлении продвинуться в ее изучении. В наше время широких возможностей применения лабораторных и аппаратных методов обследования больных он постоянно обращает внимание на примат клиники.

Владимир Алексеевич награжден орденами и медалями СССР и России, гвардеец, ветеран Великой Отечественной Войны, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии Наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, почетный доктор Санкт-Петербургского Научно-исследовательского психоневрологического Института имени В.М. Бехтерева, член Королевского медицинского общества Великобритании, заместитель Председателя правления Российского общества неврологов, Президент Российской противоэпилептической лиги.

Желаем Владимиру Алексеевичу Карлову крепкого здоровья, творческого долголетия, оптимизма, новых достижений и надеемся на то, что пройдя 100-летний юбилей в следующем году, мы еще долгие годы будем трудиться вместе!

*Коллектив кафедры неврологии
НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко,
сотрудники Российского Университета Медицины МЗ
РФ, многочисленные ученики,
члены РПЭЛ и редакционной коллегии журнала
«Эпилепсия и пароксизмальные состояния
под руководством В.А. Карлова»*

Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний): медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ
СОСТОЯНИЯ ПОД РУКОВОДСТВОМ
В.А. КАРЛОВА | 2025 | № 1
www.epipress.ru

Clinical guidelines
«Epilepsy and status
epilepticus in adults
and children»

Рекомендуется установление диагноза «Эпилепсия» согласно следующим критериям: наличие двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов, с интервалом >24 ч или один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива ($\geq 60\%$) после двух спонтанных приступов в последующие 10 лет, или определить диагноз эпилептического синдрома ($\geq 60\%$ – следует трактовать как высокую вероятность рецидива).

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

Жалобы и анамнез

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на эпилепсию подробный сбор жалоб и анамнеза с описанием приступов пациентом и очевидцами, анализ видеозаписи приступов для определения семиологии.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: клиническая интерпретация пароксизмального события в пользу эпилептического приступа должна основываться на совокупности описания приступа, связанных с ним симптомов и дополнительной информации. Балльная оценка, основанная только на симптомах, позволила правильно классифицировать характер пароксизмов у 94% пациентов, диагностику эпилептических приступов с 94% чувствительностью и 94% специфичностью.

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на эпилепсию проведение дифференциального диагноза с другими неврологическими и соматическими заболеваниями с целью уменьшения риска диагностической ошибки и нанесения вреда пациенту по причине отложенного или неправильного лечения.

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 3).

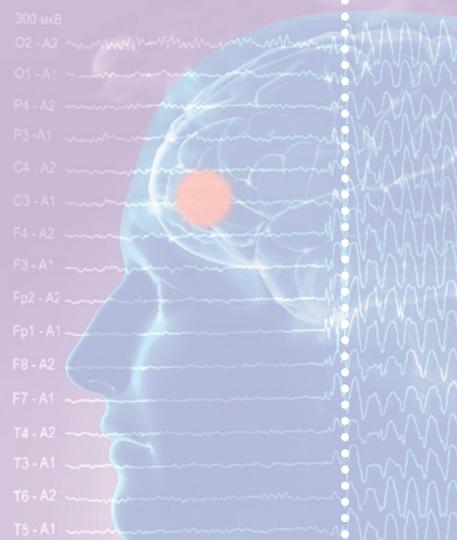
Комментарий: Частота ложноположительных диагнозов эпилепсии варьирует от 2% до 71%. Ошибочный диагноз приводит к неправильному использованию ПЭП и влияет на возможность вождения автотранспорта и ограничивает трудоспособность пациентов.

Рекомендуется консультация врача-кардиолога и комплексное кардиологическое обследование при подозрении на кардиогенную природу пароксизмальных расстройств.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на эпилепсию подробный сбор жалоб и анамнеза на предмет наличия неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов и дифференциального диагноза с психогенными неэпилептическими приступами.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).



Комментарий: Анамнез должен прояснить, что произошло с пациентом до, во время и после приступа. Важно описание пароксизмального события не только самим пациентом, но и свидетелем случившегося. Для разных типов эпилептических приступов характерен ряд клинических особенностей, поэтому диагностика должна основываться на совокупности клинических признаков. Подробный анамнез необходим для выявления наличия других типов эпилептических приступов: миоклонических, фокальных и абсансов, а также для исключения психогенных неэпилептических приступов (ПНЭП).

Дифференциально-диагностические критерии ПНЭП: продолжительность пароксизма более 10 минут, стереотипные движения тазом, переменная амплитуда ритмичных движений, сохранность сознания и памяти в момент приступа (чувствительность 63%, специфичность 96%). Постприступная спутанность сознания выявлена у 67% пациентов с эпилептическими приступами, в 100% случаев после ГТКП и у 13–16% пациентов с ПНЭП.

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на эпилепсию собрать подробный наследственный анамнез для дифференциального диагноза с генетической формой эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Риск любого типа эпилептических приступов у ребенка от матери с генетической генерализованной эпилепсией составляет 4–8%; от отца – риск незначительно выше, чем в общей популяции. Если болен более, чем один родственник первой степени родства, то риск для ребенка будет 30% и более. Риск развития эпилепсии у sibсов пробанда с эпилепсией составляет 2,5–6,7%, а для детей пробанда – 1,6–6,3%.

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на эпилепсию консультация специалиста по диагностике и лечению эпилепсии для точной, ранней диагностики и своевременного лечения в соответствии с типом эпилептических приступов и формой эпилепсии и снижения риска преждевременной смерти.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Специалистом по эпилепсии является невролог, имеющий опыт диагностики, лечения и ведения пациентов с эпилепсией, что подтверждается соответствующим документом (удостоверением) о тематическом усовершенствовании в области эпилептологии (невролог-эпилептолог) Значительная часть диагнозов эпилепсии, установленных неспециалистами, оказывались неверными. Большинство ошибочных диагнозов было поставлено специалистами широкого профиля.

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на эпилепсию проведение домашней видеозаписи пароксизмов, в том числе с использованием смартфона, для уточнения характера регистрируемых пароксизмов и проведения дифференциального диагноза с неэпилептическими приступами.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: Проспективное многоцентровое замаскированное клиническое исследование Tatum и соавт. показало диагностическую точность интерпретации видео со смартфона при эпилептических приступах 89,1% для экспертов и 75,1% для резидентов. Chen и соавт. сообщили о чувствительности 93% и специфичности 94% домашнего видео для дифференциации эпилептических приступов от психогенных неэпилептических приступов. Beniczky и соавт. сообщили об общей точности 85% в интерпретации семиологии приступов на основе видеорегистрации. Видеорегистрация пароксизмальных событий позволяет дифференцировать психогенные неэпилептические приступы от эпилептических и других физиологических событий с чувствительностью 95,4%, специфичностью 97,5%.

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на эпилепсию определить тип(ы) эпилептического приступа, тип эпилепсии и/или эпилептического синдрома, этиологии эпилепсии и коморбидных состояний на основании классификации эпилептических приступов МПЭЛ для дифференциального диагноза с неэпилептическими приступами и подбора противоэпилептической терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Физикальное обследование

Рекомендуется пациенту с подозрением на эпилепсию провести общий медицинский осмотр с оценкой состояния кожных покровов, сердечно-сосудистой системы, психического статуса, оценку психомоторного и речевого развития (у детей) для определения наличия/отсутствия клинического фенотипа генетической формы эпилепсии и дифференциального диагноза с другими неврологическими и соматическими заболеваниями.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется пациенту с впервые развившимся эпилептическим приступом проведение неврологического обследования для оценки неврологического статуса и определения риска рецидива эпилептических приступов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: P.R. Camfield и соавт. сообщили, что выявление очаговой неврологической симптоматики у детей после впервые развившегося эпилептического приступа позволило определить тип эпилептического приступа и прогнозировать рецидив в 30/168 случаях. Риск рецидива приступов складывается из совокупности факторов риска: наличие наследственной отягощенности, перинатальные поражения мозга, перенесенные нейроинфекции и ЧМТ, наличие очаговой неврологической симптоматики, эпилептиформная активность на ЭЭГ, структурные изменения мозга, выявленные на МРТ. Риск рецидива приступов 60% и более соответствует высокому риску его

повторения, и позволяет уже после первого эпилептического приступа диагностировать эпилепсию и назначить лечение.

Рекомендуется детям и взрослым с впервые диагностированной эпилепсией проведение рутинного скрининга когнитивных и поведенческих нарушений с определением показаний для последующего специализированного нейропсихологического обследования.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: примерно у половины детей и взрослых когнитивные или поведенческие нарушения могут присутствовать уже в дебюте заболевания.

Рекомендуется пациентам с эпилепсией при подозрении на когнитивный дефицит и поведенческие нарушения (по данным субъективных жалоб пациентов и их родственников на нарушение памяти, внимания или дезорганизацию в повседневной жизни) проведение специализированного нейропсихологического обследования (нейропсихологического тестирования) для объективизации когнитивных и поведенческих нарушений с целью последующего назначения терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: нарушения памяти, внимания, IQ, речевые и поведенческие нарушения выявляются как у пациентов с фокальной (височной) эпилепсией, так и у пациентов с идиопатическими (генетическими) генерализованными эпилепсиями, в частности, при юношеской миоклонической эпилепсии.

Рекомендуется детям и взрослым с эпилепсией проведение специализированного нейропсихологического обследования в динамике (через 6–9 месяцев) для оценки эффективности лечения, выявления клинически значимых изменений когнитивных функций, поведения, связанных с приемом ПЭП, или после хирургического лечения эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: проведение нейропсихологического обследования в динамике поможет выявить нарушения памяти, речи или исполнительных функций, которые не позволяют пациенту следовать графику дозирования лекарств, предписанному врачом, побочные эффекты ПЭП, снижение когнитивных функций на фоне повторных черепно-мозговых травм, эпилептического статуса или кластеров эпилептических приступов на фоне декомпенсированного течения эпилепсии.

Рекомендуется пациентам с фармакорезистентной эпилепсией на этапе прехирургического обследования и в послеоперационном периоде проводить специализированное нейропсихологическое обследование для прогнозирования и выявления послеоперационного когнитивного дефицита.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарий: после резекции височной доли, наиболее часто вида хирургического вмешательства, у 45%

пациентов может наблюдаться ухудшение памяти. Операция может привести к ухудшению и развитию новых когнитивных нарушений. Успешное хирургическое лечение эпилепсии у детей может положительно повлиять на последующее когнитивное развитие. Аффективные нарушения наблюдаются почти у 50% кандидатов на хирургическое вмешательство, что требует дополнительной оценки и соответствующего лечения.

Лабораторные диагностические исследования

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на эпилепсию назначать следующие лабораторные анализы для проведения дифференциального диагноза и исключения сопутствующих заболеваний:

– Общий (клинический) анализ крови.

– Анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня общего белка, альбумина, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, глюкозы, натрия, калия, кальция, магния, хлоридов, аспаратамино-трансферазы, аланинаминотрансферазы).

– По показаниям: количественное определение одной группы психоактивных веществ, в том числе наркотических средств и психотропных веществ, их метаболитов в крови иммунохимическим методом; количественное определение одной группы психоактивных веществ, в том числе наркотических средств и психотропных веществ, их метаболитов в слюне иммунохимическим методом; количественное определение одной группы психоактивных веществ, в том числе наркотических средств и психотропных веществ, их метаболитов в моче иммунохимическим методом.

Медицинское освидетельствование на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: данный перечень исследований рассматривается экспертами-членами рабочей группы как достаточный, но не исчерпывающий. План обследования должен исходить из клинической картины заболевания и других данных, полученных при объективных, лабораторных и инструментальных методах обследования.

Рекомендуется пациентам с впервые развившимися эпилептическими приступами, лихорадкой, изменением психического статуса, менингеальными симптомами проведение люмбальной пункции и исследование ликвора с целью дифференциального диагноза с инфекционными, аутоиммунными заболеваниями.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: необходимо провести исследование ликвора на цитоз, белок, содержание глюкозы (GLUT1).

Рекомендуется пациентам с подозрением на эпилепсию иммунной этиологии с целью проведения дифференциального диагноза, определения типа антител и назначения иммунокорректирующей терапии назначать: анализ крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на



следующие антитела: NMDA-R, AMPA, glycine, GABAa-R, GABAb-R, DPPX, CASPR2, LGI1, IgLON5, GAD.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Рекомендуется пациентам с подозрением на аутоиммунную эпилепсию при наличии паранеопластического процесса с целью проведения дифференциального диагноза, определения типа антител и назначения иммунокорректирующей терапии назначать анализ на опухолевоспецифические антитела: LGI1 (тимома); ГАМК-В (мелкоклеточный рак легкого); ГАМК-А (тимома); NMDA-R (тератома яичника); GAD65 (карцинома легкого); AMPA-R (тимома, мелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома груди); mGluR5 (лимфома Ходжкина (50–70%)); ANNA-1/Hu (мелкоклеточный рак легкого, нейроэндокринные опухоли); Ма-1/Ма-2 (опухоль семенных клеток †, мелкоклеточный рак легкого); амфифизин (мелкоклеточный рак легкого, рак груди); ANNA-2/Ri (мелкоклеточный рак легкого, рак груди); КАСПР-2 (тимома); глицин (тимома); DPPX (лимфома); GFAP α (тератома яичника); CRMP-5 (мелкоклеточный рак легкого, тимома); нейрексин-3 α ; МОГ; AK5; IgLON5.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Рекомендуется пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию при наличии клинико-инструментальной картины нейроцистицеркоза, с целью проведения дифференциального диагноза назначать анализ крови и ЦСЖ на антитела к *T.solium*.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Наличие антител к *T.solium* или антиген *T.solium* являются основным клиническим критерием для подтверждения нейроцистицеркоза. По уровню антител в сыворотке крови можно судить о заражении организма. Антитела в ЦСЖ позволяют оценить активность кист и указывают на поражение ЦНС. Лабораторные исследования малоинформативны при неактивных кальцифицированных кистах.

Рекомендуется пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию при наличии ВИЧ-инфекции с целью проведения дифференциального диагноза и назначения специфической терапии назначать анализ крови на антитела классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1, 2 (*Human immunodeficiency virus HIV 1, 2*).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Рекомендуется пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию при наличии клинико-инструментальных данных за нейротоксоплазмоз, с целью проведения дифференциального диагноза назначать молекулярно-биологическое исследование крови на токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*), определение антител класса G (IgG) к токсоплазме (*Toxoplasma gondii*) в крови, определение антител класса М (IgM) к токсоплазме (*Toxoplasma gondii*) в крови, молекулярно-биологическое исследование ЦСЖ на токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*),

определение ДНК токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*) в ЦСЖ методом ПЦР.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию при наличии признаков цитомегаловирусной инфекции, с целью проведения дифференциального диагноза молекулярно-биологическое исследование ЦСЖ на цитомегаловирус (*Cytomegalovirus*) с применением метода ПЦР; молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (*Cytomegalovirus*).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию, при наличии клинико-инструментальных данных за герпетический энцефалит, с целью проведения дифференциального диагноза определение антител к вирусу простого герпеса (*Herpes simplex virus*) в крови, определение антигенов вируса простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*) в крови, определение ДНК ВПГ 1 и 2 типа методом ПЦР в периферической крови и ликворе.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: по результатам исследования *T. Artaanguei* и соавт. в 27% случаев после герпетического энцефалита формируется аутоиммунная эпилепсия.

Рекомендуется пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию при наличии признаков вируса герпеса 6А/В, с целью проведения дифференциального диагноза назначать молекулярно-биологическое исследование периферической крови на вирус герпеса 6-го типа (HHV6), определение ДНК вируса герпеса 6-го типа (HHV6) методом ПЦР в периферической крови, качественное исследование, определение ДНК вируса герпеса 6-го типа (HHV6) методом ПЦР в периферической крови, количественное исследование, определение антител к вирусу герпеса человека 6 типа (*Herpes-virus 6*) в крови, определение антител класса G (IgG) к вирусу герпеса человека 6 типа (*Human herpes virus 6*) в крови и ликворе.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию при наличии клинико-инструментальной картины клещевого энцефалита, с целью проведения дифференциального диагноза определять наличие антител класса М, G (IgM и IgG) к клещевому энцефалиту, ДНК возбудителя клещевого энцефалита в периферической крови и ликворе методом ПЦР.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется пациентам с подозрением на инфекционную эпилепсию при наличии признаков Лайм-боррелиоза, с целью проведения дифференциального диагноза определять наличие антител класса М, G (IgM и IgG) к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в ЦСЖ, ДНК воз-

будителей иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в ЦСЖ методом ПЦР.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на метаболическую этиологию эпилепсии назначать исследования, позволяющие определять биохимические нарушения: спектр аминокислот и ацилкарнитинов методом tandemной масс-спектрометрии; газовую хроматографию с масс-спектрометрией мочи; высокоэффективную жидкостную хроматографию и tandemную масс-спектрометрию органических кислот, определение активности биотинидазы; анализ спектра органических кислот мочи методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией для проведения дифференциального диагноза и последующего назначения специфической терапии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: Международная противоэпилептическая Лига признает восемь типов метаболической эпилепсии, а именно: дефицит биотинидазы и холокарбоксилазы синтазы, дефицит церебрального фолата, нарушения метаболизма креатина, судороги, реагирующие на фолиновую кислоту, дефицит переносчика глюкозы типа 1 (GLUT-1), митохондриальные и пероксисомные нарушения, пиридоксинзависимую эпилепсию. Однако выделяют и другие типы метаболических нарушений, связанных с развитием эпилепсии: нарушения цикла мочевины, глутаровая ацидурия, дефицит кофактора молибдена, неклеточная гипергликемия, неклеточная гиперглицинемия и дефицит янтарной полуальдегиддегидрогеназы.

Рекомендуется пациентам с эпилепсией, принимающим противоэпилептические препараты (ПЭП), проведение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) для индивидуализации лечения, коррекции дозы ПЭП с целью оптимизации лечения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: использование ТЛМ рекомендуется на стадии титрации и при изменении дозы ПЭП, после достижения желаемого клинического результата, с целью установления «индивидуального терапевтического диапазона» (два независимых измерения с интервалом 2 и 1 месяца); для определения величины увеличения дозы, особенно для ПЭП, показывающих дозозависимую фармакокинетику (особенно фенитоин**); при сомнениях в дифференциальной диагностике признаков или симптомов, указывающих на токсичность ПЭП, связанную с концентрацией, или когда токсичность трудно оценить клинически (например, у детей раннего возраста или у пациентов с психическими отклонениями); при продолжающихся эпилептических приступах, несмотря на очевидно адекватную дозу ПЭП. Проведение ТЛМ также необходимо при подозрении на изменение фармакокинетики из-за следующих факторов: переход в другую возрастную группу, беременность, сопутствующие заболевания или межлекарственные взаимодействия; для оценки потенциальных изменений в устойчивой концентрации ПЭП при

изменении состава препарата, синонимической замене, в случае неожиданного изменения клинической реакции, при подозрении на нарушение пациентом режима лечения. К ПЭП с наивысшим уровнем рекомендации к проведению ТЛМ относятся: вальпроевая кислота и карбамазепин.

Инструментальные диагностические исследования

Электроэнцефалография

Введение: электроэнцефалография (ЭЭГ) (от слов электро – электричество; энцефалон – головной мозг; графия – пишу) является методом регистрации спонтанных колебаний тормозных и возбуждающих постсинаптических потенциалов, образующихся на дендритах пирамидных клеток коры головного мозга. ЭЭГ – основной метод функциональной диагностики центральной нервной системы у больных с эпилепсией. Различают: а) рутинную ЭЭГ – продолжительность 30 минут непрерывной записи; б) ЭЭГ сна – во время записи пациент спит, при этом на энцефалограмме регистрируют характерные паттерны, соответствующие стадиям сна; в) видео-ЭЭГ – сочетает не только регистрацию биоэлектрической активности головного мозга, но и синхронизированное по времени видеоизображение пациента. На практике возможны сочетания этих методик.

Методология анализа заключается в визуальном выделении на кривых особых графических элементов, специфичных эпилепсии (эпилептиформные графоэлементы) и их различных сочетаний. Различают интериктальную активность, наблюдаемую в межприступный период, и иктальную активность, которая характеризует эпилептический приступ. Биомаркером структурного повреждения головного мозга является фокальное замедление частоты биоэлектрической активности по отведениям, расположенным в соответствующей проекции. Для регистрации ЭЭГ следует руководствоваться рекомендациями экспертного совета по клинической нейрофизиологии Российской противоэпилептической лиги, а для описания использовать русскоязычный словарь терминов, используемых в клинической электроэнцефалографии. У пациентов с подозрением на эпилепсию или с уже установленным диагнозом ЭЭГ применяют после впервые возникшего эпилептического приступа для прогнозирования развития эпилепсии, для диагностики эпилептического синдрома, для оценки эффективности терапии.

Рекомендуется проведение рутинной ЭЭГ с функциональными пробами пациентам, впервые в жизни перенесшим неспровоцированный эпилептический приступ для прогнозирования развития эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: выявление эпилептиформной активности на ЭЭГ после впервые возникшего эпилептического приступа свидетельствует о высоком риске возникновения повторного приступа. Чувствительность единичного исследования колеблется в диапазоне 20–55% и повышается по мере увеличения количества исследований до 90%.



Рекомендуется проведение рутинной ЭЭГ с функциональными пробами пациентам с эпилепсией для диагностики эпилептического синдрома.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: в ряде случаев ЭЭГ помогает диагностировать соответствующий эпилептический синдром на основании выявления особых электрографических паттернов (табл. 1).

Рекомендуется у больных с подозрением на эпилепсию соблюдать непрерывную продолжительность записи рутинной ЭЭГ более 30 минут.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: продолжительность регистрации ЭЭГ прямо связана с частотой выявления эпилептиформных графоэлементов, однако однозначных рекомендаций о максимальной длительности исследования не существует.

Таблица 1

Иктальные и интериктальные электрографические признаки эпилептических синдромов

Эпилептический синдром/группа синдромов	Иктальная ЭЭГ	Интериктальная ЭЭГ
Абсансные эпилепсии с типичными абсансами	3 Гц генерализованные комплексы спайк-волна, нередко повторяющиеся пробеги таких разрядов	Нормальный фоновый ритм, активация интериктальных и иктальных разрядов при гипервентиляции
Абсансные эпилепсии с атипичными абсансами	1,5–2,5 Гц генерализованные разряды спайк-волна	Интериктальные разряды могут быть асимметричны с признаками фокальности
Юношеская (синоним ювенильная) миоклоническая эпилепсия	4–6 Гц генерализованная спайк- и полиспайк-волна	Нормальный фон, часто активация интериктальных разрядов ритмичной фотостимуляцией; могут наблюдаться и более типичные 2,5–3 Гц разряды спайк-волна; интериктальные разряды могут быть асимметричны с признаками фокальности
Инфантильные спазмы	Генерализованная медленноволновая активность большой амплитуды и/или декремент активности	В фоне полностью отсутствуют нормальные участки записи, доминирующим паттерном является гипсаритмия
Синдром Ленекса–Гасто	Зависит от типа приступа (атипичного абсанса, тонического или атонического приступа)	А) медленные спайк-волновые разряды, активирующиеся вовремя сна и во сне больше, чем в бодрствовании, имеющие тенденцию к билатеральной синхронизации; Б) вспышки высокоамплитудных генерализованных полиспайков и комплексов полиспайк-медленная волна В) пробеги быстрой ритмичной активности с частотой 10–25 Гц, которые продолжаются несколько секунд (от 2 до 10) во время NREM сна
Прогрессирующие миоклонические эпилепсии	Генерализованные и мультифокальные спайки, множественные спайки и острые волны	Нарастающее замедление фона по мере прогрессирования болезни, в ряде случаев появление разрядов при ритмичной фотостимуляции
Возрастзависимая (синоним самоограничивающаяся) фокальная эпилепсия детства с центро-темпоральными спайками (ранее – доброкачественная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками, синоним Роландическая эпилепсия)	Высокоамплитудные спайки или острые волны с максимумом над центрально-височной областью	Нормальный фон; часто выраженное усиление разрядов во сне; разряды (высоко амплитудные центротемпоральные спайки или комплексы острая медленная волна) могут быть как билатеральные, так и с одной стороны, а тангенциальный диполь располагаться в продольном направлении спереди назад. Разряды могут отмечаться и вне центротемпоральной области
Возрастзависимая (синоним самоограничивающаяся) эпилепсия с вегетативными приступами (синдром Панайотопулоса, доброкачественная затылочная эпилепсия с ранним началом)	Билатеральные или односторонние разряды спайк-медленная волна затылочной локализации	Затылочные интериктальные разряды часто ослабевают при открытии глаз; фотостимуляция может привести к эпилептическому приступу
Височная эпилепсия	Спайки, острые волны и перемежающаяся ритмичная дельта-активность в проекции височной доли, часто активирующиеся на фоне дремоты и сна	Часто интермиттирующие или постоянное височное замедление; могут наблюдаться независимые интериктальные разряды с противоположной височной доли.
Лобная эпилепсия	Интериктальные разряды в лобной области	Мезиальные лобные разряды, которые часто невозможно зарегистрировать с помощью скальповой ЭЭГ, может наблюдаться вторичная билатеральная синхронизация

Рекомендуется регистрация ЭЭГ во время сна у детей с вновь возникшей или прогрессирующей задержкой психического развития для исключения синдрома продолженной (непрерывной) спайк-волновой активности во сне (Continuous spike and waves during sleep, CSWS).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Синдром эпилептической энцефалопатии развития и/или эпилептическая энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна/активацией спайк-волновых разрядов во сне (ESES) ассоциирован с нейрокognитивными нарушениями и редкими эпилептическими приступами у детей, его диагностика возможна только при регистрации ЭЭГ во время сна. Термин часто употребляют в качестве синонима электрического статуса медленного сна (ESES). По мнению нейрофизиологов, для описания находок на ЭЭГ следует использовать термин «Электрический эпилептический статус медленного сна». При индексе эпилептиформной активности ниже 85% и выше 50% решение о назначении противэпилептической терапии следует принимать с учетом совокупности клинических данных и нейропсихологической оценки когнитивных функций в динамике.

Рекомендуется регистрация ЭЭГ ребенку первых лет жизни с задержкой психоречевого развития.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется проведение рутинной ЭЭГ бодрствования пациенту с подозрением на наличие детской абсансной эпилепсии с целью уточнения диагноза и в динамике для оценки эффективности терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: У ребенка с детской абсансной эпилепсией, не получающего лечение, абсансы должны развиваться сразу на правильно проведенной гипервентиляции. Если нет возможности сделать видеозапись приступа, лаборант должен использовать пробы со счетом вслух и внимательно наблюдать за клиническими проявлениями абсанса и оценить степень нарушения осознанности. Для оценки эффективности терапии целесообразно проводить рутинную ЭЭГ тогда, когда родители пациентов не видят приступов.

Рекомендуется регистрация ЭЭГ для подтверждения не только клинической, но и электрографической ремиссии эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: преимущественно при генерализованных формах эпилепсии, количество эпилептиформной активности прямо коррелирует с вероятностью возникновения эпилептических приступов, поэтому решение о коррекции дозы противэпилептических препаратов следует принимать после контроля ЭЭГ. Контрольную регистрацию ЭЭГ следует проводить с теми же условиями, что и первичную запись, выявившую эпилептиформную активность.

Рекомендуется ЭЭГ сна или видео-ЭЭГ-мониторинг с регистрацией сна пациентам с подозрением на эпилепсию, у которых ЭЭГ бодрствования (короткая или длительная) не информативна (не подтверждает наличие эпилепсии).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется регистрация ЭЭГ пациентам с эпилепсией не только для оценки электрографической ремиссии, но и для оценки эффективности лечения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Длительный видео-ЭЭГ-мониторинг

Введение: Длительный видео-ЭЭГ-мониторинг – это синхронная регистрация ЭЭГ и видеозаписи состояния обследуемого. Основная цель видео-ЭЭГ-мониторинга – визуализация пароксизмальных событий для их детального анализа. Это важно для классификации эпилептических приступов, эпилептических синдромов и локализации эпилептогенного очага. Видео-ЭЭГ-мониторинг является важнейшим методом в дифференциальной диагностике эпилептических приступов и неэпилептических пароксизмальных расстройств, а также обязателен при подготовке к хирургическому лечению. Продолжительность обследования составляет от нескольких часов до нескольких дней. При проведении видео-ЭЭГ-мониторинга с целью подготовки к хирургическому лечению фармакорезистентной эпилепсии используют не только скальповые, чашечковые электроды, но, при необходимости, и инвазивные, которые имплантируют в полость черепа.

Рекомендуется продолжительное, при необходимости – круглосуточное видео-ЭЭГ-мониторингование у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при подготовке к нейрохирургическому лечению.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Для определения показаний к хирургическому лечению и планированию операции по поводу фармакорезистентной эпилепсии обязательна синхронная регистрация ЭЭГ и видеозаписи семиологии нескольких эпилептических приступов для исключения их психогенного характера и локализации зоны начала приступа. Для этого используют многосуточное видео-ЭЭГ-мониторингование скальповыми или инвазивными электродами, продолжительность которого может достигать нескольких суток и даже недель.

Рекомендуется при проведении скальпового видео-ЭЭГ-мониторингования у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией во время подготовки к хирургическому лечению использовать фиксированные к скальпу чашечковые электроды, расположенные согласно международной схеме 10–20, а при подозрении на височную форму эпилепсии дополнительно устанавливать электроды в проекции нижних отделов височных долей по схеме 10–10 (нижняя височная цепочка).



Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Продолжительный скальповый видео-ЭЭГ-мониторинг необходимо осуществлять чашечковыми электродами, прикрепленными к скальпу с помощью коллодия или медицинского клея, а при подозрении на височную форму эпилепсии число контактов, установленных на поверхность головы, может достигать 27. Это обуславливает требования к применяемым для этих целей энцефалографам: число регистрирующих каналов должно быть не менее 32, а в случае записей инвазивными электродами – 64.

Рекомендуется проведение видео-ЭЭГ-мониторинга электродами, имплантированными в полость черепа (субдуральных, глубинных, овального отверстия, скуловых) пациентам с фармакорезистентной эпилепсией при невозможности локализовать зону начала приступа с помощью видео-ЭЭГ-мониторинга, выполненного скальповыми электродами.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: корковые электроды для регистрации ЭЭГ и электрокортикографии необходимо использовать в случаях, когда результаты скальповой записи не совпадают с данными МРТ и семиологией приступа, или их невозможно оценить из-за выраженных артефактов, чаще всего двигательных.

Показания для проведения видео-ЭЭГ-мониторинга у детей

Рекомендуется запись видео-ЭЭГ-мониторинга по меньшей мере в течение 1 часа ребенку с подозрением на синдром Отахара с целью записи приступной ЭЭГ и для возможности оценки межприступной ЭЭГ как сна, так и бодрствования.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Межприступный паттерн по типу «вспышка-подавление» при наличии эпилептических спазмов и тонических приступов (по отдельности или вместе) подтверждает диагноз. Возможны и фокальные приступы.

Рекомендуется запись видео-ЭЭГ-мониторинга в динамике по меньшей мере в течение 1 часа ребенку с подозрением на синдром Отахара с целью оценки эффективности лечения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг с записью ЭЭГ бодрствования и сна ребенку с подозрением на доброкачественные семейные, несемейные неонатальные и инфантильные судороги с целью оценки приступной и межприступной ЭЭГ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Межприступная ЭЭГ нормальна или с незначительными эпилептиформными или неэпилепти-

формными фокальными или мультифокальными изменениями (Grintonet al., 2015). Изредка регистрируется паттерн «the tapointualternant», но он не специфичен для синдрома. Если удается записать приступ, то он начинается с диффузного билатерального уплощения активности в течение 5–20 секунд (соответствует тонической фазе приступа и/или апноэ) с последующим развитием фокальных или билатеральных ритмичных высокоамплитудных волн, а затем с появлением острых волн в лобных, височных и центральных отведениях.

Рекомендуется запись видео-ЭЭГ-мониторинга по меньшей мере в течение 1 часа, с включением сна, ребенку с фокальными приступами с ранним началом с целью записи приступной ЭЭГ и для возможности оценки межприступной ЭЭГ как сна, так и бодрствования.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется запись видео-ЭЭГ-мониторинга в динамике по меньшей мере в течение 1 часа, с включением сна, ребенку с фокальными приступами с ранним началом с целью оценки эффективности терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна и по крайней мере 10 минут после сна ребенку с подозрением на наличие инфантильных спазмов с целью подтверждения типа приступов и характеристики межприступной ЭЭГ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Инфантильные спазмы чаще наблюдаются при пробуждении ребенка. Гипсаритмия сначала возникает во сне, и только потом в бодрствовании, она исчезает в REM сон. У ребенка как правило отсутствуют физиологические паттерны сна (веретена, К-комплексы).

Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг в динамике с включением сна и по крайней мере 20–30 минут после сна ребенку с диагнозом синдрома инфантильных спазмов (синоним – синдрома Веста) с целью оценки эффективности терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется длительный видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна ребенку с подозрением на инфантильные спазмы при наличии разных типов приступов (не только спазмов) с целью подтверждения типа приступов, изменении характера приступов, или при отсутствии эффекта от терапии с целью уточнения диагноза.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования и сна ребенку с подозрением на синдром Драве и Драве-подобные синдромы с целью уточнения диагноза.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Диагноз синдрома Драве скорее основывается на клинических и генетических данных, данные

ЭЭГ имеет дополнительное значение. У не получающего лечение пациента с синдромом Драве (атипичные фебрильные судороги и/или статусы) обнаружение замедления основной биоэлектрической активности (фокального или диффузного) с ранней фотосенситивностью и фиксацией приступов, свойственных синдрому Драве, подтверждает диагноз. Но четким подтверждением диагноза является обнаружение генетической природы заболевания.

Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования и сна в динамике ребенку с диагнозом синдрома Драве и Драве-подобного синдрома с целью оценки эффективности терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования и сна ребенку такой продолжительности, чтобы были зафиксированы приступы (желательно их серия) ребенку с подозрением на злокачественную эпилепсию детства с мигрирующими фокальными приступами с целью уточнения диагноза.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Типичный «мигрирующий» приступный паттерн служит наряду с клиническими проявлениями важной составляющей синдрома. Приступный паттерн, локализованный в одной области и состоящий из ритмичной активности альфа-тета диапазона с ритмичными спайками и спайк-волнами, постепенно замедляется и останавливается. В этот момент он возникает в соседней области и прогрессивно по ней распространяется. При частых приступах приступный паттерн часто перемещается из одного полушария в другое.

Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования и сна ребенку с фебрильными судорогами плюс и с генетической эпилепсией фебрильными судорогами плюс с целью уточнения диагноза.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Характерны нормальная биоэлектрическая активность, генерализованные спайк-волновые комплексы с частотой 2–3 Гц. Могут быть найдены другие типы приступов (абсансы, миоклонии, миоклонико-атонические, атонические). Может быть зарегистрировано начало фокального приступа (с лобных или с височных отведений).

Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования и сна ребенку с неклассифицированной энцефалопатией развития и эпилептической для подтверждения диагноза.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна пациентам с возрастзависимой эпилепсией детства с центротемпоральными спайками (синоним роландической) в том случае, если рутинная ЭЭГ не информативна, с целью подтверждения диагноза.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна пациентам с возрастзависимой эпилепсией детства с центротемпоральными спайками в том случае, если приступы частые, и есть подозрение на наличие структурной эпилепсии; при развитии атипичных абсансов и/или дроб атак и/или бессудорожного статуса, а также генерализованных тонико-клонических приступов бодрствования; при появлении серьезных трудностей обучения и речевых проблем с целью уточнения диагноза.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: На структурный характер этиологии эпилепсии может указывать изменение морфологии центротемпоральных спайков во сне, особенно развитие быстрых спайков или полиспайков, увеличение медленных волн, эпизоды депрессии ритма. Не характерны для данного синдрома значительное замедление основной биоэлектрической активности (фокальное или диффузное), пробеги диффузных билатеральных/генерализованных разрядов спайк-медленная волна длительностью более 3 секунд, а также отсутствие активации эпилептиформных разрядов во сне. Наличие продолженной спайк-волновой активности во сне при наличии соответствующей клинической симптоматики (регресса психоречевого развития, частых фармакорезистентных приступов, приступов, не характерных для данного синдрома) может указывать на атипичную эволюцию синдрома.

Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна пациентам с возрастзависимой эпилепсией с вегетативными приступами (синдромом Панайотопулоса) в том случае, если рутинная ЭЭГ не информативна, с целью подтверждения диагноза.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг (с записью электромиографии с дельтовидных мышц) с включением сна пациентам с подозрением на наличие миоклонико-атонической эпилепсии с целью подтверждения диагноза.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: У пациента, не получающего лечение, есть шанс зафиксировать миоклонии в первый час записи. Гипервентиляция может спровоцировать атипичные абсансы. Для фиксации атонического компонента миоклонически-атонического приступа пациент должен стоять или сидеть (под наблюдением, чтобы предотвратить травмоопасное падение).

Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна пациентам с возрастзависимыми эпилепсиями (с центротемпоральными спайками и с вегетативными симптомами) для оценки эффективности терапии и при решении вопроса о завершении лечения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Наличие центротемпоральных разрядов не является поводом для продолжения терапии, они



могут сохраняться длительно (до возраста 14–18 лет), не сопровождаясь эпилептическими приступами. Для решения вопроса об отмене терапии важна продолжительность клинической ремиссии.

Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг (с записью электромиографии с дельтовидных мышц) с включением сна пациентам с подозрением на наличие синдрома Леннокса–Гасто с целью подтверждения диагноза.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Для регистрации тонических приступов, типичных для синдрома, иногда необходима запись нескольких часов сна.

Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг (с записью электромиографии с дельтовидных мышц) пациенту с подозрением на или наличием миоклонуса (позитивного и негативного) и атонических приступов с целью подтверждения типа приступа.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется пролонгированный видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования (с записью электромиографии с дельтовидных мышц) пациентам с подозрением на наличие миоклонических абсансов с целью подтверждения диагноза.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Абсансы провоцируются гипервентиляцией, поэтому эта провокация может проводиться повторно во время исследования. В положении сидя или лежа с закрытыми глазами пациент должен расслабиться, тогда миоклонии в руках будут более очевидны.

Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования и сна с подсчетом спайк-волнового индекса пациенту с подозрением на наличие энцефалопатии развития и/или эпилептической с активацией спайк-волновых разрядов во сне (син. эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне/ электрическим эпилептическим статусом сна) или на наличие синдрома Ландау–Клеффнера с целью подтверждения диагноза.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Желательна запись хотя бы одного цикла сна. Требуется определение типа и количества эпилептиформных изменений во время бодрствования и сна с подсчетом спайк-волнового индекса (процент продолжительности медленно-волнового сна, занятого разрядами). На современном уровне знаний трудно четко определить критическое значение спайк-волнового индекса (выше которого он считается патологическим). Большинство исследователей сходятся на том, что он должен быть 50% и выше. Тем не менее, нельзя трактовать спайк-волновой индекс в отрыве от клинических проявлений, так как иногда даже «массивная» эпилептиформная активность не влияет негативно на психоречевое развитие ребенка и не требует лечения (последняя ситуация требует ней-

ропсихологического тестирования и динамического наблюдения).

Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования и сна с подсчетом спайк-волнового индекса в динамике пациенту с диагнозом энцефалопатии развития и/или эпилептической с активацией спайк-волновых разрядов во сне (синоним эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне, электрическим эпилептическим статусом сна) или с синдромом Ландау–Клеффнера с целью оценки эффективности терапии.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Уменьшение спайк-волнового индекса сна (наряду с прекращением приступов и улучшением психоречевого развития) является одним из критериев эффективности терапии.

Рекомендуется видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования пациенту с подозрением на наличие абсансов в тех случаях, если рутинная ЭЭГ не позволяет выявить абсанс, если на рутинной ЭЭГ есть четкое фокальное начало абсанса и персистирующие фокальные спайки в одной зоне, при отсутствии эффекта от проводимой терапии с целью уточнения диагноза.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – метод лучевой диагностики, основанный на принципе ядерно-магнитного резонанса, возникающего при возбуждении протонов ядер водорода в исследуемой области после воздействия группы радиочастотных сигналов в сильном однородном магнитном поле. Преимуществами применения МРТ являются отсутствие ионизирующего излучения, произвольное направление срезов или сбор истинного трехмерного массива данных, а также получение морфологической (структурной), метаболической и функциональной информации об исследуемом органе либо системе.

Первоначальные протоколы МРТ для пациентов с эпилепсией включали, в дополнение к стандартному исследованию, импульсные последовательности толщиной среза 3 мм, с пространственным разрешением $0,7 \times 0,7 - 0,8 \times 0,8$ мм, выполненные на аппаратах МРТ 1,5 Т, ориентированные параллельно и перпендикулярно оси гиппокампа. Такие протоколы давали дополнительную информацию о структурных изменениях височных долей, но значительно увеличивали время исследования с риском возникновения приступа и динамических артефактов во время проведения МРТ. Предусматривали также отдельные протоколы для пациентов с темпоральной, экстратемпоральной и другими видами эпилепсии. Появление сверхвысокопольных МРТ и импульсных последовательностей с изотропным вокселем на аппаратах МРТ 1,5–3 Т привели к созданию нового протокола структурной МРТ.

Высокое пространственное разрешение и контрастность изображения с охватом всего головного мозга при 3 Т МРТ напрямую связана с напряженностью магнитного поля. Тонкие структурные юстакортикальные изменения, характерные для кортикальных дисплазий, склероза гиппокампа, аномалий развития головного мозга, требуют применения импульсных последовательностей минимальной толщиной среза (1–2 мм и менее) с изотропным вокселем (то есть с элементами объемного образования в форме куба с равными гранями, снижающими эффект частичного объема). Согласно протоколу HARNESS-MRI (унифицированный протокол нейровизуализации с использованием МРТ при эпилепсии), структурная МРТ, независимо от марки аппарата МРТ, включает основные импульсные последовательности (табл. 2).

Данный протокол можно использовать на аппаратах МРТ 1,5 и 3 Т, с охватом всего головного мозга. Общее время сканирования при использовании многоканальных катушек (8, 12 или 32 канала) составляет не более 30 мин. Контрастное усиление при структурном МРТ показано только при подозрении на опухоль головного мозга, сосудистую мальформацию, инфекционный процесс. Противопоказания к МРТ стандартные и включают наличие несовместимого с магнитным полем кардиостимулятора, эндопротезов, стентов, портов для химиотерапии, беременность в первом триместре. Относительным противопоказанием является нарушение сердечного ритма. При исследовании пациентов в возрасте младше 5 лет может понадобиться анестезиологическое пособие для минимизации артефактов от движения во время МРТ.

У больных с подозрением на эпилепсию или с уже установленным диагнозом структурную МРТ применяют после впервые возникшего эпилептического приступа для выявления источника судорожной активности, для дифференциальной диагностики, в динамике и для оценки эффективности хирургического лечения.

Рекомендуется проведение структурной МРТ головного мозга (не менее 1,5 тесла) пациентам, впервые в жизни перенесшим неспровоцированный эпилептический приступ, для выявления возможной причины заболевания.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: целью первоначального исследования является диагностика потенциальных источников судорожной активности: склероза гиппокампа, фокальной кортикальной дисплазии (ФКД), опухоли, постишемических и посттравматических изменений. Полученные данные необходимо коррелировать с выявленной эпилептиформной активностью на ЭЭГ. Следует помнить, что МР-негативная картина у пациента с впервые возникшим судорожным приступом не является доказательством отсутствия эпилепсии, диагноз устанавливается на основании комплексного анализа клинико-инструментальных данных.

Рекомендуется повторение МРТ головного мозга на аппарате 3 Т по эпилептологическому протоколу пациентам с эпилепсией (по показаниям), независимо от результатов предыдущих исследований (исключение составляют пациенты с идиопатической генерализованной эпилепсией).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Обязательно проведение МРТ 3Т по эпилептологическому протоколу пациентам с фармако-резистентной эпилепсией для рассмотрения вопроса о хирургическом лечении. Отсутствие очаговых изменений при первичном МРТ, выполненном на аппарате МРТ 1,5Т по стандартной методике, не исключает диагноза эпилепсии; тонкие структурные юстакортикальные изменения на аппарате МРТ 1,5Т не диагностируются в 50% случаев. У 20–30% пациентов с височной эпилепсией

Таблица 2

Импульсные последовательности и характеристики МРТ при эпилепсии

Импульсная последовательность	Толщина среза	Размер вокселя, мм	Плоскость сканирования	Задача применения
T2-взвешенная (T2 TSE)	1 – 2 мм	0,4 × 0,4 × 2	Аксиальная, коронарная	Оценка структуры гиппокампа
T1-взвешенные (T1 GRE MPRAGE)	1 мм и менее	1,0 × 1,0 × 1,0	Сагиттальная	Оценка анатомии коры и белого вещества, диагностика дисплазий
T2 инверсия/восстановление с насыщением (отсечением) сигнала от свободной жидкости (T2 TSE FLAIR/TIRM)	1 мм	1,0 × 1,0 × 1,0	Сагиттальная	Диагностика очаговых изменений, в т.ч. склероза гиппокампа
MP-диффузия (DWI)	3 мм	1,5 × 1,5 × 3	Аксиальная	Дифференциальная диагностика ишемии, опухолей
Импульсная последовательность, взвешенная по неоднородности магнитного поля (SWI/SWAN/T2 Gre*)	1–2 мм	1,0 × 1,0 × 1,0	Аксиальная	Диагностика кровоизлияний, сосудистых мальформаций, микрокровоизлияний в опухоль



и у 20–40% пациентов с экстраемпоральной эпилепсией при МРТ структурные изменения не определяются (МР – негативная эпилепсия). Отрицательный результат первичного обследования может также быть обусловлен отсутствием опыта у исследователя либо артефактами от движений пациента.

Рекомендуется проведение МРТ головного мозга в динамике у пациентов с доказанной МР-позитивной эпилепсией (по показаниям), а также в послеоперационном периоде.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: проведение МРТ по эпилептологическому протоколу в динамике улучшает диагностику прогрессирующей атрофии височных долей при склерозе гиппокампа и уточняет прогноз для пациента. В послеоперационном периоде контроль МРТ помогает оценить эффективность резекции и выявить дополнительные потенциальные очаги эпилептиформной активности.

Рекомендуется включение одновоксельной МР-спектроскопии по водороду у пациентов с височной эпилепсией и подозрением на склероз гиппокампа (по показаниям).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: В сложных случаях, у пациентов с двусторонним поражением, при отсутствии характерных морфологических изменений при структурной МРТ, у пациентов с сопутствующей патологией (например, на фоне возрастной атрофии височных долей) рекомендуется дополнительно использовать функциональные МР-методики. МР-спектроскопия оценивает метаболическую активность области гиппокампов. Асимметричное снижение содержания типичных метаболитов (N-ацетиласпартата, креатина и креатинфосфата) считается типичным для склероза гиппокампа и помогает поставить диагноз в начальных стадиях заболевания и при атипичном (парциальном) поражении, двустороннем склерозе, у пожилых пациентов. Исследование может проводиться только на аппаратах МРТ 3 Т и затруднено технически при значительной атрофии височных долей.

Рекомендуется волюметрия гиппокампов и височных долей у пациентов с височной эпилепсией (по показаниям).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: волюметрия (морфометрия) – постобработка изображений с изотропным вокселем с достоверным измерением объема коры мозга, белого вещества и гиппокампов помогает диагностировать склероз гиппокампа и атрофию височной доли на начальных стадиях заболевания, оценить динамику течения, провести дифференциальный диагноз с нейродегенеративными заболеваниями. У пациентов с височной эпилепсией отмечают невидимое при визуальной оценке уменьшение объема гиппокампа, таламуса и височной доли в целом со стороны склероза.

Рекомендуется обучение врачей-рентгенологов интерпретации МРТ у пациентов с эпилепсией.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: адекватная оценка МР-изображений у пациентов с эпилепсией возможна при глубоком знании нормальной анатомии коры и белого вещества, вариантов строения, возрастных изменений. Анализ данных каждого пациента требует времени и углубленного внимания рентгенолога.

Рентгеновская компьютерная томография

Рентгеновская компьютерная томография (КТ) – послойное сканирование выбранной области узкофокусированным потоком рентгеновского излучения с последующим построением изображений с помощью преобразования Фурье. Полученные изображения обладают высоким пространственным разрешением, но низкой контрастностью. В клинической практике используется компьютерная томография со спиральным типом сканирования с изотропным вокселем (с равной величиной каждой плоскости каждого вокселя изображения), с реконструкцией изображений в произвольной плоскости. Стандартная КТ головного мозга охватывает всю голову, проводится с реконструкцией толщиной 1 мм и менее, в мягкотканном и костном фильтре, для оценки вещества головного мозга, ликворных путей, костей черепа и лицевого скелета. Контрастное исследование применяется при подозрении на сосудистые мальформации, интракраниальные аневризмы, опухоли, инфекционный процесс. Исследование длится несколько секунд и может проводиться пациентам в тяжелом состоянии и на ИВЛ. Противопоказанием к проведению КТ является беременность, а к введению контрастного вещества – аллергические реакции на йод и белок, снижение клубочковой фильтрации почек, нарушение функции печени, гиперфункция щитовидной железы.

Рекомендуется назначение КТ головного мозга взрослым пациентам (старше 18 лет), впервые перенесшим единичный неспровоцированный эпилептический приступ, как первичное исследование при отсутствии возможности выполнить МРТ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется назначение МРТ головного мозга детям, впервые перенесшим неспровоцированный эпилептический приступ. Другие методы нейровизуализации рассматриваются только при невозможности выполнить МРТ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: КТ назначается для исключения острой нейрохирургической патологии: внутричерепных кровоизлияний, в том числе после разрыва аневризм и мальформаций головного мозга, ОНМК по ишемическому типу, опухолей с дислокационным синдромом, черепно-мозговой травмы. Отсутствие изменений головного мозга при КТ не доказывает отсутствие эпилепсии. При наличии нетравматического внутричерепного кровоизли-

яния рекомендуется КТ-ангиография интракраниальных артерий для выявления источника кровоизлияния. При подозрении на опухоль головного мозга рекомендуется КТ головного мозга с контрастным усилением. КТ головного мозга под навигацию при планировании установки инвазивных электродов и хирургического лечения проводится толщиной среза 1 мм с захватом мягких тканей лица и головы, для лучшей корегистрации с навигационной системой и снижении травматизации окружающих структур головного мозга.

Позитронно-эмиссионная томография

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – метод лучевой диагностики, основанный на способности радиоактивного изотопа накапливаться в тканях, обладающих высокой метаболической активностью. В клинической практике ПЭТ используется с начала 1990-х гг. В диагностике эпилептогенных поражений используют гибридные методики: позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией головного мозга (ПЭТ-КТ), которые обладают большим пространственным разрешением и лучшей анатомической корреляцией. В качестве метаболического маркера применяют флуорезоксиглюкозу [18F] (18F-фтордезоксиглюкозу, 18F-ФДГ) – аналог природной глюкозы, позволяющий оценить гликолитическую активность ткани. При внутривенном введении 18F-ФДГ интенсивно накапливается в тканях с высоким уровнем гликолиза (головной мозг, мышцы, миокард, органы ЖКТ, печень). ПЭТ-КТ проводится у пациентов с эпилепсией в околоприступном и межприступном периоде. Типичным для межприступного периода считается локальный асимметричный гипометаболизм височной доли на стороне склероза гиппокампа, что связано с нарастающей атрофией и снижением уровня гликолиза указанной области. Для адекватного проведения и интерпретации ПЭТ-КТ необходима подготовка пациента с соблюдением пищевого режима, отказом от физических нагрузок и отменой ряда лекарственных препаратов. Противопоказаниями к исследованию считают беременность, инфекционные заболевания, гипергликемию. Наиболее эффективным считается использование ПЭТ-КТ при МР-негативной эпилепсии и как метод предоперационной подготовки.

Рекомендуется назначение ПЭТ-КТ при отсутствии типичных изменений по данным МРТ у пациентов с установленным диагнозом эпилепсия, а также при решении вопроса о хирургическом лечении.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: асимметричный локальный гипометаболизм височной доли у пациентов с двусторонним поражением височных долей либо при отсутствии характерных признаков склероза гиппокампа при МРТ считается достаточным основанием для решения вопроса о хирургическом лечении, так как является благоприятным фактором в плане долгосрочного прогноза контроля приступов.

Иные диагностические исследования

Диагностика моногенных вариантов идиопатических эпилепсий

Для установления этиологии моногенных вариантов эпилепсий используются несколько молекулярно-генетических методов: автоматическое секвенирование по Сэнгеру, а также одновременный анализ мутаций в нескольких генах. Для диагностики заболеваний, характеризующихся специфическими клиническими признаками целесообразно проводить анализ мутаций в отдельных генах, ответственных за их возникновение. К таким заболеваниям относится туберозный склероз, нейрофиброматоз и синдром Ангельмана.

Рекомендуется молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене методом автоматического секвенирования по Сэнгеру пациенту с эпилепсией с подозрением на моногенное заболевание, для уточнения его этиологии и подбора специфической терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Поиск мутаций в конкретном гене возможен только при хорошо фенотипически очерченных заболеваниях, ассоциированных с эпилепсией. Примером таких заболеваний могут служить синдром Ретта или туберозный склероз.

Рекомендуется молекулярно-генетическое исследование мутации методом Сэнгера родителям пациента при выявлении у ребенка вероятно патогенной мутации или мутации с неясным клиническим значением в гене, ассоциированным с моногенным заболеванием, для уточнения значимости мутации в развитии эпилепсии и с целью прогноза деторождения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Отсутствие впервые выявленной нуклеотидной замены в гетерозиготном состоянии у здоровых родителей ребенка с заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования повышает вероятность ее патогенности. Обнаружение впервые выявленных нуклеотидных замен в гетерозиготном состоянии у родителей ребенка с двумя мутациями в гене, ответственном за возникновение аутосомно-рецессивного заболевания, повышает вероятность их патогенности и позволяет уточнить диагноз у пациента.

Рекомендуется проведение исследования генов, ассоциированных с эпилепсией, путем высокопроизводительного секвенирования (NGS): панели генов, полноэкзомного или полногеномного секвенирования, пациенту с эпилепсией с подозрением на моногенную ее природу для установления причин генетически гетерогенной группы моногенных идиопатических эпилепсий.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Подозрение на моногенную природу эпилепсии возникает у пациента с отягощенным семейным анамнезом по эпилепсии, сочетанием эпилепсии



с умственной отсталостью, расстройствами аутистического спектра и нарушениями движений, фармакорезистентностью эпилепсии и тяжелым ее течением (с эпилептическими статусами). Чаще всего необходимость такого исследования возникает при развитии ранней эпилептической энцефалопатии (синоним энцефалопатия развития и эпилептическая (см. раздел «Эпилептические энцефалопатии»)).

Выраженная генетическая гетерогенность моногенных заболеваний и синдромов, сопровождающихся судорогами, а также значительный размер генов, ответственных за их возникновение обуславливает необходимость использования секвенирования нового поколения для диагностики отдельного генетического варианта этой группы заболеваний.

Не рекомендуется проведение высокопроизводительного секвенирования в клинической практике пациентам с фокальными или генерализованными эпилепсиями с предположительно мультифакторным типом наследования с целью установления этиологии эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: в редких случаях как при фокальных, так и при генерализованных эпилепсиях, особенно при наличии нескольких членов семьи с эпилепсией, может иметь место моногенная природа. В такой клинической ситуации генетическое исследование показано (например, при аутосомно-доминантной роландической эпилепсии или некоторых структурных формах эпилепсии, ассоциированные с нарушением нейрональной миграции или кортикальной организации).

Рекомендуется цитогенетическое исследование (кариотип) пациенту с эпилепсией при подозрении на хромосомную природу эпилепсии с целью уточнения ее этиологии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Рекомендуется проведение хромосомного микроматричного анализа пациентам с эпилепсией, у которых предполагается хромосомный синдром, но при проведении стандартного кариотипирования количественных и структурных перестроек не выявлено.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Диагностика хромосомных синдромов, обусловленных микроаномалиями хромосом, размером менее 10 млн п.н. (делециями и дупликациями) проводится с использованием хромосомного микроматричного анализа, направленного на анализ вариаций числа копий ДНК у детей с эпилепсией с использованием SNP олигонуклеотидных микроматриц. Подозрение на хромосомную природу заболевания возникает в том случае, когда у пациента с эпилепсией, рожденного в срок с низким весом, ранее психомоторное развитие протекало с задержкой, имеется множество стигм дисэмбриогенеза и/или пороки развития нескольких органов или систем организма. Некоторые виды хромосомной патологии могут быть диагностированы только методом кариотипа

из свежей крови, такие как синдром кольцевой 20 хромосомы, характеризующийся сочетанием трудностей обучения с раннего возраста и бессудорожного эпилептического статуса и других типов эпилептических приступов.

Рекомендуется полногеномное секвенирование пациенту с эпилепсией с подозрением на ее моногенную генетическую природу в том случае, если у него не выявлено причины эпилепсии при экзомном секвенировании с целью уточнения диагноза и подбора терапии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: если полногеномное секвенирование не проясняет молекулярно-генетический анализ, то такое же исследование показано и обоим родителям пациента.

Рекомендуется пересмотр нативных данных экзомного или геномного секвенирования (представленных в формате fastQ) с предполагаемой генетической эпилепсией, если ранее не был установлен точный молекулярно-генетический диагноз.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: Необходимость такого подхода диктуется тем, что до сих пор остаются технические и биологические ограничения методов генетической диагностики, а также до сих пор не открыты значение и связь с фенотипом для всех генов. Пересмотр данных через полтора-два года является закономерным шагом в поиске и подтверждении генетической природы.

Рекомендуется проведение анализа метилирования (метил-чувствительная ПЦР) CpG островков в области промотора гена SNRPN на хромосоме 15q11-q13 у ребенка с эпилепсией при подозрении на наличие у него синдрома Ангельмана с целью подтверждения диагноза.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Судороги – один из частых симптомов у пациентов с синдромом Ангельмана. Кроме эпилепсии у пациентов отмечаются походка по типу «механической куклы», задержка речевого развития и характерная медленноволновая активность на межприступной ЭЭГ. Анализ метилирования позволяет выявить две основные причины возникновения синдрома – делеции в области хромосомы 15q11-q13 и однородительскую дисомию. В норме, у здоровых людей метилирован материнский аллель и не метилирован отцовский аллель в регионе 15q11-q13, что можно определить с помощью исследования промоторной области гена SNRPN (малого ядерного рибонуклеопротеина полипептида N) путем полимеразной цепной реакции (ПЦР). При синдроме Ангельмана анализ определяет неметилированный аллель отцовского происхождения при отсутствии метилированного материнского аллеля. Нормальный профиль метилирования не исключает синдром Ангельмана, потому что в 20–25% случаев этот синдром обусловлен мутацией гена UBE3A, и не сопровождается изменением метилирования.

Особенности клинических проявлений наследственных болезней обмена (НБО), сопровождающихся судорогами

Наследственные болезни обмена веществ, сопровождающиеся судорогами, – обширная группа моногенных заболеваний, обусловленных мутациями в генах, белковые продукты которых участвуют в сложных биохимических реакциях. Возникновение судорожного синдрома наблюдается в структуре симптомокомплексов более 200 нозологических форм, относящихся к различным классам НБО, в том числе аминокислотопатий, органических ацидурий, пероксисомных, митохондриальных и лизосомных болезнях накопления. Большинство заболеваний этой группы имеют аутосомно-рецессивный, X-сцепленный рецессивный и митохондриальный тип наследования. Патогенез развития эпилепсии при этих группах нейрометаболических заболеваний чаще всего связан с дефицитом фермента, обусловленным мутациями в кодирующем его гене, что приводит к накоплениям метаболитов, предшествующих ферментативному блоку, оказывающих токсичное действие на клетки различных органов, вызывая их гибель. В связи с этим может поражаться как один «орган-мишень», так и несколько органов или систем, в том числе центральная и периферическая нервная система, скелетно-мышечная, сердце, печень, поджелудочная железа и даже кожа.

Особенностями клинических проявлений НБО, позволяющих заподозрить их наличие, являются:

- необычный запах от кожи и ушной серы пациентов;
- острые метаболические кризы, которые часто протекают под маской нейроинфекции или провоцируются инфекционными заболеваниями;
- коматозные состояния;
- эпизоды рвоты, непереносимость определенных продуктов.

Диагностика НБО

Диагностика наследственных нарушений обмена веществ может осуществляться на трех уровнях.

Первый уровень направлен на определение количества метаболитов нарушенных реакций. Он осуществляется с помощью тандемной масс-спектрометрии и высокожидкостной хроматографии органических кислот и газовой хроматографии/масс-спектрометрии мочи. С помощью этого метода диагностируются основные нозологические формы аминокислотопатий, органических ацидурий и болезней нарушения бета окисления жирных кислот. Достоинства заключаются в быстроте и дешевизне исследований, однако, маркеры могут обладать низкой специфичностью. Базовую информацию для дальнейшего диагностического поиска могут дать исследования кислотно-основного состава крови (включающим уровень pH), глюкозы, аммония, лактата, кетонов мочи и печеночного профиля. Одним из наиболее важных тестов является определение уровня сахара крови, так как гипогликемия является одним из частых симптомов НБО, сопровождающихся судорогами.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга может быть эффективна при диагностике НБО из группы лизосомных болезней накопления, пероксисомных болезнях, а также для обнаружения пороков развития мозга и его гипоксически-ишемических поражений.

Второй уровень – исследование активности определенного фермента или группы ферментов.

Третий уровень – ДНК диагностика, направленная на поиск мутаций в генах с помощью автоматического секвенирования по Сэнгеру, или использование метода высокопроизводительного секвенирования (NGS): панели генов, полноэкзомное и полногеномное секвенирование.

Учитывая возможность эффективной патогенетической терапии для некоторых нозологических форм этой группы заболеваний, их диагностику необходимо провести в кратчайшие сроки до появления необратимых повреждений головного мозга. Для нескольких нозологических форм эпилепсий из группы НБО, манифестирующих в неонатальном периоде разработана специфическая терапия, полностью купирующая клинические симптомы. К ним относятся четыре генетических варианта гипомagneмии, пиридоксинзависимые судороги и недостаточность биотинидазы. К возникновению гипомagneмии приводят мутации в четырех генах, продукты которых осуществляют абсорбцию магния в кишечнике или реабсорбцию магния в почечных канальцах, а к возникновению пиридоксинзависимых судорог – мутация в гене *ALDH7A1*, кодирующем фермент семейства альдегидфосфат дегидрогеназ. Недостаточность этого фермента приводит к накоплению пипередин-6 карбомилата, инактивирующего пиридоксальфосфат. Внутривенное введение электролитных растворов (препаратов магния) при наследственных гипомagneмиях или пиридоксальфосфата при пиридоксинзависимых судорогах полностью купирует симптомы и предотвращает их повторное возникновение. При отсутствии адекватного лечения формируется мышечная гипотония, возникает задержка темпов психомоторного развития и судорожный синдром. Эффективное лечение разработано и для наследственного дефицита биотинидазы – заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Рекомендовано комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии, а также исследование аминокислот и метаболитов в моче пациенту с эпилепсией с подозрением на врожденный дефект метаболизма с целью уточнения этиологии эпилепсии и подбора терапии.

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Тандемная масс – спектрометрия является методом скрининга, направленного на анализ метаболитов, изменение концентрации которых обнаруживается при наследственных аминокислотопатиях, органических ацидуриях и нарушениях бета-окисления жирных кислот, в симптомокомплексе которых наблюдаются судороги.



Судороги являются одним из частых симптомов болезни обмена веществ. Одновременное определение нескольких десятков метаболитов в пятне крови позволяет провести анализ в кратчайшие сроки и спланировать алгоритм молекулярно-генетического исследования, направленного на уточнение нозологической формы и назначение своевременной терапии.

Рекомендовано комплексное определение концентрации органических кислот в крови и комплексное определение содержания органических кислот в моче методом высокожидкостной хроматографии пациенту с эпилепсией с подозрением на врожденный дефект метаболизма с целью уточнения этиологии эпилепсии и подбора терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендован комплекс исследований для диагностики недостаточности среднепечочной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот и комплекс исследований для диагностики недостаточности длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот пациенту с эпилепсией с подозрением на врожденный дефект метаболизма из группы нарушения обмена жирных кислот и пероксисомных болезней, сопровождающихся судорогами, для уточнения этиологии эпилепсии и подбора терапии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: Определение метаболитов обмена жирных кислот, прежде всего фитановой кислоты позволяет заподозрить наличие пероксисомных заболеваний и спланировать алгоритм дальнейших поисков генетического варианта на основании использования секвенирования отдельного гена по Сэнгеру.

Рекомендуется исследование кислотно-основного состояния и газов крови ребенку с эпилепсией с подозрением на врожденный дефект метаболизма для поиска этиологии эпилепсии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Рекомендуется исследование уровня молочной кислоты в крови пациенту с эпилепсией с подозрением на митохондриальную природу для уточнения этиологии эпилепсии и подбора терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: существенное повышение лактата может свидетельствовать о митохондриальной природе эпилепсии.

Рекомендуется исследование уровня пировиноградной кислоты в крови пациенту с эпилепсией с подозрением на ее митохондриальную природу для уточнения этиологии эпилепсии и подбора терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: существенное повышение лактата и изменения соотношения лактата к пирувату может свидетельствовать о митохондриальной природе эпилепсии.

Особенности клинических проявлений хромосомных синдромов, сопровождающихся судорогами

К настоящему времени описано более 500 хромосомных аномалий, ассоциированных с нарушением ЭЭГ паттерна и судорогами. Дети с хромосомными синдромами часто рождаются с низким весом и множественными стигмами дизэмбриогенеза и/или пороками развития двух и более органов или систем. В отличие от идиопатических моногенных эпилепсий у больных с хромосомными синдромами задержка развития обычно отмечается с рождения и часто сопровождается мышечной гипотонией. При некоторых хромосомных перестройках можно выделить характерный фенотип, например, при делеции короткого плеча 4 хромосомы (синдроме Вольфа–Хиршхорна), микроделеции короткого плеча 17-й хромосомы (синдроме Миллера–Дикера), синдроме Ангельмана (микроделеция длинного плеча 15-й хромосомы), но в большинстве случаев фенотип не специфичен. Определить хромосомную патологию можно цитогенетическим методом, но при малых размерах дисбаланса необходимо проведение молекулярного кариотипа (хромосомного микроматричного анализа). Лечение эпилепсии при хромосомной патологии симптоматическое.

Способы диагностики хромосомных синдромов, сопровождающихся судорогами

Диагностика количественных и структурных перестроек хромосом более, чем 10 млн п.н. осуществляется на основании традиционного метода анализа хромосом с использованием различных методов их окрашивания. Самым распространенным методом является G окрашивание по Романовскому–Гимзе. Использование этого метода позволяет выявлять полисомии, анеуплоидии, а также протяженные делеции, дупликации инверсии, инсерции, а также транслокации хромосом.

Диагностика структурных перестроек хромосом меньшего размера проводится с помощью хромосомного микроматричного анализа. При выполнении этого анализа исследуются все клинически значимые участки генома, позволяющие диагностировать все известные хромосомные синдромы (в том числе микроделеционные и микродупликационные).

Необходимо иметь в виду, что при проведении этого анализа не определяется наличие однородительских дисомий и транслокаций хромосом, а также перестройки за гранью разрешающей способности метода.

Рекомендуется исследование кариотипа пациенту с эпилепсией при подозрении на наличие хромосомной патологии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Рекомендуется проведение хромосомного микроматричного анализа пациенту с эпилепсией при подозре-

нии на хромосомную патологию при условии нормального кариотипа.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Диагностические мероприятия при оказании паллиативной помощи при эпилепсии у детей

Рекомендуются первичные консультации врачей и иных специалистов из медицинской организации или ее структурного подразделения, оказывающего специализированную паллиативную медицинскую помощь детям с формами эпилепсии, относящимися к заболеваниям, ограничивающим продолжительность жизни (коды Международной классификации болезней X пересмотра G 40.4, G 40.5, G 40.9) и детям с фармакорезистентной эпилепсией, которым выполнены паллиативные нейрохирургические вмешательства (каллозотомия и субпиальные транссекции), для определения объема необходимой паллиативной медицинской помощи.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Термином «состояния, ограничивающие продолжительность жизни» (*life-limiting conditions*) у детей обозначаются состояния, при которых нет оправданной надежды на излечение и от которых дети умрут. Детям с неизлечимыми заболеваниями или состояниями, сокращающими продолжительность жизни, оказывается паллиативная медицинская помощь. Составленный в 2012 году на основании практического

опыта пяти детских хосписов Великобритании «Словарь состояний детского возраста, ограничивающих продолжительность жизни» рубрицирован согласно разделам Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-X). В частности, к состояниям, ограничивающим продолжительность жизни, данный словарь в блоке МКБ-10 «Эпизодические и пароксизмальные расстройства» относит коды G40.4 (Другие виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов) и G 40.5 (Особые эпилептические синдромы). Созданная в 2013 году «Директория состояний, ограничивающих продолжительность жизни» включает код МКБ-X G40.9 (Эпилепсия неуточненная). Паллиативные нейрохирургические вмешательства у детей с фармакорезистентной эпилепсией (каллозотомия, субпиальные транссекции) требуют последующего оказания паллиативной медицинской помощи ребенку, что прямо следует из названия данной группы хирургических вмешательств.

Рекомендуются повторные консультации врачей и иных специалистов из медицинской организации или ее структурного подразделения, оказывающего специализированную паллиативную медицинскую помощь детям с формами эпилепсии, относящимися к заболеваниям, ограничивающим продолжительность жизни (коды МКБ-XG 40.4, G 40.5, G 40.9) и детям с фармакорезистентной эпилепсией, которым выполнены паллиативные нейрохирургические вмешательства (каллозотомия и субпиальные транссекции), для определения объема необходимой паллиативной медицинской помощи и оценки ее эффективности.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).



The use of perampanel in the add-on therapy of epilepsy: The Russian Delphi Consensus

VA KARLOV¹, SG BURD^{2,3},
ED BELOUSOVA⁴, PN VLASOV¹,
IV VOLKOV⁵, NA ERMOLENKO⁶,
IA ZHIDKOVA¹, IJU KOVALEVA³,
A.V. LEBEDEVA^{2,3},
KYU MUKHIN^{7,8},
OA RAKHMANINA⁹,
IG RUDAKOVA¹⁰, MA YAMIN¹¹

¹ Russian University of Medicine Ministry of Health of Russia (4 Dolgoroukovskaya Str., Build. 7, Moscow, 125006, Russia)

² Federal Center for Brain and Neurotechnologies of the Federal Medical and Biological Agency (1-10 Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russia)

³ Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova Str., Moscow, 117513, Russia)

⁴ Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Medical University (2 Taldomskaya Str., Moscow, 125412, Russia)

⁵ The Novosibirsk City Neurology Center «Sibneiromed» (5 Vokzal'naya magistral' Str., Novosibirsk, 630091, Russia)

⁶ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University (10 Studentskaya Str., Voronezh, 394036, Russia)

⁷ Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy (5, 8 Nagornaya Str., Troitsk, Moscow, 108842, Russia)

⁸ Svt. Luka's Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy (9 Akad. Anokhina Str., Moscow, 119579, Russia)

⁹ Tumen State Medical University (54 Odesskaya Str., Tumen, 625023, Russia)

¹⁰ Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (61/2 Shchepkina Str., Moscow, 129110, Russia)

¹¹ Center of Neurology, Epileptology and Botulinum Therapy LLC MC «Hippocrates 21st Century» (8, 13-ya Liniya Str., Rostov-on-Don 344022, Russia)

Применение перампанела в дополнительной терапии эпилепсии: Российский Дельфийский консенсус

В.А. КАРЛОВ¹, С.Г. БУРД^{2,3}, Е.Д. БЕЛОУСОВА⁴, П.Н. ВЛАСОВ¹, И.В. ВОЛКОВ⁵,
Н.А. ЕРМОЛЕНКО⁶, И.А. ЖИДКОВА¹, И.Ю. КОВАЛЕВА³, А.В. ЛЕБЕДЕВА^{2,3},
К.Ю. МУХИН^{7,8}, О.А. РАХМАНИНА⁹, И.Г. РУДАКОВА¹⁰, М.А. ЯМИН¹¹

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, стр. 7

² ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10

³ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Москва, ул. Островитянова, д. 1, Москва

⁴ ОСП «Научно-исследовательский и клинический институт педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева» ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Москва, ул. Талдомская, д. 2

⁵ ООО «Сибнейромед»; Новосибирск, ул. Вокзальная магистраль, д. 5

⁶ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

⁷ ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Москва, Троицк, ул. Нагорная, д. 5

⁸ ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Москва, ул. Академика Анохина, д. 9

⁹ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Тюмень, ул. Одесская, д. 54

¹⁰ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

¹¹ Центр неврологии, эпилептологии и ботулинотерапии ООО МЦ «Гиппократ 21-й век»; Ростов-на-Дону, ул. 13-я Линия, д. 8

Рабочая группа: Агранович А.О. (г. Ставрополь), Агранович О.В. (г. Ставрополь), Айвазян С.О. (Москва), Александров Ю.А. (г. Иркутск), Албагачиева Д.И. (Москва), Астахова Е.Д. (г. Ставрополь), Бархатов М.В. (г. Красноярск), Бахтин И.С. (г. Краснодар), Башкова Е.А. (г. Пермь), Беляев О.В. (г. Волгоград), Бобылова М.Ю. (г. Москва), Быкова Л.К. (г. Краснодар), Вагина М.А. (г. Екатеринбург), Василенко А.В. (Санкт-Петербург), Власенко Т.Д. (г. Краснодар), Волкова О.К. (г. Новосибирск), Гамирова Р.Г. (г. Казань), Герцен А.П. (г. Оренбург), Глухова Л.Ю. (Москва), Голенко А.А. (г. Барнаул), Горбунова Е.К. (г. Калининград), Гукосьян Д.И. (г. Краснодар), Гуленина А.С. (г. Челябинск), Гуменник Е.В. (Санкт-Петербург), Данилова Т.В. (г. Казань), Демьянова И.М. (г. Красноярск), Дмитриенко Д.В. (г. Красноярск), Дорофеева М.Ю. (Москва), Дроздова А.О. (г. Воронеж), Дудий С.Е. (г. Краснодар), Ельшина О.Д. (г. Нижний Новгород), Ефремов В.В. (г. Ростов-на-Дону), Загайнова Н.С. (г. Барнаул), Кабаков Р.А. (г. Иркутск), Каймовский И.Л. (Москва), Калинин В.А. (г. Самара), Каменский И.С. (Москва), Карась А.Ю. (г. Саратов), Карпова О.Ю. (г. Воронеж), Ким Н.Л. (г. Ростов-на-Дону), Кирилловских О.Н. (г. Екатеринбург), Ковеленова М.В. (Санкт-Петербург), Кожокару А.Б. (Москва), Коновалова Т.И. (г. Волгоград), Корнукова Ю.А. (г. Воронеж), Коровина С.А. (Санкт-Петербург), Королева Н.Ю. (Санкт-Петербург), Костина У.С. (г. Иркутск), Косякина М.Ю. (г. Нижний Новгород), Кузнецова А.А. (Москва), Кузнецова А.С. (Москва), Куракина С.Н. (г. Воронеж), Лаврик С.Ю. (г. Иркутск), Лапина М.Н. (г. Киров), Ларина И.В. (Санкт-Петербург), Липатова Л.В. (Санкт-Петербург), Люкшина Н.Г. (г. Тольятти), Мигуськина О.И. (г. Новосибирск), Михайлов В.А. (Санкт-Петербург), Некрасова В.В. (Санкт-Петербург), Ноговицын В.Ю. (Москва), Одицова Г.В. (Санкт-Петербург), Ожерельева Ю.В. (Москва), Омельченко Н.Н. (г. Тюмень), Парамонова Е.Н. (г. Новосибирск),

Пивоварова А.М. (Москва), Повереннова И.Е. (г. Самара), Полежаева Т.В. (г. Нижний Новгород), Пономарева А.В. (Москва), Пономарева И.В. (г. Челябинск), Проваторова М.А. (г. Мытищи), Радюк М.А. (г. Волгоград), Руденко С.Н. (г. Ставрополь), Савельева Н.Н. (г. Самара), Самойленко Е.А. (Москва), Самсонова Г.Г. (г. Калининград), Санина О.О. (г. Барнаул), Сафин Р.Н. (г. Уфа), Селютина Е.В. (Санкт-Петербург), Соколова Л.В. (Москва), Томенко Т.Р. (г. Екатеринбург), Торрес Зуев Р.Ф. (Москва), Уляков А.Н. (Москва), Филатова Н.В. (Москва), Хомякова С.П. (Москва), Хохрякова Т.М. (г. Пермь), Шарков А.А. (Москва), Шишкина Е.В. (г. Красноярск), Щукина И.Г. (г. Воронеж), Якунина А.В. (г. Самара), Якупов Т.З. (г. Уфа)

РЕЗЮМЕ **Актуальность.** При неэффективности стартовой монотерапии эпилепсии одной из возможных дальнейших стратегий лечения является рациональная комбинация противоэпилептических препаратов (ПЭП). При этом отсутствуют утвержденные алгоритмы выбора ПЭП в условиях реальной клинической практики.

Цель. Оценить, в какой степени перампанел соответствует характеристикам, способствующим его выбору в качестве препарата дополнительной терапии эпилепсии, а также сформировать представления о месте перампанела в лечении эпилепсии в Российской Федерации.

Материал и методы. С использованием модифицированного метода Дельфийского консенсуса была проведена оценка 38 утверждений, сформулированных с участием 13 ведущих экспертов Российской Противозэпилептической Лиги, и в полной мере охватывающих значимые характеристики перампанела при выборе препарата в качестве дополнительной терапии эпилепсии. В ходе анонимного опроса 80 врачей-неврологов и психиатров, специализирующихся на лечении эпилепсии, выражали степень согласия с каждым из утверждений по 9-балльной шкале Лайкерта. Консенсус по утверждению считали достигнутым при согласии $\geq 80\%$ участников. Клиническую значимость каждого утверждения оценивали с использованием 3-балльной шкалы Лайкерта. Для обобщения и анализа данных использовали методы описательной статистики.

Результаты. Консенсус был достигнут по всем 38 утверждениям. Уникальный механизм действия, высокая эффективность, удовлетворительный профиль безопасности, умеренный потенциал межлекарственных взаимодействий, удобство применения и позитивное влияние на качество жизни пациентов способствуют выбору перампанела как первого дополнительного препарата в комбинированной терапии эпилепсии.

Заключение. Характеристики перампанела, рассмотренные в ходе настоящего консенсуса, обосновывают его назначение в условиях реальной клинической практики в России в качестве дополнительного ПЭП у пациентов с эпилепсией, которую не удалось взять под контроль с использованием монотерапии, в том числе у пациентов с опухоль-ассоциированной или генетической формами эпилепсии и коморбидными заболеваниями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, перампанел, эффективность, переносимость, Российский консенсус, Дельфийская система

Автор, ответственный за переписку: Бурд Сергей Георгиевич, e-mail: burds@yandex.ru

Информация о конфликте интересов/Источники финансирования: Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании Эйсай.

Для цитирования: Карлов В.А., Бурд С.Г., Белоусова Е.Д., Власов П.Н., Волков И.В., Ермоленко Н.А., Жидкова И.А., Ковалева И.Ю., Лебедева А.В., Мухин К.Ю., Рахманина О.А., Рудакова И.Г., Ямин М.А. Применение перампанела в дополнительной терапии эпилепсии: Российский Дельфийский консенсус. Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. 2025; 3(1): 27–35. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.3.1.001>

ABSTRACT

Background. If initial monotherapy for epilepsy is ineffective, one of the most effective possible treatment strategies is a rational combination of antiepileptic drugs (AEDs). However, there are no approved algorithms for selecting AEDs in real clinical practice.

Objective. To assess the extent to which perampanel meets the characteristics that contribute to its choice as an add-on therapy for epilepsy, and to form an understanding of the role of perampanel in the treatment of epilepsy in the Russian Federation.

Material and methods. Using the modified Delphi consensus method, 38 statements were evaluated, formulated with the participation of 13 leading experts from the Russian League Against Epilepsy (RLAE) and fully covering the significant characteristics of perampanel when choosing a drug as an add-on therapy for epilepsy. In an anonymous survey, 80 neurologists and psychiatrists specializing in epilepsy treatment expressed their agreement with each statement on a 9-point Likert scale. The consensus on the statement was considered to be reached with the agreement of 80% of the participants. The clinical significance of each statement was assessed using a 3-point Likert scale. Descriptive statistics methods were used to summarize and analyze the data.

Results. Consensus was reached on all 38 statements. The unique mechanism of action, high efficacy, satisfactory safety profile, moderate potential for drug interactions, ease of use and positive impact on the quality of life of patients contribute to the choice of perampanel as the first additional drug in the combination therapy of epilepsy.

Conclusion. The characteristics of perampanel, considered in the course of this consensus, justify its use in real clinical practice in Russia as an add-on AED in patients with epilepsy that could not be controlled with monotherapy, including in patients with tumor-associated or genetic forms of epilepsy and comorbid diseases.

Keywords: epilepsy, perampanel, efficacy, tolerability, Russian consensus, Delphi system

Conflict of interests/Funding: This publication was issued under the financial support of Eisai LLC

For citation: VA Karlov, SG Burd, ED Belousova, PN Vlasov, IV Volkov, NA Ermolenko, IA Zhidkova, IYu Kovaleva, AV Lebedeva, KYu Mukhin, OA Rachmanina, IG Rudakova, MA Yamin. The use of perampanel in additional therapy for epilepsy: The Russian Delphi Consensus. Epilepsy and paroxysmal states under the guidance of V.A. Karlov. 2025; 3(1): 27–35. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.3.1.001>

ВВЕДЕНИЕ

К основным методам лечения эпилепсии относят прежде всего медикаментозную терапию – применение противоэпилептических препаратов (ПЭП) в режиме стартовой монотерапии [1]. Однако на фоне первичной монотерапии ПЭП стойкой ремиссии заболевания достигают не более 50% пациентов [2], что требует коррекции схемы лечения – использование альтернативной монотерапии или переход на раннюю дополнительную терапию ПЭП [3]. Комбинированное применение ПЭП при неэффективности первично назначенной монотерапии имеет широкое распространение в клинической практике [4, 5], более раннее применение рациональной комбинации ПЭП может обеспечить контроль заболевания у пациентов с недостаточной эффективностью первичной монотерапии [6, 7].

В случае выбора стратегии комбинированной терапии заболевания для повышения эффективности лечения и минимизации побочных эффектов выбор дополнительного препарата должен проводиться с учетом широкого спектра факторов, которые включают не только особенности применения, механизм действия ПЭП и наличие потенциальных межлекарственных взаимодействий, но и индивидуальные характеристики пациентов [8, 9].

В условиях клинической практики для выбора дополнительного ПЭП в комбинированной терапии эпилепсии у конкретного пациента необходимо понимание того, как свойства каждого из рассматриваемых ПЭП могут способствовать или препятствовать принятию решения. В связи с вышеперечисленным существует необходимость выработки консенсуса относительно минимального набора основных характеристик ПЭП, которые должны приниматься во внимание. Одним из ПЭП, который назначают в качестве дополнительного при комбинированной терапии эпилепсии является перампанел, оказывающий специфическое действие на обмен глутамата [1, 10].

ЦЕЛЬ

Настоящее исследование проведено для оценки степени соответствия перампанела характеристикам, способствующим его выбору в качестве препарата дополнительной терапии эпилепсии и для формирования представления о месте перампанела в лечении эпилепсии в Российской Федерации (РФ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для разработки и оценки набора характеристик, которые могут применяться при выборе перампанела в качестве дополнительной терапии эпилепсии, было проведено исследование с использованием модифицированного метода Дельфийского консенсуса (RAND/UCLA Appropriateness Method или RAM) в соответствии с методикой, аналогичной описанной в работе A. Gambardella и соавт. (2011) [9]. В рамках поэтапного

подхода первоначальный набор утверждений (общих, а также относящихся к эффективности и безопасности перампанела) был сформирован с участием экспертного совета – 13 экспертов из числа ведущих специалистов Российской Противоэпилептической Лиги (РПЭЛ) в области неврологии, психоневрологии, эпилептологии, педиатрии и пограничных состояний. Список утверждений был сформирован экспертами исходя из собственного клинического опыта и анализа литературных источников. Затем с использованием web-портала по каждому утверждению проводили анонимизированный сбор анкетных данных среди 80 участников – врачей-неврологов и психиатров из различных регионов РФ, которые специализируются на ведении пациентов с эпилепсией. Характеристика экспертов, участвующих в консенсусе, представлена в табл. 1:

Таблица 1

Характеристика экспертов, участвующих в опросе

Параметр	n (%)
Количество участников	80 (100%)
Опыт работы эпилептологом	
≥ 5 лет	80 (100%)
Частота приема пациентов с эпилепсией	
50–99 пациентов в месяц	38 (47,50%)
≥ 100 пациентов в месяц	42 (52,50%)
Частота назначения перампанела в соответствии с утвержденными показаниями при эпилепсии	
≥ 3 назначений в месяц (для врачей, принимающих 50–99 пациентов с эпилепсией в месяц)	38 (47,50%)
≥ 4 назначений в месяц (для врачей, принимающих ≥ 100 пациентов с эпилепсией в месяц)	42 (52,50%)

Процесс модифицированного Дельфийского консенсуса включал 3 раунда. В Раунде 1 участники выражали степень согласия с каждым из утверждений, сформированных рабочей экспертной группой. Степень согласия с каждым из утверждений оценивали с использованием 9-балльной шкалы Лайкерта в диапазоне от 1 до 9 баллов, где 1 – полностью не согласен, 9 – полностью согласен. Степень согласия с каждым утверждением оценивали следующим образом: медианные значения в диапазоне 1–3 баллов – «не согласен/не согласна», значения в диапазоне 4–6 баллов – «неопределенное согласие», значения в диапазоне 7–9 баллов – «согласен/согласна». Достижение консенсуса по утверждению отмечали при согласии (ответы в диапазоне от 7 до 9 баллов) 80% или более участников. Во всех остальных случаях считали, что консенсус не достигнут.

В ходе Раунда 2 утверждения, по которым не был достигнут консенсус в Раунде 1, были запланированы к пересмотру экспертной группой с учетом комментариев участников и повторному представлению для оценки по технологии, аналогичной таковой для Раунда 1. В ходе Раунда 3 участники оценивали клиническую

значимость каждого из утверждений, сформированных по итогам предыдущих раундов, для выбора наиболее важных утверждений с точки зрения клинической практики. Оценку проводили с использованием 3-балльной шкалы Лайкерта, где 1 – низкая, 2 – средняя, 3 – высокая клиническая значимость утверждения. На основании анализа результатов по Раундам 1–3, включая уровень согласия по каждому утверждению и оценку клинической значимости, были сформулированы окончательные консенсусные мнения. Для обобщения и анализа данных использовали методы описательной статистики. Анализ каждого утверждения проводили на основании фактического числа участников каждого Раунда.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все 80 экспертов (100%) завершили участие в опросе, 38 утверждений были оценены в ходе Раунда 1. Согласно данным статистического отчета, консенсус был достигнут в отношении каждого из 38 утверждений, таким образом, отсутствовала необходимость в проведении второго раунда. Для 2 из 38 утверждений медианное значение оценки составило 8 баллов, для 36 из 38 утверждений – 9 баллов, что соответствует градации «согласен/согласна». Среди 42 экспертов, которые назначают перампанел ≥ 4 раз в месяц (принимают ≥ 100 пациентов с эпилепсией в месяц), был достигнут консенсус относительно всех 38 утверждений. Среди 38 врачей, которые назначают перампанел ≥ 3 раз в месяц (принимают 50–99 пациентов с эпилепсией в месяц), консенсус был достигнут соответственно относительно 37 из 38 утверждений. Оценка клинической значимости утверждений провели во всех случаях, полученные результаты представлены в Приложении 1. Для 23 из 38 утверждений более 80% респондентов оценили клиническую значимость как высокую, при этом оценка превышала 2 балла (по 3-балльной шкале Лайкерта). Ниже представлены характеристики перампанела, которые необходимо учитывать при выборе препарата в качестве дополнительной терапии эпилепсии.

Общие утверждения

Был достигнут консенсус относительно того, что перампанел показан к применению в качестве дополнительной терапии эпилепсии. Перампанел можно рассматривать как препарат выбора для дополнительной терапии заболевания, так как он оказывает положительное влияние на качество жизни пациентов благодаря эффективности, удовлетворительной переносимости и простоте использования [9,10].

Механизм действия перампанела

Все эксперты согласились с тем, что перампанел обладает уникальным механизмом действия, который определяет возможность назначения препарата в ра-

циональной комбинации с другими ПЭП, представленными на фармацевтическом рынке. Перампанел, являясь высокоселективным неконкурентным антагонистом ионотропных рецепторов глутамата (рецепторов α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты или AMPA-рецепторов) на постсинаптических нейронах, снижает нейрональную возбудимость у пациентов с эпилепсией [10]. Комбинированное применение ПЭП с различными механизмами действия позволяет одновременно воздействовать на несколько лекарственных мишеней, что проявляется более высокой эффективностью в отношении достижения ремиссии заболевания, чем назначение ПЭП с аналогичными или перекрывающимися фармакологическими свойствами, а также характеризуется более низким риском развития побочных эффектов [9, 11, 12].

Эффективность перампанела

Был достигнут консенсус относительно того, что применение перампанела эффективно при всех типах фокальных (с/без перехода в билатеральные тонико-клонические приступы [БТКП]) и генерализованных тонико-клонических приступов (ГТКП) [10, 13, 14], при этом отсутствует аггравация других типов приступов, в частности миоклонических приступов и абсансов. Brandt и соавт. (2020) в ходе апостериорного анализа данных регистрационного исследования эффективности и переносимости перампанела у пациентов в возрасте 12 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ) и ГТКП, которым назначали перампанел в качестве дополнительной терапии эпилепсии, также отмечали, что применение препарата не сопровождалось ухудшением течения абсансов, количество впервые возникших миоклонических приступов или абсансов на фоне применения перампанела или плацебо было сопоставимым [15]. Все эксперты согласились с тем, что перампанел может быть эффективен при лечении пациентов, у которых диагностировано сочетание миоклонических приступов и абсансов с ГТКП, а также с фокальными приступами. В соответствии с данными Fogarasi и соавт. (2020), в ходе глобального многоцентрового открытого исследования с участием детей в возрасте 4–12 лет была подтверждена эффективность перампанела в качестве дополнительной терапии при фокальных приступах (ФП) с/без перехода в БТКП или ГТКП, которая была сопоставимой независимо от типа приступов, возраста или сопутствующего приема ПЭП-индукторов ферментов печени [16]. В соответствии с результатами российского многоцентрового ретроспективного открытого наблюдательного исследования, перампанел эффективен при лечении пациентов с резистентными формами фокальной эпилепсии (максимальная длительность наблюдения – 12 мес.). Назначение перампанела в средней дозе 6 мг/сут в повседневной клинической практике в составе комбинированной терапии у пациентов с фокальной эпилепсией в возрасте ≥ 12 лет приводило к полной ремиссии приступов всех типов в 22,7% случаев, БТКП – в 60,8% случаев, снижение частоты



ты приступов на 50% и более отметили в 52,8 и 27,8% случаев соответственно [14].

Согласно данным консенсуса, перампанел может применяться и в тех случаях, когда приступы не классифицированы как фокальные или генерализованные. В соответствии с итальянским консенсусом по выбору дополнительного ПЭП, опубликованном А. Gambardella и соавт. (2011), ПЭП широкого спектра действия с большей вероятностью будут эффективны при отсутствии верификации типа судорожных приступов, что подчеркивает их преимущество в лечении недифференцированных приступов [9].

Также в нашем исследовании был достигнут консенсус относительно того, что раннее назначение перампанела в качестве дополнительной терапии эпилепсии характеризуется наиболее высокой эффективностью, по сравнению с его более поздним применением [10,17]. При этом эффективность терапии перампанелом отмечена даже при применении низких доз. Santamarina и соавт. (2020) в ходе многоцентрового наблюдательного исследования подтвердили высокую эффективность применения перампанела в качестве первой дополнительной терапии в средней дозе 6,2 мг/сут при лечении пациентов в возрасте 12 лет и старше с фокальной эпилепсией или ИГЭ – через 12 месяцев лечения у 84,6% пациентов зарегистрировали снижение частоты приступов на 50% и более, из них у 45,6% пациентов наступила ремиссия [18]. Назначение препарата в дозе 4 мг/сут пациентам в возрасте 12 лет и старше с ФП при наличии или отсутствии БТКП сопровождалось существенным снижением частоты приступов по сравнению с плацебо [19].

В ходе консенсуса отмечена эффективность перампанела у пациентов с опухоль-ассоциированной эпилепсией, а также при редких генетических эпилепсиях с мутациями в генах *SCN1A*, *GNAO1*, *PIGA*, *SYNGAP1*. Самсонова Г.Г. и соавт. опубликовали результаты ретроспективного анализа, согласно которым на фоне применения перампанела в медианной дозе 4–6 мг/сут как препарата дополнительной терапии у пациентов с эпилепсией при глиальных опухолях головного мозга и метастазах доля респондеров на разных сроках наблюдения (3–6 месяцев и более 6 месяцев) среди лиц с ФП составила 83,3–90,9%, среди участников с БТПК – 86,7–92,3%, достижение свободы от приступов зарегистрировали в 31,2–50,0% и 56,1–88,5% случаев соответственно [10,20]. Влияние перампанела на трансмиссию глутамата при чрезмерной генетически-опосредованной активации рецепторов данного медиатора может также обуславливать или объяснить эффективность препарата при лечении пациентов с генетическими эпилепсиями [10,21]. Nissenkorn и соавт. (2023) в ходе ретроспективного анализа данных генетической базы NETRE (Network for Therapy in Rare Epilepsies) отметили, что среди 137 пациентов с генетическими эпилепсиями, которые принимали перампанел в средней дозе 6,45 мг/сут, средняя доля респондеров равнялась 71%, высокую эффективность терапии зарегистрировали у лиц с мутацией генов *SCN1A*, *GNAO1*, *PIGA*, *SYNGAP1*, *CDKL5*, *NEU1*, *PCDH19*, *POLG1*, *POLG2* [22].

Безопасность перампанела

Наряду с симптомами основного заболевания у пациентов с эпилепсией существенное негативное влияние на качество жизни оказывают побочные эффекты противоэпилептической терапии [9]. Эксперты единогласно отметили удовлетворительную сопоставимую краткосрочную и долгосрочную переносимость и безопасность перампанела. Риск развития дозозависимых нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии перампанелом может быть снижен при использовании препарата в низких дозах и медленной скорости титрации. Достигнут консенсус относительно наиболее частых НЯ на фоне приема перампанела – головокружения, головной боли, сонливости, слабости, раздражительности, при этом НЯ, влияющие на центральную нервную систему, чаще проявляются в первые недели лечения и имеют тенденцию к уменьшению при продолжении терапии. Применение его в комбинации с меньшим количеством ПЭП характеризуется лучшей переносимостью.

По данным Zhou и соавт. (2024), у взрослых пациентов с эпилепсией наличие 4 и более хронических заболеваний регистрируют почти в 2 раза чаще, чем у лиц без эпилепсии. В подгруппе пациентов с анамнезом эпилепсии, которые принимали ПЭП для контроля заболевания и/или сообщали о возникновении 1 и более судорожного приступа за последний год до опроса, наиболее распространенными коморбидными состояниями были снижение памяти (55,8%), хронический болевой синдром (40,2%), ожирение (38,6%) и артериальная гипертензия (38,1%) [23]. Эксперты достигли согласия относительно того, что при назначении перампанела, как и при терапии другими ПЭП, важно учитывать имеющиеся сопутствующие заболевания у пациентов, особенно при наличии поведенческих и психиатрических проблем. Учитывая существенную распространенность коморбидной патологии у пациентов с эпилепсией, отсутствие негативного влияния перампанела на когнитивные функции, качество ночного сна и сердечную проводимость, подтвержденное по результатам консенсуса, позволяет рассматривать перампанел как препарат выбора в дополнительной терапии эпилепсии у пациентов с различными коморбидными заболеваниями.

Согласно результатам проведенного консенсуса, в настоящее время недостаточно данных о безопасности применения препарата во время беременности, а также о возможных негативных последствиях для плода.

Межлекарственные взаимодействия перампанела

Экспертами был достигнут консенсус относительно того, что при добавлении перампанела к монотерапии эпилепсии необходимо учитывать наличие в составе схемы лечения препаратов-индукторов печеночных ферментов, так как перампанел метаболизируется в печени и подвергается ферментативной индукции. По имеющимся данным ПЭП – индукторы изофермента цитохрома P450 (CYP) 3A4 (карбамазепин, окскарба-

пин, фенитоин и др.) при комбинированном применении с перампанелом потенциально могут стимулировать метаболизм последнего, что приведет к снижению плазменной концентрации препарата. Клинически значимых межлекарственных фармакодинамических взаимодействий для перампанела не описано [10, 24], при этом по данным апостериорного анализа рандомизированных исследований Gidal и соавт. (2015), применение перампанела в дозах 8 или 12 мг/сут в комбинации с ПЭП, не индуцирующими печеночные ферменты, сопровождалось более выраженным ответом на терапию у пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией, чем при сочетанном применении перампанела с ПЭП-индукторами СУР. Выраженность клинического эффекта на фоне применения препарата обусловлена в том числе концентрацией препарата в плазме крови, увеличение эффективности терапии может достигаться на фоне соответствующей коррекции дозы перампанела с учетом приема сопутствующих ПЭП [25]. Был достигнут консенсус относительно того, что при его использовании в составе комбинированной терапии может потребоваться коррекция (увеличение) дозы перампанела, однако клиническая практика показывает, что эта необходимость возникает в единичных случаях и как правило не требуется.

В соответствии с результатами итальянского консенсуса, представленного A. Gambardella и соавт. (2011), потенциал межлекарственных взаимодействий является одним из основных факторов, которые необходимо учитывать при выборе ПЭП для дополнительной терапии эпилепсии [9]. В ходе настоящего консенсуса все эксперты согласились с тем, что в условиях клинической практики комбинированное применение перампанела с определенными ПЭП или классами ПЭП не ассоциировано с увеличением риска НЯ. При этом при назначении перампанела в качестве дополнительной терапии возможно снижение дозы сопутствующих менее эффективных ПЭП для улучшения переносимости терапии. Также не зарегистрированы лекарственные взаимодействия, которые могут существенно ухудшать переносимость перампанела. Был достигнут консенсус относительно того, что препарат имеет минимальное количество лекарственных взаимодействий, которые, как правило, характеризуются низкой или умеренной клинической значимостью.

Удобство применения и приверженность к лечению перампанелом

Согласно результатам консенсуса, удобство режима приема перампанела способствует повышению уровня приверженности пациентов к лечению. Среди соответствующих характеристик необходимо отметить простую схему дозирования препарата – перампанел назначают 1 раз в сутки (для каждого уровня дозировки), что обусловлено длительным периодом полувыведения соединения из плазмы крови; возможность приема перед сном; возможность применения перампанела в низких поддерживающих дозах (4 мг/сут) с последующей титрацией. У пациентов с эпилепсией повышение

комплаентности к проводимой терапии ПЭП, которая составляет в среднем около 29–39%, представляет собой важную клиническую задачу, так как несоблюдение режима приема ПЭП ассоциировано с увеличением риска госпитализации, в том числе в отделения неотложной помощи, травм, переломов, а также с увеличением смертности и неблагоприятными клиническими исходами – эпилептическим статусом и синдромом внезапной смерти [26, 27].

Отсутствие необходимости регулярного мониторинга биохимического анализа крови, ЭКГ и других лабораторных исследований, как и наличие нескольких лекарственных форм (таблетки, суспензия для приема внутрь) также является основанием, способствующим выбору перампанела в качестве дополнительной терапии эпилепсии [9]. Появление на фармацевтическом рынке перампанела в виде суспензии для приема внутрь способствует более широкому применению препарата в клинической практике, в том числе у детей, а также у пациентов особых групп (например, у пациентов с нарушением глотания). Суспензия перампанела для приема внутрь может быть назначена детям с массой тела <30 кг (в отличие от таблетированной лекарственной формы). Наличие указанной лекарственной формы позволяет осуществлять более точное дозирование ПЭП и медленную титрацию дозы, что принципиально важно в условиях персонализированного подхода к лечению [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный набор утверждений, подготовленный ведущими экспертами РПЭЛ, относительно характеристик перампанела, может применяться в реальной клинической практике для оптимизации выбора дополнительного ПЭП в условиях неэффективности монотерапии эпилепсии. Перампанел стоит рассматривать для раннего назначения в качестве препарата выбора при комбинированной терапии пациентов с ФП, БТКП или ГТКП, в том числе при сочетании с миоклоническими приступами и/или абсансами, а также у пациентов с опухоль-ассоциированной или генетической формами эпилепсии, наличием коморбидных состояний. При назначении препарата в качестве дополнительной терапии эпилепсии нужно учитывать наличие в составе схемы терапии ПЭП – индукторов микросомальных ферментов печени. Также необходимо учитывать потенциальные риски возникновения поведенческих и психиатрических побочных эффектов, в первую очередь у пациентов с соответствующими нарушениями в анамнезе; отсутствие достаточной информации о безопасности препарата для беременных и плода. Благодаря уникальному механизму действия, высокой эффективности, удовлетворительному профилю безопасности, умеренному потенциалу межлекарственных взаимодействий и удобству применения назначение перампанела в качестве дополнительного ПЭП позволяет учитывать индивидуальные особенности пациента для достижения оптимальных результатов в лечении эпилепсии и улучшения качества жизни.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Романов А.С., Шарахова Е.Ф. Фармакотерапия эпилепсии: новые решения старых проблем. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023; 23 (2): 43–52. [Romanov AS, Sharahova EF. Pharmacotherapy of epilepsy: new solutions to old problems. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya*. 2023;23(2):43–52 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2023.23.2.43-52>
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314–319. <https://doi.org/10.1056/nejm200002033420503>
3. Fattorusso A, Matricardi S, Mencaroni E, Dell’Isola GB, Di Cara G, Striano P, et al. The pharmacoresistant epilepsy: an overview on existant and new emerging therapies. *Front Neurol*. 2021;12:674483. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.674483>
4. Malerba A, Ciampa C, De Fazio S, Fattore C, Frassine B, La Neve A, et al. Patterns of prescription of antiepileptic drugs in patients with refractory epilepsy at tertiary referral centres in Italy. *Epilepsy Res*. 2010;91(2-3):273–282. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.08.002>
5. Власов П.Н. Фокальные эпилепсии: выбор противосудорожных препаратов у взрослых в поликлинических условиях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016 (1): 4–10. [Vlasov P.N. Partial epilepsies: choice of antiepileptic drugs in adults in the outpatient setting. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika/Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;(1):4–10. (In Russ.)] <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-4-10>
6. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78(20):1548–1554. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182563b19>
7. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*. 2000;9(7):464–468. <https://doi.org/10.1053/seiz.2000.0442>
8. Tomson T, Zelano J, Dang YL, Perucca P. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Epileptic Disord*. 2023;25(5):649–669. <https://doi.org/10.1002/epd2.20093>
9. Gambardella A, Tinuper P, Accone B, Bonanni P, Coppola G, Perucca E. Selection of antiseizure medications for first add-on use: a consensus paper. *Epilepsy Behav*. 2021;122:108087. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108087>
10. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Глухова Л.Ю. Новые возможности применения перампанела у детей. Эффективность и переносимость перампанела в лечении эпилепсии (обзор литературы и опыт Объединения медицинских учреждений им. Святителя Луки). *Русский журнал детской неврологии*. 2024; 19 (3): 8–32. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu., Glukhova L.Yu. New possibilities of using perampanel in children. Efficacy and tolerability of perampanel in the treatment of epilepsy (literature review and experience of Svt. Luka’s Association of Medical Institutions). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii/Russian Journal of Child Neurology*. 2024;19(3):8–32. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-8-32>
11. Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs – rational polytherapy? *Seizure*. 2011;20(5):369–375. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.01.004>
12. Verrotti A, Lattanzi S, Brigo F, Zaccara G. Pharmacodynamic interactions of antiepileptic drugs: from bench to clinical practice. *Epilepsy Behav*. 2020; 104(Pt A):106939. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106939>
13. Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, Shorvon S, Kramer L, Satlin A, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia*. 2013;54(8):1481–1489. <https://doi.org/10.1111/epi.12212>
14. Власов П.Н., Карлов В.А., Жидкова И.А. и др. Российское ретроспективное многоцентровое открытое наблюдательное исследование на основе данных медицинской документации по применению препарата перампанел в повседневной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (3): 47–55. [Vlasov P.N., Karlov V.A., Zhidkova I.A., et al. A Russian retrospective multicenter open-label observational study based on medical documentation on the use of perampanel in everyday clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika/Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2020;12(3):47–55. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-3-47-55>
15. Brandt C, Wechsler RT, O’Brien TJ, Patten A, Malhotra M, Ngo LY, et al. Adjunctive perampanel and myoclonic and absence seizures: post hoc analysis of data from study 332 in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*. 2020;80:115–123. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.06.011>
16. Fogarasi A, Flamini R, Milh M, Phillips S, Yoshitomi S, Patten A, et al. Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to <12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia*. 2020;61(1):125–137. <https://doi.org/10.1111/epi.16413>
17. Santamarina E, Abril-Jaramillo J, Rodriguez-Orsorio X, Yamamoto T, McMurray R, Trinka E, et al. 071 Perampanel as early add-on therapy for focal-onset and generalised-onset seizures in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022; 93:e2. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-abn2.115>
18. Santamarina E, Bertol V, Garayoa V, García-Gomara MJ, Garamendi-Ruiz I, Giner P, et al. Efficacy and tolerability of perampanel as a first add-on therapy with different anti-seizure drugs. *Seizure*. 2020;83:48–56. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.09.026>
19. Steinhoff BJ, Patten A, Williams B, Malhotra M. Efficacy and safety of adjunctive perampanel 4 mg/d for the treatment of focal seizures: a pooled post hoc analysis of four randomized, double-blind, phase III studies. *Epilepsia*. 2020;61(2):278–286. <https://doi.org/10.1111/epi.16428>
20. Самсонова Г.Г., Жидкова И.А. Перампанел в дополнительной терапии эпилепсии, ассоциированной с опухолями головного мозга: данные реальной клинической практики. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022; 14 (4): 321–333. [Samsonova GG, Zhidkova IA. Perampanel in adjunctive therapy of patients with brain tumor-related epilepsy: real-world data. *Epilepsia i paroksizmal’nye sostoania/Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2022;14(4):321–333 (in Russ.)] <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.139>
21. Ishikawa N, Tateishi Y, Tani H, Kobayashi Y, Itai T, Miyatake S, et al. Successful treatment of intractable life-threatening seizures with perampanel in the first case of early myoclonic encephalopathy with a novel de novo SCN1A mutation. *Seizure*. 2019;71:20–23. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.05.024>
22. Nissenkorn A, Kluger G, Schubert-Bast S, Bayat A, Bobylova M, Bonanni P, et al. Perampanel as precision therapy in rare genetic epilepsies. *Epilepsia*. 2023;64(4):866–874. <https://doi.org/10.1111/epi.17530>
23. Zhou Y, Kobau R, Pastula DM, Greenlund KJ. Comorbidity among adults with epilepsy – United States, 2011–2022. *Prev Chronic Dis*. 2024;21:E100. <https://doi.org/10.5888/pcd21.240313>
24. Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) – Part 2: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(12):1045–1061. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0088-z>
25. Gidal BE, Laurenza A, Hussein Z, Yang H, Fain R, Edelstein J, et al. Perampanel efficacy and tolerability with enzyme-inducing AEDs in patients with epilepsy. *Neurology*. 2015;84(19):1972–1980. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001558>
26. Маслова Н.Н., Skorobogatova В.А. Комплаенс в эпилептологии: современный взгляд на проблему и стратегии его оптимизации. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020; 12 (1): 74–81. [Maslova NN, Skorobogatova VA. Compliance in epileptology: a modern view of the problem and strategies for its optimization. *Epilepsia i paroksizmal’nye sostoania/Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2020;12(1):74–81 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2020.12.1.74-81>
27. Faught E, Duh MS, Weiner JR, Guérin A, Cunningham MC. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology*. 2008;71(20):1572–1578. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000319693.10338.b9>

Поступила: 10.02.2025

Принята к опубликованию: 26.02.2025

Received: 10.02.2025

Accepted for publication: 26.02.2025

Информация об авторах:

Белоусова Елена Дмитриевна – д.м.н., профессор, заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ИИИ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных состояний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Волков Иосиф Вячеславович – к.м.н., врач-невролог, эпилептолог, ООО «Сибнейромед» (Новосибирск, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7816-7535>

Ермоленко Наталия Александровна – д.м.н., заведующая кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Воронеж, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>

Жидкова Ирина Александровна – д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>

Карлов Владимир Алексеевич – член-корр. РАН, профессор, д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, Президент Российской Противоэпилептической Лиги (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>

Ковалева Ирина Юрьевна – к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ИИИ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия). <https://orcid.org/0009-0004-4920-5776>

Лебедева Анна Валерьяновна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ИИИ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных состояний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Мухин Константин Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель Клиники и Института Детской Неврологии и Эпилепсии им. Святителя Луки (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

Рахманина Ольга Александровна – к.м.н., доцент кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, врач-невролог, эпилептолог ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр» (Тюмень, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9218-2531>

Рудакова Ирина Геннадьевна – д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7226-9437>

Ямин Максим Анатольевич – к.м.н., руководитель Центра неврологии, эпилептологии и ботулинотерапии ООО МЦ «Гиппократ 21 век» (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6482-3792>

About the authors:

Belousova ED – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Psychoneurology and Epileptology, Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Medical University (Moscow, Russia). <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

Burd SG – MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, INN of the Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Department of Epilepsy and Paroxysmal Diseases, Federal Center for Brain and Neurotechnologies of the Federal Medical and Biological Agency. <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Vlasov PN – MD, PhD, Professor of the Department of Neurology of the N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Volkov IV – MD, PhD, neurologist-epileptologist, The Novosibirsk City Neurology Center «Sibneiromed». <https://orcid.org/0000-0002-7816-7535>

Ermolenko NA – MD, PhD, Head of the Neurology Department, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University Ministry of Health of Russia (Voronezh, Russia). <https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>

Zhidkova IA – MD, PhD, Professor of the Department of Neurology of the N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>

Karlov VA – Honoured Scientist of the Russian Federation, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology of the N.A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Russian University of Medicine Ministry of Health of Russia, President of the Russian League Against Epilepsy (Moscow, Russia). <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>

Kovaleva IJ – MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, INN of the Pirogov Russian National Medical University (Moscow, Russia). <https://orcid.org/0009-0004-4920-5776>

Lebedeva AV – MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, INN of the Pirogov Russian National Medical University Ministry of Health of Russia; senior researcher at the Department of Epilepsy and Paroxysmal Diseases, Federal Center for Brain and Neurotechnologies of the Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia). <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>



Mukhin KY – MD, PhD, Professor, Head of Clinic, St. Luke Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy (Moscow, Russia). <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

Rakhmanina OA – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Childhood Diseases and Outpatient Pediatrics, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; neurologist, epileptologist of the Regional Treatment and Rehabilitation Center (Tyumen, Russia). <https://orcid.org/0000-0001-9218-2531>

Rudakova IG – MD, PhD, Professor of the Department of Neurology at the Faculty of Advanced Medical Training, Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia). <https://orcid.org/0000-0001-7226-9437>

Yamin MA – MD, PhD, Head of the Center of Neurology, Epileptology and Botulinum Therapy, LLC MC «Hippocrates 21st Century (Rostov-on-Don, Russia). <https://orcid.org/0000-0001-6482-3792>

Corresponding author: *Burd Sergey G.* Email: burds@yandex.ru

Приложение 1

Результаты Дельфийского консенсуса относительно утверждений о применении перампанела как препарата дополнительной терапии эпилепсии

Annex 1

The results of the Delphic Consensus on the statements about the use of perampanel as an add-on therapy for epilepsy

Утверждение	Согласие с утверждением (доля ответов с оценкой 7–9 баллов)	Клиническая значимость, доля ответов		
		низкая	средняя	высокая
1. Перампанел показан к применению в качестве дополнительной терапии	96,25%	1,25%	10,00%	88,75%
2. Перампанел обеспечивает хорошее качество жизни благодаря своей эффективности, переносимости и простоте использования	96,25%	1,25%	22,50%	76,25%
3. Перампанел эффективен при всех типах фокальных и генерализованных тонико-клонических приступов	88,75%	1,25%	33,75%	65,00%
4. Показано, что перампанел не аггравировает другие типы приступов, такие как миоклонические или абсансы и может быть эффективен при сочетании миоклонических приступов и абсансов с фокальными и/или генерализованными тонико-клоническими приступами	93,75%	1,25%	17,50%	81,25%
5. Перампанел может применяться, когда приступы не дифференцированы как фокальные или генерализованные	91,25%	0%	18,75%	81,25%
6. Исследования показали, что перампанел, используемый в качестве дополнительной терапии, может быть уже эффективным и хорошо переносимым в низких дозах, таких как 4 и 6 мг/сутки	95,00%	1,25%	11,25%	87,50%
7. Имеющиеся данные о механизме действия перампанела и результаты клинических исследований указывают на его эффективность и хорошую переносимость у пациентов с опухоль-ассоциированной эпилепсией	96,25%	1,25%	12,50%	86,25%
8. Перампанел показал высокую эффективность в лечении пациентов с редкими генетическими эпилепсиями, особенно вызванными мутациями в <i>SCN1A</i> , <i>GNAO1</i> , <i>PIGA</i> , <i>SYNGAP1</i> , что объясняется его влиянием на трансмиссию глутамата	93,75%	1,25%	28,75%	70,00%
9. Перампанел эффективный и хорошо переносимый препарат при раннем или позднем применении в качестве дополнительной терапии	95,00%	0%	23,75%	76,25%
10. Предпочтительно назначение перампанела в ранней дополнительной терапии, когда он демонстрирует наилучшую эффективность и переносимость	96,25%	0%	16,25%	83,75%
11. Показано, что краткосрочная и долгосрочная переносимость и безопасность являются удовлетворительными. При длительном применении не возникало ятрогенных (влияющих на развитие и когнитивные функции) или нежелательных явлений, кроме тех, которые наблюдались при краткосрочном применении	91,25%	0,00%	20,00%	80,00%
12. Перампанел, как и многие другие лекарственные средства, может вызывать дозозависимые нежелательные явления. Использование низких доз и медленная скорость титрования снижает риски появления нежелательных явлений	97,50%	0%	12,50%	87,50%
13. Наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме перампанела являются головокружение, сонливость, головная боль, слабость, раздражительность. Переносимость лучше, когда перампанел принимается в комбинации с меньшим количеством ПЭП	90,00%	0%	23,75%	76,25%
14. Что касается профиля переносимости перампанела с поведенческой и психиатрической точки зрения, наиболее частым нежелательным явлением является раздражительность	86,25%	5,00%	26,25%	68,75%
15. Как и для многих ПЭП, нежелательные явления при приеме перампанела, особенно те, что влияют на центральную нервную систему, чаще проявляются в первые недели приема и имеют тенденцию к уменьшению (улучшению переносимости) при продолжении терапии	87,50%	3,75%	30,00%	66,25%

Утверждение	Согласие с утверждением (доля ответов с оценкой 7–9 баллов)	Клиническая значимость, доля ответов		
		Низкая	Средняя	Высокая
16. Как и в случае с другими ПЭП, при использовании перампанела важно учитывать сопутствующие заболевания пациента на исходном уровне	91,25%	6,25%	22,50%	71,25%
17. Рекомендуется тщательно оценивать и подвергать мониторингу использование перампанела у пациентов с поведенческой и психиатрической проблемами на исходном уровне или в анамнезе	91,25%	1,25%	18,75%	80,00%
18. Имеющиеся научные данные не продемонстрировали значительного неблагоприятного воздействия перампанела на когнитивные функции в краткосрочной и среднесрочной перспективе ни у подростков, ни у взрослых	92,50%	1,25%	11,25%	87,50%
19. Несмотря на то что сонливость является нежелательным явлением, связанным с применением перампанела, имеющиеся научные данные, основанные на исследованиях, оценивающих сон с помощью специальных тестов, показали, что перампанел не усиливает сонливость в течение дня и не нарушает качество ночного сна у большинства пациентов. Также есть данные о положительном влиянии перампанела на архитектуру сна	95,00%	0%	20,00%	80,00%
20. Перампанел метаболизируется в печени и подвергается ферментативной индукции	90,00%	7,50%	25,00%	67,50%
21. Перампанел не оказывает отрицательного влияния на сердечную проводимость. Его применение в рамках рекомендованных доз и схем титрации не требует проведения рутинного мониторинга ЭКГ	97,50%	1,25%	5,00%	93,75%
22. В настоящее время нет достаточных данных о безопасности приема перампанела во время беременности, и возможных нежелательных явлений у плода	90,00%	3,75%	30,00%	66,25%
23. При добавлении перампанела к монотерапии стоит учитывать индуцирование печеночных ферментов базовым препаратом, что может потребовать коррекцию дозы перампанела в сторону повышения	90,00%	5,00%	25,00%	70,00%
24. При использовании перампанела в качестве дополнительной терапии возможно снижение дозы сопутствующих ПЭП для улучшения переносимости	90,00%	2,50%	36,25%	61,25%
25. Перампанел обладает минимальным лекарственным взаимодействием, и оно, как правило, имеет умеренную клиническую значимость	91,25%	1,25%	15,00%	83,75%
26. Повышенный риск нежелательных явлений при сочетании перампанела с определенными ПЭП или классами ПЭП в клинической практике не отмечен	90,00%	3,75%	23,75%	72,50%
27. На сегодняшний день не получено доказательств лекарственного взаимодействия, которое могло бы привести к ухудшению переносимости перампанела	87,50%	2,50%	23,75%	53,75%
28. Перампанел по данным литературы обладает уникальным механизмом действия, определяющим возможность его назначения в рациональной комбинации с другими ПЭП, представленными в настоящее время на рынке	97,50%	0%	2,50%	97,50%
29. Перампанел имеет длительный период полувыведения из плазмы, что позволяет принимать его в один раз в сутки	98,75%	0%	1,25%	98,75%
30. Перампанел имеет простую схему дозирования: по одной таблетке один раз в сутки для каждого уровня дозировки	98,75%	0%	1,25%	98,75%
31. Возможность приема перампанела перед сном удобна для пациента	98,75%	0%	2,50%	97,50%
32. Преимущество перампанела состоит в том, что его принимают один раз в сутки	98,75%	0%	2,50%	97,50%
33. Перампанел не требует многократного приема: каждый уровень дозировки предусматривает прием одной конкретной таблетки	98,75%	0%	2,50%	97,50%
34. Характеристики эффективности перампанела (и надлежащее титрование) позволяют во многих случаях использовать его в низких поддерживающих дозах, начиная с 4 мг/сут	95,00%	2,50%	20,00%	77,50%
35. Перампанел не требует регулярного биохимического анализа крови или лабораторных исследований у большинства пациентов	95,00%	1,25%	13,75%	85,00%
36. Появление на рынке перампанела в форме оральной суспензии расширит возможности его использования	97,50%	1,25%	10,00%	88,75%
37. Появление на рынке перампанела в форме оральной суспензии расширит возможности его использования в детской популяции (возможность применения у детей весом <30 кг)	97,50%	0%	5,00%	95,00%
38. Оральная суспензия перампанела может иметь преимущества в терапии особых групп пациентов (например, с нарушением глотания и др.)	98,75%	0%	5,00%	95,00%

Примечание: ПЭП – противоэпилептический препарат.



Resolution of the
meeting of the Expert
Council of the Russian
Antiepileptic League
(October 03, 2024)

VA KARLOV, SG BURD,
VI GUZEVA, AI FEDIN,
NV GULYAEVA, PN VLASOV,
ED BELOUSOVA,
EA MOROZOVA,
OV AGRANOVICH,
NN MASLOVA, VA MIKHAILOV,
AV LEBEDEVA, IG RUDAKOVA,
MYA KISSIN, IA ZHIDKOVA,
DV DMITRENKO,
SA LITVINOVA, OV GUZEVA,
EI BOGDANOV

Abstract. On October 3, 2024, a meeting of the Expert Council of the Russian Antiepileptic League was held, during which modern directions of drug therapy for epilepsy were discussed.

Keywords: epilepsy, cell membrane stabilization, epilepsy therapy, phenosan acid

For citation: Karlov VA, Burd SG, Guzeva VI, Fedin AI, Gulyaeva NV, PN Vlasov, Belousova ED, Morozova EA, Agranovich OV, Maslova NN, Mikhailov VA, Lebedeva AV, Rudakova IG, Kissin MYa, Zhidkova IA, Dmitrenko DV, Litvinova SA, Guzeva OV, Bogdanov EI. Resolution of the meeting of the council of the Russian Antiepileptic League (October 03, 2024). Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of V.A. Karlov. 2025; 3(1): 36-42. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2025.3.1.002>

Резолюция заседания Экспертного совета Российской Противоэпилептической Лиги (3 октября 2024 года)

В.А. КАРЛОВ, С.Г. БУРД, В.И. ГУЗЕВА, А.И. ФЕДИН, Н.В. ГУЛЯЕВА, П.Н. ВЛАСОВ,
Е.Д. БЕЛОУСОВА, Е.А. МОРОЗОВА, О.В. АГРАНОВИЧ, Н.Н. МАСЛОВА,
В.А. МИХАЙЛОВ, А.В. ЛЕБЕДЕВА, И.Г. РУДАКОВА, М.Я. КИССИН, И.А. ЖИДКОВА,
Д.В. ДМИТРЕНКО, С.А. ЛИТВИНОВА, О.В. ГУЗЕВА, Э.И. БОГДАНОВ

РЕЗЮМЕ 3 октября 2024 года состоялось заседание Экспертного совета Российской Противоэпилептической Лиги, в ходе которого обсуждались современные направления лекарственной терапии эпилепсии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, мембраностабилизаторы, противоэпилептические препараты, фенозановая кислота.

Для цитирования: Карлов В.А., Бурд С.Г., Гузева В.И., Федин А.И., Гуляева Н.В., Власов П.Н., Белоусова Е.Д., Морозова Е.А., Агранович О.В., Маслова Н.Н., Михайлов В.А., Лебедева А.В., Рудакова И.Г., Киссин М.Я., Жидкова И.А., Дмитренко Д.В., Литвинова С.А., Гузева О.В., Богданов Э.И. Резолюция заседания Экспертного совета Российской Противоэпилептической Лиги (3 октября 2024 года). Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. 2025; 3(1): 36-42. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2025.3.1.002>

3 октября 2024 года состоялось заседание Экспертного совета Президиума Российской Противоэпилептической Лиги, посвященное вопросам взаимосвязи между эпилепсией и коморбидными заболеваниями и поиску новых подходов к их лечению. Участники Экспертного совета: В.А. Карлов (Москва), С.Г. Бурд (Москва), А.И. Федин (Москва), Н.В. Гуляева (Москва), С.А. Литвинова (Москва), П.Н. Власов (Москва), Н.Н. Маслова (Смоленск), Д.В. Дмитренко (Красноярск), А.В. Лебедева (Москва), В.И. Гузева (Санкт-Петербург), О.В. Гузева (Санкт-Петербург), Е.Д. Белоусова (Москва), Е.А. Морозова (Казань), О.В. Агранович (Ставрополь), И.Г. Рудакова (Москва), М.Я. Киссин (Санкт-Петербург), И.А. Жидкова (Москва), В.А. Михайлов (Санкт-Петербург), Э.И. Богданов (Казань).

Первая половина заседания Совета Экспертов была посвящена перспективам применения фенозановой кислоты в повседневной клинической практике.

В начале заседания в обращении Президент Российской противоэпилептической Лиги, профессор В.А. Карлов обозначил важность планируемых к обсуждению тем заседания, а также будущего исследования применения фенозановой кислоты у пациентов с фокальной эпилепсией и коморбидными заболеваниями.

Профессор С.Г. Бурд в своем докладе представил итоги наблюдательной программы «НАЧАЛО». Основанием для ее проведения явились результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по применению фенозановой кислоты у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией, в котором при добавлении к другим противоэпилептическим препаратам (ПЭП) препарата Дибуфелон® выявлено статистически значимое позитивное отличие основной группы от группы сравнения по первичным показателям эффективности (снижение частоты эпилептических приступов на 50% и более) и по ряду вторичных параметров (снижение частоты билатеральных тонико-клонических приступов (БТКП) в среднем на 75% по сравнению с исходным уровнем, повышение качества жизни пациентов положительная динамика показателей госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), улучшение показателей шкалы лобной дисфункции по FAB, уменьшение латентности вызванных потенциалов P300) [1].

В наблюдательной программе «НАЧАЛО» было показано, что включение в комплексную противоэпилептическую терапию фенозановой кислоты – ПЭП с антиоксидантным действием – снижает частоту и тяжесть приступов, уменьшает выраженность астении (у большинства пациентов с полным ее регрессом), повышает качество жизни пациентов с эпилепсией. Анализ данных опросника по качеству жизни у больных эпилепсией (QOLIE-10, Quality of Life in Epilepsy), использованного в программе, показал, что на фоне применения фенозановой кислоты отмечается повышение качества жизни в среднем в 2,7 раза и происходит перераспределение (по значимости для пациентов) факторов, определяющих качество жизни (например беспокойство по поводу приступов к концу наблюдения переместилось с 1-го на 5-е место).

Выступление профессора А.И. Федина было посвящено обзору российских и зарубежных исследований о противоэпилептическом действии антиоксидантной терапии.

В различных экспериментальных моделях эпилепсии показано, что противодействие окислительному стрессу в митохондриях с помощью антиоксидантов может ослабить или задержать прогрессирование заболевания. В ряде клинических исследований выявлено положительное действие антиоксидантов на течение эпилепсии, их нейротропный эффект, что делает их назначение при эпилепсии патогенетически обоснованным, а разработку ПЭП с антиоксидантным действием перспективным направлением в эпилептологии [2].

Профессор Н.В. Гуляева представила участникам заседания результаты эксперимента, в котором были подтверждены противосудорожные и антистрессорные свойства фенозановой кислоты. В литий-пилокарпиновой модели эпилепсии было продемонстрировано, что фенозановая кислота снижает уровень кортикостерона и продуктов, реагирующих с тиабарбитуровой кислотой (антистрессорный и антиоксидантный эффекты).

Выяснено, что ключевым звеном эпилептогенеза является усиленный аберрантный нейрогенез в субгранулярной нейрогенной нише с образованием новых быстро созревающих эктопических нейронов с высокой возбудимостью, формирующих эпилептический очаг. В литий-пилокарпиновой модели эпилепсии фенозановая кислота замедляла аберрантный нейрогенез в гиппокампе за счет снижения скорости созревания новых нейронов (нейрональной дифференцировки), что может быть частью антиэпилептогенного механизма фенозановой кислоты [3].

Сообщение д.б.н. С.А. Литвиновой продолжило обзор фармакологических свойств фенозановой кислоты, в том числе ее влияние в эксперименте на развитие в головном мозге эпилептической системы:

- фенозановая кислота проявляет выраженный противосудорожный эффект в тестах электрошоковых и коразоловых судорог, а также в модели хронической эпилепсии (модель киндлинга);
- обладает антиэпилептогенными свойствами в модели хронической фокальной эпилепсии: в отличие от вальпроевой кислоты, она препятствует развитию стабильной эпилептической системы у крыс и тор-

мозит появление высокоразрядных очагов эпилептической активности в подкорковых структурах;

- снижает число и длительность «абсанс»-подобного разряда у крыс с развивающейся эпилептической системой на модели генетической эпилепсии (крысы Крушинского–Молодкиной), а у животных со сформированной эпилептической системой трансформирует ее, ослабляя выраженность судорожного приступа;
- задерживает созревание эпилептической системы у неполовозрелых крыс (с 1 месяца) с генетической эпилепсией при профилактическом курсовом введении (3 месяца), снижая количество «абсанс»-подобных разрядов, их длительность и амплитуду [4].

В начале своего выступления профессор П.Н. Власов напомнил участникам заседания о принятых ранее Экспертным советом решениях, в том числе о необходимости включения фенозановой кислоты в клинические рекомендации [5].

Основная часть доклада была посвящена клиническому наблюдению применения фенозановой кислоты у пациента со структурной фармакорезистентной (гиппокампальный склероз) эпилепсией и легкими изменениями личности, категорически отказывающегося от прехирургического обследования. Течение заболевания было в виде серийных фокальных моторных (автоматизмы почесывания)/немоторных приступов с изменением сознания и переходом в БТКП. Несмотря на проводившуюся терапию (фенобарбитал, карбамазепин, леветирацетам ретробуккальный мидазолам при сериях) регистрировались фокальные приступы с изменением сознания с частотой до 1–2/месяц. Добавление Дибуфелона® в дозе 400 мг/сутки к проводимой терапии привело к полному прекращению приступов на 2,5 месяца и субъективному (не проводилось тестирование по шкалам) улучшению когнитивных функций и эмоционального статуса. Показатель качества жизни, оцененный по оригинальной авторской шкале качества жизни, не изменился [6]. Влияние фенозановой кислоты на концентрацию базовых ПЭП отсутствовало.

По мнению профессора Н.Н. Масловой, посттравматическая эпилепсия (ПТЭ) – одна из самых разрушительных долгосрочных последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Между ЧМТ и развитием поздней эпилепсии есть латентный период, представляющий собой ряд молекулярно-биологических изменений, вызванных повреждением тканей, которые ассоциированы с эксайтотоксичностью, окислительным стрессом и нейровоспалением. В частности, аномальное накопление глутамата, вызванное ЧМТ, и его вторичная эксайтотоксичность являются существенными причинами реорганизации нейронной сети и изменениями функциональной пластичности нейронов, способствующих возникновению и развитию эпилепсии. Существование латентного периода дает возможность проведения медикаментозного вмешательства для предотвращения поздней ПТЭ [7].

Понимание механизмов работы нейронных сетей и молекулярных патологий, участвующих в эпилептогенезе, является ключом к предотвращению развития эпилептогенеза или изменению прогрессирования заболевания.



Профессор Д.В. Дмитренко в своем докладе затронула тему барьеров и мотиваторов для врача в выборе лекарственного препарата. На примере фенозановой кислоты показано влияние на принятие решения понимания механизма действия, имеющаяся доказательная база и клинический опыт применения препарата.

Решение о назначении врачом препарата является результатом влияния множества взаимосвязанных факторов, включающих в себя как фармакологические свойства препарата, так и клинические, социальные и культурные факторы пациента, а также его взаимодействия с врачом [8].

К факторам, снижающим убеждение и уверенность врача в своей способности решать проблему применения лекарственного средства относятся: дефицит знаний или навыков, включая трудности в балансировании пользы и вреда терапии; распознавания побочных эффектов и установление четких показаний для лекарств; отсутствие их научно обоснованных доказательств эффективности; неполная клиническая картина [9].

В 2019 году противэпилептический препарат Дибуфелон® (фенозановая кислота) был зарегистрирован для применения в комбинированной терапии у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией. Исследования, проведенные в рамках регистрации, не давали полного представления о фармакологических свойствах фенозановой кислоты, что послужило сдерживающим фактором для части эпилептологов на начальном этапе внедрения препарата в клиническую практику.

На сегодняшний день проведен пул исследований, направленных на более детальное изучение фармакокинетики фенозановой кислоты, механизма действия, фармакодинамических эффектов и эффективности у пациентов с эпилепсией. В серии экспериментов была показана ее собственная противосудорожная активность и способность потенцировать фармакодинамическое действие известных ПЭП, приводить к замедлению генерализации очагов эпилептической активности и препятствовать формированию стабильной эпилептической системы [4, 10]. Также было установлено антистрессорное действие фенозановой кислоты (снижение уровня кортикостерона в головном мозге), что может лежать в основе ее адаптогенного действия и потенциальных механизмов благоприятного влияния на коморбидные эпилепсии нейропсихиатрические нарушения, в том числе и депрессивные расстройства [5].

Результаты проведенных клинических исследований и наблюдательной программы продемонстрировали успешность применения фенозановой кислоты в качестве второго/третьего препарата как для достижения более полного контроля над приступами, приводя к снижению частоты и тяжести приступов, так и для улучшения эмоционально-когнитивной сферы и повышения качества жизни пациентов с эпилепсией [1, 11].

Накопленные на сегодняшний день доказательная база и клинический опыт применения препарата Дибуфелон® помогли эпилептологам понять место препарата в терапии эпилепсии и избавиться от барьеров к принятию решения о его назначении.

Доклад профессора А.В. Лебедевой был посвящен коморбидности эпилепсии у взрослых и обсуждению ключевых моментов новой наблюдательной программы.

В настоящее время широко признано, что эпилепсия – это не только заболевание с эпилептическими приступами, но и коморбидные сопутствующие заболевания, которые включены в структуру классификации эпилепсии, что указывает на необходимость учитывать их при выборе ПЭП. В более 50% случаев эпилепсии одновременно имеются одна или несколько дополнительных медицинских проблем [12].

В контексте эпилепсии термин «коморбидность» включает гетерогенную группу состояний, патофизиология которых может существенно отличаться от ее патогенеза. В некоторых случаях другие заболевания, такие как инсульт или ЧМТ, являются прямой причиной эпилепсии и могут существенно влиять на прогноз эпилепсии [13]. Наоборот, имеются заболевания, являющиеся следствием эпилепсии или ее лечения. В других вариантах есть состояния, которые имеют сложную связь с эпилепсией и оказывают взаимное влияние друг на друга, но при этом не имеют причинно-следственных связей, например, когнитивные нарушения, тревога и депрессия.

Когнитивные расстройства, тревога и депрессия часто встречаются у пациентов с эпилепсией и являются одними из наиболее распространенных сопутствующих состояний, влияющих на качество жизни пациентов, даже независимо от контроля над приступами [14–16].

Коморбидные состояния оказывают влияние не только на качество жизни пациентов с эпилепсией, но и связаны с ее прогнозами: коморбидные заболевания необходимо учитывать при выборе противэпилептических препаратов, а предрасположенность к приступам следует принимать во внимание при выборе препаратов для лечения сопутствующих заболеваний. Оптимальным в этой ситуации является применение препаратов, обладающих положительным влиянием как на частоту эпилептических приступов, так и на выраженность коморбидных состояний. К таким препаратам относится, например, препарат фенозановой кислоты (Дибуфелон®).

В серии доклинических экспериментальных исследований установлено антистрессорное действие фенозановой кислоты (вещество снижает уровень кортикостерона в головном мозге), что может лежать в основе ее адаптогенного действия и потенциальных механизмов ее благоприятного влияния на коморбидную эпилепсию нейропсихиатрическую патологию, в том числе и депрессивные расстройства [5].

Несмотря на полученные положительные результаты исследований с применением фенозановой кислоты у пациентов с эпилепсией, существует необходимость дальнейшего углубленного изучения ее свойств в реальной клинической практике. С этой целью запланирована новая наблюдательная программа, направленная на изучение влияния фенозановой кислоты на динамику частоты и тяжести приступов и выраженность коморбидных нарушений нейропсихиатрического профиля (когнитивная дисфункция, тревога и депрессия непсихотического генеза) у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией.

Во второй части заседания Совета Экспертов рассматривались патогенетические и клинические особенности эпилепсии у детей, в том числе обсуждалась роль окислительного стресса в развитии эпилепсии и коморбидной нейропсихиатрической патологии и це-

лесообразность применения антиоксидантной терапии у детей с эпилепсией.

В своем докладе, посвященном эпилепсии у детей с детским церебральным параличом (ДЦП), профессора В.И. Гузева и О.В. Гузева рассказали о некоторых особенностях клинической картины при правосторонней и левосторонней гемиплегической форме ДЦП. В том числе были показаны отличия во времени возникновения и течения эпилепсии, уровне интеллекта, степени и характере эмоциональных нарушений.

Комплексное обследование, включающее клинико-anamнестические данные, результаты рентгеновской и магнитно-резонансной компьютерной томографии, ЭЭГ, психологического тестирования создают целостное представление о степени тяжести поражения мозга, позволяют разработать оптимальные алгоритмы профилактики, ранней диагностики и комплексной реабилитации, в том числе коррекции психоэмоциональных нарушений.

В докладе профессора Е.Д. Белоусовой обсуждалась проблема подбора терапии при фокальной эпилепсии у детей. Несмотря на достаточное количество ПЭП, возрастные ограничения и отсутствие специальных лекарственных форм затрудняют подбор терапии. Многие ПЭП назначаются «out of label», а выбор конкретного ПЭП часто основывается не на клинических рекомендациях и данных мета-анализа, а на личном опыте врача.

Тему коморбидности эпилепсии у детей, в том числе нейропсихиатрического профиля, раскрыла в своем выступлении профессор Е.А. Морозова. Хотя эпилептические приступы являются важным элементом эпилепсии у детей, существует ряд других неврологических, психических и когнитивных расстройств, которые усугубляют течение детской эпилепсии и приводят к снижению качества жизни в детском возрасте. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями при детской эпилепсии являются когнитивные нарушения, депрессия, тревожность, расстройства аутистического спектра, нарушения сна, дефицит внимания и мигрень [17].

Нарушения в когнитивной сфере являются ранним признаком детской эпилепсии и напрямую связаны с нарушением мозговой деятельности, лежащим в основе эпилепсии. При других же видах эпилепсии основными провоцирующими факторами развития когнитивной дисфункции являются эпилептические приступы и/или эпилептиформная активность [18].

Нарушения памяти, замедление мышления и дефицит внимания являются наиболее часто встречающимися когнитивными нарушениями при эпилепсии, которые могут оказывать большее влияние на пациента, чем приступы. Причины когнитивных нарушений при эпилепсии многофакторные, но выделяют три основных: этиология заболевания, приступы и «центральные» нежелательные реакции противозэпилептических препаратов. Совокупное влияние этих факторов определяет характер когнитивных нарушений у отдельного пациента. Все широко используемые противозэпилептические препараты оказывают определенное влияние на когнитивные функции, например, могут вызывать и/или усугублять когнитивную дисфункцию, и это влияние может быть существенным, когда речь идет о важнейших функциях, таких как обучение детей. Выраженное нега-

тивное влияние ПЭП на когнитивные функции зачастую может приводить к дилемме для врачей, когда контроль приступов у пациента может быть достигнут только с помощью приема ПЭП, ассоциированного с нежелательными реакциями со стороны когнитивной сферы [19].

Исследования распространенности коморбидных психических заболеваний при детской эпилепсии показали, что общий риск развития психопатологии у детей составляет 21–60%, что как минимум в 3–6 раз выше, чем в общей популяции. У детей депрессия не обязательно проявляется грустью, чаще отмечаются тревожные расстройства, раздражительность, страх разлуки и поведенческие проблемы, такие как гнев и агрессия. У подростка могут наблюдаться снижение успеваемости, деструктивное поведение, потеря интереса к занятиям, проблемы с друзьями, агрессия, раздражительность и суицидальные мысли. Тревога и депрессия у пациентов с эпилепсией часто приводят к неадекватному ответу на лечение, что негативно влияет на течение эпилепсии, приводит к снижению качества жизни, повышению риска развития рефрактерной эпилепсии и смертности [17, 20].

Прием некоторых противозэпилептических препаратов может приводить к появлению коморбидной патологии, наоборот, другие ПЭП обладают благоприятным влиянием на нейропсихиатрический статус. Понимание того, что одни ПЭП могут вызывать или усугублять сопутствующие заболевания, а другие, наоборот, улучшать течение коморбидной патологии, и что большинство препаратов, используемых для лечения депрессии, тревоги, СДВГ и мигрени у детей без эпилепсии, безопасны для детей с эпилепсией, может способствовать составлению лучшей схемы терапии для детей с эпилепсией [17].

Состояние антиоксидантной системы у детей с эпилепсией и опыт применения антиоксидантных препаратов в составе комбинированной противозэпилептической терапии обсуждались в выступлении профессора О.В. Аграновича. Значительная роль в развитии морфофункциональных изменений головного мозга при эпилепсии принадлежит реакциям окислительного стресса (ОС). Свободно-радикальная патология может постоянно инициировать проявление судорожной активности. Особое значение свободно-радикальное окисление имеет у детей, антиоксидантная система (АОС) которых несовершенна и нестабильна.

В доклинических и клинических исследованиях доказано прооксидантное действие некоторых базовых ПЭП, связанное с увеличением образования свободных радикалов и снижением активности ферментативной и неферментативной составляющих АОС.

ОС может быть ассоциирован с нарушением когнитивных функций у детей с эпилепсией. Когнитивные нарушения представляют собой серьезную коморбидную патологию при детской эпилепсии, которая отрицательно влияет на качество жизни и обучение. Стратегия лечения детей с эпилепсией должна быть скорректирована влиянием на ОС, чтобы избежать ухудшения когнитивных функций.

В связи с вышесказанным представляется необходимым включение антиоксидантных препаратов в комбинированную терапию эпилепсии у детей и подростков. Применение антиоксидантов в комплексной терапии



детей с эпилепсией сопровождается положительной динамикой в течении эпилепсии.

Дальнейшее изучение опыта применения антиоксидантных препаратов в качестве корректоров ключевых звеньев эпилептогенеза у детей является перспективным направлением в эпилептологии, предполагающим повышение эффективности лечения и качества жизни детей с эпилепсией. Одним из кандидатов для изучения в детской популяции является препарат фенозановой кислоты (Дибуфелон®), рекомендованный к применению у взрослых пациентов с фокальными приступами.

Резолюция Совета экспертов

На основании представленной информации участники заседания Экспертного совета приняли резолюцию:

1. В различных экспериментальных моделях эпилепсии показано, что противодействие окислительному стрессу в митохондриях с помощью антиоксидантов может ослабить или задержать прогрессирование заболевания. В ряде экспериментальных и клинических исследований выявлено положительное действие антиоксидантов на течение эпилепсии, их нейротропный эффект.

2. Ключевым звеном эпилептогенеза является усиленный аберрантный нейрогенез в субгранулярной нейрогенной нише с образованием новых быстро созревающих эктопических нейронов с высокой возбудимостью, формирующих эпилептический очаг. В литий-пилокарпиновой модели эпилепсии фенозановая кислота замедляет аберрантный нейрогенез в гиппокампе за счет снижения скорости созревания новых нейронов (нейрональной дифференцировки), что может быть частью антиэпилептогенного механизма фенозановой кислоты.

3. Фенозановая кислота обладает антиэпилептогенными свойствами в модели хронической фокальной

эпилепсии: в отличие от вальпроевой кислоты, она препятствует развитию стабильной эпилептической системы у крыс и тормозит появление очагов эпилептической активности в подкорковых структурах.

4. Эпилепсия имеет сложную взаимосвязь с коморбидными заболеваниями, которая влияет на частоту и полиморфизм эпилептических приступов. Препарат фенозановой кислоты (Дибуфелон®) является оптимальным при лечении эпилепсии, имеющей одновременно коморбидные заболевания, т.к. обладает положительным влиянием как на частоту эпилептических приступов, так и на патогенез и выраженность коморбидных состояний.

5. В серии доклинических экспериментальных исследований установлено антигипертензивное действие фенозановой кислоты (вещество снижает уровень кортикостерона в головном мозге), что может лежать в основе ее адаптогенного действия и потенциальных механизмов благоприятного влияния на коморбидную эпилепсию нейропсихиатрическую патологию.

6. Признано целесообразным проведение экспериментальных и клинических исследований по изучению эффективности и безопасности применения фенозановой кислоты при остром структурно-функциональном повреждении ЦНС (ЧМТ, инсульт).

7. Несмотря на имеющийся положительный опыт применения фенозановой кислоты у пациентов с эпилепсией, участники экспертного совета считают целесообразным продолжение изучения ее эффективности в реальной клинической практике. С этой целью запланирована новая наблюдательная программа, направленная на изучение влияния фенозановой кислоты на динамику частоты и тяжести приступов и выраженность коморбидных нарушений нейропсихиатрического профиля (когнитивная дисфункция, тревога и депрессия непсихотического генеза) у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бурд С.Г., Лебедева А.В., Пантина Н.В., Рублева Ю.В., Пизова Н.В., Васильев С.В., Белова А.Н., Воробьева О.В., Емельянова В.В., Жаднов В.А., Иванова Н.Е., Калинин В.В., Киссин М.Я., Котов С.В., Максимова Н.Е., Михайлов В.А., Новиков А.Е., Повереннова И.Е., Ямин М.А. Клинические результаты и перспективы применения фенозановой кислоты у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121(10): 1–8. [Burd SG, Lebedeva AV, Pantina NV, Rubleva YuV, Pizova NV, Vasil'ev SV, Belova AN, Vorob'eva OV, Emel'yanova VV, Zhadnov VA, Ivanova NE, Kalinin VV, Kissin MYa, Kotov SV, Maksimova NE, Mihajlov VA, Novikov AE, Poverennova IE, Yamin MA. Clinical results and prospects for the use of phenosanic acid in patients with focal epilepsy. SS Korsakov. Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova. 2021;121(10):52–59. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110152>.
2. Федин А.И., Старых Е.В., Торшин Д.В. Окислительный стресс при эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119(1): 97–101. Fedin AI, Starykh EV, Torshin DV. Oxidative stress in epilepsy. Zhurnal Neurologii i Psikiatrii imeni SS Korsakova. 2019;119(1):97–101. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901197>.
3. Гуляева Н.В. Стадийность изменений нейропластичности при эпилептогенезе на примере височной эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017; 117(9-2): 10–16. Guliaeva NV. Staging of neuroplasticity alterations during epileptogenesis (temporal lobe epilepsy as an example). S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2017;117(9-2):10–16. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro20171179210-16>.
4. Яковлева А.А., Литвинова С.А., Гладышева Н.А., Радонцева В.В., Воронина Т.А. Изучение влияния фенозановой кислоты и ее комбинации с вальпроевой кислотой на развитие эпилептической системы в эксперименте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024; 124(3): 104–113. Yakovleva AA, Litvinova SA, Gladysheva NA, Radontseva VV, Voronina TA. Experimental study of the influence of phenosanic acid and its combination with valproic acid on the development of the epileptic system. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2024;124(3):104–113. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124031104>.
5. Карлов В.А., Мухин К.Ю., Гуляева Н.В., Федин А.И., Бурд С.Г., Морозова Е.А., Богданов Э.И., Дмитренко Д.В., Михайлов В.А., Киссин М.Я., Лебедева А.В., Жидкова И.А., Гузева В.И., Власов П.Н., Агранович О.В., Белоусова Е.Д., Рудакова И.Г., Маслова Н.Н., Магжанов Р.В. Резолюция заседания Экспертного совета Российской Противозлептической Лиги (7.09.2023). Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. 2024; 2(1): 07–15. [Karlov VA, Fedin AI, Gulyaeva NV, Mukhin KYu, Burd SG, Morozova EA, Bogdanov EI, Dmitrenko DV, Mikhailov VA, Kissin MYa, Lebedeva AV, Zhidkova IA, Guzeva VI, Vlasov PN, Agranovich OV, Belousova ED, Rudakova IG, Maslova NN, Magzhanov RV. Resolution of the meeting of the Expert Council of the Russian Antiepileptic League (September 7, 2023). Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of V.A. Karlov. 2024;2(1):07–15. (In Russ.)] <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.1.001>.
6. Власов П.Н., Карлов В.А., Жидкова И.А., Хабиева А.О., Ажигова А.М., Харьковский В.А. Пятибалльная шкала оценки качества жизни

- ни у пациентов с эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024; 16 (1): 71–74. [Vlasov PN, Karlov VA, Zhidkova IA, Khabibova AO, Azhigova AM, Kharkovsky VA. A five-point scale for assessing the quality of life of patients with epilepsy. Neurologiya, neuropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(1):71–74. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-1-71-74>.
7. Gao Y, Liu N, Chen J, Zheng P, Niu J, Tang S, Peng X, Wu J, Yu J, Ma L. Neuropharmacological insight into preventive intervention in post-traumatic epilepsy based on regulating glutamate homeostasis. CNS Neurosci Ther. 2023 Sep;29(9):2430–2444. <https://doi.org/10.1111/cns.14294>.
 8. Зайцева Е.А. Принятие клинических решений: обзор концепций, исследований, методов. Медицинская антропология и биоэтика. 2019, 2 (18). [Zaitseva E.A. Clinical decision-making: a review of concepts, research, and methods. Medical anthropology and bioethics. 2019;2(18). (In Russ.)] <https://doi.org/10.33876/2224-9680/2019-2-18/11>.
 9. Anderson K, Stowasser D, Freeman C, & Scott I. Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: a systematic review and thematic synthesis. BMJ Open. 2014;4(12):e006544. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006544>.
 10. Яковлева А.А., Литвинова С.А., Воронина Т.А., Ивашова Д.М., Касабов К.А., Гущина Е.Е., Морозов С.В., Кудрин В.С. Изучение потенцирования эффектов вальпроевой кислоты и карбамазепина фенозановой кислотой с анализом нейрохимических показателей. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022; 85 (12): 31–37. [Yakovleva AA, Litvinova SA, Voronina TA, Ivashova DM, Kasabov KA, Gushchina EE, Morozov SV, Kudrin VS Study of potentiation of valproic acid and carbamazepine by phenosanic acid and analysis of neurochemical parameters. Experimental and clinical pharmacology. 2022;85(12):31–37. (In Russ.)] <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-12-31-37>.
 11. Лебедева А.В., Бурд С.Г., Рублева Ю.В., Пантина Н.В., Юрченко А.В., Богомазова М.А., Ковалева И.И. Изучение эффективности применения фенозановой кислоты при эпилепсии, сопровождающейся астеническими нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024; 124 (7): 89–97. [Lebedeva AV, Burd SG, Rubleva YuV, Pantina NV, Yurchenko AV, Bogomazova MA, Kovaleva II. Study of the practice of prescribing phenosanic acid in epilepsy accom-
 - panied by asthenic disorders. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2024;124(7):89–97. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro202412407189>.
 12. Mula M. The comorbidities of epilepsy explained. Expert Rev Neurother. 2020 Dec;20(12):1207–1209. <https://doi.org/10.1080/14757175.2020.1840979>.
 13. Uepping P, Hamer H, Scholten J, Kostev K. Physical and mental health comorbidities of patients with epilepsy in Germany – A retrospective cohort study. Epilepsy Behav. 2021 Apr;117:107857. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107857>.
 14. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. Nat Rev Neurol. 2016 Feb;12(2):106–116. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.245>.
 15. Kutlu A, Mülayim S. Psychiatric Comorbidities and Quality of Life in Epilepsy [Internet]. Epileptology – The Modern State of Science. InTech; 2016. Available from: <https://doi.org/10.5772/64880>.
 16. Tani A and Adali N. Cognitive Disorders, Depression and Anxiety in Temporal Lobe Epilepsy: An Overview. Journal of Biosciences and Medicines 2024;12:77–93. <https://doi.org/10.4236/jbm.2024.123007>.
 17. Holmes GL. Drug Treatment of Epilepsy Neuropsychiatric Comorbidities in Children. Paediatr Drugs. 2021 Jan;23(1):55–73. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00428-w>.
 18. Nicolai J, Ebus S, Biemans DPLJG, et al. The cognitive effects of interictal epileptiform EEG discharges and short non-convulsive epileptic seizure. Epilepsia. 2012;53(6):1051–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.05491.x>
 19. Ijff DM, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. In: Handbook of Clinical Neurology. 1st ed. Philadelphia, PA: Elsevier B.V.; 2013:707–718. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00073-7>.
 20. Xu Z, Assenza G, Chen Y, Tian X, Wang X, Xu Q, eds. (2022). The Comorbid Anxiety and Depression Disorder in Patients With Epilepsy: Diagnosis, Prevention and Treatment. Lausanne: Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/978-2-83250-350-8>.

Поступила: 15.12.2024

Принята к опубликованию: 20.01.2025

Received: 15.12.2024

Accepted for publication: 20.01.2025

Сведения об авторах:

Карлов Владимир Алексеевич – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; президент Российской Противозаболевающей Лиги (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>;

Бурд Сергей Георгиевич – д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Гузева Валентина Ивановна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СПб ГПМУ, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-7712-1754>

Федин Анатолий Иванович – д. м. н., профессор кафедры неврологии ФДПО ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-6996-2828>

Гуляева Наталья Валерьевна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией функциональной биохимии нервной системы Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-5380-7954>

Власов Павел Николаевич – профессор, д. м. н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Белоусова Елена Дмитриевна – д. м. н., профессор ОСП НИКИ педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтишева ФГБАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, зав. отделом психоневрологии и эпилептологии, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

Морозова Елена Александровна – д. м. н., доцент, заведующая кафедрой детской неврологии им. проф. А.Ю. Ратнера КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань. <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>

Агранович Олег Виленович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрореабилитации Ставропольского ГМУ; заведующий психоневрологическим отделением Краевой детской клинической больницы, Ставрополь. <https://orcid.org/0000-0002-0261-612X>

Маслова Наталья Николаевна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский ГМУ», Смоленск. <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>

Михайлов Владимир Алексеевич – д. м. н., профессор кафедры нейрохирургии НМИЦ им. В.А. Алмазова, главный научный сотрудник, руководитель Института нейропсихиатрии, научный руководитель отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Национального медицинского Центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

Лебедева Анна Валерьяновна – д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая ОМО по неврологии, ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ» Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>



Рудакова Ирина Геннадьевна – д. м. н., профессор кафедры неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва. <https://orcid.org/0000-0001-7226-9437>.

Киссин Михаил Яковлевич – д. м. н., профессор кафедры психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета; руководитель Городского эпилептологического центра Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-4186-5911>

Жидкова Ирина Александровна – д. м. н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>

Дмитренко Диана Викторовна – д. м. н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Литвинова Светлана Александровна – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории психофармакологии. ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-9139-2334>

Гузева Оксана Валентиновна – д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СПб ГПМУ, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-3639-4860>

Богданов Энвер Ибрагимович – д. м. н. профессор, заведующий кафедрой неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Заслуженный врач Республики Татарстан, Казань. <https://orcid.org/0000-0001-9332-8053>

About the authors:

Karlov VA – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Russian University of Medicine; President of the Russian League Against Epilepsy (Moscow, Russia). <https://orcid.org/0000-0001-5344-6178>

Burd SG – MD, PhD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Department of Paroxysmal Diseases of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Guzeva VI – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint Petersburg State First Medical University, Saint Petersburg. <https://orcid.org/0000-0002-7712-1754>

Fedin AI – MD, PhD, Chair of Neurology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-6996-2828>

Gulyaeva NV – MD, PhD, professor, Head of the Laboratory of Functional Biochemistry of the Nervous System, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-5380-7954>

Vlasov PN – Professor, MD, PhD, Chair of Neurology, Medical Faculty, Russian University of Medicine; Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Belousova ED – MD, PhD, Professor, Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Psychoneurology and Epileptology Department, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

Morozova EA – MD, PhD, Head of the Chair of Pediatric Neurology n.a. Professor A.Yu. Ratner, Kazan State Medical University, branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan. <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>

Agranovich OV – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology & Neurorehabilitation, Stavropol State Medical University, Stavropol. <https://orcid.org/0000-0002-0261-612X>

Maslova NN – MD, PhD, Professor, Chief of Chair of Neurology and Neurosurgery, Smolensk State Medical University, Smolensk. <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>

Mikhailov VA – MD, PhD, Professor, Chair of Neurosurgery, Almazov National Medical Research Center, leading research associate, Head of the Institute of Neuropsychiatry, research leader of the Department of Exogenic Organic Disorders and Epilepsy, Bekhterev National Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg. <https://orcid.org/0000-0002-7700-2704>

Lebedeva AV – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Rudakova IG – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-7226-9437>.

Kissin MY – MD, PhD, Professor, Chair of Psychiatry and Narcology, North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov; Head of the Saint-Petersburg Epileptology Center, Saint Petersburg. <https://orcid.org/0000-0002-4186-5911>

Zhidkova IA – MD, PhD, Professor of the Chair of Neurology, Medical Faculty, Russian University of Medicine, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>

Dmitrenko DV – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology of the Institute of Postgraduate Education of the Krasnoyarsk State Medical University», Krasnoyarsk, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Litvinova SA – MD, PhD (Biology), Leading Scientific worker of the Laboratory of Psychopharmacology. Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia.

Guzeva VI – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint Petersburg State First Medical University, Saint Petersburg. <https://orcid.org/0000-0002-3639-4860>

Bogdanov EI – MD, PhD, Head of the Chair of Neurology and Rehabilitation, Kazan State Medical University, honored physician of the Republic Tatarstan, Kazan. <https://orcid.org/0000-0001-9332-8053>

Репродуктивное здоровье мужчин с эпилепсией

И.Г. РУДАКОВА

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

РЕЗЮМЕ Сексуальная (СД) и репродуктивная (РД) дисфункции широко распространены среди мужчин с эпилепсией. В обзоре на основе опубликованных исследований представлены современные данные об эпидемиологии различных форм, обсуждаются вопросы многофакторного патогенеза СД и РД, включающих психосоциальные и физиологические составляющие, непосредственно или опосредованно связанные с эпилепсией: с иктальными и межиктальными разрядами, эпилептогенными структурными аномалиями, соматическими, психосоциальными, лекарственно индуцированными факторами. Показаны влияние различных противоэпилептических препаратов на развитие СД и РД, а также влияние вальпроевой кислоты на тератогенный потенциал у мужчин, больных эпилепсией.

В связи с новыми данными по безопасности применения вальпроевой кислоты у лиц мужского пола, обновлению Международных клинических рекомендаций NICE 2024 г., а также заключению Резолюции РПЭЛ 2021 г., ламотриджин (Сейзар) в настоящее время может рассматриваться как препарат выбора для достижения длительной и стабильной ремиссии при эпилепсии у мужчин и женщин, с заботой о последующих поколениях. Сейзар не меняет гормональный статус пациентов и ассоциируется с восстановлением сексуальных функций, нарушенных при фармакотерапии эпилепсии. Вместе с коррекцией коморбидных психических расстройств, ростом приверженности к терапии, улучшением качества жизни повышается удовлетворенность пациентов оказываемой помощью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, репродуктивное здоровье мужчин, сексуальная (СД) и репродуктивная (РД) дисфункции, противоэпилептические препараты

✎ **Для цитирования:** Рудакова И.Г. Репродуктивное здоровье мужчин с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. 2025; 3(1): 43-52. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2025.3.1.003>

Актуальность

Репродуктивная дисфункция и гипосексуальность широко распространены среди мужчин с эпилепсией, так, более 30% из них страдают от сексуальной дисфункции. Их природа многофакторна и включает разнообразные психосоциальные и физиологические причины, в значительной степени непосредственно или опосредованно связанные с эпилепсией: с иктальными и межиктальными разрядами, эпилептогенными структурными аномалиями, а также с разнообразными соматическими, психосоциальными, лекарственно индуцированными факторами, удельный вес которых в генезе возникающих репродуктивных нарушений в каждом конкретном случае не всегда возможен [1, 2]. Очевидно, что сексуальное и репродуктивное благополучие наряду с контролем приступов имеет важное значение для хорошего качества жизни пациентов с эпилепсией [3]. В целом распространенность различных расстройств мужской фертильности и гипосексуальность, по данным разных авторов, достигает 38–71%, при височной эпилепсии отмечается у 60% боль-

Reproductive health of men with epilepsy

IG RUDAKOVA

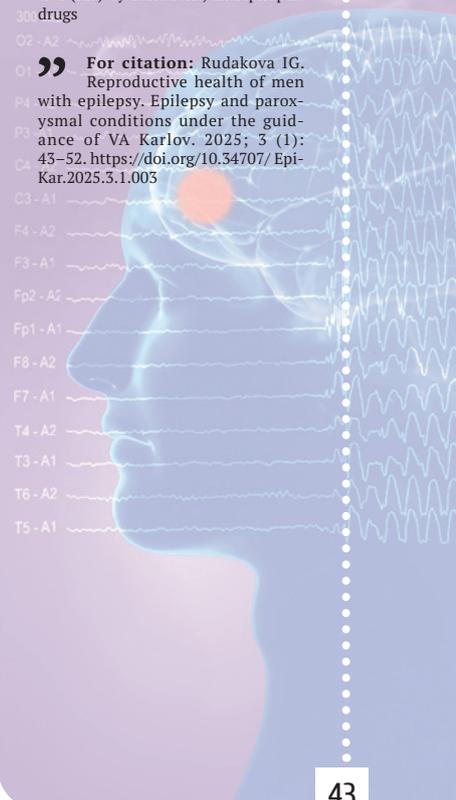
Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky

Abstract. Sexual (SD) and reproductive (RD) dysfunction are common among men with epilepsy. The review, based on published studies, presents current data on the epidemiology of various forms, discusses issues of multifactorial pathogenesis of SD and RD, including psychosocial and physiological components directly or indirectly associated with epilepsy: with ictal and interictal discharges, epileptogenic structural abnormalities, somatic, psychosocial, drug-induced factors. The article presents a modern understanding of the effect of various antiepileptic drugs on the development of SD and RD, the latest new data on the valproic acid effect to teratogenic potential in men with epilepsy.

Due to new data on the safety of valproic acid use in males, the update of the International Clinical Guidelines NICE 2024, as well as the conclusion of the Resolution RPEL 2021, lamotrigine (Seysar) can currently be regarded as the drug of choice for achieving long-term and stable remission in epilepsy in men and women, with concern for subsequent generations. Seysar does not change the hormonal status of patients and is associated with the restoration of sexual functions disrupted by epilepsy pharmacotherapy. Along with the correction of comorbid mental disorders, an increase in adherence to therapy, and an improvement in the quality of life, patients' satisfaction with the care provided increases.

Keywords: epilepsy, male reproductive health, sexual (SD) and reproductive (RD) dysfunctions, antiepileptic drugs

✎ **For citation:** Rudakova IG. Reproductive health of men with epilepsy. Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of VA Karlov. 2025; 3 (1): 43-52. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2025.3.1.003>



ных [4–6], при рефрактерной эпилепсии до 80% [7]. По данным Бадаляна Л.О. и др. (1991), Мухина К.Ю. (1989), разнообразные нарушения репродуктивных функций у лиц мужского пола с эпилепсией включали нарушение или отсутствие либидо (17–18%), эректильную дисфункцию (3%) или глобальную гипосексуальность (8,5%), расстройства эякуляции (10%) [8, 9]. В исследовании Keller J и соавт. (2012), включающем 6427 пациентов с эректильной дисфункцией, показано, что у лиц с сексуальной дисфункцией эпилепсия встречалась в 2–3 раза чаще (в зависимости от возраста), чем в контрольной группе [10]. Нарушения сперматогенеза в форме снижения количества, аномальной морфологии или нарушения подвижности сперматозоидов были зарегистрированы у большинства мужчин с эпилепсией [11].

Проблемы дисфункции в репродуктивной системе, определяющие репродуктивный потенциал лиц мужского пола, обнаруживаются уже в детском и подростковом возрасте. В исследовании Мухина К.Ю. задержка пубертата была отмечена у 32–48% обследованных подростков [8, 9]. По данным Schup N.И и соавт. (1994), среди мужчин с эпилепсией сниженная вероятность отцовства была связана с парциальными приступами и ранним возрастом начала болезни (<20 лет), а среди тех мужчин, которые когда-либо были женаты, репродуктивное неблагополучие было ограничено теми, у кого парциальная эпилепсия дебютировала до 10 лет [12].

Как следствие репродуктивных проблем нарушение брачного статуса и бездетность значительно чаще регистрируются среди пациентов с эпилепсией, чем в общей популяции. В исследовании Бадаляна Л.О. и соавт. (1991) почти 2/3 (67%) обследованных мужчин с эпилепсией никогда не состояли в браке и 1/3 (27%) никогда не имели детей, в контрольной группе аналогичные показатели составили 27 и 11% соответственно [8]. В другом исследовании, включающем 1558 опрошенных с идиопатической или парциальной эпилепсией и 316 их братьев и сестер без эпилепсии, мужчины с эпилепсией имели только 36% вероятности, что когда-либо станут отцами, по сравнению с их братьями, не затронутыми этой болезнью [12]. На основе анализа национальной базы данных Финляндии, включающей 14 077 больных эпилепсией, продемонстрировано, что уровень рождаемости среди мужчин с эпилепсией в стране на 40% ниже, чем в общей популяции, среди женщин этот показатель составил 10% [13]. Важно отметить, что сексуальные и репродуктивные расстройства следует трактовать как серьезные нарушения, в значительной степени снижающие качество жизни мужчин с эпилепсией, зачастую приводящие к тяжелой социальной дезадаптации [3, 14]. Их распространенность, очевидно, может быть недооценена в связи с этническими, психоэмоциональными и личностными особенностями тестируемых когорт, а также в связи с деликатностью проблемы.

Физиологическую основу сексуальной дисфункции (гипосексуальности) и нарушений фертильности у мужчин с эпилепсией составляет снижение уровня свободного тестостерона, природа которого неразрывно связана с явлениями гипогонадотропного гипогонадизма, развивающегося на основе изменения активности гона-

дотропных гормонов гипоталамо-гипофизарной системы. При этом одним из наиболее значимых факторов, лежащих в основе развития гипогонадизма, являются гиперэстрогения и эстрадиолиндуцированная по механизму отрицательной обратной связи супрессия гипофизарного синтеза лютеинизирующего гормона (ЛГ). Основная биологическая роль ЛГ в организме мужчины – образование клетками Лейдига тестостерона, ответственного за выработку сперматозоидов, формирование вторичных половых признаков, набор мышечной массы, плотность костей и др. [15]. Хотя эстрадиол составляет только 1% мужских половых стероидов, синтезируемых гонадами в норме, его супрессивное влияние на гипоталамо-гипофизарную систему, в том числе на секрецию ЛГ, достигает 50% [16] и существенно возрастает при повышении активности этого гормона в плазме крови, индуцируя развитие гипогонадизма.

Среди основных факторов, оказывающих воздействие на избыточную активность эстрадиола у мужчин с эпилепсией, следует назвать:

- приступы, изменяющие активность гипоталамо-гипофизарной системы,
- локализацию очага эпилептогенеза,
- ожирение,
- хронический стресс,
- воздействие некоторых противосудорожных препаратов (ПЭП),
- воздействие сопутствующей терапии для коррекции коморбидных расстройств.

Важно отметить, что все эти факторы (за исключением структурных нарушений) можно отнести в большинстве случаев к потенциально корректируемым.

Роль эпилепсии (эпилептических приступов, ЭП)

Эндокринный дисбаланс, возникающий в связи с ЭП, рассматривается как один из значимых факторов репродуктивных расстройств при эпилепсии. Показано, что генерализованные и билатеральные тонико-клонические, меньше фокальные ЭП, сопровождаются изменением активности некоторых гормонов гипоталамо-гипофизарной системы, в большей степени – повышением выброса пролактина (но не только). Концентрация пролактина в плазме крови увеличивается в связи с ЭП в 5–20 раз по сравнению с базальным уровнем и удерживается до 60 мин после ЭП. Предполагается, что гиперпролактинемия, особенно хроническая, у пациентов с частыми ЭП, приводит к нарушениям секреции лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, и, как следствие, к снижению функции яичек и синтеза тестостерона, импотенции, снижению полового влечения, олигозооспермии и бесплодию [15, 17]. Изменения в секреции репродуктивных гормонов демонстрируют тесную временную связь не только с ЭП, но и с возникновением межиктальных эпилептиформных разрядов, причем вариабельно в зависимости от латерализации [18]. Так, сексуальная дисфункция чаще регистрировалась у мужчин с правосторонней лимбической эпилепсией, по сравнению с левосторонней [19], что, видимо, можно расценивать как своеобразный пре-

диктор. Следует отметить, однако, что вопросы функциональной асимметрии нейроэндокринной регуляции до настоящего времени окончательно не ясны [20].

Роль локализации очага эпилептогенеза

Как известно, лимбические отделы височной доли – одни из наиболее частых источников эпилептогенеза и в то же время часть системы репродуктивной эндокринной регуляции. Гиперпролактинемия и гипогонадизм у мужчин с эпилепсией может быть следствием эпилептиформных разрядов из височной доли, передающихся через прямые связи височно-лимбических структур с гипоталамусом и нарушающих пульсирующую секрецию гонадотропных гормонов: гонадотропин релизинг гормона (ГРГ) в гипоталамусе, ЛГ и ФСГ гипофиза [21]. Это подтверждают те факты, что более низкие уровни тестостерона у лиц мужского пола чаще ассоциируются с височными очагами по сравнению с экстраатемпоральными [22]. У мужчин с фармакорезистентной мезиальной височной эпилепсией и гипогонадизмом височная лобэктомия с полным контролем над эпилептическими приступами связана с нормализацией уровня тестостерона и улучшением сексуальных функций, в отличие от тех, у кого контроль над приступами не был достигнут [23].

Роль стресса тревоги и депрессии

Обсуждается роль хронического стресса в развитии сексуальной дисфункции, который испытывают больные с эпилепсией в связи с приступами и влиянием психосоциальных факторов, и который связан с практически постоянным повышением активности адренокортикотропного гормона гипофиза (АКТГ) и кортизола, особенно при неконтролируемых эпилептических приступах. В исследовании Gallagher ВВ и соавт. (1984) продемонстрировано, что уровни кортизола существенно выше у людей с эпилепсией, чем в контрольной группе, и мало чем отличаются от людей с депрессией, однако, в отличие от депрессии, при эпилепсии часто утрачиваются суточные колебания активности этого гормона в плазме крови [24]. Негативное влияние глюкокортикоидов на репродуктивные функции реализуется через посредство подавления ими секреции гонадотропина как следствие снижения активности ЛГ и тестостерона, а также через посредство поддержания высокого уровня тревожности [6, 25]. Показано, что депрессия и тревожность в значительной степени способствуют сексуальной дисфункции при эпилепсии [27]. В систематическом обзоре Atlantis E и соавт. (2012) продемонстрирована и подтверждена двунаправленная связь между депрессией и сексуальной дисфункцией. В частности, обнаружено, что ряд ПЭП, включая барбитураты, вигабатрин, топирамат и очевидно другие ПЭП, могут вызывать неблагоприятные психоэмоциональные эффекты, потенцирующие сексуальную дисфункцию [28].

Эффективный контроль не только эпилептических приступов, но сопутствующей тревоги и других психоэмоциональных расстройств, таким образом, следует

рассматривать как важный фактор сохранения репродуктивного здоровья у мужчин с эпилепсией. Здесь нельзя не упомянуть роль ламотриджина (Сейзара) как эффективного средства контроля эпилептических приступов [29] и в то же самое время как средства первой линии выбора при лечении основных проявлений депрессии в рамках биполярного расстройства (подавленное настроение/грусть, отсутствие интереса/ангедония, пессимизм/чувство вины и анергия/усталость), широко применяемого с целью психокоррекции клинической практике [30]. Это особенно важно учитывать в контексте понимания тех рисков для развития сексуальных дисфункций, которые могут возникать в связи с применением различных антидепрессантов, прежде всего селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС: флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин и др.), применяемых для коррекции тревожных и депрессивных расстройств, в том числе в рамках их коморбидности с эпилепсией. В исследовании Montejo-González AL и соавт. (1994) возникновение таких нарушений было отмечено в 58% случаев у пациентов, не страдающих эпилепсией и не принимающих ПЭП [31].

Роль ожирения

Важный этап в биологической жизни тестостерона – его периферическое преобразование в другие биологически активные формы стероидов, которое происходит в коже и жировой ткани. В частности, в жировой ткани тестостерон под действием ароматазы превращается в эстрадиол, являясь важным источником эстрогенов у некоторых женщин и источником гиперэстрогении, способствующей ожирению с разрушительным воздействием на репродуктивные функции, у мужчин [32].

Ожирение – широко распространенное заболевание, развивающееся в результате взаимодействия множества факторов, прежде всего связанных с генетической предрасположенностью и образом жизни. В последнее время его связывают с воздействием различных соединений – обезогенов [33], обладающих способностью имитировать действие эндогенных гормонов, стимулировать рост количества адипоцитов и нарушать метаболические и эндокринные функции, включая контроль аппетита и сытости [34]. Прикрепляясь к специфическим рецепторам (так называемые α , β , δ , и γ рецепторы, активируемые регуляторами пероксисом, а также стероидные рецепторы), расположенным на клеточных мембранах, в цитозоле или ядре, обезогены способны вызывать изменения в клеточных реакциях и экспрессии генов, участвующих в процессах липогенеза. Возникающая под воздействием обезогенов молекулярная перестройка в конечном итоге способствует транскрипции генов, связанных с ожирением [35]. Воздействие обезогенов может также происходить в пренатальный период и вызвать осложнения в развитии эндокринной системы плода [34], повышенного индекса массы тела, возникновения метаболических нарушений и рака в течение последующей жизни [36].

Воздействие этих соединений также влияет на другие механизмы регуляции мужской фертильности. В частности, пересекая гемато-тестикулярный барьер,



они могут повреждать половые клетки гонад. Появляются данные, свидетельствующие, что мужское ожирение отрицательно влияет на фертильность не только через изменения уровня гормонов, но и прямые изменения функции и молекулярного состава спермы [32].

Существуют доказательства того, что некоторые фармацевтические препараты могут действовать как обезогены и, таким образом, способствовать избыточной массе тела и ожирению и как следствие развитию репродуктивных расстройств у мужчин [37]. Основные фармакологические субстанции, рассматриваемые как обезогенные факторы, представлены антидиабетическими средствами (инсулин, препараты сульфонилмочевины, тиазолидиндионы), антигипертензивными препаратами (альфа-блокаторы, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов), некоторыми антидепрессантами и антипсихотиками. Основные представители ПЭП со свойствами обезогенов – карбамазепин, окскарбазепин (реже), вальпроевая кислота, фенobarбитал и фенитоин. Основные репродуктивные эффекты, связанные с их применением у мужчин: снижение объема тестикул, метаболическая дисфункция клеток Сертоли, снижение количества и подвижности сперматозоидов, а также нарушение их морфологии [33].

Роль противосудорожной терапии

Влияние различных ПЭП на репродуктивные функции – предмет активного внимания и изучения в последние десятилетия. Сексуальная дисфункция признана важным нежелательным явлением, связанным с воздействием ПЭП [38]. Побочные эффекты их могут проявляться в различных аспектах репродуктивных расстройств, включая половое развитие, фертильность, сексуальность, самооценку (в связи с косметическими изменениями: увеличение массы тела, выпадение волос, акне и др.), менопаузу и здоровье костей [39]. Как эпилепсия, так и ПЭП могут индуцировать сексуальную дисфункцию, опосредованную изменениями активности половых гормонов и/или психоэмоциональными нарушениями. Отличить побочные эффекты ПЭП от многих других факторов, которые влияют на пациентов, не всегда представляется возможным [40]. Тем не менее, несомненно, следует учитывать потенциал таких побочных эффектов ПЭП уже в начале лечения и далее мере их возникновения.

Изменение гормональной активности у мужчин обсуждается в основном в связи с ПЭП-индуцированной потерей активности тестостерона. В норме тестостерон в кровотоке представлен в трех формах: 2–3% составляет свободная фракция, 53–55% – фракция, связанная с альбумином, и 43–45% – фракция, связанная с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Последняя, в отличие от первых двух, не доступна для тканей и не является биологически активной [41].

Физиологически влияние ПЭП может осуществляться двояко:

- посредством воздействия на ферментный метаболизм в печени;
- либо посредством механизмов, не связанных с ферментным метаболизмом.

Влияние посредством воздействия на ферментный метаболизм оказывают так называемые старые и традиционные ПЭП. Сексуальная дисфункция, связанная с их применением, развивается как результат снижения уровня биологически активного тестостерона, ускорения его метаболизма и стимуляции выработки ГСПГ [42].

Индукторы ферментов Р450 печени, такие как карбамазепин, фенитоин, фенobarбитал увеличивают синтез ГСПГ, участвующего в транспорте тестостерона, одновременно снижая его свободную фракцию [43]. Этот механизм представляется одним из основных механизмов развития медикаментозно индуцированной сексуальной дисфункции, связанной с применением ПЭП у мужчин. В отличие от энзим-индуцирующих ПЭП вальпроевая кислота (ВК), не обладающая свойствами индуктора, также нередко вызывает сексуальные дисфункции через посредство повышения в центральной нервной системе уровня ГАМК, изменяющей выработку ГРГ в гипоталамусе. Предполагается, что ВК может отвечать за повышение периферических уровней андрогенов и снижение активности ЛГ [44]. Основные различия эндокринных эффектов ПЭП, индуцирующих ферменты печени, с вальпроевой кислотой, проявляющей свойства ингибитора по отношению к изоферментам Р450, представлены в табл. 1 [41]. Взаимодействие ПЭП с репродуктивными стероидными гормонами представлено в табл. 2 [45].

Механизмы, не зависящие от изменений в уровнях половых гормонов, особенно актуальны для новых ПЭП, не вовлеченных в процессы индукции ферментов. В частности, роль их может быть связана с непосредственным влиянием на нейротрансмиссию и нейронную

Таблица 1

Эндокринные эффекты ПЭП

ПЭП	Гормоны	Мужчины	Женщины
Энзим-индуцирующие	Общий тестостерон	↔	↔
	Общий эстрадиол	↔	↔
	ГСПГ	↑	↑
	ИСА	↓	↓
	ДГЭАС	↓	↓
	ФСГ	↔	↔
	ЛГ	↔	↔
ВК	Общий тестостерон	↔	↑
	Общий эстрадиол		↓(?)
	ГСПГ	↔	↑
	ДГЭАС	↑	↔
	ИСА	↔	↑
	Андростендион	↔/↑	↑
	Инсулин	↑	↑
	ФСГ	↓	↔
ЛГ	↓	↔	

Обозначения: ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны; ИСА (индекс свободных андрогенов): (общий тестостерон/ГСПГ)S100; ДГЭАС – дигидроэпиандростерон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон.

Таблица 2

Взаимодействие ПЭП с репродуктивными стероидными гормонами

Снижает концентрацию репродуктивных стероидных гормонов	Не влияют на концентрацию репродуктивных стероидных гормонов
Фенобарбитал	Ламотриджин
Фенитоин	Этосуксимид
Карбамазепин	Габапентин
Топирамат	Леветирацетам**
Окскарбазепин	Зонисамид
Руфинамид	Прегабалин
Вальпроат*	Лакосамид
Клобазам	Ретигабин

* Снижение концентрации свободного тестостерона отмечалось у мужчин, принимавших вальпроат, и повышение концентрации андрогенов у женщин, принимающих вальпроат.
** Увеличение концентрации тестостерона отмечалось у мужчин после начала приема леветирацетама.

Таблица 3

Сексуальные дисфункции, связанные с применением ПЭП

Гипосексуальность	Гиперсексуальность	Эректильная дисфункция
Относительно распространенная проблема для пациентов, принимающих ПЭП	Отдельные наблюдения, исследования на малых выборках	Распространенная проблема у пациентов, получающих традиционные ПЭП и отдельные наблюдения – новые ПЭП
VA 10%	VA 19%	CMZ, VA 15%
CMZ 7–13%	CMZ 8%	LEV, TPM, ZSM, GPN, PGN
PB 16%	OCZ 3%	
PTN 11%		

Сокращения: VA – вальпроевая кислота; CMZ – карбамазепин; LEV – леветирацетам; PB – фенобарбитал; PTN – фенитоин; OCZ – окскарбазепин; GPN – габапентин; PGN – прегабалин; TPM – топирамат; ZSM – зонисамид

передачу в путях, которые важны для реализации сексуальных реакций [46]. Эти механизмы, очевидно, включают [47, 48]:

- изменения в передаче возбуждения в ЦНС, необходимого для достижения сексуального влечения и сексуального возбуждения, и требующего надлежащей активации натриевых каналов (лакосамид);
- усиление ГАМКергического торможения, опосредующего снижение синтеза гонадотропин релизинг гормона (ГРГ) (вальпроевая кислота);
- разбалансировку соотношения серотонина/дофамина в головном мозге (карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин);
- блокаду рецепторов AMPA посредством ингибирования глутаматергического пути (топирамат);
- нарушение сложного взаимодействия между серотонинергическими и нитрергическими путями (зонисамид);

– снижение возбуждающей передачи центральной нервной системы посредством разбалансировки соотношения дофамина/серотонина (окскарбазепин, леветирацетам, лакосамид).

Сексуальные дисфункции, связанные с применением различных ПЭП, представлены в обзоре Yang Y и соавт (2016). Среди наиболее распространенных нарушений у мужчин с эпилепсией обозначены: снижение либидо, импотенция, оргазмическая дисфункция и нарушения эякуляции (табл. 3). Среди основных причинных ПЭП в обзоре фигурируют карбамазепин, вальпроат, окскарбазепин и топирамат. Единичные случаи сексуальных дисфункций зарегистрированы при применении леветирацетама и зонисамида. Не зафиксированы случаи сексуальной дисфункции при применении ламотриджина (Сейзара), в то же самое время отмечено его, вероятно, позитивное влияние на сексуальную функцию у мужчин и женщин [49]. Возможное положительное влияние на сексуальную функцию отмечено для окскарбазепина, особенно у пациентов, имевших предшествующую терапию карбамазепином [50] (табл. 4).

Таблица 4

Влияние различных ПЭП на сексуальное функционирование (Yang Y и соавт. (2016))

ПЭП	Влияние ПЭП на сексуальные функции	Распространенность	Пол
Карбамазепин	Снижение либидо	7% (16/231)	Мужской
	Эректильная дисфункция	65,1 (41/63)	Мужской
	Импотенция	13% (13/101)	Мужской
	Оргазмическая дисфункция	15% (6/40)	Мужской
	Нарушение эякуляции	1 кейс	Мужской
	Гиперсексуальность	1 кейс	Мальчик
Вальпроат	Снижение либидо и/или импотенция	10% (24/240)	Мужской
	Ретроградная эякуляция	1 кейс	Мужской
	Улучшенная сексуальная функция	19% (4/21)	Мужской
Леветирацетам	Эректильная дисфункция	Нет данных	Мужской
	Улучшение сексуальной функции	Нет данных	Женский
	Снижение либидо	2 кейса	Мужской
Окскарбазепин	Снижение сексуальной функции	17% (5/29)	Мужской
	Нарушение эякуляции	2 кейса	Мужской
	Улучшение половой функции	79,4% (181/228)	Мужской
Ламотриджин	Улучшение сексуальной функции	Вероятно, распространено	Мужской и женский
Топирамат	Эректильная дисфункция	20% (4/20)	Мужской
Зонисамид	Эректильная дисфункция, снижение либидо	1 кейс	Мужской



Отсутствие негативного влияния ламотриджина на репродуктивные функции демонстрирует целый ряд публикаций. Так, сравнивая показатели сексуальной/репродуктивной функции и уровней репродуктивных гормонов у 85 мужчин с эпилепсией, принимавших различные ПЭП (карбамазепин, фенитоин, ламотриджин) и не получавших терапии ПЭП, с показателями мужчин без эпилепсии (контрольная группа), Herzog AG и соавт. (2005) обнаружили, что в целом, сексуальная функция, уровни биодоступного тестостерона и эффективность гонад у мужчин с эпилепсией, принимавших ЛТЖ, были сопоставимы с показателями пациентов контрольных групп и пациентов, не принимающих ПЭП, и были значительно больше, чем при лечении карбамазепином или фенитоином [51, 52]. Изучение репродуктивной и сексуальной функции у пациентов с эпилепсией 18–45 лет, получавших монотерапию леветирацетамом (ЛЕВ: 30 мужчин/26 женщин), карбамазепином (КБМ: 63 мужчины/30 женщин) или ламотриджином (ЛТЖ: 37 мужчин/40 женщин), а также у здоровых лиц контрольной группы (36 мужчин/44 женщины) продемонстрировало, что у пациентов, принимавших ЛТЖ или ЛЕВ мужчин и женщин, отмечена лучшая сексуальная функция, чем у пользователей КБМ и контрольной группы. У тех, кто использовал КБМ, были более низкие показатели свободных андрогенов и уровни сульфата дегидроэпиандростерона (активная форма тестостерона), а также более высокие уровни глобулина, связывающего стероидные гормоны, ФСГ и ЛГ [53].

Следует отметить, что улучшение сексуальной дисфункции в связи с приемом ламотриджина, отмеченное в исследованиях, наряду с отсутствием негативного влияния на гормональный статус, может быть результатом улучшения контроля эпилепсии наряду с изменением качества жизни, устранением побочных эффектов от других ПЭП или стабилизирующего настроение эффекта [54].

Влияние ПЭП на сперматогенез

Сперматогенез – сложный процесс, который находится под строгим контролем половых стероидов, регулируемых гипоталамусом (ГРГ), гипофизом (ФСГ, ЛГ), клетками Лейдига и Сертоли, расположенными в яичках (тестостерон) [55]. Возникающие у мужчин с эпилепсией гормональные нарушения в репродуктивной системе, которые обсуждались выше, негативно влияют на количественные и качественные показатели сперматогенеза, вызывая изменения количества, морфологии и подвижности сперматозоидов. Существующие данные демонстрируют, что прием некоторых ПЭП также ассоциирован с нарушением качества спермы у мужчин, страдающих эпилепсией. Иногда эти нарушения существенны и приводят к репродуктивным расстройствам. В исследовании Осек L и соавт. (2018) объем спермы и количество нормальных сперматозоидов оказались значительно ниже у пациентов, получавших КБМ и ВК, по сравнению с группой контроля [43]. В исследовании Guo Y и соавт. (2021) качество спермы значительно снизилось у молодых мужчин после 6 мес

приема ВК [56]. В исследовании Røste LS и соавт. (2003), получающих долгосрочное лечение ВК и КБМ, в обеих группах лечения в отличие от группы контроля отмечались существенные отклонения в морфологии сперматозоидов. Причем только у мужчин, получавших ВК, было значительно больше аномалий хвоста сперматозоидов, чем у группы КБМ и контрольной группы, где преобладали изменения шейки и головки сперматозоидов [57], что указывает на различные патогенетические процессы, лежащие в основе возникновения морфологических расстройств. Механизмы влияния ПЭП на сперматогенез остаются до конца не выясненными. Считается, что они могут быть опосредованы взаимодействием фармакологических эффектов ПЭП с молекулярными механизмами, лежащими в основе сперматогенеза [58].

Предполагается, что влияние ВК на подвижность сперматозоидов реализуется через посредство нарушения соотношения свободного и общего карнитина (L-карнитина/Т-карнитина), вследствие известной способности ВК индуцировать вторичный дефицит карнитина, обладающего защитными эффектами на сперматозоиды [59]. А также есть данные, указывающие на клетки Сертоли как на возможную мишень для метаболического действия карнитина [60]. Исследования как на людях, так и на животных указывают на карнитин как на маркер функции придатка яичка [61]. Кроме того, существуют свидетельства того, что ВК может быть вредна не только для сперматогенеза, но и для дегенерации соматических клеток яичек (клетки Сертоли) и опосредованно за снижение веса яичек. Морфологические исследования крыс после длительного лечения ВК выявили изменения интратестикулярного тестостерона, изменения подвижности, количества, и морфологии сперматозоидов [62], атрофию яичек у самцов крыс [63]. Лечение ВК от препубертатного периода до взрослого возраста в значительной степени отрицательно влияло на сперматогенез, не только за счет снижения веса яичек самцов крыс, но также за счет увеличения апоптотической гибели сперматозоидов и снижения активации факторов роста ($p53$ и $TGF-\beta 1$) [64]. Окислительный стресс, вызываемый ВК, может приводить к повреждению ДНК сперматозоидов, о чем свидетельствует обнаруженное в клетках яичек мышей увеличение экспрессии 8-оксодезоксигуанозина (8-oxodG), являющегося чувствительным биомаркером повреждения ДНК в сперматозоидах мышей и человека [56].

Показано, что КБМ, ВК и ФТН снижают подвижность сперматозоидов, вмешиваясь в мембрану сперматозоидов, а КБМ напрямую воздействует на половые клетки, приводя к их гибели, в результате в просвете семенных канальцев мужчин, принимающих КБМ, обнаруживается большое количество некротических половых клеток [63].

Выше обсуждались проблемы сперматогенеза, связанные с воздействием ожирения и обезогенных фармакологических агентов, среди которых представлены ПЭП: КБМ, ВК, ФТН, фенobarбитал, окскарбазепин. Воздействие этих соединений оказывает влияние на механизмы регуляции мужской фертильности. Преодолевая гемато-тестикулярный барьер, они могут повреждать

половые клетки гонад. Основные репродуктивные эффекты, связанные с их применением у мужчин: снижение объема тестикул, метаболическая дисфункция клеток Сертоли, снижение количества и подвижности, а также нарушение морфологии сперматозоидов [33].

Проблема обратимости ПЭП индуцированных репродуктивных расстройств

Важным представляется факт потенциальной обратимости симптомов сексуальной дисфункции при отмене или смене причинного ПЭП на безопасный. Так, результаты исследования Lossius MI и соавт. (2007) предоставили доказательства потенциально негативного воздействия лечения КБМ на репродуктивные эндокринные функции у мужчин, но также продемонстрировали, что некоторые из этих изменений могут быть обратимыми даже после многих лет лечения [66]. Переход с лечения ВК на леветирацетам или ламотриджин улучшал количественные и качественные параметры спермы у пациентов мужского пола с субфертильностью и увеличил вероятность спонтанного зачатия у субфертильных пар [67]. Таким образом, очевиден предпочтительный выбор ЛТЖ (Сейзара) и ЛЕВ с целью предотвращения и коррекции уже возникших расстройств сексуальных функций у мужчин. А с учетом сопоставимой клинической эффективности ЛТЖ (Сейзара) и КБМ и превосходящей эффективности ЛТЖ над ВК и ЛЕВ в лечении фокальной эпилепсии [29, 68] приоритет в рейтинге выбора с учетом клинической эффективности ПЭП у пациентов с фокальной эпилепсией принадлежит ЛТЖ (Сейзару).

ПЭП и проблема тератогенеза при эпилепсии

О тератогенном потенциале препаратов ВК известно давно. Проспективные регистры и метаанализы, посвященные проблеме АЭП индуцированного тератогенеза, продемонстрировали: из 7355 беременностей, протекающих на фоне воздействия одного из восьми АЭП, распространенность серьезных врожденных пороков развития (ВПР) составила 10,3% из 1381 беременности для ВК, 3,0% из 333 для ОКС, 2,9% из 2514 для ЛТЖ и 2,8% из 599 для ЛЕВ. То есть самая низкая распространенность ВПР свойственна для ЛЕВ, ЛТЖ и ОКС, тогда как ВК является препаратом с самым высоким риском развития ВПР. Также было подтверждено, что пренатальное воздействие ВК вызывает повышенный риск когнитивных нарушений и расстройств аутистического спектра (РАС, 30–40%) [69]. Уместно подчеркнуть, что согласно отчету о безопасности применения АЭП при беременности Агентства по регулированию лекарственных средств и изделий медицинского назначения (МНРА – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), имеется большой объем данных (применение более 12 000 беременностей для ЛТЖ и 1800 беременностей для ЛЕВ), на основании которых ЛТЖ классифицируют как «наиболее безопасный» АЭП при беременности, а ЛЕВ – «вероятно безопасный» [70].

С 2018 г. МНРА внесены изменения в официальную инструкцию по медицинскому применению ВК и изменены рекомендации по лечению эпилепсии во время беременности. В результате изменение тактики лечения во время беременности с уменьшением воздействия ВК и КБМ и более широким использованием ЛТЖ и ЛЕВ было связано со снижением распространенности ВПР на 39%, (по результатам проспективного наблюдения 1999–2022 гг.), что безусловно имеет серьезные последствия для общественного здравоохранения [71].

В январе 2024 г. МНРА опубликовало обновление по безопасности лекарственных средств в отношении использования ВК мужчинами и их партнерами, основанное на данных ретроспективного исследования с использованием национальных регистров населения в Дании, Швеции и Норвегии. В соответствии с результатами этого исследования совокупный риск нарушений развития нервной системы составил от 4,0 до 5,6% в группе, получавшей ВК, по сравнению с 2,3 до 3,2% (что соответствует общепопуляционному риску) в группе, получавшей комбинированную монотерапию ЛТЖ/ЛЕВ (совокупное скорректированное отношение рисков 1,50, 95% ДИ 1,09–2,07, $p = 0,0138$). Таким образом, наблюдался статистически значимый более высокий риск ВПР, включая РАС, среди потомства отцов, подвергавшихся воздействию ВК в течение 3 мес до зачатия, по сравнению с теми, кто подвергся воздействию ЛТЖ или ЛЕВ. Исследование установило также возможную связь между использованием ВК мужчинами в период зачатия и повышенным риском ВПР и РАС у их детей от 0 до 11 лет [72]. В последующем эти данные легли в основу предупреждения МНРА (сентябрь 2024), инструкции по медицинскому применению ВК, обновленных рекомендаций NICE (National Institute for Health and Care Excellence UK, 2024) [73], а также рекомендаций Росздравнадзора [74]. В соответствии с этими документами:

– Возможные нарушения нервно-психического развития у детей, рожденных от отцов, принимающих препараты ВК: расстройство аутистического спектра, умственная отсталость, расстройство коммуникации, синдром дефицита внимания и гиперактивности, двигательные расстройства и др. (весь спектр неизвестен, требует изучения).

– В качестве меры предосторожности мужчины, принимающие ВК и планирующие завести семью в течение следующего года, должны проконсультироваться с врачом о вариантах лечения.

– Следует информировать пациентов мужского пола (любого возраста), которые могут стать отцами, о возможном риске при начале приема ВК или при следующем регулярном осмотре во время лечения.

– Потенциальный риск для потомства мужчин, принимающих ВК, касается как тех, кто принимает ВК как перорально, так и внутривенно.

– Пациентам мужского пола и их партнерам следует использовать эффективные средства контрацепции в течение всего периода лечения ВК мужчиной и в течение 3 мес после прекращения приема ВК, чтобы обеспечить один заверченный цикл спермы без воздействия ВК.



– Рекомендуйте мужчинам не сдавать сперму во время лечения ВК и в течение 3 мес после прекращения приема ВК.

– Потенциальные механизмы передачи «отцовских побочных эффектов» ВК неизвестны. Из вероятных механизмов предполагаются: уровень ВК в семенной жидкости (маловероятно), воздействия ВК на геном и эпигеном половых клеток (изучается).

В обновленных рекомендациях NICE National Institute for Health and Care Excellence UK, (2024) также предложена следующая рекомендация для медицинских работников: ВК не следует назначать новым пациентам (мужчинам или женщинам) моложе 55 лет, если только 2 специалиста независимо не рассмотрят и не задокументируют, что нет другого эффективного или переносимого лечения, или есть веские причины, по которым репродуктивные риски не применимы [72]. Следует учитывать, что для большинства пациентов доступны другие эффективные варианты лечения.

Перспективы изучения мужской фертильности при эпилепсии

Центральное место в современных исследованиях проблемы мужской фертильности при эпилепсии вероятно займет проблема изучения патогенеза тератогенных расстройств. В качестве потенциального механизма, посредством которого аномалии могут передаваться потомству, предполагаются эпигенетические изменения, в мужских половых клетках, вызываемые различными агентами (в том числе фармацевтическими), например путем модификации экспрессии генов. Потенциальным путем изменения экспрессии генов является ингибирование фермента гистондеацетилазы (HDAC), участвующего в ремоделировании хроматина и регуляции метилирования ДНК. Предполагается, что вальпроат способен вызывать измененное метилирование ДНК (Houtepen и др., 2016), действуя как ингибитор HDAC (Phiel и др., 2001, Kubota и др., 2012). Эпигенетическая исследовательская программа уже начата, и исследование по оценке эпигенетических изменений отцовских половых клеток, вызванных ВК, должно было начаться в 2024 [75].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Крикова Е.В., Чуканова А.С., Бурд С.Г. Репродуктивные нарушения у мужчин с эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2010; 1: 30–36. [Avakyan GN, Badalyan OL, Krikova EV, Chukanova AS, Burd SG. Reproductive disorders in male patients with epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2010;2(1):30–36. (In Russ.)].
2. Yogarajah M, Mula M. Sexual Dysfunction in Epilepsy and the Role of Anti-Epileptic Drugs. *Curr Pharm Des*. 2017;23(37):5649–5661. <https://doi.org/10.2174/1381612823666171004115230>
3. Jacoby A, Snape D, Baker GA. Determinants of quality of life in people with epilepsy. *Neurol. Clin*. 2009 Nov;27(4):843–63.2. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2009.06.005>
4. Herzog A, Seibel M, Schomer D, Vaitukaitis J, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol*. 1986;43:347–50. <https://doi.org/10.1001/archneur.1986.00520040055015>
5. Morrell M, Montouris G. Reproductive disturbances in patients with epilepsy. *Cleve Clin J Med*. 2004;71(Suppl. 2):S19–24. https://doi.org/10.3949/ccjm.71.suppl_2.s19
6. Herzog AG. Altered reproductive endocrine regulation in men with epilepsy: effects on reproductive function and neuronal excitability *Ann Neurol*. 2002;51:539–542 <https://doi.org/10.1002/ana.10230>
7. Nikoobakht M, Motamedi M, Orandi A, Meysamie A, Emamzadeh A. Sexual dysfunction in epileptic men. *Urol J*. 2007;4(2):111–7.
8. Бадалян Л.О., Темин П.А., Мухин К.Ю. Сексуальные нарушения у страдающих эпилепсией мужчин. *Журнал невропатол., психиатр*. 1991;6:47–50. [Badalyan LO, Temin PA, Mukhin KY. Sexual disorders in men suffering from epilepsy. *Journal of Neuropathology, psychiatry* 1991;6:47–50. (In Russ.)].
9. Мухин К.Ю. Изменение функционального состояния гипофизарно-тестикулярной системы при эпилепсии. Автореф. к.м.н., 1989, М. [Mukhin K.Y. Changes in the functional state of the pitu-

Заключение

Лечение сексуальной дисфункции, и репродуктивных расстройств предположительно вызванных ПЭП, должно включать прекращение приема причинного препарата и рассмотрение перехода на альтернативные ПЭП, которые не ухудшают/улучшают половую функцию. Это прежде всего ламотриджин (Сейзар), в определенных клинических ситуациях при учете индивидуальных параметров пациента, включая физический статус и коморбидные расстройства, – леветирацетам и окскарбазепин. Минимизация негативных влияний ПЭП на нейроэндокринную регуляцию и активность репродуктивных стероидов важна не только для поддержания репродуктивных функций, но и для оптимального контроля эпилепсии, а в конечном итоге для обеспечения лучшего качества жизни пациента и социального функционирования, здорового потомства. Следует учитывать потенциал репродуктивных побочных эффектов ПЭП уже в начале лечения и далее по мере их возникновения.

Согласно Резолюции РПЭЛ 2021 г. ламотриджин (Сейзар) является «золотым стандартом» терапии фокальной эпилепсии у мужчин и женщин, рекомендован в качестве препарата первого выбора при лечении лиц женского пола с идиопатической генерализованной эпилепсией, оценивается экспертным сообществом и пациентами как наиболее эффективный препарат [76]. В связи с перечисленными в данной статье новыми данными по безопасности применения ВК у лиц мужского пола, обновленными рекомендациями Росздравнадзора МЗ и NICE (обновления 2024 г.) ламотриджин (Сейзар) в настоящее время может рассматриваться как оптимальный препарат для эффективного достижения ремиссии при эпилепсии у мужчин и женщин, с заботой о последующих поколениях. К тому же улучшение сексуальной дисфункции в связи с приемом ламотриджина, отмеченное в исследованиях, наряду с отсутствием негативного влияния на гормональный статус, может быть результатом улучшения контроля эпилепсии наряду с изменением качества жизни, устранением побочных эффектов от других ПЭП или стабилизирующего эмоционального состояния эффекта.

- itary-testicular system in epilepsy. PhD. diss. Moscow: 1989; 165 p. (In Russ.).
10. Keller J, Chen YK, Lin HC Association between epilepsy and erectile dysfunction: evidence from a population-based study. *J Sex Med.* 2012 Sep;9(9):2248–55. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02670.x>.
 11. Isojärvi JI, Taubøll E., Herzog, A.G. Effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy – a review *CNS. Drugs.* 2005;19:207–223. <https://doi.org/10.2165/00023210-200519030-00003>
 12. Schup N, Ottman R. Likelihood of pregnancy in individuals with idiopathic/cryptogenic epilepsy: social and biologic influences. *Epilepsia.* 1994;35:750–756. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02506.x>
 13. Artama M, Isojärvi J I, Raitanen J, Birth A. Rate among Patients with Epilepsy: A Nationwide Population-based Cohort Study in Finland Auvinen. *American Journal of Epidemiology.* 2004;159(11):1057–1063. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh140>
 14. Котов С.В., Мухин К.Ю. Заболевания половых желез. В кн. Калинин А.П., Котов С.В. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. – М.: Медицина, 2001. С. 220–256. [Kotov SV, Mukhin KY. Diseases of the genital glands. In the book. Kalinin AP, Kotov SV. Neurological disorders in endocrine diseases. – Moscow: Medicina; 2001. С. 220–256. (In Russ.).]
 15. Herzog AG. Hormonal changes in epilepsy. *Epilepsia.* 1995 Apr;36(4):323–6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01004.x>
 16. Winters S, Janick J, Loriaux L, Sherine R. Studies on the role of sex steroids in the feedback control of gonadotropin concentrations in men. II. Use of the estrogen antagonist clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48:222–7. <https://doi.org/10.1210/jcem-48-2-222>
 17. Montouris G, Morris G. Reproductive and sexual dysfunction in men with epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* 2005;7:S7–S14. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.08.026>
 18. Herzog AG, Coleman AE, Jacobs AR, Klein P, Friedman MN, Drislane FW, Ransil BJ, Schomer DL. Interictal EEG discharges, reproductive hormones, and menstrual disorders in epilepsy. *Ann Neurol.* 2003 Nov;54(5):625–37. <https://doi.org/10.1002/ana.10732>.
 19. Daniele A, Azzoni A, Bizzi A, Rossi A, Gainotti G, Mazza S. Sexual behavior and hemispheric laterality of the focus in patients with temporal lobe epilepsy. *Biol Psychiatry.* 1997 Oct 1;42(7):617–24. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00411-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00411-8).
 20. Kiss DS, Toth I, Jocsak G, Barany Z, Bartha T, Frenyo LV, Horvath TL, Zsarnovszky A. Functional Aspects of Hypothalamic Asymmetry. *Brain Sci.* 2020;10:389. <https://doi.org/10.3390/brainsci10060389>
 21. Spark RF, Wills CA, Royal H. Hypogonadism, hyperprolactinaemia, and temporal lobe epilepsy in hyposexual men. *Lancet Lond Engl.* 1984 Feb25;1(8374):413–7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)91751-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)91751-3).
 22. Bauer J, Blumenthal S, Reuber M, Stoffel-Wagner B. Epilepsy syndrome, focus location, and treatment choice affect testicular function in men with epilepsy. *Neurology.* 2004;62:243–246. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000091866.48962.79>
 23. Bauer J, Stoffel-Wagner B, Flügel D, Kluge M, Schramm J, Bidlingmaier F, Elger CE. Serum androgens return to normal after temporal lobe epilepsy surgery in men. *Neurology.* 2000;55:820–824. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.6.820>
 24. Gallagher BB, Murvin A., Flanigin HF, King DW, Luney D. Pituitary and adrenal function in epileptic patients. *Epilepsia* 1984;25:683–9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.11.025>
 25. Sapolsky RM., Krey LC. Stress-induced suppression of luteinizing hormone concentrations in wild baboons: role of opiates. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:722–726. <https://doi.org/10.1210/jcem-66-4-722>
 26. Herzog AG. Altered reproductive endocrine regulation in men with epilepsy: effects on reproductive function and neuronal excitability. *Ann Neurol.* 2002;51:539–542 <https://doi.org/10.1002/ana.10230>
 27. Rathore C, Henning OJ, Luef G, Radhakrishnan K. Sexual dysfunction in people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2019 Nov;100(Pt A):106495. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106495>.
 28. Atlantis E, Sullivan T. Bidirectional association between depression and sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2012 Jun;9(6):1497–50763. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02709.x>
 29. Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, Marson AG, Smith CT. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Apr1;4(4):CD011412. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011412.pub4>
 30. Peters EM, Lodhi R.J, Zhang Y, Li H, Balbuena L. Lamotrigine for acute bipolar depression: n exploratory item-level analysis. *Brain Behav.* 2021 Aug;11(8):e2222. <https://doi.org/10.1002/brb3.2222>
 31. Montejo-González AL, Llorca G., Izquierdo JA, Ledesma A, Bousoño M, Calcedo A, Carrasco J, Ciudad E, Daniel J, De la Gandara J, Derecho M, Franco MJ, Gomez JA, Macias JL, Martin T, Perez V, Sanchez JM, Sanchez S, Vicens E. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine ina prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther.* 1997 Fall;23(3):176–94. <https://doi.org/10.1080/00926239708403923>
 32. Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, Lane M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis.* 2012;2:253–263. <https://doi.org/10.4161/spmg.21362>
 33. Mascarenhas C, Sousa A C., Rato L Effects of Pharmaceutical Substances with Obesogenic Activity on Male Reproductive Health Int. *J. Mol. Sci.* 2024;25:2324. <https://doi.org/10.3390/ijms25042324>
 34. Janesick AS, Blumberg B. Obesogens: An emerging threat to public health. *Am. J. Obs. Gynecol.* 2016;214:559–565. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.182>
 35. Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: The diverse biology of PPARγ *Annu. Rev. Biochem.* 2008;77:289–312. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.061307.091829>
 36. Quagliariello V, Rossetti S, Cavaliere C, Di Palo R, Lamantia E, Castaldo L, Nocerino F, Ametrano G, Cappuccio F, Malzone G et al. Metabolic syndrome, endocrine disruptors and prostate cancer associations: Biochemical and pathophysiological evidences. *Oncotarget;* 2017;8:30606. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16725>
 37. Heindel JJ, Howard S, Agay-Shay K, Arrebola JP, Audouze K, Babin PJ, Barouki R, Bansal A., Blanc E, Cave MC et al. Obesity II: Establishing Causal Links Between Chemical Exposures and Obesity. *Biochem. Pharmacol.* 2022;115015. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115015>
 38. Calabrò RS, Marino S, Bramanti P. Sexual and reproductive dysfunction associated with antiepileptic drug use in men with epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2011;11:887–8954–7. <https://doi.org/10.1586/ern.11.58>
 39. Taubøll E, Isojärvi JI, Gjerstad L. Antiepileptic drugs. Gender-Specific Side-Effects of Antiepileptic Drugs. *Encyclopedia of Basic Epilepsy Research.* 2009:es1485–1490. <https://doi.org/10.1016/B978-012375961-2.00308-8>
 40. Svalheim S, Sveberg L., Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure.* 2015 May;28:12–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.02.022>
 41. AG Herzog. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Primary nzuological mechanisms. *Seizure.* 2008;17:101–110. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.11.025>
 42. Calabrò RS, Marino S, Bramanti P. Sexual and reproductive dysfunction associated with antiepileptic drug se in men with epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2011;11:887–8951. <https://doi.org/10.1586/ern.11.58>
 43. Ocek L, Tarhan H, Uludag FI, Sariteke A, Kose C, Colak A, Zorlu F, Zorlu Y. Evaluation of sex hormones and sperm parameters in male epileptic patients. *Acta. Neurol. Scand.* 2018;137:409–416. <https://doi.org/10.1111/ane.12892.103>
 44. Rättyä J, Turkka J; Pakarinen A.J.; Knip M.; Kotila M., Lukkarinen O., Myllylä V., Isojärvi J. Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology.* 2001;56:31–36. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.1.31>
 45. Harden C.L., Pennell P.B. Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy. *Lancet Neurol.* 2013 Jan; 12 (1): 72–83. *Lancet Neurol.* 2013 Feb; 12 (2): 128. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70239-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70239-9).
 46. Yogarajah M., Mula M. Sexual Dysfunction in Epilepsy and the Role of Anti-Epileptic Drugs. *Curr Pharm Des.* 2017;23(37):5649–5661. <https://doi.org/10.2174/1381612823666171004115230>
 47. Calabrò RS, Magaouda A, Nibali VC, Bramanti P. Sexual dysfunction induced by lacosamide: An underreported side effect? *Epilepsy Behav EB.* 2015 May;46:252–3.1,72. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.01.031>
 48. Calabrò RS. Sexual disorders related to new antiepileptic drugs: A need for more studies! *Epilepsy Behav.* 2011 Apr;20(4):734–5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.12.019;72>



49. Yang Y, Wang X. Sexual dysfunction related to antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Jan;15(1):31–42. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1112376>
50. Luef G, Krämer G, Stefan H. Oxcarbazepine treatment in male epilepsy patients improves pre-existing sexual dysfunction. *Acta Neurol Scand.* 2009 Feb;119(2):94–9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01085.x>
51. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Pennell PB, Bromfield EB, Dworetzky BA et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in men with epilepsy. *Neurology.* 2005;65:1016–20. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000178988.78039.40>
52. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Pennell PB, Bromfield EB, Kelly KM et al. Differential antiepileptic drug effects on sexual function and reproductive hormones: interim analysis of a comparison between lamotrigine and enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2004;45:764–8. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.60703.x>
53. Svalheim S, Taubøll E, Luef G, Lossius A, Rauchenzauner M, Sandvand F, Bertelsen M, Mørkrød L, Gjerstad L. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. *Epilepsy Behav.* 2009 Oct;16(2):281–7. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.07.033>
54. Gil-Nagel A, López-Muñoz F, Serratos JM, Moncada I, Garcí a P, A'lamo. Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy. *Seizure.* 2006;15:142–149. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.12.006>
55. Sofikitis N, Giotitsas N, Tsonapi P, Baltogiannis D, Giannakis D, Pardalidis N. Hormonal regulation of spermatogenesis and spermiogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;109:323–30. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2008.03.004>
56. Guo Y, Chen L, Wu D, Yu L, Sun H, Zhu Q. A Comparative Study of the Effects of Valproate and Oxcarbazepine on Sexual Function, Sperm Quality, and Sex Hormones in Males with Epilepsy. *Biomed Res Int.* 2021 Jul 3;2021:6624101. <https://doi.org/10.1155/2021/6624101>
57. Røste LS, Taubøll T, Haugen T.B., Sætre E.R., Gjerstad L. Alterations in semen parameters in men with epilepsy treated with valproate or carbamazepine monotherapy. *Eur J Neurol.* 2003;10:501–506.
58. Røste LS, Taubøll E, Mørkrød B, Bjørnena T, Sætre ER, Mørland T, Gjerstad L. Antiepileptic drugs alter reproductive endocrine hormones in men with epilepsy. *Eur J Neurology.* 2005;12:118–124. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00899>
59. Van Wouwe JP. Carnitine deficiency during valproic acid treatment. *Int J Vitam Nutr Res.* 1995;65:211–214
60. Palmero S, Botazzi C., Costa M., Leone M., Fugassa E. Metabolic effects of L-Carnitine on prepubertal rat Sertoli cells. *Horm Metab Res.* 2000;32:87–90. <https://doi.org/10.1055/s-2007-978596>
61. Gobello S, Castex G, Corrada Y. Serum and seminal markers in the diagnosis of disorders of the genital tract of the dog: a mini-review. *Theriogenology.* 2002;57:1285–1291. [https://doi.org/10.1016/s0093-691x\(02\)00628-3](https://doi.org/10.1016/s0093-691x(02)00628-3)
62. Bairy L, Paul V, Rao Y. Reproductive toxicity of sodium valproate in male rats. *Indian J Pharmacol.* 2010 Apr;42(2):90–4. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.64503>
63. Røste LS, Taubøll E, Berner A, Berg KA, Aleksandersen M., Gjerstad L. Morphological changes in the testis after long-term valproate treatment in male Wistar rats. *Seizure.* 2001 Dec;10(8):559–65. <https://doi.org/10.1053/seiz.2001.0545>
64. Cansu A, Ekinci O, Serdaroglu A, Gürgen SG, Ekinci O, Erdogan D, Coskun ZK, Tunc L. Effects of chronic treatment with valproate and oxcarbazepine on testicular development in rats. *Seizure.* 2011 Apr;20(3):203–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.11.019>
65. Guo Y, Chen L, Wu D, Yu L, Sun H, Zhu Q. A Comparative Study of the Effects of Valproate and Oxcarbazepine on Sexual Function, Sperm Quality, and Sex Hormones in Males with Epilepsy. *Biomed Res Int.* 2021 Jul 3;2021:6624101. <https://doi.org/10.1155/2021/6624101>
66. Lossius MI, Taubøll E, Mowinckel P, Mørkrød L, Gjerstad L. Reversible Effects of Antiepileptic Drugs on Reproductive Endocrine Function in Men and Women with Epilepsy—A Prospective Randomized Double-Blind Withdrawal Study. *Epilepsia.* 2007;48:1875–1882. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01147.x>
67. Markoula S, Siarava E, Kostoulas C, Zikopoulos A, Georgiou I. An open study of valproate in subfertile men with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2020 Oct;142(4):317–322. <https://doi.org/10.1111/ane.13311>
68. Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach JP, Sills G, Tudur-Smith C, Plumpton C, Hughes DA, Williamson P, Baker GA, Balabanova S, Taylor C, Brown R, Hindley D, Howell S, Maguire M, Mohanraj R, Smith PE; SANAD II collaborators. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalized and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomized controlled trial. *Lancet.* 2021 Apr 10;397(10282):1375–1386. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00246-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00246-4)
69. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. EURAP Study Group. *Lancet Neurol.* 2018 Jun;17(6):530–538. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30107-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30107-8)
70. Houben E, Benson RJ, Steegers EAP, Herings RMC. Twenty-year trends in the use of anti-seizure medication among pregnant women in the Netherlands. *Epilepsy Behav.* 2022 Feb;127:108549. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108549>
71. Battino D, Tomson T., Bonizzoni E, Craig J, Perucca E, Sabers A, Thomas S, Alvestad S, Perucca P, Vajda F. EURAP Collaborators. Risk of Major Congenital Malformations and Exposure to Antiseizure Medication Monotherapy. *JAMA Neurol.* 2024 May. 1:81(5):481–489. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.0258>
72. Paternal exposure to valproate and risk of neurodevelopmental disorders and congenital malformations in offspring Review of results from a Scandinavian post-authorization safety study (PASS). Public Assessment Report. MHRA September 2024.
73. NICE. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217> (дата обращения: 30.07.2024)
74. <https://roszdravnadzor.gov.ru/upload/images/2024/4/26/1714121678.68393-1-4105260.pdf> (дата обращения 20.01.2025)
75. https://assets.publishing.service.gov.uk/media/675330d420bc-f083762a6d47/Valproate-PAR-PASS-_accessible_-_PUBLISH.pdf (дата обращения 20.01.2025)
76. Об эффективности, безопасности и оценке результатов лекарственной терапии больных эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021; 13 (3): 306–310. [Effectiveness, safety and assessing the results of drug therapy in patients with epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2021;13(3):306–310. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.093>

Поступила: 20.01.2025

Принята к опубликованию: 16.02.2025

Received: 20.01.2025

Accepted for publication: 16.02.2025

Сведения об авторе:

Рудакова Ирина Геннадьевна – д.м.н., профессор кафедры неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва. e-mail: i.g.rudakova@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7226-9437>

About the authors:

Rudakova IG – MD PhD, Professor, Chair of Neurology, Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow. e-mail: i.g.rudakova@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7226-9437>

Материалы конференции с международным участием «Эпилепсия и женщина»,

Кемер, Турция, 28–29 мая 2024 года.

Секция «ДЕТИ С ЭПИЛЕПСИЕЙ»

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении фокальной эпилепсии у детей и подростков женского пола

АЛЬБИНА ХАЛИТОВНА АИТОВА

Врач-невролог СПб ГБУЗ «ДГБ св. Ольги» (Санкт-Петербург)

Цель исследования. Определение эффективности и переносимости препарата Сейзар (ламотриджин) у детей с 3 до 12 лет с различными формами эпилепсии.

Материал и методы. Набор пациентов проводилось с декабря 2022 по апрель 2023 года. В этот период 47 пациентам был назначен препарат Сейзар в моно- или в комбинированной терапии. Распределение по полу составило: 18 пациентов мужского пола и 29 пациента женского пола.

Распределение по возрасту: 6 пациентов в возрасте от 3 до 6 лет, из них мальчиков – 4 и девочек – 2; 24 пациента в возрасте от 7 до 9 лет, из них 15 девочек и мальчиков – 9; 17 пациентов в возрасте от 10 до 12 лет, из них 12 девочек и 5 мальчиков. Распределение по формам эпилепсии: СЭ – структурная эпилепсия у 6 пациентов, из них 2 мальчика и 4 девочки; ФНЭ – фокальная эпилепсия неустановленной этиологии – у 18 пациентов, из них 11 девочек и 7 мальчиков; ГЭ – генерализованные формы эпилепсии (идиопатическая генерализованная, юношеская абсансная, детская миоклоническая, юношеская миоклоническая) – у 23 пациентов, из них 9 мальчика и 14 девочек.

Впервые в монотерапии Сейзар получали 19 пациентов (6 мальчиков и 13 девочек), а в составе комбинированной терапии препарат назначен 15 пациентам (12 мальчиков и 3 девочек). 13 пациентов женского пола в возрасте от 6 до 12 лет были переведены с препарата вальпроевой кислоты на Сейзар на основании рекомендаций международной противоэпилептической Лиги с целью снижения рисков отрицательного воздействия на репродуктивную функцию и возможных тератогенных эффектов).

Результаты наблюдения. Период наблюдения за пациентами, получающими Сейзар, составил бо-

лее 10 месяцев. Сейзар применялся в дозах от 50 до 200 мг/сутки в 2 приема. Период титрования занимал не менее 8 недель. Эффективность препарата Сейзар оценивалась по изменению частоты приступов эпилепсии: полный контроль над приступами (100% отсутствие приступов в течение всего срока наблюдения) в возрасте от 3 до 12 лет достигнут у 12 пациентов с фокальной эпилепсией неустановленной этиологии и 11 пациентов с генерализованными формами эпилепсии в моно терапии, и в комбинированной терапии у 8 пациентов. Частичный контроль над приступами (уменьшение частоты приступов на 50–75% по сравнению с исходной) достигнут у 11 пациентов. Эффективность менее 50% (уменьшение частоты приступов на 40% по сравнению с исходной) достигнута у 5 пациентов со структурной эпилепсией в возрасте от 3 до 12 лет, получавших терапию Сейзаром в составе комбинированной терапии. Агрессивные приступы при терапии Сейзаром в данный период наблюдения у пациентов не отмечено.

Выводы. Наблюдение показало высокую эффективность и хорошую переносимость препарата Сейзар при лечении генерализованных и фокальных форм эпилепсии, как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии у детей. Следует особенно отметить, что на фоне приема Сейзара у детей наблюдалось улучшение настроения, памяти, сна и уменьшение тревожности, раздражительности, агрессивности.

Рекомендации. Учитывая полученные данные в ходе проведенного исследования применения препарата Сейзар (ламотриджин), у пациентов выявлена хорошая переносимость и эффективность данного препарата в лечении как генерализованных, так и фокальных форм эпилепсии у детей. Полученный эффект терапии позволяет сделать вывод, что назначение Сейзара в детском возрасте от 3 до 12 лет среди пациентов мужского и женского пола является действенным в лечении генерализованных и фокальных форм эпилепсии. Назначение препарата Сейзар имеет высокую эффективность и обоснованность в данной возрастной категории при лечении различных форм эпилепсии.



Возможности препарата Сейзар (ламотриджин) в лечении детской абсансной эпилепсии

АННА ВЛАДИМИРОВНА ВАСИЛЕНКО¹,
АЛЕКСЕЙ ЮРЬЕВИЧ УЛИТИН²

¹ *Заведующий учебной частью, доцент кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ, к. м. н.;*

² *Доцент кафедры неврологии им. академика С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, д. м. н., (Санкт-Петербург)*

Введение. Абсансная эпилепсия – одна из наиболее распространенных форм эпилепсии у детей и подростков, для которой характерно наличие генерализованных бессудорожных приступов с высокой частотой и короткой продолжительностью, протекающих с выключением сознания и наличием на ЭЭГ специфического паттерна – генерализованной пик-медленноволновой активности с частотой около 3 Гц. По мнению ряда выдающихся ученых (Мухин К.Ю., Ермоленко Н.А., Белюсова Е.Д.) для данной формы эпилепсии специфичны не только непосредственно абсансы, но и может развиться ургентное жизнеугрожающее состояние – статус абсансов, диагностика которого особенно затруднительна в силу отсутствия судорожного компонента. Схемы лечения абсансной эпилепсии у детей хорошо известны. Однако, существуют нюансы применения Сейзара (ламотриджина) при абсансной эпилепсии у детей, в особенности у девочек.

Цель исследования. Оценка частоты возникновения эпилептических припадков у пациентов детского возраста с частыми абсансами и анализ результатов лечения Сейзаром (ламотриджином).

Материалы и методы. Комплексное клиничко-неврологическое, электроэнцефалографическое, невровизуализационное (МРТ головного мозга по специальному эпилептическому протоколу), психологическое обследование проведено у 20 пациентов детского возраста, в том числе у 15 – женского пола с частыми абсансами, и у 5 – мужского. Средний возраст пациентов составил 9,7 лет. Дебют заболевания в среднем по группе – 7,6 лет, что согласуется с данными литературных источников.

Результаты. Обследованные нами пациенты с частыми абсансами наиболее часто амнезировали данные события, при детальном расспросе отмечая лишь кратковременные эпизоды «задумок». Тогда как, по мнению родителей и/или ближайшего окружения, у обследуемых нами детей наблюдались частые (до нескольких десятков в сутки) эпизоды «выпадения, отключения», во время которых дети переставали воспринимать получаемую информацию на занятиях и слышать обращенную речь. У двух наших пациентов родители насчитывали от 150 до 200 таких эпизодов в сутки. По данным ЭЭГ-мониторирования наиболее частым у пациентов с абсансной формой эпилепсии (86% случаев) отмечалась генерализованная пик-медленноволновая активность с частотой $2,8 \pm 0,5$ Гц, и значительно реже определялось сочетание генерализованной и очаговой эпилептиформной активности, исходящей из лобной и/или лобно-височных областей. При МРТ головного мозга, которое мы всем пациентам проводили по специальному эпилептологическому протоколу, были обнаружены расширение височного рога одного из боковых желудочков (28,5% случаев), кранио-вертебральные аномалии – Арнольда-Киари I-II и Киммерли (25 и 17% соответственно).

Результаты психологического обследования девочек с частыми абсансами выявили высокую эмоциональную лабильность, снижение уровня ответных реакций и низкий коэффициент запоминания текущей информации, что отражалось на общей успеваемости детей. Особенно сильно это наблюдалось у пациентов, перенесших эпилептический статус абсансов. После проведенного комплексного обследования и установления диагноза «детская абсансная эпилепсия» 10-ти из 15 девочек (т.е. в 66,7% случаев) и у 5-ти мальчиков был в качестве инициальной терапии выбран препарат из группы ламотриджинов – Сейзар, который мы титровали по стандартной для детей схеме. После выхода на терапевтическую дозировку период наблюдения составил порядка 3 месяцев, во время которых на повторных визитах мы оценивали психологическое состояние детей и выполняли ЭЭГ-исследования в динамике. Нами было отмечено, что уровень эмоциональной лабильности детей уже в течение месяца приема Сейзара стал более ровным, ушла выраженная плаксивость, со слов родителей, уменьшилось количество истерик и «эмоциональных качелей». Последующий период наблюдений показал помимо улучшения показателей в психо-эмоциональной сфере тенденции к нормализации биоэлектрической активности по данным ЭЭГ и снижению частоты абсансов. У 5-х из 15 наблюдаемых (в 33% случаев) нами девочек с детской абсансной эпилепсией препарат Сейзар был применен в комбинированной АЭП терапии и назначен на фоне ранее проводимого лечения вальпроевой кислотой, дозировка которого была нами снижена. Положительная динамика в отношении психо-эмоциональных колебаний, когнитивных функций и частоты приступов отмечалась и в этой подгруппе, но степень усвоения новой информации и возможности ее запоминания оставались более сниженными в течение одинакового периода наблюдения по сравнению с группой, кому Сейзар был назначен в качестве инициальной терапии. В дальнейшем планируется уход от вальпроевой кислоты у этих пациенток.

Заключение. Таким образом, проведенная нами работа и полученный клинический опыт применения препарата Сейзар в группе детей с абсансными формами эпилепсии позволили установить положительную динамику клинических, электроэнцефалографических и психо-эмоциональных показателей со снижением частоты встречаемости абсансов. В связи с чем, а также в результате многолетнего опыта работы с Сейзаром мы отдаем предпочтение именно этому препарату, а применение других ламотриджинов у детей с абсансными формами эпилепсии в силу разных причин стараемся ограничивать.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в практике детского невролога-эпилептолога

ТАТЬЯНА ЕВГЕНЬЕВНА ВОЛЬСКАЯ

Эпилептолог КДЦ «ЛОГБУЗ ДКБ» (Санкт-Петербург)

Сейзар (ламотриджин) является современным препаратом для лечения эпилепсии у детей и взрослых. Наблюдение проводилось в условиях консультативного амбулаторного приема детей с эпилепсией на базе КДЦ Областной больницы и Клиники реабилитационной физической медицины. На практике была возможность обследовать первичных пациентов (амбулаторно или в условиях стационара), проводить динамическое наблюдение пациентов с установленным диагнозом, отслеживать преемственность и переносимость назначенной терапии, а также оценивать лабораторные показатели на фоне лечения. Проводился контроль ЭЭГ.

Период набора группы наблюдения составил 120 дней (с 17.12.2022 по 17.04.2023). Период наблюдения продлился до 12.02.2024. Группа наблюдения: пациенты детского возраста с 3-х до 12-ти лет включительно на момент назначения терапии мужского и женского пола. Нозология группы наблюдения: дети с установленным диагнозом эпилепсия – генерализованные и фокальные формы.

Количество пациентов на монотерапии – 27 человек (69,2%), на комбинированной терапии препаратом – 12 пациентов (30,8%). Надо отметить, что в группе монотерапии 16 пациентам Сейзар был назначен в качестве стартовой терапии, 11 пациентов переключены на Сейзар (ламотриджин) с другой противоэпилептической терапии.

Таблица

Нозологические формы в группе наблюдения

Нозология	Моно-терапия	Комбинированная терапия
Детская абсансная эпилепсия (ДАЭ)	11	2
Юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ)	11	4
Генерализованная абсансная эпилепсия с миоклониями век	2	2
ГЭФС+	–	1
Фокальная структурная эпилепсия	3	2
Фокальная и генерализованная эпилепсия неуточненная	–	1

У 2-х пациентов проведена отмена Сейзара (ламотриджин) в связи с появлением НЯ: покраснение кожи щек и усиление атопического дерматита в одном случае на монотерапии в период титрации и в связи с появлением нечеткости зрения по утрам во втором случае (комбинированная терапия с окскарбазепином). 1 пациент провел самостоятельную отмену терапии по неизвестным причинам через год лечения. Так же у 3-х па-

циентов из группы 8–12 лет отмечалось головокружение и головная боль в период титрации препарата, что не стало причиной отмены лечения. В дальнейшем переносимость терапии хорошая.

Результаты лечения препаратом Сейзар (ламотриджин): все пациенты на терапии достигли ремиссии по приступам не менее 6-ти месяцев. В 2-х случаях на фоне терапии был срыв ремиссии, что связано на переход пациентами на прием ламотриджина других производителей. При возвращении на прием Сейзара – клиническое улучшение. В случае комбинированной терапии при ДАЭ и ЮАЭ к препарату Сейзар был введен препарат вальпроевой кислоты в дозировке не более 10–12 мг/кг/сут с целью купирования генерализованных судорожных приступов (ГСП) и/или нормализации картины ЭЭГ.

При ГЭФС + Сейзар был добавлен к препарату левитирацетаму с положительным ответом по ГСП (ремиссия 6 месяцев). В группе эпилепсии с абсансами и миоклониями век в 2-х случаях пациенты переключены с комбинированной терапии ВК + ЛЖ на монотерапию Сейзаром (ламотриджин) без ухудшения клинической картины и при стабильной ЭЭГ картине.

Клинический пример. Пациентка Е. 13 лет. Диагноз: ЮАЭ – ремиссия. Терапия: Сейзар (ламотриджин) 200 мг/сут.

Анамнез: перинатальный анамнез не отягощен, росла и развивалась по возрасту. Наследственность по эпилепсии не отягощена. Перенесенные заболевания: носовые кровотечения редко. Приступный анамнез: до 10ти летнего возраста приступы остановки в действии с заведением глазных яблок вверх, недоступна контакту в течение нескольких секунд. Приступы редкие. За мед.помощью не обращались. В возрасте 12-ти лет появились ощущения «прострации» в течение дня, далее девочка уснула и проснулась через несколько часов на полу, был прикус языка. Через несколько дней ГТКП. На фоне терапии приступы купированы. Срыв ремиссии однократно на фоне пропуска терапии в течение 3-х дней ГТКП на фоне течения ОРЗ с гипертермией до 39 °С.

Обследование: МРТ головного мозга – полость промежуточного паруса, расширение периваскулярных пространств. На ЭЭГ – паттерн абсанса на ГВ и ФС. В динамике – интериктальная эпилептиформная активность на ГВ и при ФС. Объективно: без когнитивного и неврологического дефицита. Терапию переносит хорошо.

Выводы. Сейзар (ламотриджин) является современным препаратом для лечения эпилепсии у детей и подростков, имеет хороший профиль переносимости и приверженности к терапии, а также способствует высокому уровню удержания клинической ремиссии. ЭЭГ картина на монотерапии Сейзаром (ламотриджином) может иметь эпилептиформные изменения, включая ФПР при ФС при ЮАЭ и эпилепсии с миоклониями век, но при сохранении клинической ремиссии.

У детей младшего возраста имеются трудности с титрацией и наращиванием дозировки препарата, что в ряде случаев является препятствием к стартовой терапии. Поэтому, в случае частых приступов (ГСП, абсансы)



стартовая терапия проводится препаратом ВК, с последующим переключением на Сейзар (ламотриджин).

Предложения. Учитывая хорошую переносимость, отсутствие негативного влияния на когнитивные функ-

ции, редкие изменения в лабораторных исследованиях на фоне лечения препаратом Сейзар, важно, чтоб препарат был доступен как в розничной аптечной сети, так и в льготном рецепте.

Опыт применения Сейзара (ламотриджин) в лечении фокальной эпилепсии у детей и подростков женского пола

МАРИНА АЛЕКСАНДРОВНА ГРОМОВА

Невролог ДКДЦ КОДКБ (Курск)

75% случаев дебюта эпилепсии приходится на детский и подростковый возраст, поэтому в детской неврологической практике это одна из самых актуальных нозологий. Однако, в группе пациентов, страдающих эпилепсией, есть когорта «особых» пациентов – это пациенты женского пола. Ввиду того, что всем не безызвестный факт, что антиконвульсанты негативно влияют на репродуктивную функцию девочки и женщины и обладают тератогенным эффектом. Поэтому, при назначении антиконвульсантов пациентам женского пола надо учитывать тот факт, что репродуктивная функция женщины начинает формироваться задолго до детородного возраста.

Цель наблюдения. Оценить эффективность и переносимость препарата Сейзар при лечении фокальной эпилепсии у детей и подростков женского пола.

Методы наблюдения. Клинические наблюдения проводились на базе Детского консультативного-диагностического центра Курской областной детской клинической больницы. Набор пациенток проводился с декабря 2022 г. по апрель 2023 г. Всего в этот период на терапии Сейзаром находилось 54 пациентки, в возрасте от 3-х до 17 лет включительно. Период наблюдения составлял 10 месяцев. Из наблюдаемой группы:

- 22 пациентки получали стартовую монотерапию Сейзаром.
- 10 пациенток получали Сейзар в составе политерапии.
- 14 пациенток получали Сейзар в дуотерапии.
- 6 пациенток получали Сейзар, после перехода с другого антиконвульсанта (2 из которых ввиду неэф-

фективности ранее назначенного и 4 – девочки в период полового созревания).

– 2 пациентки переведены на Сейзар с терапии ламотриджина другого производителя.

По этиологии фокальной эпилепсии статистика в наблюдаемой группе распределилась следующим образом: см. рис 1.

Всем пациенткам, участвовавшим в наблюдении, достоверно подтвержден диагноз фокальной эпилепсии, с учетом подробно собранных жалоб, анамнестических данных (у родителей и законных представителей), объективных данных, инструментальных методов исследования (ЭЭГ бодрствования, ЭЭГ-мониторинг с депривацией дневного и ночного сна (не у всех пациентов), методов нейровизуализации (КТ и МРТ (1,5 Тл)).

Девочкам при монотерапии в возрасте от 3-х до 12 лет Сейзар назначался в дозе 0,3 мг/кг/сут в течение 14 дней, с последующим повышением дозы на 0,6 мг/кг/сут каждые 14 дней, у девочек старше 12-ти лет начальная доза составляла 12,5 мг /сут с последующим увеличением дозы на 12,5 мг/сут каждые 14 дней до достижения оптимальной терапевтической дозы. В комбинированной терапии, у детей не получающих вальпроевую кислоту в возрасте от 4-х до 12-ти лет, Сейзар назначался дозе составляла 0.6 мг/кг/сут в 2 приема в течение 14 дней, с дальнейшим увеличением дозы на 0,6 мг/кг/сут в 2 приема в течение 14 дней, и у девочек получающих вальпроевую кислоту – начальная доза составляла 0,15 мг/кг/сут в течение 14 дней, с последующим увеличением на 0,3 мг/кг/сут каждые 14 дней.

За период наблюдения эффективность Сейзара оценивалась по нескольким критериям:

1. Снижение частоты приступов.
2. Полное купирование приступов.
3. Уменьшение длительности и тяжести приступов.
4. Купирование эпилептиформной активности на ЭЭГ.
5. Переносимость препарата.
6. Отсутствие нежелательных побочных явлений.

Результаты. У 18 пациенток (77,2%), находившихся на стартовой монотерапии Сейзаром, была достигнута клиничко-энцефалографическая ремиссия, лишь у 2-х пациенток (9%) сохранялись редкие приступы, хотя частота их сократилась вдвое и у 2-х пациенток (9%) при клинической ремиссии сохранялась пароксизмальная активность на ЭЭГ, с уменьшением в динамике амплитуды разрядов и индекса представленности эпиактивности.

У 10 пациенток (74%), которые получали Сейзар в дуотерапии, удалось достигнуть клинической ремиссии, у 2-х из них рассматривался вопрос об отмене второго антиконвульсанта. У 6 пациенток (60%), получающих Сейзар в политерапии, также удалось достигнуть клини-

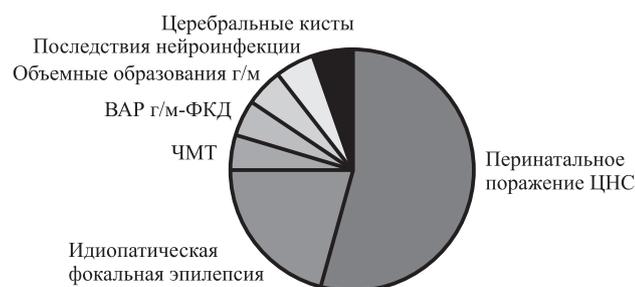


Рис. 1. Этиология фокальной эпилепсии в исследуемой группе

ко-электроэнцефалографической ремиссии. Из 4-х пациенток (100%), которые были переведены на Сейзар с другого антиконвульсанта не наблюдалось срыва ремиссии. У 1-й пациентки (1,85%) Сейзар был отменен ввиду возникновения нежелательного явления (сыпь). Помимо высокой эффективности при лечении Сейзаром, у детей, которые имели поведенческие и эмоционально-волевые нарушения, улучшилось поведение, уменьшилась раздражительность и эпизоды агрессии, улучшился фон настроения, улучшилось внимание. Родители тоже отмечали улучшение обучаемости детей в детском саду и школе. Некоторые девочки, находящиеся на наблюдении у гинеколога, также отметили нормализацию менструального цикла, повышение фона настроения и работоспособности.

Таким образом, накопленный опыт применения Сейзара за выбранный период времени показал не только высокую эффективность, но и хорошую переносимость препарата, а значит и высокую приверженность к терапии.

Клинический случай. Родители пациентки Марии М, 27.04.2018 г. года рождения обратились с жалобами на появление у ребенка в течение 2-х месяцев эпизодов клонических сокращений мимической мускулатуры правой половины лица, онемением правой половины языка, иногда сопровождающиеся тоническим напряжением правой руки. Из анамнестических данных: девочка от 5-й беременности, протекавшей без особенностей, 3-х родов в срок. Вес при рождении –

2950 гр, рост 35 см., Апгар 7/8 б. С рождения наблюдается ортопедом: незавершенный остеогенез. До года неврологом наблюдалась с диагнозом: перинатальная энцефалопатия. Раннее моторное развитие с темповой задержкой: голову держит с 3 мес, переворачивается с 6-ти месяцев, ползает с 10 мес, садится с 11 мес, ходит с 1,6 лет. Психо-речевое развитие без существенной задержки, фразовая речь с 2,5 лет. Сохраняется дислалия. Вышеописанные приступы родители заметили около 2-х месяцев, в течение дня до 3–4 раз, без потери сознания, длительностью 5–7 минут. На ЭЭГ-мониторинге была зарегистрирована эпиактивность в виде генерализованных разрядов одиночных и сгруппированных комплексов острая-медленная волна, структура соответствует ДЭРД, амплитуда 200–500 мкВ, с амплитудным акцентом на левополушарные передне-центральные и височные отведения, индекс представленности высокий. На КТ г/м данных за патологические изменения вещества головного мозга не получено. Девочке был назначен Сейзар в дозе 12,5 мг × 2 р/д. Через 14 дней после начатой терапии мама отмечает полную редукцию приступов. На контрольной ЭЭГ также отмечалась положительная динамика в виде уменьшения амплитуды комплексов ОМВ и снижение индекса представленности до среднего. С учетом сохраняющейся эпиактивности на ЭЭГ дозировка Сейзара была увеличена до 50 мг/сут. На ЭЭГ в динамике отмечалась полная редукция эпиактивности. Девочка переносит препарат хорошо, побочных явлений не отмечено, терапию продолжает.

Разработка диагностического алгоритма предсказательности активности гиперчувствительности организма и возможного проявления лекарственной крапивницы при лечении пациентов с эпилепсией препаратом Сейзар

НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА ДУДКИНА

Заведующая клинико-диагностическим кабинетом пароксизмальных и судорожных состояний у детей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тверской области «Клиническая детская больница № 2», врач-невролог, к. м. н. (Тверь)

Сейзар (ламотриджин; «Алкалоид АО», Республика Македония) был зарегистрирован в РФ в 2009 г., и к настоящему времени является одним из наиболее часто назначаемых препаратов ламотриджина в России. Результаты исследований показали высокую эффективность и хорошую переносимость этого лекарственного средства. Его преимущества в лечении фокальных и некоторых типов генерализованных приступов у пациентов различных возрастных групп, как в виде дополнительной терапии, так и в монотерапии получили подтверждение во многих работах. Авторы подчеркивают высокую эффективность и хорошую переносимость ламотриджина, в том числе при длительном лечении.

Противоэпилептическое действие Сейзара обусловлено 2 основными механизмами: стабилизацией пресинаптической нейрональной мембраны за счет блокады

вольтаж-зависимых натриевых каналов и ограничением высвобождения возбуждающих нейромедиаторов: глутамата и аспартата. Сейзар имеет линейную фармакокинетику. Пик концентрации препарата устанавливается спустя 1–5 ч (в среднем 2–3 ч) после перорального приема. Период полувыведения при монотерапии составляет 20–41 ч (в среднем 20–29 ч); связываемость с белками плазмы не очень высока – 55%, содержание свободной фракции в крови – 45%. Препарат метаболизируется в печени, однако не стимулирует глюкуронилтрансферазную систему, поэтому при длительном приеме его концентрация в крови сохраняется на прежнем уровне. На метаболизм ламотриджина значительно влияют другие АЭП. При совместном применении с индукторами ферментов печени (барбитураты, карбамазепин, фенитоин) метаболизм препарата ускоряется, и период полувыведения может укорачиваться до 15 ч. Вальпроаты замедляют выведение препарата, и период полувыведения удлиняется до 60 час.

Средняя терапевтическая доза Сейзара составляет 100–400 мг/сут у взрослых и 3–10 мг/кг/сут у детей. Важно отметить возможность однократного приема в сутки. Не следует забывать о необходимости медленной титрации, что позволяет улучшить переносимость терапии и во многих случаях избежать возникновения аллергических реакций, которые возможны при применении ламотриджина и требуют отмены препарата.



Цель исследования. Целью проведения данной работы была попытка создания алгоритма предсказательности активности гиперчувствительности организма и возможного проявления лекарственной крапивницы при лечении пациентов с эпилепсией препаратом Сейзар. Одной из реакций непереносимости по патогенетическим механизмам к противоэпилептическим препаратам можно отнести иммуно-опосредованные реакции гиперчувствительности, варьирующие от доброкачественной кожной сыпи до серьезных состояний, таких как лекарственная крапивница с эозинофилией и системными проявлениями. Распространенность острой крапивницы составляет 20%, среди детского населения – 2,1–6,7%, при этом острая крапивница у детей встречается чаще, чем у взрослых.

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) поражает до 0,5–5% населения, женщины болеют чаще мужчин [5]. По данным систематического обзора и мета-анализа хроническая крапивница у взрослых в общей популяции составляет 0,7 и 1,4% соответственно, у детей до 15 лет – до 1,1%. Имеются сообщения о побочных действиях со стороны кожи, которые могут возникать в течение первых 8 недель после начала терапии ламотриджином. Большинство высыпаний носит легкий характер и проходит самостоятельно, однако есть сообщения о высыпаниях, потребовавших госпитализации пациента и прекращения приема ламотриджина. У детей риск развития тяжелых кожных высыпаний выше, чем у взрослых, у девочек чаще, чем у мальчиков. По имеющимся данным, частота кожных высыпаний, потребовавших госпитализации, у детей, больных эпилепсией, составляла от 1:300 до 1:100 детей. У детей начальные проявления сыпи могут быть ошибочно приняты за инфекцию, поэтому врачи должны принимать во внимание возможность реакции детей на препарат, проявляющейся развитием сыпи и лихорадки в первые 8 недель терапии. Иммуноглобулин IgE – ключевая молекула, определяющая особенности формирования и проявления классических аллергических состояний; иммуноглобулин IgG4 – отвечает за инфекционно-аллергическую реакцию организма и в процессе иммунного ответа подключает каскад клеточно-опосредованных механизмов естественной защиты организма; гистамин – один из медиаторов ранней фазы аллергического воспаления и возможным важнейшим фактором, участвующим в регуляции синтеза IgE.

Материалы и методы. Период с 18.12.2022 по 17.04.2023 под наблюдением в консультативно – диагностическом кабинете судорожных и пароксизмальных состояний у детей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тверской области «Клиническая детская больница № 2» города Твери и семейном центре «Добрый доктор» находились 46 человек в возрасте от 3 до 56 лет: 38 детей от 3 до 12 лет, гендерный состав: 10 мальчиков и 28 девочек, и 8 женщин в возрасте 18–56 лет. Период наблюдения за ними составил 300 дней.

Пациенты детского возраста составили 82,6% от общего числа наблюдений. Распределение по формам эпилепсии среди детей: идиопатическая (генетическая) фокальная эпилепсия – 5 (13,2%), структурная фокаль-

ная эпилепсия – 21 (55,3%), фокальная эпилепсия неустановленной этиологии – 12 (31,5%). У 16 детей Сейзар назначался как первичный АЭП в монотерапии; введен в политерапию – 11 детям и были переведены на препарат Сейзар с других АЭП – 11 человек (с вальпроатов – 4 человека, с карбамазепина – 3 ребенка, с леветирацетама – 2 человека, с ламотриджина других производителей – 2 человека).

Среди пациентов женского пола с диагнозом криптогенная фокальная эпилепсия – 3 (37,5%), структурная фокальная эпилепсия – 5 (62,5%). На монотерапии находились 6 женщин (75%), на политерапии – 2 (25%). Введение препарата и последующую терапию хорошо перенесли 34 человека (89,5%). С фокальными эпилепсиями на монотерапии находились 26 человек (68,4%), получали политерапию – 9 человек (23,7%), получали 2 и более антиэпилептических препарата – 3 пациента (7,9%). Терапевтические дозы препарата рассчитывались в соответствии с рекомендациями Регистра лекарственных средств России. В исследуемой группе полной медицинской ремиссии удалось достичь у 68,4% детей. Значительное урежение приступов – 28,9% (11 человек), слабая динамика – у одного пациента (2,8%) с фармако-резистентной эпилепсией и получающим 3 антиэпилептических препарата.

На препарате Сейзар пациенты отметили улучшение качества жизни в виде: улучшение настроения – 12 человек (31,6%), повысилась комплаентность у 15 человек (39,5%), улучшение памяти и внимания отметили у 21 пациента (55,3%), появление и улучшение речи у 6 детей (15,8%). Однако в исследуемой группе, у 4-х человек (10,5%) отмечались побочные реакции в виде аллергической сыпи – 2, головной боли – 1, синдрома Стивенса-Джонсона – 1. Всем пациентам было проведено обследование, включавшее подробный сбор анамнестических данных с заполнением адаптированной анкеты, оценку неврологического статуса, краткое нейропсихологическое тестирование, видеоэлектронцефалографический мониторинг (ВЭМ) (Энцефалан – Таганрог, Россия), методы нейровизуализации включали проведение МРТ (не менее 1,5 Т).

Для предсказательной активности гиперчувствительности и возникновения побочных эффектов проводили клинический анализ крови, биохимический анализ крови, иммунологический анализ крови – определение иммуноглобулинов классов Ig G4 и Ig E дважды: до начала приема препарата и через 1 неделю после начала лечения. К динамическому контролю за иммунологическим статусом пациентов были отнесены следующие лабораторные исследования: содержание лейкоцитов, в частности базофилов и эозинофилов и концентрацию иммуноглобулинов классов Ig G4 и Ig E. У всех пациентов выполнялся клинический анализ крови с использованием гематологического автоматического анализатора 5-diff «Urit-5160» (Китай, 2019). Определение уровней IgE и IgG4 в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа на соответствующих тест-системах фирмы «ХЕМА» (Россия), результаты исследования оценивались на полуавтоматическом ИФА-ридере «iMark Bio-Rad» (Bio-Rad, США, 2012).

Результаты. Полученные результаты распределение количества детей по классам реакции до начала лечения и через 7 дней после приведены в таблицах № 1 и № 2. Предрасположенность к аллергическим реакциям выражалась в увеличении количества эозинофилов у 5 девочек и 1 мальчика, повышении концентрации Ig G4 до выраженного и высокого уровня у 4 девочек и 3 мальчиков, выраженного и высокого увеличения концентрации Ig E у 3 девочек (табл. № 1).

Уже на 7 сутки приема у детей с признаками гиперчувствительности уровень иммуноглобулинов IgE и IgG4 увеличиваются на 3,4% и 1,5% соответственно, к концу месяца приема уровень иммуноглобулина IgE увеличивается еще на 4,3%, а уровень IgG4 уменьшается на 1,3% по сравнению с предыдущим результатом.

Учитывая высокую настороженность по возникновению аллергической реакции через 7 дней после начала терапии Сейзаром лабораторные исследования повторили. Иммунологические показатели крови изменились: увеличилось количество детей с высокой реакцией, а у двух детей показатели концентрации иммуноглобулинов Ig E и Ig G4 стали очень высокими (табл. 2).

В последующую неделю у девочки с высокой концентрацией иммуноглобулина Ig E был выявлен синдром Стивена-Джонсона, а у двух детей с увеличением показателей до высокого класса реакции была диагностирована крапивница.

Клинический случай. Пациентка А.Г., 4.12.2015 г.р. (8 лет), находилась под наблюдением в кабинете судорожных и пароксизмальных состояний г. Твери с 2016 г. (с 5 месяцев) лет с диагнозом: Криптогенная фокальная эпилепсия с вторичной генерализацией. Перинатальный анамнез не отягощен. С возраста 26 дней, матерью зафиксированы периодические приступы заведения глазных яблок вверх и подергивания в левой руке до 40 секунд. В 5 месяцев на ЭЭГ головного мозга: негрубое замедление в сочетании с эпизодами о. волна-мед-

ленная по правой теменной области. Была назначена вальпроевая кислота в возрастной дозировке. Приступы были купированы. На контрольной ЭЭГ эпиактивность не фиксировалась. К 2018 г. была начата постепенная отмена препарата. В августе 2018 года был зафиксирован эпизод с подергиванием левой руки и дальнейшей потерей сознания до 10 секунд и последующим таким же приступом через 6 часов со вторичной генерализацией. Была госпитализирована в ЦДН и МР г. Твери. В отделении на рутинной ЭЭГ зарегистрировано снижение порога судорожной активности. При проведении 1,5 Тл МРТ головного мозга (08.2018) – видимых эпилептогенных нарушений не выявлено. Домой ребенок выписан на приеме депакина-хроносферы в дозе 250 мг/сутки. При проведении ребенку ВЭМ в динамике эпилептиформная активность сохранялась. Далее дозировка вальпроата была постепенно доведена до максимальной и составляла 450 мг/сутки.

Спустя 1 г 6 месяцев на фоне постоянного и регулярного приема депакина-хроносферы появились побочные эффекты в виде: снижение аппетита и выраженного выпадения волос и гиперактивности. В связи с этим девочке в схему лечения был введен ламотриджин (джереник) с постепенной отменой вальпроата. Титрование препарата шло шагом 12,5 мг каждую неделю до достижения возрастной дозы.

Через 3 недели после начала приема препарата была проведена контрольная ЭЭГ, где отмечена значительная положительная динамика: в единичных случаях регистрировались спайки в левых теменно-затылочных областях. Через 4 недели от начала приема препарата появилась диффузная мелкоочечная сыпь по всему телу, повысилась температура до субфебрильных цифр, изменились показатели крови: произошло увеличение количества эозинофильных лейкоцитов до $1,7 \times 10^9/л$, базофильных лейкоцитов до $0,33 \times 10^9/л$, концентрация IgE возросла до 159 МЕ/мл. На основании клинических

Таблица 1

Показатели иммунного статуса детей до начала лечения препаратом Сейзар

Класс реакции	Базофилы			Эозинофилы			Ig G4			Ig E		
	%	м	ж	%	м	ж	мг/дл	м	ж	МЕ/мл	м	ж
Норма	0–1	10	28	0–5	9	20	0–2	7	24	0–50	10	25
Выраженная	1–3	0	0	5–10	1	5	2–10	2	3	50–150	0	2
Высокая	3–5	0	0	10–20	0	3	10–40	1	1	150–450	0	1
Очень высокая	>5	0	0	>20	0	0	>40	0	0	>450	0	0

Таблица 2

Показатели иммунного статуса детей через 7 дней после начала лечения препаратом Сейзар

Класс реакции	Базофилы			Эозинофилы			Ig G4			Ig E		
	%	м	ж	%	м	ж	мг/дл	м	ж	МЕ/мл	м	ж
Норма	0–1	9	25	0–5	8	21	0–2	7	22	0–50	10	22
Выраженная	1–3	1	3	5–10	2	3	2–10	1	3	50–150	0	3
Высокая	3–5	0	0	10–20	0	4	10–40	2	2	150–450	0	2
Очень высокая	>5	0	0	>20			>40	0	1	>450	0	1



проявлений и лабораторных данных был выставлен диагноз «крапивница». В связи с чем, препарат ламотриджин (дженерик) был срочно отменен и назначена антигистаминная терапия. В течение 8 месяцев делались попытки подбора антиэпилептической терапии в виде моно- и политерапии в различных схемах. Положительной динамики на ЭЭГ и ВЭМ зафиксировать не удалось: индекс эпилептиформной активности сохранялся высоким. Регистрировалась эпилептиформная активность по типу о. волна – медленная волна 3–4 ГЦ, аритмичная в виде единичных комплексов и дуплетов по теменно–затылочным отведениям.

В связи с вышеизложенным было решено ввести ламотриджин повторно, используя препарат Сейзар в монотерапии. Титрование осуществлялось шагом 6,25 мг один раз в неделю до достижения дозы препарата – 75 мг/сутки. Побочного действия в виде сыпи (крапивницы) и клинически значимых изменений лабораторных данных на препарат Сейзар не отмечалось. Через месяц при проведении ВЭМ в течение 8 часов эпилептиформности обнаружено не было. В настоящее время пациентка продолжает получать препарат Сейзар в дозе 75 мг/сутки на постоянной основе. Препарат переносит хорошо. Эпилептических приступов у ребенка больше отмечено не было. При проведении лекарственного мониторинга концентрация Сейзара в крови составила 5,8 мкг/мл.

Назначенный первично препарат вальпроовой кислоты вызвал выраженные побочные эффекты, значительно снижающие качество жизни (нейроэндокринные и когнитивные), а также не принес выраженного клинического эффекта. В связи с этим девочка была переведена на монотерапию препаратом ламотриджин (дженерик), который дал положительный эффект, но был отменен из-за возникшей о. крапивницы. Этот клинический пример показывает, что при приеме качественных антиэпилептических препаратов (Сейзар) и более мелком шаге титрации, возможно возвращение к препарату (молекуле), ранее давшему положительный эффект, но вызывавшему, такие побочные эффекты как острая крапивница и вынужденной отмене его у пациента. А также продолжение его успешного приема с хорошей переносимостью и стойкой клинической ремиссией.

Выводы.

1. Проведенный анализ показал высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара в монотерапии

и комбинированной терапии в отношении фокальных форм эпилепсии у мальчиков и девочек в 68% случаев.

2. Учитывая выраженное улучшение когнитивных функций, препарат Сейзар оптимально назначать детям в поли- и монотерапии с сопутствующими нарушениями развития речи, внимания, памяти.

3. На основании клинического наблюдения, рекомендованы стартовая терапия и постоянный прием качественных антиэпилептических препаратов (Сейзар), постоянная смена лекарственного препарата в пределах одной молекулы приводит к срыву клинической ремиссии и нежелательным побочным действиям.

4. Рекомендовано, учитывая достаточно серьезный уровень осложнений аллергического характера, создать алгоритм дотерапевтического обследования и динамического наблюдения за иммунологическим статусом.

В предложенный алгоритм считаем необходимым ввести:

1. Опросник Индекс Активности Крапивницы UAS 7 (Urticaria Activity Score 7), который применяется для оценки активности болезни/тяжести заболевания и для оценки результатов лечения, был адаптирован для врача-невролога.

2. Дневник (календарь) пациента поможет оценить течение заболевания (побочных эффектов) и обнаружить факторы/триггеры, которые вызывают или обостряют симптомы.

3. Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого всем пациентам в случае необходимости подтверждения/исключения воспалительной реакции, оценки уровня эозинофилов и базофилов в динамике.

4. Рекомендуется проведение исследования уровня общего иммуноглобулина E (IgE) и уровня иммуноглобулина G подкласса 4 (IgG4) в крови всем пациентам при повторных эпизодах для уточнения патогенеза заболевания и профилактического мониторинга развития побочного эффекта в динамике.

5. Назначение антигистаминных средств системного действия (неседативные, второго поколения) в стандартной дозе.

Осложнения возникают не на пустом месте! Есть аллергическая детерминация, ее надо только вовремя выявить.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении фокальной эпилепсии у детей и подростков женского пола

ЮЛИЯ ЮРЬЕВНА КАЛИНИНА

Главный врач МПЦ «Нейроклиника», врач невролог, эпилептолог, нейрофизиолог (Рязань)

Введение. В настоящее время понятие об эпилепсии и ее последствиях включает в себя коморбидные нарушения. Интерес к эпилепсии и ее коморбидности

подчеркнут в выделении отдельной рубрики в классификации эпилепсии ILAE, 2017 г. Эпилепсия обладает высоким уровнем коморбидности с различными заболеваниями, но в большей степени с психическими расстройствами. К подобным расстройствам относится: спектр нарушений импульс-контроля, аффективные нарушения, когнитивные дисфункции, расстройства аутистического спектра. Нейропсихологические нарушения при эпилепсии зачастую становятся одной из главных причин социальной дезадаптации и инвалидизации пациентов, а в ряде случаев даже более значимой для пациентов, чем основное заболевание.

Нейропсихологические нарушения

Нейропсихологические нарушения	До начала терапии Сейзар	На конец периода наблюдения	Процентное соотношение
СДВГ	17	13	76%
Тревожные расстройства	7	4	57%
Оппозиционно-вызывающее расстройство	2	1	50%
Аффективные расстройства	12	10	83%
ЗППР	18	10	55%
РАС*	4	4	0%
Интеллектуальная недостаточность*	7	7	0%
Расстройства учебных навыков	8	5	62%
* Ключевые проявления.			

В связи с этим находит свое применение единый подход к выбору препарата, обладающего максимальным терапевтическим эффектом и хорошей переносимостью, а также отсутствием или положительным влиянием на нейропсихологические функции. Препаратом выбора является ламотриджин (LTG) – Сейзар. Механизмы действия Сейзара давно изучены. Важно отметить, что угнетающее действие LTG направлено исключительно на перевозбужденную активность нейронов, что объясняет отсутствие негативного влияния на когнитивную и психическую сферы у больных с эпилепсией. Механизм действия LTG также в себя включает воздействие на глутаматергические нейроны области СА1 гиппокампа, что приводит к нормализации работы кортико-лимбической сети. Препарат усиливает ГАМК-ергическую нейротрансмиссию, ингибирует обратный захват моноаминов (дофамина, серотонина, норадреналина), ограничивает эксайтотоксическое действие возбуждающих аминокислот (глутамата, аспартата), увеличивает экспрессию гена BDNF, обуславливая нейропротективное действие препарата, активирует нейрогенез.

Цель. Оценка эффективности препарата Сейзар в лечении эпилепсии и влияние его на нейропсихологический статус детей с различными формами фокальной эпилепсии.

Материалы и методы. Наблюдения пациентов проводилось с конца декабря 2022 г. Срок наблюдения за пациентами составил не менее 10-ти месяцев. В наблюдение были включены 52 пациента с фокальными формами эпилепсии в возрасте от 3 до 12 лет, из них девочек 32 человека, мальчиков – 20 человек. Сейзар применялся в стартовой монотерапии – 17 пациентов (33%), в монотерапии при переходе с другого АЭП в связи с неэффективностью или нежелательными явлениями других АЭП – 12 пациентов (23%), а также в составе комбинированной терапии, в сочетании с другими АЭП – 23 пациента (44%). По этиологии эпилепсии пациенты распределялись следующим образом: на долю структурных форм пришлось – 22 человека (42%); идиопатических – 10 человек (19%); генетических – 6 человек (12%); неуточненных форм – 14 человек (27%).

Всем пациентам проводился клинико-неврологический осмотр, проведение ЭЭГ (рутинное исследование или продолженный Видео-ЭЭГ мониторинг), МРТ головного мозга. Кроме того, нейропсихологическое тестирование согласно общепринятым протоколам обследования.

Результаты. На фоне приема Сейзара отмечалась положительная динамика в виде уменьшения приступов: ремиссия – 25 человек (48%), снижение частоты на 50% и более – 17 человек (32%), снижение частоты на 50% и менее – 6 человек (12%), отсутствие эффекта – 2 человека (4%) (что связано с наличием фармако-резистентной формы эпилепсии), отмена препарата у 2-х пациентов (4%) в связи с нежелательными явлениями (в одном случае – появление кожной сыпи, во втором – появление выраженных тиков).

Что касается нейропсихологических функций, то отмечается значительное уменьшение симптоматики по большинству показателей, за исключением ключевых

проявлений РАС и интеллектуальной недостаточности. Более детальная информация представлена в таблице.

Из таблицы следует, что наибольший эффект получен в группах пациентов с аффективными расстройствами, СДВГ, тревожными расстройствами, что объясняется нормотимическим, антидепрессивным эффектом ламотриджина, а также позитивным действием препарата Сейзар на спектр нарушений импульс-контроля. Улучшение учебных навыков обусловлено нормализацией поведения, большей усидчивостью и улучшением самоконтроля и саморегуляции. Нами было отмечено улучшение в когнитивной и поведенческой сферах у пациентов с интеллектуальной недостаточностью и РАС за счет снижения импульсивности, агрессивности, аффективной симптоматики.

В качестве иллюстрации эффективности применения Сейзара представляю клинический случай сибсов из тройни с фокальной эпилепсией и сопутствующими нейропсихологическими нарушениями.

Клинический пример 1. Пациентка Е., 10 лет, 2013 г.р. 1-ый ребенок из тройни.

Диагноз: Возраст-зависимая фокальная эпилепсия с центрально-темпоральными спайками, моторными приступами с фокальным началом и нарушением сознания, билатеральными тонико-клоническими приступами. Энцефалопатия развития. Синдром гиперактивности с дефицитом внимания. Расстройство учебных навыков, дисграфия, дислексия.

Анамнез жизни: Реб. от 1 бер-ти (дихориальная триамниотическая тройня), роды на 35 нед, кесарево сечение, вес 2100 г, дл. 46 см, по Апгар 7/8 б, выхаживание в ПЦ. Раннее моторное развитие по возрасту, фразовая речь с задержкой. Обучается в общеобразовательной школе, успевает средне.

Анамнез заболевания: Дебют приступов в возрасте 7,5 лет – вечером после засыпания развился приступ в виде резкого пробуждения, оро-мандибулярных ав-



томатизмов с последующими клоническими подергиваниями в лице, нарушением сознания, длящийся до 1 минуты. Через 1 час случился БТКП с постприступной рвотой, афазией, длящийся до 2-х минут. По СМП доставлен в стационар, назначена вальпроевая кислота (VPA). В период титрации VPA повторный БТКП, произведена коррекция дозировки, приступы не повторялись. После назначения VPA отмечались нежелательные явления в виде заторможенности, снижения когнитивных функций, расстройства учебных навыков, ухудшения поведения.

Результаты обследования. МРТ головного мозга (1,5 Тесла): очаговых и диффузных изменений не выявлено. ВЭМ (2020 г): Основная б.э.а. головного мозга сформирована по возрасту. Зарегистрирована региональная эпилептиформная активность (ЭА) в виде комплексов спайк-волна, по морфологии соответствующие роландическим спайкам, в центрально-лобно-височной области, слева, а также билатерально. Индекс ЭА в бодрствовании и во сне средних значений (30–40%). На прием родители ребенка обратились зимой 2023 г в возрасте 9,5 лет с жалобами на трудности в обучении, нарушении поведения.

Неврологический статус: Очаговой неврологической патологии не выявлено. Обследована: ВЭМ (2023 г.): зарегистрирована ЭА средним индексом в виде комплексов спайк-волна в правых и независимо левых вертексных и лобно-центральных отделах, по морфологии роландические спайки. Во сне нарастание индекса эпилептиформной активности до 30–40% (рис. 1).

Нейропсихологическое тестирование: отмечаются значительные регуляторные трудности (серийная организация, программирование, контроль и мотивационно-волевая регуляция). Значительный дефицит нейродинамических показателей психической активности. Внимание грубо неустойчивое. Выраженно недостаточ-

но отсроченное воспроизведение при механическом запоминании. Интеллект с задержкой в развитии. По тесту «Векслера» в целом общий показатель IQ соответствует 78 баллам (пограничный уровень сохранности интеллекта).

Тактика лечения: В терапию введен Сейзар с постепенным увеличением дозы и последующей отменой VPA по схеме титрации на фоне хорошей эффективности. Принимает Сейзар в дозировке 150 мг/сут. На фоне приема Сейзар отмечается контроль приступов и положительная динамика в поведенческой и когнитивной сфере. Нейропсихологическое тестирование через 6 мес: по сравнению с предыдущим исследованием отмечается положительная динамика в развитии, возросли возможности произвольной регуляции темпа деятельности. Стал более внимательным. Обращает на себя внимание снижение утомляемости, уменьшение латентного времени вхождения в задание, повышение мотивации. Улучшились показатели экспрессивной речи за счет расширения активного словарного запаса. Отмечается улучшение на ЭЭГ, снижение индекса ЭА до низких значений (рис. 2).

Клинический пример 2. Пациентка А., 10 лет, 2013 г.р., 2-ой ребенок из тройни.

Диагноз: Возраст-зависимая фокальная эпилепсия с центрально-темпоральными спайками, моторными приступами с фокальным началом и нарушением сознания. Энцефалопатия развития. Синдром гиперактивности с дефицитом внимания. Расстройство учебных навыков, дисграфия, дислексия.

Анамнез жизни: 2-й реб. из тройни, вес при рождении 1680 г, длина. 42 см, по Апгар 7/8 б, выхаживание в ПЦ. Раннее развитие с задержкой, пошла в 1 г 3 мес, фразовая речь после 3-х лет. Наблюдается неврологом с раннего возраста. Обучается в общеобразовательной школе, успевает средне.



Рис. 1



Рис. 2

Анамнез заболевания: Дебют приступов в возрасте 8,5 лет (через 1 год после дебюта эпилепсии у сибса) – утром перед пробуждением возник фокальный моторный приступ с оро-мандибулярными автоматизмами, клоническими подергиваниями лица и руки справа с нарушением сознания в течение 1 минуты, по СМП доставлена в стационар, где приступ повторился. Назначена VPA. Приступы купированы. После назначения VPA девочка стала хуже заниматься, больше времени требовалось для выполнения заданий. Ухудшилось поведение, усилилась импульсивность, вспыльчивость. Появился выраженный тремор в руках и легкое пошатывание.

Результаты обследования. МРТ головного мозга (1,5 Тесла): очаговых и диффузных изменений не выявлено. ВЭМ (2021 г.): Основная б.э.а. головного мозга сформирована по возрасту. Зарегистрирована региональная ЭА, представленная комплексами спайк-волна, по морфологии роландические спайки, в левой центрально-теменно-височной области. Индекс представленности ЭА в бодрствовании и во сне низких значений (20–30%).

На прием родители ребенка обратились зимой 2023 г в возрасте 9,5 лет (совместно с сибсами) жалобами на нарушение поведения, трудности в обучении, тремор в руках и пошатывание при ходьбе. Неврологический статус: Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. При ходьбе легкое пошатывание, при выполнении целенаправленных движений тремор в руках.

Обследована: ВЭМ (2023 г.): зарегистрирована ЭА в виде комплексов спайк-волна в правых и независимо левых, а также билатерально, центрально-теменно-височных отделах, по морфологии роландические спайки. Во сне нарастание индекса эпилептиформной активности до 40–50% (рис. 3).

Нейропсихологическое тестирование: Отмечаются умеренные регуляторные трудности (серийная организация, программирование, контроль и мотивационно-волевая регуляция). Выраженная эмоциональная неустойчивость. Умеренный дефицит нейродинамических показателей. Внимание неустойчивое, с затруднением переключения, распределения и концентрации. Интеллект с легкой неравномерной задержкой в развитии, при этом продуктивность умственной деятельности крайне неустойчива в связи с регуляторными и эмоционально-волевыми особенностями. По тесту «Векслера» IQ соответствует 80 баллам (пограничный уровень сохранности интеллекта).

Тактика лечения: Учитывая все данные пациентки, также принято решение о замене VPA на ламотриджин Сейзар. В терапию введен Сейзар, вальпроевая кислота впоследствии отменена. Принимает Сейзар в дозировке 150 мг/сут. На фоне приема Сейзар отмечается положительная динамика в поведенческой и когнитивной сферах, купирование нежелательных явлений (тремора, атаксии). Нейропсихологическое тестирование через 6 мес: по сравнению с предыдущим исследованием отмечается положительная динамика: значительный прогресс в развитии регуляции и контроля. Стала более внимательна к инструкциям и заданиям, стала самостоятельно себя оттормаживать. Выровнялся эмоциональный фон (выраженно снизилась агрессивность, раздражительность). Отмечается улучшение на ЭЭГ, редукция эпилептиформной активности (рис. 4).

Клинический пример 3. Пациентка Г., 10 лет, 2013 г.р., 3-й ребенок из тройни.

Диагноз: Энцефалопатия развития. Синдром дефицита внимания. Расстройство учебных навыков, дисграфия. Субклиническая эпилептиформная активность на ЭЭГ.



Рис. 3

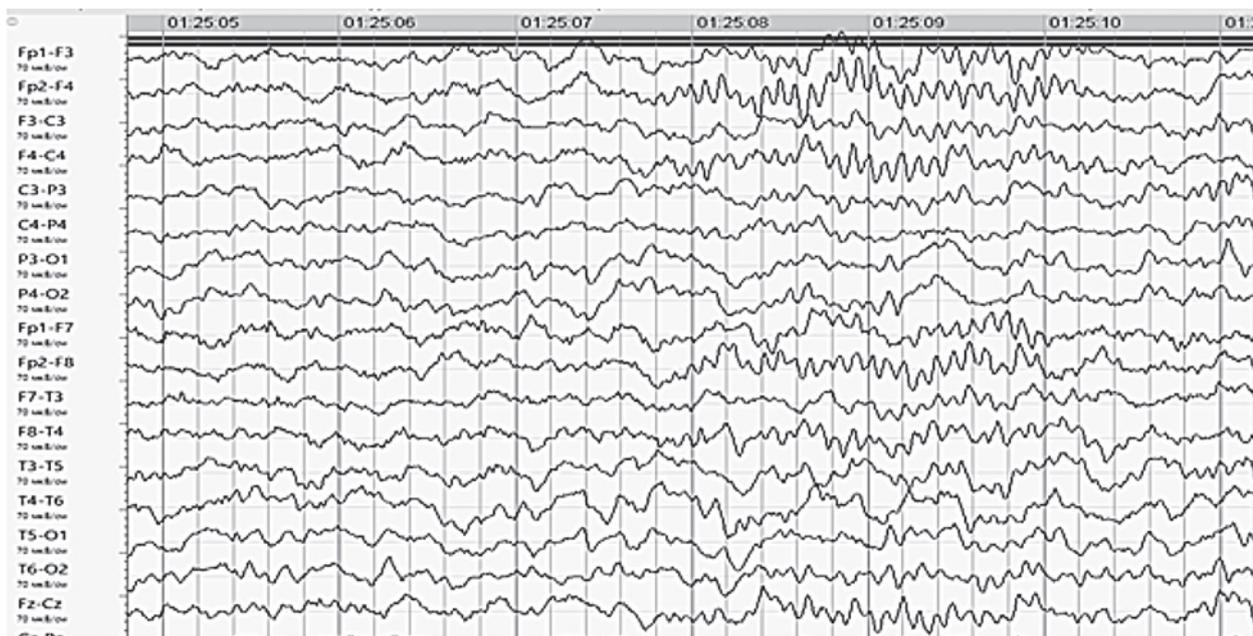


Рис. 4

Анамнез жизни: 3-й ребенок из тройни, вес при рождении 2200 г, дл. 44 см, по Апгар 7/8 б, выхаживание в ПЦ. Наблюдение неврологом плановое. Обучается в общеобразовательной школе, успевает хорошо.

Анамнез заболевания: Эпилептических приступов не отмечалось. Учитывая наличие эпилепсии и ЭА на ЭЭГ у двух других сибсов, проведен ночной видео-ЭЭГ мониторинг. ВЭМ (2022 г.): Основная б.э.а. головного мозга сформирована по возрасту. Зарегистрирована региональная ЭА, представленная комплексами спайк-волна, по морфологии соответствующие роландическим спайкам, в левой центрально-теменно-височной области. Индекс представленности ЭА в бодрствовании и во сне низких значений (20–30%).

На прием родители ребенка обратились зимой 2023 г. в возрасте 9,5 лет (совместно с сибсами) жалобами на легкие трудности в обучении по русскому языку, невнимательность, изменения на ЭЭГ. Неврологический статус: Очаговой неврологической патологии не выявлено.

Обследована: ВЭМ (2023 г.): зарегистрирована ЭА низким индексом в бодрствовании и во сне в виде комплексов спайк-волна, по морфологии роландические спайки, в левой центрально-теменно-височной области.

Нейропсихологическое тестирование: на фоне хорошего акустического и зрительного, тактильного восприятия, достаточного уровня интеллектуального развития, выявлены: легкий дефицит нейропсихологических по-

казателей психической активности. Внимание слегка неустойчиво, саморегуляция, планирование и самоконтроль умственной деятельности слегка недостаточны. Эмоции с чертами незрелости. Мотивационно-волевая сфера неустойчива. По тесту Векслера в целом общий показатель IQ соответствует 98 баллам (нормальный уровень интеллекта).

Тактика лечения: при анализе всех данных пациентки, динамического наблюдения и результатов нейропсихологического тестирования по мнению автора противэпилептическая терапия не показана. Рекомендованы занятия с нейропсихологом, контроль ЭЭГ.

Повторное нейропсихологическое тестирование через 6 мес: по сравнению с предыдущим исследованием отмечается положительная динамика в развитии: выровнялся почерк, перестала зеркалить в письме, стала внимательнее, научилась находить и исправлять свои ошибки. На контрольном ЭЭГ сохраняется эпилептиформная активность низким индексом в левой центрально-теменно-височной области.

Выводы.

- Сейзар является хорошо изученным, высокоэффективным противэпилептическим препаратом широкого спектра действия, как в моно-, так и в политерапии различных форм фокальной эпилепсии.
- Сейзар используется для лечения фокальных форм эпилепсии у детей до 12 лет в составе комбинированной терапии. Важным аспектом, согласно инструкции, является возможность перевода паци-

ентов с политерапии при хорошей эффективности комбинации на монотерапию Сейзаром.

- Сейзар обладает независимым положительным эффектом на когнитивные функции, поведение и аффективно-личностную сферу.
- Полученные в нашем исследовании данные согласуются с данными в литературных источниках о позитивном действии ламотриджина, в частности препарата Сейзар, на высшие психические функции у больных с эпилепсией. Это является особенно важным моментом у пациентов в детской популяции, позволяя сохранить и улучшить когнитивные функции развивающегося мозга ребенка.
- Клинические примеры демонстрируют высокую эффективность препарата Сейзар в терапии пациентов с фокальными эпилепсиями, с сопутствующими нейропсихологическими расстройствами. Во всех случаях назначение препарата Сейзар привело к хорошей эффективности, переносимости, улучшению (в первом случае) и нормализацией (во втором случае) ЭЭГ, а также выраженному улучшению психоэмоционального состояния и когнитивных функций. Это позволило улучшить качество жизни для этих пациенток и их семьи.

Рекомендации. Сейзар может быть рекомендован как «Золотой стандарт» в лечении эпилепсии у детей с различными формами эпилепсий и сопутствующими когнитивными, поведенческими, эмоционально-волевыми особенностями.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении эпилепсии у девочек до 12 лет

ГАЛИНА ВЛАДИМИРОВНА КАЛМЫКОВА

Доцент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины медицинского института НИУ БелГУ г. Белгород; врач невролог неврологического отделения ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница», к. м. н. (Белгород)

Разработка новых антиэпилептических препаратов (АЭП) позволяет надеяться на получение лучших результатов в лечении эпилепсии у детей. Однако растущее число лекарственных средств также затрудняет выбор оптимального препарата или комбинации препаратов. Только в немногих имеющихся клинических исследованиях проводилось сравнение различных АЭП при эпилепсии у детей. Многие контролируемые исследования АЭП не включают больных педиатрического профиля.

Несмотря на широкое распространение принципов доказательной медицины, применение такого подхода в детской неврологии часто бывает затруднительным в связи с малым количеством двойных слепых исследований по эффективности и переносимости АЭП у детей. Всегда будут существовать вопросы, для ответа на которые пока не проведено рандомизированных контролируемых исследований, и при принятии решений приходится довольствоваться данными более низкого уровня доказательности, а именно данными открытых

наблюдательных исследований. Основным критерием оценки эффективности являлась частота ремиссии по эпилептическим приступам через 6 месяцев, которую определяли по доле пациентов, не имеющих приступов. Дополнительным критерием оценки эффективности служил уровень удержания на препарате, который определяли, как долю пациентов, продолжающих лечение через 12 месяцев.

Ламотриджин – первый из новых антиэпилептических препаратов (АЭП) – был зарегистрирован для лечения эпилепсии в 1991 году. Таким образом, ламотриджин начал применяться значительно раньше других АЭП последнего поколения, и к настоящему времени накоплен большой опыт его применения в лечении эпилепсии, хорошо изучены механизм действия, эффективность и переносимость. Сейзар (ламотриджин; «Алкалоид АО», Республика Македония) был зарегистрирован в РФ в 2009 году и к настоящему времени является одним из наиболее часто назначаемых препаратов ламотриджина в России. Сейзар зарегистрирован в РФ для применения у детей с 3-летнего возраста. Применяется у детей старше 12 лет и взрослых в составе поли- или монотерапии для лечения фокальных и генерализованных (включая тонико-клонические судорожные) эпилептических приступов, эпилептических приступов при синдроме Леннокса–Гасто (СЛГ). У детей в возрасте от 3 до 12 лет (в политерапии) применяется для лечения фокальных и генерализованных (включая тонико-кло-



нические) эпилептических приступов, эпилептических приступов при СЛГ [3]. Примечательно, что в этой возрастной группе разрешена и монотерапия Сейзаром при достижении контроля над приступами после этапа политерапии.

Сейзар может быть назначен в монотерапии типичных абсансов (у детей с 3 лет). Средняя терапевтическая доза Сейзара составляет 100–400 мг/сут у взрослых и 3–10 мг/кг/сут у детей. Важно отметить возможность однократного приема в сутки. Не следует забывать о необходимости медленной титрации, что позволяет улучшить переносимость терапии и во многих случаях избежать возникновения аллергических реакций, которые возможны при применении ламотриджина и требуют отмены препарата.

Цель исследования. Изучение расширения возможностей фармакотерапии у детей в возрасте до 12 лет. Доказательство эффективности и безопасности ламотриджина (Сейзар) у пациентов женского пола в возрасте до 12 лет.

Материалы и методы. За период с 19.10.2019 по 17.04.2023 нами было включено в исследование 169 пациентов, получавших ламотриджин (Сейзар). Из них 123 пациентки женского пола. Все пациенты, включенные в исследование ранее, продолжают прием препарата Сейзар. Из них 52 пациентки получают Сейзар в монотерапии, 30 – в дуо- или политерапии.

За период с 18.12.2022 по 17.04.2023 в исследование были включены 22 пациентки, которые наблюдались нами в течение 300 дней. Из них 7 девочек до 12 лет с фокальной эпилепсией и генерализованной эпилепсией. Ниже мы будем говорить о пациентках, включенных в данное исследование за указанный период. Распределение по возрасту и виду эпилепсии в группе показано в таблице 1.

Таблица 1

Распределение по возрасту и виду фокальной эпилепсии в группе

	Фокальная идиопатическая	Фокальная структурная	Генерализованная идиопатическая	Неуточненная
До 7 лет	2 (28,5%)	1 (14,3%)	0	1 (14,3%)
С 8 до 12 лет	1 (14,3%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	0

Как видно из таблицы, большинство пациенток были с фокальной эпилепсией. Малая выборка в данном исследовании не позволяет определить уровень достоверности по виду эпилепсии в группе детей. В режиме комбинированной терапии лечение получают 3 пациентки, что составило 43%, все в комбинации с леветирацетамом. У 4 (57%) пациенток монотерапия.

Первым препаратом Сейзар был назначен 3 (43%) пациенткам в возрастной группе с 8 до 12 лет. У всех проводилась медленная титрация по 5–12,5 мг/сут 1 раз в 2 недели. Пациенты получали дозу в зависимости от массы тела и приема вальпроата. Целевые дозы составляли примерно 5 мг/кг/сут для пациентов, принимающих вальпроат (максимальная доза 250 мг/сут), и

15 мг/кг/сут для пациентов, не принимающих вальпроат. Побочные действия не зарегистрированы.

Эффективность препарата Сейзар оценивалась по его влиянию на частоту приступов: учащение (аггравация) и отсутствие эффекта – 0%; снижение частоты приступов на 50% и более (улучшение) – 3 (42,8%); ремиссия – отсутствие приступов в течение 12 месяцев и клинико-электроэнцефалографическая ремиссия – отсутствие приступов в течение 12 месяцев и нормализация ЭЭГ по 2 наблюдения (28,6%). Сейзар показал себя эффективным у детей до 12 лет.

Клинический пример 1. Пациентка Л. 2015 год рождения. Диагноз заключительный клинический: Эпилепсия с фокальными и билатерально синхронными приступами вероятно генетическая. Жалобы: на ночные приступы в виде асимметрии лица, ареста речи, слюнотечения, нарушения дыхания. Ребенок о приступах помнит.

Анамнез заболевания: ребенок болен со вчерашнего дня, когда вечером, после засыпания случился приступ замирания, слюнотечения, со слов присутствующих, рот был искажен влево, не могла произвести вдох, девочка побледнела. Приступ закончился самостоятельно. Утром приступ повторился. Консультирована неврологом по месту жительства, рекомендована госпитализация в ДОКБ. Самостоятельно доставили на своем транспорте в приемное отделение. Во время дороги, заснула, приступ повторился.

Неврологический статус: Сознание ясное. Адекватна. Зрение снижено, обоняние не изменено. Зрачки D = S, фотореакция живая. Движения глазных яблок в полном объеме. Косоглазия нет, нистагм установочный в крайних отведениях глазных яблок. Лицо симметрично в покое и при мимических движениях. Язык по средней линии. Глотание и фонация не нарушены. Походка с элементами атаксии, параличей нет. Сила и мышечный тонус снижены. Сухожильно-надкостничные рефлексы оживлены, D = S. Патологических симптомов нет. В позе Ромберга устойчива, координаторных расстройств нет.

ЭЭГ видеомониторинг ночного сна – эпилептиформная активность в виде билатерально синхронных разрядов и вспышек с нарастанием % во время сна до 70% с фокусом в левых отведениях лоб-центр-темя-висок. МРТ головного мозга – легкая наружная гидроцефалия. Киста шишковидной железы.

Был рекомендован прием препарата Сейзар (ламотриджин) с медленной титрацией начиная с 6,25 мг утром, повышая дозу на 6,25 мг каждые 2 недели до дозы 50 мг 2 раза длительно. Далее коррекция дозы после ЭЭГ сна. В настоящее время получает Сейзар 75 мг 2 раза. Отмечается клинико-электроэнцефалографическая ремиссия.

Выводы.

1. Подтверждена эффективность и хорошая переносимость Сейзара в монотерапии и комбинированной терапии у пациенток младше 12 лет.

2. Преимущество терапии ламотриджином – это его хорошая переносимость, отсутствие негативного влияния на когнитивные функции.

3. Сейзар, являясь препаратом выбора в лечении фокальной эпилепсии, соответствует требованиям безопасности применения в условиях полиморбидности.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении эпилепсии у детей младше 12 лет

НАДЕЖДА ЛЕОНИДОВНА КИМ

Эпилептолог Областного эпилептологического центра ГАУ РО ОКДЦ (Ростов-на-Дону)

Актуальность. Частота эпилепсии в детской популяции составляет 0,5–0,75% детского населения. У 70% пациентов эпилепсия дебютирует в детском возрасте и считается одним из основных заболеваний в педиатрической неврологии. В России около 800 тысяч детей и подростков страдают активной эпилепсией [1–4]. Чаще дебют эпилепсии приходится на молодой возраст – до 16-ти лет, с пиком в возрасте от 9 до 14 лет [5]. Около половины всех больных заболевает до 15-летнего возраста [6]. К особенностям лечения эпилепсии у детей можно отнести такие факторы как: уникальная фармакокинетика, приступы и синдромы нетипичные, не встречающиеся у взрослых, дебют тяжелых эпилептических синдромов в младенческом возрасте, коморбидность с когнитивными и поведенческими расстройствами и др. [7], а также значимо меньший спектр противосудорожных препаратов, зарегистрированных для лечения эпилепсии у детей в сравнении с пациентами взрослого возраста [8]. Сейзар (ламотриджин) зарегистрирован в РФ как препарат для лечения эпилепсии у взрослых и детей в возрасте от 3-х лет и старше в комбинации с другими противосудорожными препаратами, но может оставаться в монотерапии при достижении контроля над заболеванием или применяться в монотерапии при лечении типичных абсансов. Сейзар (ламотриджин) является противосудорожным препаратом со множественным механизмом действия, и помимо блокады быстрой инактивации натриевых каналов, влияет на возбудимость пирамидных нейронных дендритов путем прямого влияния на катионный ток, активированный гиперполяризацией, ингибирует N-тип и P-тип высоковольтажных кальциевых каналов, усиливает K⁺ реполяризуемый ток [9,10]. Возможно, именно за счет особенности механизма действия Сейзара (ламотриджин) может быть эффективным при лечении как фокальной, так и генерализованной эпилепсии [11–15].

Цель. Оценка эффективности использования Сейзара (ламотриджина) в лечении эпилепсии и возможности перехода на монотерапию Сейзаром (ламотриджином) у пациентов детского возраста младше 12 лет.

Материалы и методы. Проспективное открытое моноцентровое исследование пациентов в период с 18.12.2022 по 17.04.2023, период наблюдения составил 300 дней. Всего наблюдалось 54 пациента, из которых в анализ вошло 35 пациентов младше 12 лет. Из них мальчики составили 18 человек, девочки – 17 человек. Средняя суточная доза Сейзара (ламотриджина) составила 130 мг/сутки, минимальная – 50 мг/сутки, максимальная – 300 мг/сутки.

Распределение по виду эпилепсии/эпилептического синдрома среди пациентов, вошедших в исследование было следующее: структурная фокальная эпилепсия (СФЭ) – 9 человек, генетическая генерализованная

эпилепсия (ГТЭ) – 8 человек, юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) – 2 человека, самолимитирующаяся фокальная эпилепсия детского возраста с центротемпоральными спайками (СФЦТС) – 1 человек, эпилепсия со спайк волновой активацией в фазу медленного сна (СВАС) – 2 пациента, эпилептическая энцефалопатия с эпилептическими спазмами и гипсаритмией (СВ) – 1 человек, фокальная эпилепсия неизвестной этиологии (НФЭ) – 12 человек. В качестве 1-го дополнительного противосудорожного препарата Сейзар (ламотриджин) назначался у 12 пациентов, 2-м дополнительным препаратом Сейзар (ламотриджин) назначался у 7 пациентов, 3 –м и последующим – у 16 пациентов.

Результаты. Из 7 пациентов, которые находились на монотерапии Сейзаром (ламотриджином), причем 4 были переведены из дуотерапии, 2 – из политерапии. 9 из 16 пациентов, находившихся на дуотерапии, получали Сейзар (ламотриджин), причем 7-х пациентов перевели на дуотерапию с предшествовавшей политерапии. 8 пациентов, получавших Сейзар (ламотриджин) оставались на политерапии в течение всего периода наблюдения (рис. 1).



Рис. 1. Сейзар (ламотриджин) в зависимости от схемы терапии

Из 35 пациентов, вошедших в исследование, 13 человек достигли ремиссии (отсутствие приступов не менее 1 года), причем в группе пациентов, достигших ремиссии, все пациенты принимали Сейзар: 5 пациентов на монотерапии (38%), 7 пациентов (54%) на дуотерапии, 1 пациент (8%) на политерапии. Наиболее эффективной была комбинация Сейзара (ламотриджина) с вальпроевой кислотой (рис. 2), что соответствует данным исследований и мета анализу совместного применения этих препаратов [16–20].

Большая часть пациентов, достигших ремиссии, принимали Сейзар (ламотриджин) в качестве 2-й линии противосудорожной терапии: у 8 из 9 пациентов наступила ремиссия; у 1 из 6 пациентов ремиссия наступила после назначения его в качестве 3-й линии противосудорожной терапии; при назначении препаратом 4-й линии ремиссия наблюдалась у 2 из 8 пациентов, и у 2 из 12 пациентов при назначении его в качестве 5-й линии противосудорожной терапии. Полученные данные соответствуют результатам исследований лечения паци-



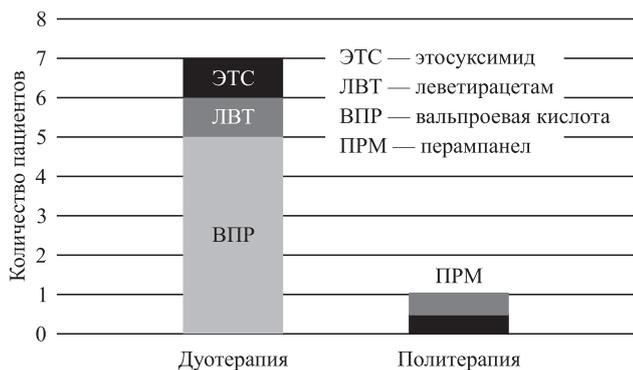
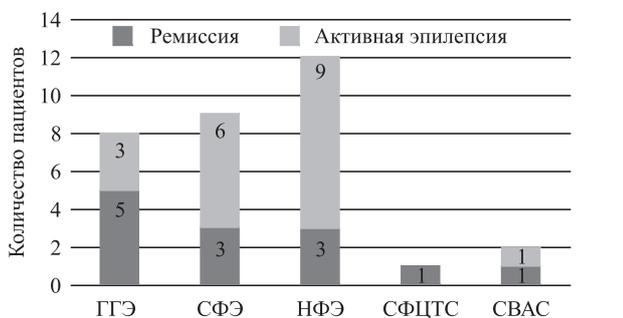


Рис. 2. Комбинация Сейзара (ламотриджина) с другими противосудорожными препаратами у пациентов, достигших ремиссии

ентов с впервые выявленной эпилепсией, демонстрирующих снижение вероятности наступления ремиссии с каждой последующей схемой противосудорожной терапии и наибольшим эффектом от первых двух схем противосудорожной терапии [21–23].

Среди пациентов, достигших ремиссии, большую часть составили пациенты с генетической генерализованной эпилепсией, наименьшая доля ремиссии наблюдалась у пациентов с фокальной эпилепсией неизвестной этиологии (рис. 3). Более высокая доля достижения ремиссии среди пациентов с ГТЭ в сравнении с фокальной эпилепсией также была продемонстрирована в исследовании Brodie M], Kwan P. [21].



ГТЭ — генетическая генерализованная эпилепсия
 СФЭ — структурная фокальная эпилепсия
 НФЭ — фокальная эпилепсия неизвестной этиологии
 СФЦТС — самолимитирующаяся фокальная эпилепсия детского возраста с центротемпоральными спайками
 СВАС — эпилепсия со спайк волновой активацией в фазу медленного сна

Рис. 3. Структура пациентов, достигших ремиссии по виду эпилепсии/эпилептического синдрома

У пациентов, достигших ремиссии, имелись следующие типы приступов в различной комбинации: ГТКП – 2, БТКП – 5, МВ – 4, ФМ с нарушением сознания – 5, ФНМ с нарушением сознания – 2, фокальные сенсорные с нарушением сознания – 1, абсансы – 1, атонический – 1. Не наблюдалось связи между достижением ремиссии и нормализацией данных электроэнцефалографии. Так, отсутствие эпилептиформной

активности на фоне противосудорожной терапии было зарегистрировано у 4 из 35 вошедших в исследование пациентов, и у 2-х из 13 пациентов достигших ремиссии.

Сейзар (ламотриджин) был отменен у 4 пациентов в связи с кожно-аллергической реакцией. Все случаи развились у пациентов, принимавших Сейзар (ламотриджин) в составе комбинированной терапии, в 3 из 4-х случаев в комбинацию входили вальпроевая кислота и леветирацетам.

Выводы. Сейзар (ламотриджин) может быть эффективным в качестве монотерапии в лечении эпилепсии у детей в возрасте младше 12 лет. Более ранняя дополнительная терапия Сейзаром (ламотриджином) демонстрировала более высокий уровень достижения ремиссии. Сейзар (ламотриджин) продемонстрировал более высокую эффективность в отношении лечения пациентов с генетической генерализованной эпилепсией. Наиболее эффективной была комбинация Сейзара (ламотриджина) с вальпроевой кислотой, в то же время с большим риском развития нежелательного эффекта в виде кожно-аллергической реакции.

По данным исследования не отмечалось связи между уровнем достижения ремиссии и нормализации данных электроэнцефалографии. Следует учитывать, что исследование носило проспективный, моноцентровой, открытый характер, и требуются более структурированные исследования для подтверждения выявленных данных.

Литература

- Карлов В.А., Петрухин А.С. Эпилепсия у подростков. Неврология и психиатрия. – М., 2002. – С. 9–13.
- Мухин К.Ю. Височная эпилепсия. Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей. Под ред. А.С. Петрухина. – М.: Медицина, 2000. – С. 44–62.
- Прусаков В.Ф. Детская эпилепсия и ее лечение. Неврологический вестник. – 2004. – Т. XXXVI, вып. 1-2. – С. 82–85.
- Прусаков В.Ф. Клинико-эпидемиологическая характеристика детской эпилепсии в г. Казани. Казанский медицинский журнал. – 2006. – Том 87, № 2. – С. 111–114.
- Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: диагностика, терапия. – М.: АртБизнес-Центр, 2002. – С. 176–188, 263–284.
- Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А., Дмитренко Д.В., Садыкова А.В., Шаповалова Л.П. Детская эпилепсия: эпидемиология, особенности клинического течения. Вестник клинической больницы № 51. – 2010. – С. 32–37.
- J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, C.A. Tassinari, P. Wolf. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. – 2005.
- Государственный реестр лекарственных средств: URL: <https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx> (дата обращения 04.02.24 г.).
- Martin J. Brodie. Sodium Channel Blockers in the Treatment of Epilepsy. Springer International Publishing Switzerland 2017.
- Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. Br Med J. 2014; 348: g2546.
- Ji L., Chen Y., Mao Zh., et al. Efficacy and tolerability of lamotrigine in the treatment of focal epilepsy among children and adolescents: a meta-analysis. Transl Pediatr 2021; 10(4): 807–818.
- Marson, Anthony Gyo et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet. vol. 369, 9566 (2007): 1016–26.
- Brodie M.J. Modern management of juvenile myoclonic epilepsy. Expert Rev Neurotherap. 2016; 16: 681–8.

14. Motte J., Trevathan E., Arvidsson J.F.V., Barrera M.N., Mullins E.L., Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1807–12. 24.
15. Biton V., Di Memmo J., Shukla R., Lee Y.Y., Poverlennova I., Demchenko V., et al. Adjuvant lamotrigineXR for primary generalized tonic-clonic seizures in a randomised, placebo-controlled study. *Epilepsy Behav.* 2010; 19: 352–8.
16. He J., Wu X., Zhou D. The efficacy of lamotrigine after failure of the first administration of valproate in treating epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2022 Jan; 11(1): 113–122.
17. Glauser T.A., Cnaan A., Shinnar S., et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia* 2013; 54: 141–55.
18. Li R., Zhou Q., Ou S., et al. Comparison of long-term efficacy, tolerability, and safety of oxcarbazepine, lamotrigine, and levetiracetam in patients with newly diagnosed focal epilepsy: An observational study in the real world. *Epilepsy Res* 2020; 166: 106408.
19. Milano C., Turco F., Pizzanelli C., et al. Response to levetiracetam or lamotrigine in subjects with Juvenile Myoclonic Epilepsy previously treated with valproic acid: A single center retrospective study. *Epilepsy Behav* 2021; 115: 107706.
20. Moeller J.J., Rahey S.R., Sadler R.M. Lamotrigine-valproic acid combination therapy for medically refractory epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 475–9.
21. Chen Z., Brodie M.J., Liew D., Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol.* 2018; 75(3): 279–286.
22. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000 Feb 3; 342(5): 314–9.
23. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., et al; ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013; 54(3): 551–563.

Опыт применения препарата Сейзар (ламотриджин) у пациенток женского пола

ИННА ВЯЧЕСЛАВОВНА КОРОТКОВА

Эпилептолог Детский диагностический центр «Здоровье» (Ростов-на-Дону)

Цель исследования. Проанализировать эффективность применения препарата Сейзар (ламотриджин) у детей женского пола, различных возрастных групп, наблюдающихся с различными формами эпилепсии на базе неврологического консультативного кабинета ГБУ РО «КДЦ Здоровье в городе Ростов-на-Дону» на протяжении 10 месяцев.

Материалы и методы. В наблюдательное исследование включено 218 пациенток женского пола, наблюдающихся на базе ГБУ РО «КДЦ Здоровье в городе Ростов-на-Дону», в возрасте от 3-х до 18 лет, получающих Сейзар (ламотриджин), как монотерапию при различных видах эпилепсии. Сюда же включены случаи успешного перехода на препарат Сейзар с комбинированной терапии и с терапии другими противоэпилептическими препаратами.

Всех пациентов можно распределить на две большие возрастные группы, учитывая рекомендации по применению препарата: дети возраста от 3 до 12 лет (90) и дети возраста от 12 до 18 лет (128).

Распределение по формам эпилепсии:

1. Идиопатическая (вероятнее генетическая) генерализованная эпилепсия – 140, из них:

- детская абсансная эпилепсия – 90,
- юношеская абсансная эпилепсия – 40,
- эпилепсия с генерализованными изолированными тонико-клоническими приступами – 30.

2. Фокальная эпилепсия (неустановленной этиологии) – 20 пациенток.

3. Структурная и предположительно структурная эпилепсия:

- ДНЭТ правой височной доли после удаления, структурная эпилепсия – 13,

– последствия перинатальной энцефалопатии с развитием массивных зон глиоза – 25.

Большая группа пациенток 78% получающих Сейзар – это дети с диагнозом «Идиопатическая (вероятнее генетическая) генерализованная эпилепсия»; 22% – дети с фокальными эпилепсиями: из них 11% с диагнозом фокальная эпилепсия неуточненной этиологии и 11% с фокальными эпилепсиями структурного генеза.

Сейзар применяется в дозировках согласно инструкции по применению препарата, два раза в день с равным промежутком времени. Максимальная дозировка в сутки не превысила 400 мг/сутки. Одна пациентка 17 лет получает препарат однократно в сутки, на ночь, что допустимо, учитывая пролонгированную форму препарата.

Результаты. Терапевтическая ремиссия достигнута у 89% пациенток, у 11% пациенток – уменьшение количества приступов на 50% и более. За время применения препарата у 40% пациенток возникал такой побочный эффект, как генерализованная уртикарная сыпь по типу крапивницы. У 20% пациенток на фоне быстрой титрации препарата, у 20% на фоне титрации 12,5 мг 1 раз в 14 дней. Побочный эффект был нивелирован возвращением на предыдущий шаг титрации с увеличением шага титрации на 21 день и симптоматическим приемом антигистаминного препарата. Наибольший терапевтический эффект был достигнут у пациенток, входящих в группу Идиопатических генерализованных эпилепсий, со 100% ремиссией в этой группе. У детей с фокальными эпилепсиями, что составило 11% от общей группы, достигнута ремиссия более 50%. Таким образом, ни у одного пациента препарат Сейзар не был отменен из-за своей неэффективности или возникновения стойких побочных эффектов.

Заключение. В настоящее время накоплен многочисленный успешный опыт применения препарата Сейзар, учитывая его положительный эффект на когнитивные функции, настроение, поведение, а особенно благоприятную возможность применения препарата у лиц женского пола.



Опыт применения Сейзара у детей до 12 лет с фокальной и генерализованной эпилепсией и изучение влияния препарата на когнитивные и поведенческие нарушения

ЮЛИЯ ЕВГЕНЬЕВНА МИРОНЕНКО,
ОЛЬГА ВИКТОРОВНА МАРЧЕНКО

Консультативное отделение ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева
(Санкт-Петербург)

Введение. Ламотриджин был зарегистрирован для лечения эпилепсии в 1991 г. и является одним из самых изученных и проверенных новейших противосудорожных препаратов на сегодняшний день. Ламотриджин (Сейзар) показал свою эффективность в лечении фокальных и генерализованных форм эпилепсии в разных возрастных группах. Так же препарат обладает доказанными нормотимическими и антидепрессивными свойствами.

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности применения Сейзара у детей с различными формами эпилепсии, эпилептическими синдромами в моно- и политерапии, а также влияние препарата на когнитивную и эмоциональную сферу пациентов.

Материалы и методы. Комплексное клиничко-неврологическое и психологическое обследование выполнено у 51 пациента с 5 до 12 лет. От 5 до 8 лет – 11 пациентов, с 9–12 лет 40 человек (средний возраст 9,5 лет). Распределение по формам: с фокальной идиопатической эпилепсией (n = 20), генерализованной эпилепсией (n = 26), эпилептической энцефалопатией (n = 5) Сейзар в составе монотерапии получали (n = 36) и политерапии (n = 15). Из них 32 пациентов женского пола и 19 пациентов – мужского. Все пациенты получали медицинскую специализированную помощь амбулаторно с 18.12.2022 по 17.04.2023. Период наблюдения составил не менее 300 дней.

Всем пациенткам проведено клиническое обследование с оценкой неврологического и психического статуса, ЭЭГ и МРТ головного мозга, проверка у родителей дневников приступов и приема препаратов. Все дети были осмотрены детским психиатром. Полученные результаты обрабатывались посредством стандартных методов статистического анализа.

Результаты и обсуждение. У 36 пациентов на фоне базовой терапии приступы сохранялись, был добавлен Сейзар с последующей отменой базового препарата и далее пациенты наблюдались в режиме альтернативной монотерапии, 15 пациентов остались на политерапии. У 15 пациентов достигнута клиническая ремиссия (29%), снижение числа приступов на 50% и более у 23 пациентов (45%) Неэффективность отмечалась у 10 пациен-

тов (19%), в основном, в младшей возрастной группе от 5 до 7 лет, у 3 пациентов (6%) потребовалось отменить препарат из-за плохой переносимости (аллергическая реакция). Из 51 пациента с клиническим диагнозом эпилепсия было 15 пациентов с когнитивными и поведенческими нарушениями, 5 из которых с диагнозом эпилептическая энцефалопатия с эпилептической активностью на ЭЭГ и 10 – с нарушением поведения. Данные пациенты были из старшей возрастной группы, от 8 до 12 лет, наблюдались у детского психиатра с сопутствующими диагнозами:

– Резидуально-органическое поражение головного мозга – 3 человека; синдром психомоторной расторможенности с агрессией и аутоагрессией – 1 чел.; синдром дефицита внимания с гиперактивностью – 5 чел.; ранний детский аутизм с нарушением социальной адаптации – 1 ребенок.

Все эти дети до назначения Сейзара получали лечение другими корректорами поведения и нормотимическими препаратами без эффекта или имели побочные действия назначенных препаратов. С целью коррекции агрессивности, импульсивности, эмоциональной лабильности и в качестве монотерапии им был назначен Сейзар. После длительного применения в большинстве случаев отмечалась достаточно отчетливая положительная динамика: менее выражена эмоциональная лабильность, агрессивные и аутоагрессивные действия, негативизм, чрезмерная двигательная активность. В случаях тревожного и избегающего поведения менее выражены чрезмерная стеснительность, скованность, «зажатость» в социальных ситуациях. Отмечено уменьшение тикозных гиперкинезов, стереотипных движений, действий. Практически во всех случаях улучшились внимание, работоспособность, усвоение учебного материала, в целом, способность к обучению.

Выводы. Сейзар доказал свою высокую эффективность, хорошую переносимость, особенно в старших возрастных категориях пациентов детского возраста при лечении различных форм эпилепсии и детей с различными поведенческими нарушениями, т.к. во всех исследуемых группах пациентов наблюдались улучшения поведения, внимания и повышение способности к обучению.

Рекомендации. Данное исследование демонстрирует фармакологические свойства Сейзара, не упомянутые в инструкции, а именно нормализующее действие на различные поведенческие нарушения, улучшение когнитивной и эмоциональной сферы пациентов. Таким образом, Сейзар рекомендован к применению в качестве противосудорожного препарата и корректора психических нарушений с нормотимическими свойствами у детей в различных возрастных категориях.

Результаты наблюдательного исследования применения препарата Сейзар в лечении различных форм эпилепсии в практике детского невролога с целью анализа эффективности терапии и расширения возможностей фармакотерапии в возрасте до 12 лет

ЗОЯ АЛЕКСАНДРОВНА НИКЕРОВА

Детский невролог-эпилептолог, Клиника Международного института функциональной и реконструктивной медицины (Ярославль)

Особенности фармакотерапии Сейзаром у детей с генетическими эпилепсиями. Эпилепсия – не одно заболевание, а большая группа нарушений, значительно различающихся по своим проявлениям и прогнозу, особенно в детском возрасте, что создает особый подход в диагностике и терапии. Для каждой формы эпилепсии определен свой план лечения, но он должен быть динамичным, чтобы прогностически терапия была положительной и врачу удалось добиться максимального результата в виде прекращения приступов.

Ламотриджин был первым зарегистрирован среди антиэпилептических препаратов последнего поколения для лечения эпилепсии в 1991 году и стал использоваться в клинической практике значительно раньше других новых АЭП, и поэтому в настоящее время накоплен бесценный, большой и достоверный опыт его применения в лечении эпилепсии, хорошо изучен его механизм действия, переносимость и эффект от терапии. Сейзар в настоящее время имеет преимущества в группе ламотриджина. Он может применяться у детей с 3-летнего возраста, в составе поли и монотерапии эпилептических приступов.

В возрасте до 12 лет возможности врачей ограничены регистрационными показаниями. Однако, инструкции по применению дают врачам больше возможностей, чем они применяются в практике. Расширенное применение ламотриджина (в рамках инструкции к препаратам), хорошо зарекомендовало себя во взрослой практике и поэтому цель данного наблюдательного исследования – получить такие данные, чтобы проанализировать возможности Сейзара у детей до 12 лет, каковы показатели его эффективности и переносимости.

В последнее время происходит рост количества обращений детей с генетической патологией, что может быть связано и с улучшением качества диагностики и выявляемости данной патологии, а также с учетом медицинского выхаживания недоношенных детей при рождении (современные медицинские технологии все больше позволяют этого достигать). Поэтому исследования с целью получения опыта терапии Сейзаром у группы детей с генетической эпилепсией в рамках именно этого наблюдения представляет значимый интерес.

На базе Клиники Международного института функциональной и реконструктивной медицины в городе Ярославль проведено наблюдение пациентов в период до 11.02.24 включительно (300 дней) и проанализированы результаты применения Сейзара у пациентов женского пола среди детей, проходивших лечение и наблюдение в амбулаторных условиях.

Цель исследования. Оценка эффективности и других эффектов терапии и переносимости Сейзара в лечении различных форм эпилепсии в амбулаторных условиях.

Материалы и методы. Представлены данные по эффективности и переносимости Сейзара у 48 пациентов (дети в возрасте до 12 лет включительно). Распределение по возрастам: 3–6 лет – 11 человек, 7–8 лет – 31 человек, 9–12 лет – 6 человек. Диагноз эпилепсии устанавливался на основании анализа жалоб пациентов, анамнеза заболевания и жизни, проведения неврологического осмотра и нейропсихологического тестирования, изучения результатов проведенного ЭЭГ исследования, видео-ЭЭГ мониторинг, МРТ-исследования, в тех случаях, где это было возможно – генетическое исследование. Полученные при наблюдении пациентов результаты обрабатывались посредством стандартных методов статистического анализа.

Стоит подчеркнуть, что в данном наблюдательном исследовании наблюдались 7 пациентов, где эпилепсия была ассоциирована с ДЦП, ВПР мозга. Распределение по формам эпилепсии:

Идиопатические формы эпилепсии – 24; Структурная фокальная эпилепсия – 4; Генетические эпилепсии – 14. Группа пациентов со структурной, структурно-генетической, предположительно структурной фокальной и фокальной эпилепсией неустановленной этиологии – 6.

Сейзар:

А) применялся первично в виде монотерапии у 14 пациентов,

Б) был первично добавлен к другим антиэпилептическим препаратам у 34 пациентов.

Стоит сразу отметить, что комбинация Сейзара с 2-мя и более АЭП было у пациентов в группе генетических эпилепсий и в группе dual pathology.

У 10 пациентов при достижении эффекта в виде контроля приступов – в дальнейшем был переход с терапии 2-мя АЭП на монотерапию Сейзаром. Это значимо улучшило и комплаентность терапии и качество жизни в виде улучшения самочувствия. Пациенты отмечают, что монотерапия воспринимается ими более положительно, как менее ограничивающая их жизнь. Доза Сейзара была от 6,25 мг (на стадии подбора терапии либо в комбинации с другими АЭП на первичной стадии подбора оптимальной дозы) до 200 мг.

Результаты и выводы.

Результаты в общей группе пациентов (48 человек):

1. терапевтический эффект (ремиссия или урежение приступов более чем на 50%) достигнут у 28 пациентов из 48 пациентов (58,3%),

2. Уменьшение частоты приступов на 50% и более – у 13 пациентов из 48 пациентов (27,1%),

3. Уменьшение частоты приступов менее чем на 50% – у 7 пациентов из 48 пациентов (14,6%).

Наблюдение пациентов и коррекция терапии Сейзаром с целью достижения ремиссии или снижения частоты приступов-продолжается в настоящее время в рамках плана терапии для каждого конкретного пациента.

У 3 пациентов (6,25% при n = 48) наблюдались отдельные нежелательные явления:

1. Снижение аппетита у двоих детей: 1 девочка 7 лет (монотерапия), 1 девочка – 9 лет (Сейзар в составе поли-



	Клиническая ремиссия	Уменьшение частоты приступов на 50% и более	Уменьшение частоты приступов менее чем на 50%	Аггравации	Неэффективность
Идиопатические формы эпилепсии (n = 24)	20 (83,3%)	4 (16,7%)		0	0
Структурная фокальная эпилепсия (n = 4)		2 (50%)	2 (50%)	0	0
Генетические эпилепсии (n = 14)	7 (50%)* клиническая ремиссия при сохранении высокого индекса эпилептиформности	4 (28,6%)	3 (21,4%)	0	0
Группа пациентов со структурной, структурно-генетической предположительно структурной фокальной и фокальной эпилепсией неустановленной этиологии (n = 6)	1 (16,7%)	3 (50%)	2 (33,3%)	0	0

терапии). Нежелательные явления имели транзиторный характер, проходили благодаря снижению дозировки на стадии титрации и удлинения периода титрации.

2. Тремор правой руки у девочки 11 лет (в составе политерапии). Тремор появился при достижении дозировки Сейзара 100 мг днем и 25 мг на ночь (период титрации). Принято решение о снижении дозировки на 25 мг, что привело к увеличению частоты приступов через 1 неделю. После этого – вновь добавлен Сейзар в дозе 25 мг: тремора нет, количество приступов сократилось вновь. Далее – лечение по заранее спланированной терапии с наращиванием дозы Сейзара до терапевтической. Значимых случаев аггравации не зарегистрировано.

Клинический случай. Девочка С. 2020 г.р. Жалобы: подходит к маме, хватает за одежду, фиксирует взор, отводит глазные яблоки вправо и влево, сглатывающие движения, напряжение в руках и ногах. Длительностью эти приступы – 2–5 минут, серией по 2 приступа, после этого-слюноотделение, позывы на рвоту (рвота может быть), с выходом в сон. 5–6 приступов за месяц.

Анамнез morbi: в 11 месяцев на фоне фебрильной температуры впервые приступ генерализованных судорог. Повторение приступов при каждом подъеме температуры. Госпитализация в неврологический стационар ГБУЗ ЯО ОДКБ. МРТ ГМ 1,5 ТС – без патологии. Был назначен конвулекс. Приступы купированы. Через 7 месяцев на приеме АЭП появились приступы на фоне громких резких звуков в виде миоклонических приступов (вздрагивание, подъем рук вверх с экстензорным компонентом, заведение глазных яблок вверх), приступы сериями. Госпитализация повторная, назначение леветирацетама (кепра), приступы купированы.

В январе 2023 на фоне ОРВИ (подъем температуры) – замирание, фиксация взгляда, клонические подергивания в руках, потеря сознания. Вновь госпитализация в неврологический стационар ГБУЗ ЯО ОДКБ. Терапия: депакин хроносфера 350 мг 2 раза в день, кепра 5 мл 2 раза в день. Купирование приступов.

После выписки – обращение в нашу клинику, так как сохраняются вышеописанные жалобы (даже вне подъема температуры тела). При осмотре: контакт затруднен, на осмотр реакция негативная, на имя реагирует, предметы в руки берет без атаксии. Просьбы выполняет избирательно понимание обращенной речи затруднено.

Контакт «глаза в глаза» сохранен, но внимание переключает быстро, неусидчива, легко возбудима, обедненный словарный запас. Общая моторная неловкость. Косоглазия нет. Слюнотечения нет. Парезов на руках и ногах нет. Мышечный тонус диффузно снижен, СХР с рук невысокие, коленные рефлексы живые, D = S. Звуковая имитация «+». Голова правильной формы. Указательный жест «+». Плоско-вальгусная стопа. ЗПР. ЭЭГ холтер ночного сна от 01.2023 (Москва): фокальная эпилептиформная дезинтеграция.

Терапия: при обращении терапия конвулексом 28 капель 3 раза в день и кепра 5 мл 2 раза в сутки – сохранение приступов и их серийность, с частотой до 5–6 в месяц сделан вывод о необходимости добавления к терапии Сейзара 12,5 мг 1 раз в день в течение первой недели. Согласно инструкции и опыту применения Сейзара – в течение 2й и 3й недели принимать Сейзар 12,5 мг 2 раза в день.

С родителями пациентки постоянно поддерживалась связь с мониторингом сведений о приступах, других жалобах и симптомах. В течение первых 3-х недель терапии – не отмечено нежелательных явлений (при осторожности с учетом диагноза). С начала 3-й недели – со слов родителей, сокращение длительности приступов. Принято решение о повышении дозировки с 4-й недели: 25 мг утром и 12,5 мг на ночь в течение 2 недель (4–6-я недели терапии). Подбор терапевтической дозы Сейзара происходил на фоне сохранения приема обоих АЭП, которые ребенок принимал ДО начала терапии Сейзаром. С 6-й недели политерапии Сейзаром – мать отметила урежение количества приступов в течение недели на 50%.

Начиная с 7-й недели терапии – Сейзар был назначен по 25 мг 2 раза в день в течение месяца. С 12 недель после введения в политерапию Сейзара приступы продолжают. Из эффектов терапии отмечается: – нет серийности; – продолжительность приступа 1–3 минуты; – 2–3 приступа в месяц. Терапия переносит БЕЗ нежелательных явлений, что, совместно с положительной динамикой, послужило обнадеживающим знаком

к применению Сейзара в дозировке 50 мг днем и 25 на ночь с параллельным снижением дозы вальпроевой кислоты.

Выводы.

1. В данном случае течение эпилепсии резистентное, обусловленное тяжелой формой эпилепсии.

2. Именно после добавления Сейзара политерапия привела к положительному эффекту в виде урежения приступов более чем на 50%, снижения продолжительности и серийности приступов более чем на 50%.

3. Отсутствие нежелательных явлений, в том числе нет агграваций (при риске именно при этом синдроме).

4. С учетом того, что у ребенка идет формирование важнейших систем и функций организма, и нежелательные эффекты от терапии вальпроевой кислотой могут причинить непоправимый в будущем вред – Сейзар позволил снизить дозу вальпроевой кислоты.

5. В будущем терапия у данного ребенка с учетом задержки психического развития должна помочь в восстановлении (либо не нанесении еще большего вреда). Безусловно, именно Сейзар не имеет отрицательного влияния на когнитивные функции и психическую сферу среди других АЭП. Поэтому прогностически выбор Сейзара имеет положительный потенциал в том числе, и путем снижения доз леветирацетама и вальпроевой кислоты (имеющих, напротив, отрицательное действие на эти сферы).

Заключение и выводы.

1. Согласно зарубежным исследованиям (SANAD 2 и др.) и отечественными исследованиям ламотриджин и Сейзар является «золотым стандартом» терапии фокальных эпилепсий. Данное вышеописанное исследование расширяет возможности терапии Сейзаром генерализованных эпилепсий у детей в возрасте до 12 лет и расширения диапазона применения Сейзара в терапии генерализованных эпилепсий у детей – должно развиваться и далее. Стереотипное восприятие других Сейзара как уступающего другим АЭП в терапии детей ДО 12 лет и в терапии генерализованных эпилепсий должно быть изменено в будущем (при развитии соответствующей доказательной базы).

2. Отсутствие случаев аггравации приступов, особенно при включении Сейзара в терапию синдрома Драве.

3. В группе генетических эпилепсий, с наиболее тяжелыми пациентами, эффективность Сейзара была несколько ниже, при этом пациенты были резистентны к терапии другими АЭП, однако в тех случаях, где было клинически возможным снизить дозировку других АЭП – это также можно считать успехом, так как это улучшает приверженность к терапии, снижает риск побочных эффектов и межлекарственных взаимодействий, делает терапию более доступной.

4. Переход с политерапии на монотерапию Сейзаром у детей ДО 12 лет в данном наблюдательном исследовании стал возможен у 10 пациентов (29,41% при $n = 34$). Среди всех пациентов ($n = 48$) этот показатель составил 50% переход на монотерапию Сейзаром достигнут у 24 пациенток. Это должно рассматриваться как возможное расширение возможностей фармакотерапии в возрасте до 12 лет в будущем, так как Переход на монотерапию значимо улучшил и комплаентность терапии, и качество жизни в виде улучшения самочувствия. Пациенты отмечают, что монотерапия воспринимается ими более положительно, как менее ограничивающая их жизнь.

5. Ни в одном случае при приеме Сейзара не было отмечено негативного влияния на настроение и поведение, память, внимание и другие когнитивные функции (по оценке детей и их родителей), а это явилось особо значимым, так как в данном исследовании наблюдались пациенты с эпилепсией, ассоциированной с ДЦП, ЗПР, другими дисфункциональными изменениями мозга.

6. Типичное представление о таком нежелательном явлении как сыпь, характерном для всей группы ламотриджина, не нашло своего подтверждения. ВСЕ пациенты и их родители в данном наблюдательном исследовании были особым образом предупреждены о важности титрования, о выборе безопасной скорости подбора терапевтической дозы (особенно при комбинации с другими АЭП в данном наблюдательном исследовании).

Следует обязательно отметить, что родители пациентов также были осведомлены особым образом о недопустимости перехода на другой ламотриджин, так как именно Сейзар имеет наибольший доказанный опыт по эффективности и переносимости в отечественных исследованиях (в особенности в детской практике ИДНЭ/ИДВНЭ им. Св. Луки).

Эффективность и безопасность применения ламотриджина (Сейзара) при сравнении с другими противоэпилептическими препаратами у пациентов с эпилепсией в зависимости от формы заболевания и в разных возрастных группах

КАРИНЭ ВАРТАНОВНА ОСИПОВА

Эпилептолог, Зав. отд. ПНО, НПЦ спец. мед. помощи детям им. Войно-Ясенецкого, к. м. н. (Москва)

Актуальность изучения эпилепсии у детей обусловлена высокой распространенностью заболевания и нередко инвалидизирующими последствиями. В 29% случаев эпилепсия дебютирует в возрасте до

3-х лет (Петрухин А.С. с соавтор., 2005), в детском и подростковом возрасте – от 70–75% случаев (К.Ю. Мухин, 2000). Основной задачей назначения противоэпилептических препаратов пациентов эффективность, безопасность, достижение ремиссии заболевания. При выборе противосудорожного препарата учитываются не только форма эпилепсии, частота приступов, возраст, но и также половая принадлежность пациента. Задачей является не только успешная терапия основного заболевания, но и минимизация побочных проявлений. Противоэпилептический препарат Сейзар зарегистрирован в Российской Федерации в 2009 г. На основании наблюдений и многочисленных исследований доказана его безопасность и переносимость у лиц



женского пола, страдающих эпилепсией, в том числе в период беременности.

Цель исследования. Доказать терапевтическую эквивалентность и сходный профиль безопасности препарата ламотриджин (Сейзар) без снижения качества жизни у пациентов (у лиц женского пола).

Материал и методы. В исследование были включены пациенты в возрасте от 3–21 лет (средний возраст 8 лет), с клиническим диагнозом эпилепсия, принимающих Сейзар как в монотерапии, так и в политерапии (комбинации с вальпроатом натрия и леветирацетамом, этосуксимидом, перампанелом). Всего в исследовании принимали участие 90 пациентов, которые получали специализированную медицинскую помощь в НППЦ спец.мед. помощи детям им. Войно-Ясенецкого, г. Москва., 40 пациентов наблюдались в Клинике «Невромед», г. Москва с 18.12.2022 по 17.02.24.

Все пациентам проведен полный диагностический комплекс обследований: клиническая оценка проводилась по данным физикального осмотра, электронейрофизиологического (электроэнцефалография, ЭЭГ) исследования, электрокардиографии, клинических анализов крови и мочи, а также биохимического исследования крови, включавшего в себя исследования: глюкоза, общий белок, альбумин, общий билирубин, холестерин, АСТ, АЛТ, КФК, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины, определение клиренса креатинина; – неврологический статус; – видеоЭЭГмониторинг (в зависимости от показаний исследование проводилось до нескольких суток); – МРТ-исследование головного мозга; – генетическое консультирование; – фармакомониторинг антиконвульсантов.

В течение 12–14 мес принимало участие 90 пациентов в НППЦ спец. мед. помощи детям и 40 пациентов в клинике «Невромед».

Детская абсансная эпилепсия: для установления окончательного диагноза необходима совокупность анамнеза и электроэнцефалографических данных. Но в отдельных случаях при кажущемся благоприятном исходе, несмотря на прием противоэпилептических препаратов, ремиссия не наступает, хотя в большинстве случаев полная клинико-электроэнцефалографическая достигается. С развитием генетических исследований выявлена одна из причин отсутствия ремиссии – одна из генетических мутаций – GLUT-1. Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами судорог, также как синоним DOOSE-синдром с дебютом заболевания между 2–5 лет жизни ребенка. Характеризуются несколькими видами приступов, как внезапные падения

(атонические), миоклоническими, миоклонико-атоническими, у части пациентов отмечаются абсансы.

Юношеская миоклоническая (синдром Янца) – генетически детерминированная форма генерализованной эпилепсии, которая начинается в подростковом возрасте. Приступы сопровождаются массивными билатеральными миоклоническими приступами, абсансами и генерализованными судорогами. Лечение начинают с монотерапии вальпроата натрия, в большинстве препаратов выбора при комбинированной терапии является ламотриджин.

Клинические примеры эффективности Сейзара

Клинический случай 1. Больная К.М., 14 лет. Клинический диагноз: Основной диагноз: G40.5 Эпилепсия метаболическая комбинированная (с признаками фокальной и генерализованной), клинико-медикаментозная ремиссия с октября 2017 г. Эпилептическая энцефалопатия обусловленная мутацией в гене SLC2A1. Сопутствующие заболевания: E74.8 Синдром дефицита транспортера глюкозы I типа (GLUT1).

Жалобы: На приступы судорог в анамнезе (по типу «замираний»), временами возникающие трудности в обучении, периодическую слабость и вялость (после приема пищи улучшение). Дебют приступов в 2 года, на 2-й день после вакцинации (полиомиелит). Развился тонико-клонический приступ, девочка была госпитализирована, при поступлении обращало внимание на низкое содержание глюкозы в крови (гипогликемия). По результатам проведенных обследований на ЭЭГ эпилептическая или какая-либо другая патологическая активность не зарегистрирована. В 5-летнем возрасте родители стали отмечать гипомоторные («замирания») состояния, появились трудности в обучении. На ЭЭГ зарегистрирована ЭА (диффузные разряды) высоким индексом, по описанию картина «типичного абсанса», возникший на 2 минуте гипервентиляционной пробы. Помимо этого, высоким индексом была зарегистрирована диффузная эпилептиформная активность. В состоянии сна индекс активности значительно снижался. Назначен вальпроат натрия, без видимого эффекта. К терапии добавили Это-суксимид – частота замираний уменьшилась, но приступы сохранялись.

В терапию постепенно был назначен ламотриджин (Сейзар) с последующей постепенной отменой вальпроата натрия. На фоне увеличения дозы ламотриджина (МНН) – у ребенка ремиссия, улучшились электро-энцефалографические показатели, а также улучшились когнитивные функции – успехи в учебе, стала лучше кон-

Таблица 1

Распределение по нозологическим формам заболевания

Пациенты	Форма эпилепсии		
	Абсансная	Генерализованная (DOOSE-синдром)	Юношеская миоклоническая (синдром Янца)
Девочки	28 пациенток (30,4%)	22 пациентки (24%)	22 пациентки (24%)
Мальчики	10 пациентов (10,9%)	5 пациентов (5,4%)	5 пациентов (5,4%)
Итого 92 пациента от 3–12 лет	38 (41,3%)	27 (29,4%)	27 (29,3%)

Результаты терапии ламотриджином (Сейзаром) при различных генерализованных формах эпилепсии

Результаты терапии (всего пациентов)	Абсансная форма 38 пациентов	Эпилепсия с миоклоническими-астатическими (синдром DOOSE) 27 пациентов	Юношеская миоклоническая (синдром Янца) 27 пациентов	Общее количество пациентов – 92 пациента (100%) Мальчики / Девочки
Клинико-электро-энцефалографическая ремиссия	20 (21,7%)	17 (18,5%)	12 (13%)	49 (53,5%)
Эффект на 50%	5 (5,4%)	5 (5,4%)	8 (8,7%)	18 (19,6%)
Отсутствие эффекта	7 (7,6%) клиническая ремиссия, у 6 пациентов (6,5%) отсутствие ремиссии	5 (5,4%)	7 (7,6%)	25 (27,2%)
Побочные проявления (сыпь)	10 (10,9%)	Не отмечено	Не отмечено	10 (10,9%)
Комбинация ламотриджина (Сейзара) с другими препаратами (вальпроат натрия + этосуксимид + Леветирацетам)	21 пациент в монотерапии (15 девочек – 16,3%, 6 мальчиков – 6,5%) 17 пациентов в политерапии (6 девочек – 6,5%, 11 мальчиков – 12%)	23 пациентов в политерапии (20 девочек – 21,7%, 3 мальчика – 3,3%), 4 пациента в монотерапии (Сейзар) (2 мальчика – 2,2%, 2 девочки – 2,2%)	15 пациентов политерапии (12 девочек – 13%, 3 мальчика – 3,3%), 12 пациентов в монотерапии (Сейзар) (10 девочек – 10,9%, 2 мальчика – 2,2%)	37 пациентов в монотерапии – 40,2% (27 девочек (29,4%), 10 мальчиков (10,8%)), 55 пациентов в политерапии – 59,8% (17 мальчиков (18,5%), 38 девочек (41,3%))

Таблица 3

Распределение пациентов с фокальными формами эпилепсии, в зависимости от этиологического фактора (38 пациентов от 3-х до 18 лет).

Этиология фокальной эпилепсии	Количество пациентов	Эффективность
Пороки развития головного мозга (ФКД, полимикрогирии, и.т.д.)	23 пациента (60,5%), из них: Мальчики 15 (39,5%); Девочки 8 (21%)	10 пациентов – эффективность на 20% в политерапии с Сейзаром 70% без эффекта ни на одной, 10% – частично
Идиопатическая (затылочная, ночная семейная лобная, псевдо Леннокс-Гасто)	15 пациентов (39,5%), из них: Мальчики 10 (26,3%); Девочки 5 (13,2%)	60% – ремиссия на политерапии с вальпроатом, 40% – неполная ремиссия

центрировать внимание, появилась мотивация (чтение, рисование), но тем не менее сохранялись трудности в обучении. При неоднократном проведении ЭЭГ продолжала регистрироваться эпилептиформная активность, временами достигая высокого индекса. Продолжался диагностический поиск (проведено генетическое обследование пациентки). Была выявлена мутация в гене SLC2A1. В дальнейшем был установлен клинический диагноз: GLUT1. В ноябре введена КД с выраженным положительным эффектом, соблюдать не смогли, через 1 год отменили самостоятельно.

Девочка продолжает находиться на ламотриджине (Сейзар), 150 мг/сут + этосуксимид (500 мг/сут). Планируется постепенная отмена этосуксимида, ламотриджин (Сейзар) продолжает принимать в дозе 150 мг/сут. Планируется рассмотрение вопроса о повторном назначении кетогенной диеты.

Клинический случай 2. Больной А.М., 5 лет. Эпилепсия генетически детерминированная (синдром Дузе). Ремиссия 2 года. В 7 мес. на фоне температуры 37,5 °С развился тонико-клонический приступ, длительностью 4–5 минут, купировался самостоятельно. В дальнейшем на фоне температуры и без температуры аналогичные приступы повторялись. Был назначен Депакин – б/эффекта, Топамакс – б/эффекта. В феврале

2022 г. присоединились атонические приступы до 70 раз в день. Проводится коррекция АЭП, без динамики. Ребенок поступил впервые для проведения ВЭМ, коррекции терапии.

Ребенок от III беременности, протекавшей без особенностей. Роды III в срок, самостоятельные. Масса при рождении 3350 г., длина 51 см. По шкале Апгар 6/8 баллов. Развивается с задержкой психомоторного развития с рождения.

Фармакологический анамнез: Депакин, Конвулекс – б/эффекта, Топамакс – б/эффекта, нарушения сна, Клоназепам – улучшение, Кеппра – улучшение, Сабрил – аггравация.

Результаты ранее проведенных обследований: МРТ ГМ 25.03.21: минимальное расширение наружных ликворных пространств. ВЭМ 09.06.22: зарегистрирована диффузная ЭА с амплитудным акцентом в лобных или задних областях.

Объективный статус. В сознании. Общемозговой и менингеальной симптоматики не выявлено. Судорожных пароксизмов при осмотре не отмечалось. ЧМИ: обоняние ориентировочно сохранено. Поля зрения сохранены. Глазные щели симметричные, OD = OS. Зрачки округлые, D = S. Фотореакции живые. Корнеальные рефлексы сохранены. Нистагма нет. Глотание и фона-



ция не нарушены. Двигательно-рефлекторная сфера: диффузная мышечная гипотония, D = S. Сухожильные рефлексы живые, симметричные, рефлексогенные зоны не расширены, D = S. Патологических рефлексов нет. Поверхностная чувствительность на теле и конечностях ориентировочно сохранена. Тазовые функции не нарушены. Дифференцировка на «свой-чужие» сохранена. Речи нет. Русскую речь ребенок не понимает. Во время осмотра зарегистрированы атонические эпилептические приступы.

Видео-ЭЭГ-мониторинг (дневной). Замедление корковой ритмики. Фоновая ритмика представлена непрерывной активностью всех волновых диапазонов, в фоне доминирует диффузная медленно-волновая активность тета-диапазона, амплитудой до 80 мкВ. Основной ритм представлен нерегулярным, устойчивым онтогенетическим предшественником альфа-ритма, частотой около 6 Гц, амплитудой 60–80 мкВ, с правильным зональным градиентом. Зональные различия сглажены. В бодрствовании регистрируется региональная эпилептиформная активность, представленная редкими полиспайками, редуцированными комплексами пик-, полипик-медленная волна амплитудой до 120 мкВ, в левых височно-центральных отделах с распространением на соседние отделы, в правых задневисочных отделах, а также в виде биокципитальных разрядов.

При проведении функциональных проб не было выявлено значимых изменений корковой ритмики. Сон дифференцирован на стадии, физиологические паттерны представлены удовлетворительно. Регистрируется мультирегиональная эпилептиформная активность, представленная комплексами пик-медленная волна амплитудой 120–200 мкВ, независимо: – в правых теменно-задневисочных отделах; – в правых височных отделах; – в левых височно-теменных отделах; – в левых лобных отделах. Также регистрируются генерализованные разряды сгруппированных комплексов пик-медленная волна амплитудой до 600 мкВ.

Клинические события: При проведении фотостимуляции зарегистрировано 5 коротких миоклонических и миоклонико-астатических приступов в виде подергиваний в руках с падением по градиенту силы тяжести (по типу негативного миоклонуса), сопровождавшихся генерализованными разрядами пик-, полипик-медленная волна амплитудой 600–950 мкВ.

Было проведено обследование, учитывая данные анамнеза (отягощенный перинатальный анамнез, дебют эпилепсии в 7 месяцев), клинические данные (эпилептические приступы, фармакорезистентное течение), данные видео-ЭЭГ мониторинга (в бодрствовании регистрируется региональная эпилептиформная активность в левых височно-центральных отделах с распространением на соседние отделы, в правых задневисочных отделах, а также в виде биокципитальных разрядов, во сне регистрируется мультирегиональная эпилептиформная активность в правых теменно-задневисочных отделах, в правых височных отделах, в левых височно-теменных отделах, в левых лобных отделах, также регистрируются генерализованные разряды, при проведении фотостимуляции зарегистрировано 5 коротких миоклонических и миоклонико-астатических приступов в виде подерги-

ваний в руках с падением по градиенту силы тяжести (по типу негативного миоклонуса)), а также изменения на МРТ головного мозга (минимальное расширение наружных ликворных пространств), установлен диагноз: G40.4 Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами (синдром Дозе), фармакорезистентное течение, атонически-астатический синдром, задержка психоречевого развития, анемия. Проведена коррекция противосудорожной терапии (Сейзар) с выраженным положительным эффектом в виде уменьшения интенсивности и количества приступов (с 70 до 10 в день). Даны рекомендации на дом. Мальчик активен. В настоящее время продолжается прием ламотриджина (Сейзар).

Клинический случай 3. Больная А.Ч. 12 лет. Клинический диагноз: Эпилепсия структурная, фокальная. Порок развития головного мозга (фокальная кортикальная дисплазия в медиальном отделе левой лобной области). Ремиссия 3 года.

Жалобы ранее на приступы судорог. В настоящее время ремиссия. В 3,5 года дебют судорожных приступов в виде: остановки непроизвольной деятельности, секундные. Отмечались преимущественно в течение часа после сна. К 4 годам приступы участились до 2 раз в день в течение 5 минут, после чего девочка засыпала. В терапию ввели Кеппру 1000 мг/сут. – б/эффекта. На фоне приема Суксилепа появились галлюцинации, выраженная сонливость, приступы видоизменились (перекос лица, миоклонии). Девочка начала «откатываться» назад в развитии. На фоне приема топамакса, отмечалось улучшение, но на дозе 250 мг/сут. Количество приступов увеличилось, появились галлюцинации, страхи.

В январе 2015 г. девочка проходила обследование в ПНО НППЦ, где на МРТ выявлена ФКД левой лобной области, проведена коррекция АЭП – без значимого эффекта. При введении фэйкомпы в 2018 г мамой отмечалось изменения характера приступов – в основном с утра, ощущает головокружение, головную боль, окружающее начинает раздражать, становится агрессивна, совершает хаотичные действия, резко повышается аппетит, пытается что-то съесть – длительностью до получаса, в дальнейшем сон. Происходящее не всегда помнит. Со временем отмечает урежение частоты пароксизмов с ежедневных до нескольких в неделю (на момент 02.2022). Со слов ребенка пытается их сдерживать. Характер приступов: Тип – 1 Фокальные аутомоторные со скудными клиническими проявлениями (дезориентация, периодические сглатывающие движения с коротким сокращением мышц нижней части лица), 1–2 минуты; Тип – 2 Миоклонический ⇒ симметричный тонический (до 10 секунд) ⇒ короткая серия миоклонических аксиальных приступов; Тип – 3 – аутомоторные с вегетативным компонентом (ощущает головокружение, головную боль, окружающее начинает раздражать, становится агрессивна, совершает хаотичные действия, резко повышается аппетит, пытается что-то съесть – длительностью до получаса, в дальнейшем сон.

Происходящее не всегда помнит. Со временем отмечает урежение частоты пароксизмов с ежедневных, до нескольких в неделю (на момент 02.2022). Со слов ребенка пытается их сдерживать (быстрее уснуть)). Со слов матери – провокация недосып.

Фармакологический анамнез: Кеппра – б/эффекта, Суксилеп – галлюцинации, Депакин – аггравация, Топамакс – б/эффекта, Трилептал – б/эффекта, Файкомпа б/эффекта, Ламиктал (Сейзар) >90%. В настоящее время полная клинико-электроэнцефалографическая ремиссия.

В декабре, 2023 года были проведены контрольные обследования: Видео-ЭЭГ мониторинг с записью ночного сна: без эпилептиформной активности. В настоящее время принимает ламотриджин 300 мг/сут, стойкая ремиссия. От оперативного вмешательства воздерживаемся.

Результаты. Эффективность при применении препарата Сейзара в монотерапии чаще отмечается в более старшей возрастной группе, в политерапии – и в более младшем возрасте (3–7 лет). Серьезных нежелательных явлений (НЯ) в ходе исследования зарегистрировано не было, лишь в 15% – сыпь, при отмене препарата клинические проявления регрессировали. Общее состояние всех пациентов на заключительном визите оценивалось, как удовлетворительное. Из 130 пациентов 75 пациента – женского пола (из них с синдромом Янца 21 – женского пола), 55 пациентов – мужского пола. Каких-либо изменений гормонального фона у лиц женского пола (консультированы эндокринологами, результаты УЗИ исследований репродуктивных органов) не выявлено. Полученные данные свидетельствуют о терапевтической эквивалентности и безопасности Сейзара, что согласуется с многочисленными наблюдениями пациентов с эпилепсией. Наибольшая эффективность

Сейзара (80%) отмечается при генерализованных формах эпилепсии и только у 20% пациентов при фокальных формах эпилепсии.

Выводы. Сейзар (ламотриджин) продемонстрировал высокую эффективность и комплаентность, более половины пациентов вышли в лекарственную ремиссию. Благоприятный профиль безопасности Сейзара способствует длительному «удержанию» пациентов на препарате. Большой терапевтический эффект наблюдается у пациентов подросткового возраста в монотерапии. В младшем возрасте наблюдаем положительную динамику в политерапии. При фармакорезистентных формах эпилепсии возможно достигнуть ремиссии при постепенном введении ламотриджина (Сейзара). По нашим наблюдениям ламотриджин (Сейзар) оказывает положительное влияние на когнитивные функции.

Рекомендации. Ламотриджин (Сейзар) показан как препарат первой линии у детей, подростков и взрослых с впервые выявленными фокальными приступами. Рекомендован в качестве препарата первого выбора при лечении лиц женского пола с идиопатической генерализованной эпилепсией. Постепенное введение препарата позволяет избежать побочных проявлений (сыпь и т.д.). Пациенты, принимающие ламотриджин (Сейзар), имеют возможность проведения фармакомониторинга (определение уровня препарата в крови), что обеспечивает правильное титрование дозы препарата, что важно особенно при комбинации его с другими противосудорожными препаратами.

Опыт применения препарата с МНН: ламотриджин в лечении тяжелых фармакорезистентных эпилепсий

ТАТЬЯНА ГРИГОРЬЕВНА ОХАПКИНА

Врач невролог «институт Вельтищева», к. м. н. (Москва)

Введение. Целью проведенного исследования было оценить эффективность и переносимость препарата с МНН: ламотриджин в лечении пациентов детского возраста с тяжелой фармакорезистентной эпилепсией различной этиологии. В данной работе проведена оценка

очередности назначения препарата с МНН: ламотриджин при фокальных и генерализованных эпилептических приступах.

Материалы и методы. Всего было проанализированы данные 34 детей с установленным диагнозом эпилепсия, фармакорезистентная форма и получавшим препарат с МНН: ламотриджин, проходивших лечение в институте Вельтищева в период с 18.12.22 по 17.04.23. Возраст составил от 3 до 17 лет, из них: 18/34 (53%) девочек, 16/34 (47%) мальчиков. У 11/34 (32%) детей генерализованная эпилепсия (абсансы, миоклонии), у 23/34 (68%) детей фокальные эпилептические приступы. По этиологии: у 14/34 (41%) доказанная генетическая эти-

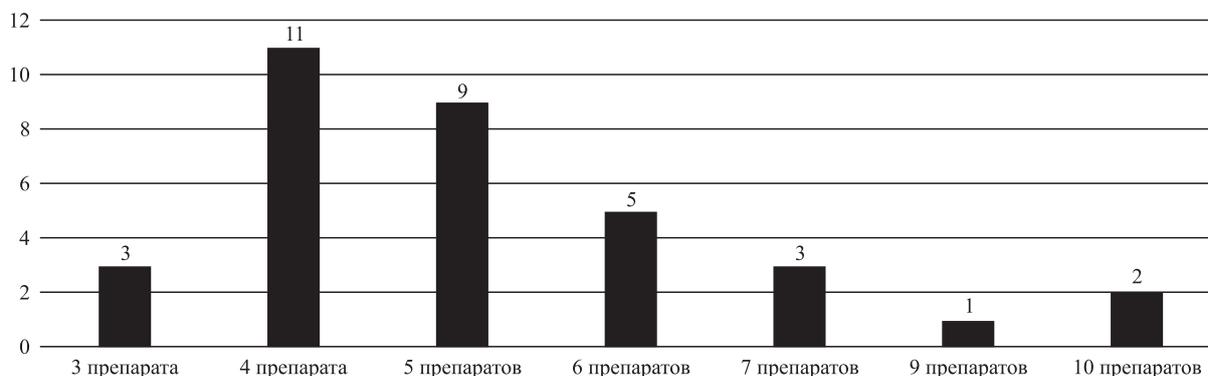


Рис. 1. Общее число противосудорожных препаратов в исследуемой группе



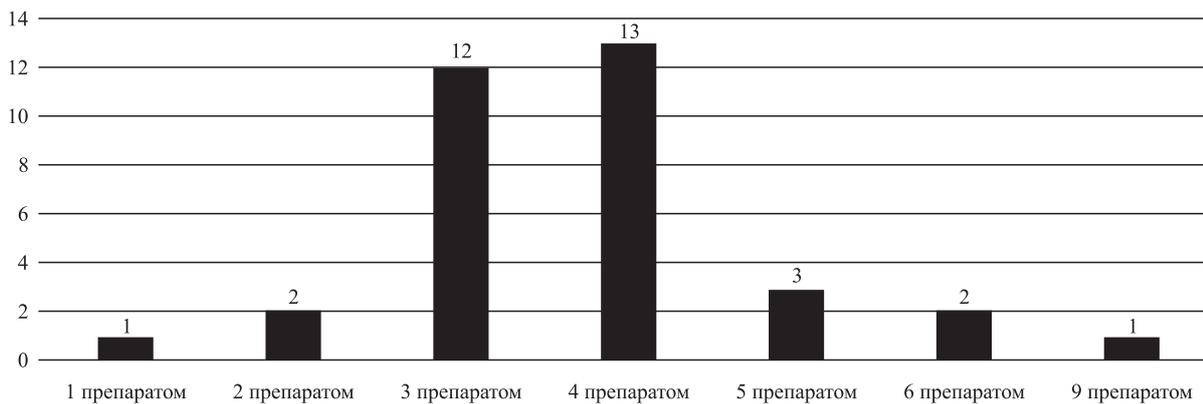


Рис. 2. Очередность назначения ламотриджина в исследуемой группе

ология эпилепсии, из них у 9/14 (64%) диагностирован туберозный склероз. У 3/34 (9%) пороки развития головного мозга, у 4/34 (12%) детский церебральный паралич, 13/34 (38%) не установленная, вероятно генетическая, этиология заболевания.

Общее число принимаемых противосудорожных препаратов составило от 3 до 10 различных препаратов, наиболее часто последовательно дети получали от 4 до 5 противосудорожных препаратов (рис. 1).

Препарат с МНН: ламотриджин назначался впервые только одному пациенту, статистически чаще препарат назначался после применения других противосудорожных препаратов, чаще в третью 12/34 (35%) или четвертую 13/34 (38%) очередь (рис. 2).

У 14/34 (41%) пациентов отмечалось уменьшение частоты эпилептических приступов более, чем на 50%, и улучшение картины электроэнцефалограммы. Переносимость препарата была достаточно хорошая:

у 2/34 (6%) возникла сыпь, 1/34 (3%) тромбоцитопения. Т.о., побочные эффекты развились только у 3/34 (9%) детей, остальные 31/34 (91%) побочных эффектов не отмечали. Не было зафиксировано ни одной жалобы на снижение когнитивных функций и ухудшение поведения на фоне приема препарата.

Заключение. Следует отметить тяжесть эпилепсии и ее фармакорезистентный характер в рассматриваемой группе, для которой 41% улучшения контроля над приступами является хорошим результатом. Обращает на себя внимание хорошая переносимость препарата: 31/34 (91%) детей побочных эффектов не отмечали. Не было зафиксировано ни одной жалобы на снижение когнитивных функций и ухудшение поведения на фоне приема препарата. Анализируемый препарат доказал свою эффективность, хорошую переносимость и безопасность в лечении пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии.

Сейзар как препарат выбора для лечения эпилепсии у детей и подростков

ПОЛИНА ДМИТРИЕВНА ПАРШИНЦЕВА

ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница», врач-невролог (Краснодар)

Введение. В настоящее время принято назначать терапию противосудорожными препаратами, исходя из безопасности и эффективности препарата. Препарат Сейзар обладает широким спектром действия, который на опыте показал свою хорошую переносимость и высокую эффективность.

Цель исследования. Целью данного исследования является оценка эффективности применения препарата ламотриджин у пациентов женского пола в возрасте до 18 лет. Наблюдение за пациентами проходило на базе Детского консультативно-диагностического центра ДККБ г. Краснодар. Период наблюдения за пациентами: 18.12.2022–18.05.2024.

Всего под наблюдением находилось 33 человека. В возрасте от 3 лет до 18 лет включительно: 3–12 лет 12 человек; 13–18 лет 21 человек.

Диагностированные типы приступов:

1. Генерализованные тонико-клонические приступы – 8 пациентов (24%),
2. Миоклонические приступы – 4 пациента (12%),
3. Абсансы типичные – 8 пациентов (24%),
4. Сложные абсансы – 1 пациент (3%),
5. Атонические приступы – 1 пациент (3%),
6. Фокальные с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы – 7 пациентов (21%),
7. Фокальные моторные приступы без нарушения осознанности – 3 пациента (10%),
8. Фокальные немоторные когнитивные – 1 пациента (3%).

Из представленных на исследовании 33 пациентов на монотерапии находятся 17 человек; комбинированную терапию получают 16 человек. У 6 пациентов получающих монотерапию ламотриджином, за время исследования получилось выйти в фармакологическую ремиссию более 12 месяцев. У одной девочки ремиссия с 02.2023 по 11.2023, приступ повторился по причине пропуска препарата, с начала нормализации приема приступы не повторялись. В комбинированной терапии ремиссия наступила у 6 пациентов.

Клинический случай № 1. Пациентка Е., 16 лет. Диагноз: Структурная эпилепсия с фокальными приступами с нарушением сознания. Перинатальный анамнез не отягощен, раннее развитие до года без особенностей. Фебрильных приступов не было. Семейный анамнез по эпилепсии не отягощен. Приступы с замиранием и остановкой деятельности беспокоят с 2019 г. В январе 2020 г. по месту проживания был выставлен диагноз эпилепсия и назначены препараты вальпроевой к-ты, после чего приступы были купированы. Дата последнего приступа март 2020 г. В связи с возникшими жалобами на нарушение менструального цикла, на консультации в январе 2023 г. было принято решение о замене на препарат ламотриджин с титрацией до 100 мг/сут (2 мг/кг/сут).

На проводимых ЭЭГ эпилептиформной активности не было зарегистрировано. МРТ головного мозга 1,5 Тесла от 22.01.2021 – МР-картина может соответствовать глиозно-атрофически изменениям области головки левого гиппокампа (мезиальный темпоральный склероз?). После перевода пациентки с препаратов вальпроевой к-ты на Сейзар, удалось восстановить менструальный цикл и сохранить длительную ремиссию приступов.

Клинический случай № 2. Пациентка А., 10 лет. Перинатальный анамнез не отягощен, раннее развитие до года без особенностей. Фебрильных приступов не было. Семейный анамнез по эпилепсии не отягощен. С 8 лет ребенка беспокоят приступы замирания с нарушением осознанности. Начата терапия ламотриджином, на фоне которой сохранялась ремиссия. Срыв ремиссия произошел на фоне низкой дозировке препарата, которая не корректировалась более года. В марте 2023 на приеме была откорректирована дозировка препарата ламотриджин (200 мг/сут; 4 мг/кг/сут), после чего приступы не повторялись, достигнув ремиссии более года. На ЭЭГ в 2021 регистрировалась спайк-медленноволновая активность. МРТ головного мозга с эпилептологическим протоколом 1,5 Тесла очаговых изменений головного мозга не выявило. На момент проведения осмотра эпилептиформной активности на ЭЭГ не регистрировалось.

Выводы. Препарат Сейзар показал хорошую эффективность в терапии фокальных и генерализованных типов приступов как в монотерапии, так в комбинированной. За время наблюдения продемонстрировал большой процент удержания ремиссии, высокий уровень комплаентности.

Опыт применения Сейзара при различных формах эпилепсии в детском возрасте

ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА РАХМАНИНА

Невролог-эпилептолог ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», доцент кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии Тюменского ГМУ Минздрава России, к. м. н. (Тюмень)

Актуальность. Ламотриджин является одним из базовых антиэпилептических препаратов в различных национальных рекомендациях и руководствах по дополнительной и монотерапии эпилепсии у взрослых и детей. Несмотря на это описание и анализ практического опыта его применения у детей, особенно в возрасте до 12 лет, представлен крайне ограниченно. В этой связи, цель нашей работы: проанализировать эффективность и переносимость ламотриджина (Сейзар) у детей в возрасте до 12 лет при различных формах эпилепсии.

Задачи.

1. Представить клиническое описание детей с эпилепсией в возрасте до 12 лет, получавших препарат Сейзар.
2. Провести анализ эффективности и переносимости Сейзара у детей с эпилепсией.
3. Выделить отдельные тренды в применении Сейзара у детей, в сравнение с предыдущими годами.
4. Представить клинический пример перевода в рамках международного непатентованного наименования (МНН) на препарат Сейзар у ребенка с фокальной эпилепсией.

Материалы и методы. Из 39 пациентов, которым был назначен препарат Сейзар в период 18.12.22–17.04.23, выделено 35 пациентов в возрасте до 12 лет. Это подавляющий пул пациентов, так как практику исследователя в основном составляют дети с эпилепсией до 18 лет. Первичная документация по диагностике,

наблюдению и лечению представлена электронным регистром Эпилептологического центра и амбулаторными картами пациентов. Статистическая обработка данных: в таблицах Excel с абсолютными и относительными значениями, сравнительный анализ по критерию хи-квадрат для качественных признаков, достоверность различий при значении $p < 0,05$.

Результаты.

Характеристики заболевания и терапии Сейзаром у наблюдаемой группы детей представлены в таблице 1.

СФЭ	22	63%
ФЭнЭ	5	14%
ГГЭ (из них ИГЭ)	4 (2)	11,4% (5,7%)
ЭРЭ	4	11,4%
Терапия Сейзаром		
Монотерапия Сейзаром	5	14%
Политерапия с Сейзаром	30	86%
Медиана Сейзара в линейке назначений АЭП	4	
Стартовая терапия Сейзаром	3	8,6%
Раннее назначение Сейзара*	14	40%
Последующая комбинированная терапия Сейзаром**	18	51,4%
Перевод с ВПК на Сейзар	9	26 %
Средняя дозировка Сейзара		
• мг/сутки	123,2 ± 73,4	
• мг/кг/сутки	5,6 ± 2,4	
СФЭ – структурная фокальная эпилепсия, ФЭнЭ – фокальная эпилепсия неизвестной этиологии, ГГЭ – генетическая генерализованная эпилепсия, ИГЭ – идиопатическая генерализованная эпилепсия, ЭРЭ – энцефалопатия развития и эпилептическая, АЭП – антиэпилептический препарат, ВПК – вальпроевая кислота. *Сейзар 2–3 в линейке назначении препарат (ранняя рациональная политерапия или перевод на альтернативную монотерапию); **Сейзар 4–й и далее в линейке назначений.		



Как видно из таблицы 1, в детском возрасте нет преобладания девочек при назначении ламотриджина и Сейзара в частности. Средний возраст пациентов составил 7,5 лет (самый младший возраст 3 года – 5 детей). Основную группу наблюдения составили дети с фокальными формами эпилепсии – 77% (структурные или неизвестной этиологии). При структурной этиологии эпилепсии (22 пациента) на МРТ выявлялись: кистозно-глиозные изменения полушарий – 37%, нарушения кортикального развития – 31% (ФКД 22%, лиссэнцефалия 4,5%, пахигирия 4,5%), последствия гипоксически-ишемической энцефалопатии, атрофические изменения – 23%, туберы ± СЭГА – 9%.

При генетических генерализованных эпилепсиях преимущественно наблюдались девочки: 2 с детской и юношеской абсансной эпилепсией, 1 – эпилепсия с миоклонией век; и 1 мальчик с миоклонически-атонической эпилепсией. Энцефалопатии развития и эпилептические, наоборот, были представлены только у мальчиков: 2 – синдром Леннокса–Гасто, 2 – эпилептическая энцефалопатия недифференцированная. Учитывая возраст до 12 лет, подавляющее число пациентов 86% получали Сейзар в комбинированной терапии (табл. 1). Хотя наблюдались и пациенты с назначением вне показаний на монотерапии (14%), при этом 3 пациента (8,6%, все 7 лет и старше) – это была стартовая терапия Сейзаром.

Анализ эффективности Сейзара у детей показал высокую общую эффективность в виде купирования и значимого снижения частоты приступов у 83%. Но нужно отметить, что при купировании приступов (54,4%), у детей отмечался достаточно высокий процент рецидива: из 19 пациентов у 10 (53%) приступы вернулись в среднем через $10 \pm 2,9$ месяцев. При этом 5 из этих пациентов были со структурными фокальными эпилепсиями (2 – ФКД, гетеротопии; 2 – гемисферные кистозно-глиозные изменения после кровоизлияний), 2 – с фокальными эпилепсиями неизвестной этиологии, 2 – с эпилептическими энцефалопатиями, 1 – с юношеской абсансной эпилепсией. Развитие рецидива не зависело от того, каким по очереди в линейке назначений был Сейзар (медиана назначения Сейзара в группе с рецидивом – 3, а в общей группе – 4). Но также отметим, что 6 из 10 пациентов с рецидивом были девочки. При этом

это все 6 девочек, у которых удалось достигнуть купирования приступов на первом этапе. Частота рецидива у девочек была достоверно выше, чем у мальчиков – 100% и 31% соответственно ($p = 0,005$). Отсутствовал какой-либо значимый положительный эффект на введение в схему Сейзара у 17% пациентов.

Переносимость Сейзара детей была очень хорошей, побочные эффекты отмечались только у 3 пациентов (9%). Отмена терапии понадобилась только 2 пациентам (1 мальчик и 1 девочка) с аллергической реакцией, все остальные побочные эффекты носили транзиторный характер и регрессировали в процессе титрации.

В рамках 3 задачи: выделить отдельные тренды в применении Сейзара у детей, в сравнение с предыдущими годами, отметим анализ причин назначения этого препарата (рисунок 1). Сравнение проводилось с данными 5-ти летней давности (2019 год) с группами: 13 детей, средний возраст $6,3 \pm 2,5$ лет и 16 подростков, средний возраст $16,0 \pm 2,6$ лет. Спустя 5 лет при назначении в детском возрасте, несколько чаще стала учитываться не только неэффективность предыдущей терапии (2019 – 92,3%, 2024 – 75,6%), но и переносимость ($p = 0,164$). Как видно, из рисунка 1 этот факт демонстрирует рост процента стартовой терапии и учета женского пола/побочных эффектов от предыдущей терапии и/или коморбидности у детей в 2024 году. В оба периода – 2019 и 2024 годы – причины выбора Сейзара в детском и подростковом возрасте значительно различаются ($p = 0,051$).

Также нами проведен анализ комбинированной дуотерапии Сейзаром в 2019 и 2024 годах. Данный анализ показал достоверное снижение комбинирования Сейзара с препаратами вальпроевой кислоты с 47,8 до 21,7% ($p = 0,018$). Нужно сказать, что доля пациентов детского возраста, которые переведены с препаратов вальпроевой кислоты на Сейзар, остается стабильной и составляет 21–26% в 2019 и 2024 годах соответственно. Кроме того, стабильной остается и медиана назначения Сейзара в линейке АЭП в детском возрасте – 4 (2019 и 2024 г.), что, скорее всего, связано с ограничениями в инструкции препарата (монотерапия при парциальных и генерализованных припадках с 12 лет). В 2019 году у подростков Сейзар назначался раньше, медиана – 2 ($p = 0,653$).

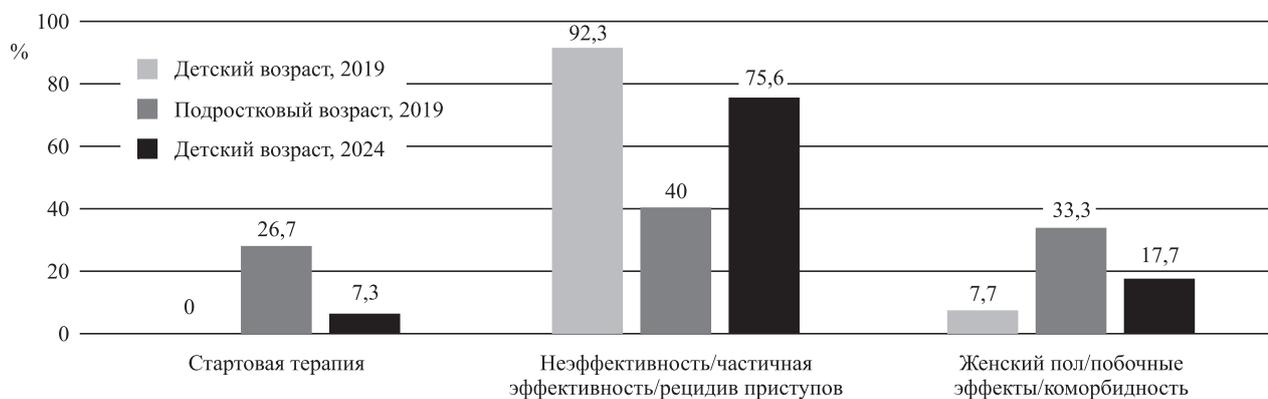


Рис. 1. Причина назначения Сейзара у пациентов детского (2019, 2024 гг.) и подросткового возраста (2019 г.)

В заключении, хотелось бы привести клинический пример перевода в рамках МНН на препарат Сейзар у ребенка с эпилепсией, возникший в исследуемый период.

Клинический случай. Мальчик Д., 9 лет с диагнозом: Детский церебральный паралич. Двойная гемиплегия. GMFCS V. MACS V. Структурная фокальная эпилепсия, частые фокальные моторные гемиклонические приступы с переходом в билатеральные тонико-клонические, фармакорезистентность. Эпилепсией страдает с 5 лет, гемиклонические приступы справа практически ежедневно, с переходом в билатеральные тонико-клонические при засыпании несколько раз в месяц. По МРТ головного мозга: – кистозно-глиозные изменения теменно-височно-затылочных долей с обеих сторон, преимущественно справа. По ЭЭГ интериктально-региональная пик-волновая активность в левой височно-центральной области. В связи с приступами получал: вальпроевая кислота – рвота, окскарбазепин – кожная сыпь, леветирацетам в растворе для приема внутрь – кожная сыпь. Ребенок не был на приеме эпилептолога практически 2 года, на фоне карбамазепина 150 мг/сутки и леветирацетама в таблетках 500 мг/сутки приступов не было практически год. Затем произошел рецидив, неврологом была произведена замена карбамазепина на ламотриджин озон 100 мг/сутки (вес 15 кг), приступы сохранялись с прежним учащением до ежедневных. При обращении к эпилептологу было рекомендовано заменить ламотриджин озон на Сейзар с увеличением дозы до 125 мг/сутки. В течение 2-х месяцев у ребенка регрессировали фокальные моторные

приступы, леветирацетам был заменен на перампанел 4 мг/сутки, после чего регрессировали и билатеральные тонико-клонические приступы. На комбинации Сейзар 125 мг/сутки + перампанел 4 мг/сутки приступы за 6 мес были только однократно после операции с наркозом.

Выводы и рекомендации.

Таким образом, представленные данные демонстрируют:

- высокую эффективность Сейзара в терапии различных форм эпилепсии у детей до 12 лет, к сожалению, с вероятностью рецидива;
- в детском возрасте нет преобладания девочек при назначении Сейзара, а по формам по-прежнему лидируют фокальные эпилепсии;
- показана хорошая переносимость препарата в детском возрасте;
- отмечены некоторые изменения в подходах к назначению Сейзара (рост роли женского пола и коморбидности даже при назначении в детском возрасте, снижение доли комбинирования с препаратами вальпроевой кислоты).

Безусловно, изменение инструкции препарата в отношении монотерапии для детей младше 12 лет, повлияло бы на более раннее и широкое назначение Сейзара в детской практике, в том числе на старте терапии. В детской практике женский пол не может быть основным ориентиром для назначения ламотриджина, однако учет этого фактора в ряде случаев необходим. Клинический пример подтверждает данные по значимости бренда [5] при назначении ламотриджина в рамках МНН.

Эффективность препарата Сейзар в терапии эпилептических энцефалопатий детского возраста, в частности синдрома Драве и Драве-подобных

НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА САВЕЛЬЕВА

Врач невролог-эпилептолог, заведующая отделением для детей с поражением ЦНС и нарушением психики педиатрического корпуса ГБУЗ Самарская Областная клиническая больница им. В.Д. Серedaвина, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии Самарского государственного медицинского университета, к. м. н. (Самара)

Актуальность. Эпилепсия детского возраста отличается большим числом резистентных к лечению форм и полиморфизмом припадков. Многие формы эпилепсии у детей плохо поддаются лечению и сопровождаются серьезными нейрокогнитивными нарушениями. К таким формам относятся, прежде всего, эпилептические энцефалопатии, большинство из которых обусловлены генетическими причинами.

По данным U. Kramer и соавт. и S. Gursoy и D. Ercal, эпилептические энцефалопатии составляют около 15% от всех форм эпилепсии детского возраста и около 40% от всех судорог, возникающих в первые 3 года жизни. Согласно российским исследованиям, эпилептические энцефалопатии составляют около 7% от всех форм

эпилепсии до 18 лет. Наиболее часто диагностируются ранние эпилептические энцефалопатии, возникающие в неонатальном или раннем детском возрасте. В последние годы значительно возрос интерес к изучению генетических причин эпилептических энцефалопатий. Предполагается, что генетические факторы играют определенную роль примерно у 70–80% пациентов с эпилепсией, и не менее 40% всех идиопатических эпилепсий имеют моногенную природу. В настоящее время идентифицировано 35 генов, ответственных за возникновение моногенных форм эпилептических энцефалопатий, и их поиск продолжается. Показана выраженная генетическая гетерогенность ранних форм, 16 из которых наследуются аутосомно-доминантно, 13 – аутосомно-рецессивно, 4 – X-сцепленно рецессивно и 2 – X-сцепленно доминантно.

В случае эпилептической энцефалопатии не всегда можно добиться ремиссии в привычном понимании. Известно, что длительная стабильная ремиссия складывается из эффективности и хорошей переносимости ПЭП. Удержание на терапии не равнозначно длительной стабильной ремиссии, т.к. пациента и его близких может устраивать терапия, несмотря на периодические приступы. При назначении противоэпилептического препарата пациентам с генетическими эпилепсиями



врач-эпилептолог ориентируется не только на тип приступа и форму эпилепсии, конкретный эпилептический синдром, но и на результаты ДНК-диагностики. Известно, что существует таргентная терапия для определенных моногенных эпилептических энцефалопатий. Кроме того, есть определенные противопоказания при назначении ПЭП в некоторых случаях. Так, карбамазепин и фенобарбитал противопоказаны при лечении простых абсансов. Традиционно существовало понимание о противопоказании назначения ламотриджина при синдроме Драве. Однако, исследования последних лет говорят об обратном: в некоторых случаях ламотриджин при синдроме Драве позволяет достичь ремиссии!

Наиболее перспективным из ламотриджинов в этом плане является препарат Сейзар, обладающий рядом преимуществ в сравнении с другими антиконвульсантами. К таким преимуществам можно отнести следующие: широкий спектр противосудорожной активности, эффективность контроля приступов в режиме моно- и политерапии, известный нормотимический эффект, отсутствие отрицательного влияния на когнитивные функции. Кроме того, есть ряд преимуществ Сейзара, позволяющих назначать его когорте пациенток женского пола при любой форме эпилепсии, а именно, – отсутствие отрицательного влияния на гормональный фон у женщин, самая низкая вероятность тератогенного эффекта.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности препарата Сейзар в лечении эпилептических энцефалопатий детского возраста, в том числе синдрома Драве и Драве-подобных.

Материалы и методы. Общее количество наблюдений за пациентами, получающими Сейзар, составляет 107 человек. Из них 89 пациенток женского пола. В период с 18.12.22–17.04.23 32 пациентам с эпилепсией назначен Сейзар. Из них 8 мальчиков и 24 девочки. 20 пациентам (из них 14 девочек) Сейзар назначен первично в монотерапии, а 12 (из них 10 девочек) в режиме комбинированной политерапии. Возраст пациенток на момент назначения Сейзара составил от 3 лет до 12 лет. Преобладали девочки дошкольного возраста от 4 лет до 7 лет – 15 человек. Кроме того, 9 пациенток раннего школьного возраста от 8 лет до 12 лет. Среди форм эпилепсии преобладали фокальные – 10 и идиопатические (генетические) генерализованные – 7 случаев. 7 девочкам диагностирована эпилептическая энцефалопатия.

Результаты. В Самарском областном противозлептическом центре с 2000 г. ведется электронный регистр больных эпилепсией и пароксизмальными состояниями. На конец 2023 г. в нем содержится информация о 2567 пациентах. Из них 180 человек – 7% это пациенты с эпилептическими энцефалопатиями. Терапию Сейзаром в комбинации с другими ПЭП получают 32 ребенка с эпилептическими энцефалопатиями. В 70% случаев отмечается положительная динамика в виде снижения частоты приступов не менее, чем на 25%.

Самая большая когорта больных эпилептическими энцефалопатиями, обусловленными мутациями натриевых каналов – подгруппы SCN. Это 16 больных с синдромом Драве и драве-подобными синдромами. Частота

та данных форм соответствует мировым представлениям о синдроме Драве как «самой частой из редких форм эпилепсии». Мутации выявлены при проведении клинического секвенирования экзона или панели эпилепсия, подтверждены по Сэнгеру. Это гены SCN1A, SCN2A, SCN3A и SCN8A. Все больные получают комбинированную политерапию ПЭП. 2 из них в составе политерапии препарат Сейзар. Причем при ведении в схему терапии Сейзара у одной девочки отмечается стойкая ремиссия (мутация SCN1A), у другой – снижение частоты приступов на 25% (мутация SCN8A). Клинический пример представлен далее.

Девочка 5 лет 4 месяцев поступила в экстренном порядке в отделение детской неврологии Самарской областной клинической больницы вечером по поводу повторного эпилептического статуса гемиклонических приступов, купирован введением ГОМК. Кроме того, ребенок задерживается в психоречевом развитии, эмоционально лабильна. Перинатальный анамнез не отягощен: от I беременности, протекавшей на фоне эрозии шейки матки. Роды срочные, самопроизвольные, с ранним излитием околоплодных вод; масса при рождении 3600 г., оценка по шкале Апгар – 8–8 б., закричала сразу, из роддома выписана домой. В раннем развитии не задерживалась: держит голову с 2,5 мес., сидит – 6–7 мес., начала ходить в 10,5 мес., речевое развитие: гуление, лепет – по возрасту, фразовая речь с 1,5 лет.

Семейный анамнез отягощен: у троюродного деда по материнской линии – эпилепсия (после перенесенного менингита), у двоюродной сестры мамы – синкопэ в пубертатном периоде. Дебют эпилепсии у девочки с грудного возраста – гемиклонические приступы с возраста 4 месяца на фоне полного благополучия, продолжительность варьировала от 7 минут до 15 минут. С возраста 8 месяцев участвовали гемиклонические приступы, начинающиеся с адверсии головы с чередованием сторон: чаще в левых конечностях, реже – в правых, с последующим нарушением сознания до статусного течения, повторялись до 1 раза в 2 месяца. Каждый эпизод эпилептического статуса сопровождается транспортировкой бригадой сан.авиации в реанимационное отделение, не купировался бензодиазепинами, требовалось введение препаратов общей анестезии (ГОМК, оксибутират натрия). С возраста 13 месяцев частота приступов увеличилась до 2 в месяц. С 4 лет появились гемимиклонии лицевой мускулатуры с нарушением осознанности. Фармакоанамнез: вальпроаты, леветирацетам. На момент поступления получала комбинацию ПЭП: депакин хроно 600 мг/сутки, (33,3 мг/кг в сутки) + кеппра 750 мг/сут, (41,7 мг/кг в сут).

Объективные данные: светловолосая, светлокочная. Росто-весовые показатели соответствуют возрасту. Неврологический статус: парциальный когнитивный дефицит в виде снижения долговременной памяти, общего недоразвития речи 2 уровня. Четких парезов нет. Легкая координаторная недостаточность. Эмоциональная лабильность, снижено чувство дистанции. Ведется с клиническим диагнозом: Фокальная эпилепсия неуточненной этиологии, адверсивные гемиклонические с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы высокой частоты со статусным течением, меди-

каментозно-резистентная форма. Общее недоразвитие речи II уровня. Эмоционально-волевые нарушения.

Данные дополнительных методов исследования: анализ крови на содержание вальпроевой кислоты в 1 точке (суточная доза 600 мг сут депакина хроно) – 55,41 мкг/мл. Видео-ЭЭГ-мониторинг 3-часовой – сочетание региональной эпилептиформной активности острая волна-медленная волна в лобно-височных отведениях и левосторонней латерализацией с билатерально-синхронными разрядами в период бодрствования и сна на фоне общего замедления основного ритма. МРТ головного мозга 1,5 Тл с контрастным усилением и анестезиологическим пособием – без потенциально-эпилептогенных очаговых изменений.

Во время госпитализации произведен забор крови с целью ДНК-диагностики – панель «Наследственные эпилепсии». Результаты ДНК-диагностики: обнаружена мутация гена SCN1A в гетерозиготном состоянии. Диагноз пересмотрен: EIEE 6 – энцефалопатия развития и эпилептическая, ассоциированная с мутацией гена SCN1A (синдром Драве).

В отделении после купирования эпилептического статуса назначен препарат Сейзар с титрацией дозы до 100 мг в сутки (5,63 мг/кг/сутки). Визит через 3 месяца – приступы не повторялись, несмотря на эпизод ОРВИ. Уровень ламотриджина крови в 1 точке – 5,7 (терапевтический диапазон 4–10 мкг /мл). Катамнестически, на фоне введения в схему терапии препарата Сейзар отмечается клиническая ремиссия приступов на протяжении 1,5 лет. Отменен депакин. Продолжает прием 2 ПЭП – кеппры 1000 мг сут и Сейзара 100 мг сут. Интеллект грубо не страдает. Побочных явлений не отмечается.

Согласно информации с сайта ILAE 12.2023 – синдром Драве (ранее тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества, EIEE6)-энцефалопатия развития и эпилептическая, чаще всего ассоциированная с мутацией гена SCN1A. Противосудорожные препараты, блокирующие натриевые каналы, могут усугублять судороги при этом синдроме. Известно, что в 75% всех случаев синдрома Драве находят мутацию в гене SCN1A (в 95% мутации спорадические), кодирующем натриевые каналы. Другие гены синдрома Драве – GABARG2, SCN1B, SCN2A. Драве-подобный фенотип описан и при мутациях в генах PCDH19 и SCN8A.

В публикациях генетической направленности, указано, что гены с SCN1A до SCN11A являются паралогами, происходящими из одной и той же последовательности и, таким образом, сохраняющими невероятно высокое сходство последовательностей. Из них SCN1A, SCN2A, SCN3A и SCN8A экспрессируются в мозге и связаны с эпилепсией. Эти четыре гена имеют особенно высокую гомологию, которая очень различима внутри более крупного семейства генов. Варианты потери функции SCN1A вызывают синдром Драве, безусловно, наиболее изученную связь между геном и заболеванием при эпилепсии. Согласно одной из публикаций PubMed от 13 января 2023 г. Шридхар Партхасарати, в течение двух лет четыре человека с одним и тем же миссенс-вариантом de novo в SCN1A, p.R1636Q, обратились в клинику с расстройствами, которые сильно отличались от синдрома Драве. У всех людей приступы начинались в первые два

месяца жизни, намного раньше, чем это было бы возможно при синдроме Драве, учитывая динамический характер транскрипции SCN1A. Это наиболее распространенный SCN1A вариант, наблюдаемый в этой клинике, однако соответствующие проявления полностью отличались от наиболее распространенной эпилепсии, связанной с SCN1A.

В последние годы появилось понимание о том, что мутации данного гена могут вызывать не только ослабление – loss of function (LOF), но и усиление функции натриевых каналов – gain of function (GOF). «...Обычно варианты потери функции, вызывающие синдром Драве, демонстрируют сильное снижение максимального тока, проводимого каналом. Анализ этого варианта показал, что максимальный ток не отличался от типично функционирующих каналов SCN1A. Вместо этого каналы имеют тенденцию деактивироваться позже и медленнее, а это означает, что больше каналов остаются открытыми дольше после активации. Эти свойства входят в число многочисленных гетерогенных особенностей, которые участвуют в усилении функции натриевых каналов, подтверждая, таким образом, что SCN1Ar. R1636Q представляет собой вариант усиления функции SCN1A...».

Следовательно, использование блокаторов натриевых каналов может быть методом выбора для людей с вариантами усиления функции SCN1A. Филадельфийский вариант, p.R1636Q, является наиболее распространенным, но не единственным вариантом усиления функции при SCN1A с отчетливым фенотипическим и функциональным профилем. Новые сведения о вариантах усиления функции при SCN1A может заставить клиницистов задуматься при рассмотрении вопроса об использовании блокаторов натриевых каналов в лечении эпилепсии, когда фенотип человека не соответствует клинической форме синдрома Драве.

Интересны публикации, указывающие на предпочтительность назначения именно препаратов ламотриджина из всей группы блокаторов натриевых каналов при выявлении мутации в гене SCN1A, ассоциированной с усилением функции натриевых каналов при синдроме Драве. Так, в публикации Линда Далич и соавт., от 22 сентября 2014 г. указывается на отличия мутации SCN1A, который кодирует субъединицу $\alpha 1$ нейронального потенциал-зависимого натриевого канала, и встречаются более чем у 80% пациентов с синдромом Драве. Сообщалось о более чем 800 мутациях SCN1A, охватывающих как аномалии секвенирования, так и варианты числа копий, 7 из которых 90% мутаций возникают de novo. Ламотриджин действует как блокатор натриевых и кальциевых каналов N-типа в пресинаптической мембране нейронов. Более поздние исследования показывают, что механизм действия ламотриджина может также включать активируемые гиперполяризацией каналы, управляемые циклическими нуклеотидами. Это может объяснить, почему именно ламотриджин оказывает положительный эффект у некоторых пациентов с синдромом Драве в отличие от традиционных блокаторов натриевых каналов, таких как карбамазепин. Ламотриджин может быть полезен пациентам с синдромом Драве.



Выводы. Сейзар является эффективным противоэpileптическим препаратом в отношении некоторых эpileптических энцефалопатий детского возраста. В частности, препарат Сейзар является эффективным ПЭП в лечении синдрома Драве и Драве-подобных, ассоциированных с определенным видом мутации гена SCN1A, приводящим к усилению функции натриевых каналов. А именно, Сейзар полезен при филадель-

фийском варианте p.R1636Q. Кроме того, назначение Сейзара оправдано при Драве-подобных синдромах, ассоциированных с мутацией гена SCN8A. Учитывая полученные результаты, при синдроме Драве и Драве-подобных обнаружение мутаций генов SCN, ассоциированных с усилением функции натриевых каналов – gain of function (GOF), рекомендуется назначение препарата Сейзар.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении генерализованной эpileпсии у детей женского пола до 12 лет

ОЛЬГА ОЛЕГОВНА САНИНА

Эpileптолог, невролог, зав. амбулаторным отделением неврологов КГБУЗ «Детская городская больница № 1, г. Барнаул», МЦ «Лигмалеон» (Барнаул)

Актуальность. По данным разных авторов частота детской абсансной эpileпсии среди детей от 1 до 15 лет составляет 6,3–8 на 100000. Чаще страдают девочки – они составляют 76% пациентов. Дебют заболевания в возрасте от 2 до 8 лет.

Цель. Оценка эффективности ламотриджина Сейзара в моно- и политерапии в лечении генерализованной эpileпсии у детей до 12 лет.

Материалы и методы. Исследование проведено в детской городской больнице № 1 г. Барнаула в период с 18.12.2022 по 17.04.23. Наблюдались 30 детей с детской абсансной эpileпсией. Мальчиков 8 (26,66%), девочек 22 (73,33%). 4–6 лет – 19 детей (63,33%), 7–11 лет – 9 детей (30,0%), 12–15 лет – 2 детей (6,6%). Обследование включало: сбор жалоб, анамнеза, оценка неврологического, психического и инструментальные методы: МРТ (или КТ) головного мозга, видео ЭЭГ мониторинг. Монотерапию ламотриджином (Сейзар) получали 24 (80%) ребенка, их них у 19 (63,33%) детей ламотриджин был в виде старт терапии – 6 (20%) детей получали 2 противоэpileптических препарата.

Результаты. По данным проведенного анализа ремиссия наблюдалась у 25 детей (83,33%), респондерами явились 4 детей (13,33%), без ремиссии был 1 ребенок (3,33%). Ремиссия в монотерапии Сейзаром наблюдалась у 23 детей (76,66%), респондерами явились 2 детей (8,33%). В группе политерапии (2 АЭП) ремиссия была у 2 детей (6,66%), респондерами были 2 детей (6,66%), без ремиссии был 1 ребенок (3,33%). При нейровизуализации не было выявлено структурных дефектов. Редукция эpileптиформной активности наблюдалось 26 детей (86,66%).

Побочные эффекты в начале терапии наблюдались у 3 детей (10%). У 2-х отмечалась тошнота, у 1 возбуждение. Данные побочные эффекты наблюдались короткое время и не повлекли за собой отмену терапии ламотриджином. Агравации приступов не отмечено.

Клинический пример. Пациентка, 2016 г.р. Жалобы на приступы «замирания», судорожные приступы с

выключением сознания, длительностью около 10 сек, частота 20 в день. Диагноз: идиопатическая генерализованная детская абсансная эpileпсия с типичными абсансами, медремиссия с 12.2023.

Анамнез заболевания: приступы «замирания» наблюдались с 4 лет. К неврологу не обращались. В 5 лет г ГТКП в утренние часы, второй повторился через 1 месяц, участились до 5 приступов в месяц. Также стали обращать внимания на приступы замирания около 20 приступов в день. АЭП с 08.2022 вальпроевая кислота 900 мг в сутки. ГТКП стали реже, абсансы до 8 приступов в день. На этом фоне снижение тромбоцитов до 90, повышение массы тела, выпадение волос. С 12.2022 введен ламотриджин Сейзар с постепенной титрацией 25 мг 1 раз в 2 недели, на этом фоне абсансы до 2–3 раз в день. С 04.2023 Сейзар 200 мг в сутки, вальпроевая кислота постепенная отмена. Последний приступ 12.2023. Наследственность: не отягощена.

Анамнез жизни: ребенок от 8 беременности, 6 родов. Родилась в срок, масса при рождении 3970, по Апгар 8/8 баллов. В периоде адаптации б/о, была выписана домой. В НПР не отставала. До года неврологом не наблюдалась.

Неврологический статус: Без очаговых знаков. Ожирение. Интеллект сохранен. Дополнительные методы исследования: ЭЭГ 12.2022: Иктальные паттерны абсансов во время бодрствования после пробы ГВ, в виде закатывание глаз и открывание рта, сопровождающееся генерализованными пикволновыми разрядами, амплитудой 200 мкВ, частотой 4 Гц с бифронтальным амплитудным преобладанием. МРТ головного мозга от 2021 г. без патологии.

Выводы. Проведенный анализ противосудорожной терапии при генерализованных идиопатических формах ДАЭ применения Сейзара (ламотриджина) в качестве монотерапии показал свою эффективность, особенно у детей в качестве старт терапии ДАЭ. Хороший прогноз по прекращению приступов в проведенном исследовании при лечении согласуется с данными предыдущих исследований. Ламотриджин (Сейзар) эффективен в терапии ДАЭ как при первичном назначении, так и при переходе с другой альтернативной терапии. Сейзар (ламотриджин) эффективен в комбинированной терапии у детей с ДАЭ. Сейзар (ламотриджин) хорошо переносился, побочные эффекты наблюдались редко и не привели к отмене препарата. В свою очередь, уменьшение частоты приступов приводило к улучшению качества жизни детей с ДАЭ.

Опыт использования Сейзара (ламотриджина) у детей с эпилепсией на амбулаторном приеме детского невролога

ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА СИДОРОВА

Врач невролог МЦ «Институт Здоровья» (Павловский Посад)

Введение. За последнее десятилетие появилось большое количество исследований, посвященных дифференцированному применению Сейзара в педиатрической эпилептологии, сравнительному анализу его эффективности и переносимости у детей, частоте и характеру побочных эффектов. Возможность использования препарата Сейзар (ламотриджин), компании «Алкалоид АО», Македония, с 2009 г. в РФ соответствует современному подходу и взгляду на эффективность и безопасность противозепилептической терапии у детей.

Цель исследования. Оценить эффективность, безопасность, переносимость препарата Сейзара (ламотриджин) в детском возрасте, с различными формами эпилепсии, как в составе монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

Материалы и методы. Набор детей женского пола в возрасте от 3,6 лет до 12 лет, которым Сейзар был назначен в качестве первичной монотерапии, переводимых на Сейзар с приема других ПЭП, а также детей, которым в лечение был добавлен Сейзар в составе комбинированной терапии, осуществлялся с 18.12.2022 по 17.04.2023 с периодом наблюдения не менее 300 дней. За время наблюдения Сейзар был назначен 84 пациентам. Из них зарегистрировано 22 пациента мужского пола и 62 пациента женского пола различных возрастных групп.

Из 62 пациентов женского пола на детей в возрасте от 3,6 лет до 12 лет пришелся 21 пациент (33,87%), на пациентов в возрасте от 13 до 84 лет пришелся 41 пациент (66,13%). В настоящий анализ вошел 21 пациент женского пола в возрасте от 3,6 лет до 12 лет с различными формами эпилепсии, как фокальной, так и генерализованной. Они получали Сейзар, как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Всем пациентам проведен анализ амнестических данных, оценка неврологического статуса, проведено электроэнцефалографическое исследование и/или продленный ВЭМ, МР-томография для выделения структурных изменений головного мозга.

Критерии включения: женский пол, детский возраст от 3,6 до 12 лет, наличие диагноза «эпилепсия», сроки набора пациентов с 18.12.2022 по 17.04.2023 с периодом наблюдения не менее 300 дней.

Критерии исключения: пациенты мужского пола, пациенты женского пола в возрасте старше 12 лет, дети с медикаментозной ремиссией на терапии другими ПЭП на момент обращения, пациенты с нерегулярным посещением невролога.

Распределение по формам эпилепсии:

1. Идиопатическая генерализованная эпилепсия – 11 девочек, что составило 52,38% от общего числа наблюдения среди детского контингента пациентов. Из них в структуре идиопатической генерализованной эпилепсии: пациенток с ЮМЭ было 7 человек (63,64%), с

Абсансной эпилепсией – 2 пациентки (18,18%) и с Юношеской абсансной эпилепсией – 2 пациентки (18,18%).

2. Идиопатическая фокальная эпилепсия – 6 девочек, что составило 28,57% от общего числа пациенток детского возраста.

3. Структурная фокальная эпилепсия (перинатальное поражение ЦНС, кистозно-глиозные изменения, последствия ЧМТ) – 4 ребенка, что соответствовало 19,05% от общего числа пациенток детского возраста.

Результаты терапии. Распределение пациентов по терапии: Сейзар назначался в монотерапии в качестве стартового препарата у 14 пациенток. При переводе с других ПЭП осуществлен переход на Сейзар у 5 человек (в связи с побочными эффектами или в связи с недостаточной эффективностью). В составе комбинированной терапии Сейзар использовался в 2-х случаях. Переносимость препарата. За время наблюдения отмечалась хорошая переносимость препарата. Нежелательные явления, приведшие к отмене Сейзара, не зарегистрированы. Ни в одном случае не было зарегистрировано аггравации приступов.

Режим дозирования. Режим дозирования Сейзара составлял от 50 мг до 300 мг в сутки. Титрация дозы начиналась у детей до 12 лет с дозы 0,3–0,6 мг/кг/сут, с дальнейшим постепенным повышением дозы на 0,5–1 мг/кг/сутки в 10–14 дней, до достижения средней терапевтической дозы с последующей корреляцией в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости. Доза у всех детей распределялась на два приема. В рамках данного проекта однократный прием Сейзара у детей не использовался.

Эффективность терапии. Эффективность Сейзара оценивалась по изменению характера и частоты приступов, нормализации ЭЭГ, переносимости и, как следствие, удержание на терапии. Выделялись группы пациенток: с ремиссией (отсутствие приступов за весь период наблюдения); с улучшением (уменьшение приступов на 50% и более от исходного уровня); с отсутствием эффекта (отсутствие снижения частоты приступов или снижение числа приступов уменьшение приступов менее, чем на 25% от исходного уровня). Оценка эффективности и безопасности применения Сейзара проводилась каждые 4–5 недель на протяжении 12 месяцев. Родителям детей предлагалось ведение дневников приступов, отражая динамику приступов, фиксируя побочные эффекты приема препарата при их возникновении.

1. Группа пациенток, которым Сейзар был назначен в качестве первичной монотерапии – 14 человек:

- Клиническая ремиссия у 11 детей,
- Урежение приступов на 50% и более у 2 детей,
- Без эффекта – 1 ребенок.

2. Группа пациенток, которые получали альтернативную монотерапию и были переведены на монотерапию Сейзаром – 5 человек:

- Клиническая ремиссия у 4 детей,
- Урежение приступов на 50% и более у 1 ребенка,

3. Группа пациенток, которым Сейзар был добавлен в качестве дополнительной терапии – 2 пациента:

- клиническая ремиссия у 1 ребенка,
- урежение приступов на 50% и более у 1 ребенка,
- отмена из-за побочных действия – 0 пациентов.



Таблица 1

Результаты терапии

Результаты терапии	Количество пациентов – 21 человек (девочки от 3,6 лет до 12 лет)
Клиническая ремиссия	16 (76,19%)
Снижение частоты приступов на 50% и более	4 (19,05%)
Снижение частоты приступов менее, чем на 25% или отсутствие эффекта	1 (4,76 %)
Нежелательные реакции (сыпь, головная боль), повлекшие отмену приема препарата	0 (0%)

Таблица 2

Эффективность использования Сейзара у детей женского пола в монотерапии

Клиническая ремиссия	15	78,95%
Снижение частоты приступов на 50% и более	3	15,79%
Снижение частоты приступов менее, чем на 25% или отсутствие эффекта	1	5,26%

Эффективность использования Сейзара у детей женского пола в политерапии: Клиническая ремиссия – 1 (50%); Снижение частоты приступов на 50% и более – 1 пациент (50%)

Подводя итог данного исследования, отмечаем, что общий положительный эффект (как в составе монотерапии, так и при комбинированной терапии достигнут у 20 пациенток (95,24%). Удержание на терапии составило 20 человек (95,24%). Как было уже сказано выше, в структуре идиопатической генерализованной эпилепсии за период наблюдения преобладали пациенты детского возраста женского пола с диагнозом ЮМЭ, что составило 7 человек (63,64%). При чем, у 6 девочек регистрировались тонико-клонические приступы и миоклонико-тонико-клонические приступы, и только 1 ребенок дал изолированную миоклонию век.

Ювениальная миоклоническая эпилепсия входит в группу идиопатических генерализованных эпилепсий. Согласно последней классификации эпилептических приступов и эпилепсий от 2017 г., было предложено эту группу синдромов переименовать в генетические генерализованные эпилепсии. Традиционно, ранее, при ЮМЭ использовались вальпроаты, но в связи с рекомендациями последнего десятилетия, у девочек для сохранения детородного потенциала, врачи столкнулись с необходимостью назначения альтернативных ПЭП. Препарат Сейзар нашел достойное место в этой терапии. Ни в одном случае не было получено аггравации миоклоний!

Клинический пример. На приеме впервые девочка 11 лет с генерализованными тонико-клоническими приступами, продолжительностью до 3–5 минут, с периодичностью раз в 1–1,5 месяца. На момент обращения получала Леветирацетам в дозе 1250 мг 2 раза в день. До

Леветирацетама получала Окскарбазепин, препарат отменен из-за отсутствия эффекта. На фоне приема Леветирацетама отмечалось урежение приступов: от 1 приступа в 1,5–2 недели, до одного приступа в 1–1,5 месяца. Но приступы полностью не купировались. Со слов мамы на фоне приема ПЭП девочка стала раздражительной и агрессивной.

На фоне введения Сейзара в составе комбинированной терапии через три месяца лечения купировалась генерализованная эпилептическая активность на ЭЭГ, а был зарегистрирован единичный паттерн типичного абсанса. При дальнейшем наблюдении, еще через 3 месяца достигнута полная клинико-энцефалографическая ремиссия на фоне комбинированной терапии: прием Сейзара по 150 мг 2 раза в день, Леветирацетама 1250 мг 2 раза в день. Принято решение начать уменьшать дозу Леветирацетама с последующей его отменой.

Интересным кажется опыт использования Сейзара у детей с эпилепсией на фоне такой коморбидной патологии, как аутизм и ЗППР. О сочетании эпилепсии и аутизма известно давно. Уже в первых клинических описаниях аутизма Л. Каннером указывалось, что у ряда пациентов с аутизмом одновременно наблюдается и эпилепсия. Данные по частоте эпилепсии среди детей с РАС противоречивы, в среднем эпилепсия регистрируется примерно у 20–30% детей с РАС. Считается, что у детей с РАС и эпилепсией отмечаются как генерализованные, так и фокальные типы приступов, а также их комбинации. В.А. Карлов выделяет два типа эпилептической энцефалопатии: сочетающейся (тип I) и не сочетающейся с эпилептическими припадками (тип II). Ко II типу эпилептической энцефалопатии предлагается относить заболевания, характеризующиеся психическими, когнитивными, поведенческими и социальными нарушениями при отсутствии эпилептических приступов. По мнению автора, данные расстройства обычно дебютируют в возрасте 3–5 лет с поведенческими и/или речевыми расстройствами как таковыми или являющимися компонентом более общего синдрома нарушения психического развития с определенным патофизиологическим, а именно эпилептическим, механизмом.

Клинический прием № 1. Девочка, 6 лет. На приеме с мамой. Жалобы на эпизоды замираний до 1–2-х секунд с тоническим напряжением всего тела. На момент обращения в январе 2023 года ежедневные эпизоды до 4–6 раз в день. Из анамнеза – в 4,5 года выставлен диагноз: Детский аутизм. Со слов мамы «замирания» с мая 2022 г., По назначению невролога девочка «что-то получала» (мама не помнит, что именно). На фоне приема препарата в течение нескольких месяцев приступы купировались, и мама самостоятельно отменила препарат. Возврат приступов в октябре–ноябре 2022 г. и резкое их нарастание в декабре 2022 г. Ночной ВЭМ – во сне эпизоды преходящего регионального тета- и дельта-замедления, чаще в левой, реже в правой височно-центральных областях, как билатерально-синхронно, так и независимо друг от друга. На фоне введения в лечение Сейзара, приступы были купированы.

Клинический пример № 2. На приеме девочка с родителями в возрасте 4 года 11 месяцев. Жалобы на эпизоды приступов с потерей сознания с тонико-клони-

ческими судорогами, без сознания до 5 минут. На фоне нескольких приступов отмечалось обильное слюноотделение и пена изо рта. Ребенок наблюдается психиатром с 2-х лет по поводу аутизма. Постоянный прием Неулетила. Приступы с июня 2022 г., пациентка получала депакин хроносферу. В связи с набором веса и запорами, возникшими, со слов родителей, на фоне приема Вальпроевой кислоты, родители самостоятельно отменили препарат. На фоне отмены приема ПЭП, отмечался возврат приступов. Ночной ВЭМ от 14.01.23 – региональное замедление на уровне лобного отдела справа. Единичные вспышки комплексов «пик-волна-медленная волна» на уровне лобных отделов с 2-х сторон. Введен прием Сейзара. За период наблюдения, который составил 12,5 месяцев – без приступов. Родители на фоне приема Сейзара отмечают некоторый прогресс в речи, появился указующий жест, адресность в обращении к родителям, ребенок стал проявлять радость при приходе папы с работы.

В заключении, хотелось бы сообщить о назначении препарата Сейзар пациенту 7 лет, мальчику (не вошел в исследование) с синдромом Коффина–Сирис. «Синдром Коффина–Сирис (Coffin–Siris syndrome, CSS, МКБ-10: Q87.1) – редкое наследственное заболевание, поражающее ряд систем организма и характеризующееся грубыми чертами лица, гипоплазией или отсутствием ногтей и концевых фаланг на пятых пальцах рук и ног, задержкой развития, умственной отсталостью, когнитивными нарушениями и артериальной гипотензией. Заболевание дебютирует сразу после рождения или в младенчестве. Лечение носит симптоматический и поддерживающий характер. Прогноз напрямую зависит от тяжести пороков развития, выраженности клинических симптомов и сопутствующих осложнений.

Клинический случай. На приеме с мамой, мальчик, возраст 7 лет, 1-й класс коррекционной школы. Жалобы на повторные приступы, начинающиеся с позывов на рвоту или со рвоты, затем ребенок, отключается, отмечается тоническое напряжение в теле, в конечностях, непроизвольное мочеиспускание, затем постприступный сон. Дебют приступов в ноябре 2022 г. На момент обращения к неврологу в январе 2023 г. 6 приступов, дома и в школе, несколько приступов во сне.

Из анамнеза – третий ребенок в семье. Старшие дети здоровы. Во время в/утробного развития было подозрение на порок развития головного мозга, не подтвердилось. Роды в срок, до 7–8 месяцев со слов мамы развивался по возрасту, затем регресс в развитии. В 6 лет при генетическом обследовании выявлен синдром Коффина–Сирис. При осмотре обращают на себя внимание черты лицевого дисморфизма (густые брови, длинные ресницы, широкая переносица, короткий нос, полные губы, нетипичное расположение ушных раковин, гипертрихоз, короткие конечности, умеренная диффузная мышечная гипотония. Речь смазанная, когнитивные нарушения легкой степени.

4-часовой ВЭМ – региональная эпи-активность в правых лобно-центральных отделах невысоким индексом при бодрствовании, во сне – высокий индекс представленности эпи-активности до 80% на уровне правых лобно-центрально-теменно-височных отделов, с эпизодическим проведением на левую лобную об-

ласть, ритмичное дельта-замедление на уровне правого полушария. Эпилептиформная активность частично соответствует ДЭПД. МРТ г.м. от 11.04.23 – МР-картина структурных изменений вещества головного мозга, вероятно резидуального характера. В лечение введен Сейзар. В настоящее время приступов нет. Пациент получает Сейзар 50 мг 2 раза в день.

Обсуждение. В педиатрической практике использования ПЭП важна не только эффективность препарата, но и его безопасность, учитывая, что эпилепсия – хроническое заболевание и препарат должен использоваться на протяжении многих лет. Именно поэтому так значим эффект первой, так называемой, стартовой терапии в педиатрической эпилептологии.

Выводы.

1. Сейзар занял в ряду противоэпилептических препаратов широкого спектра действия достойное место, как при фокальных формах эпилепсии, так и при генерализованных формах у детей, как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии, что позволяет контролировать частоту приступов, улучшать качество жизни пациентов с различными формами эпилепсии.

2. Важным преимуществом назначения Сейзара в лечении эпилепсии у девочек подросткового возраста (10–12 лет) является возможность избежать развития поликистозных изменений в яичниках, нарушение менструального цикла, избыточной массы тела, различных косметических проблем с кожей. Все это повышает комплаентность терапии у девочек-подростков.

3. Интересен опыт использования Сейзара у детей с аутизмом. Поскольку Сейзар не влияет на когнитивные функции пациенток, обладает положительным влиянием на психоэмоциональную сферу, не вызывает нарастание тревожности, агрессивности, то назначение его при наличии эпилепсии у детей с аутизмом является обоснованным. Применение препарата Сейзар хорошо сочетается с терапией нейрорепетитивными препаратами у данной категории детей.

4. При использовании Сейзара у детей с задержкой психо-речевого развития также не отмечалось угнетения когнитивных функций. У ряда детей, наблюдаемых в рамках данного проекта, фиксировались расстройства поведения и психические нарушения, что включало тревогу, депрессию, отвлекаемость, гиперактивность, импульсивность, повышенную раздражительность. Назначение Сейзара в ряде случаев позволяло уменьшить эти проблемы. Анализ наблюдений подтверждает, что противоэпилептический эффект совместно с нормотимическим эффектом выгодно отличает данный препарат от других представителей антиконвульсантов. Синдром дефицита внимания и гиперактивности зарегистрировался у 2-х девочек, как с фокальной, так и с генерализованной формой эпилепсией. На фоне использования Сейзара динамики в уменьшении проявлений СДВГ не получено. В лечение был добавлен атомоксетин.

5. У детей с ЗППР на ЭЭГ эпилептиформная активность часто по морфологии соответствует ДЭПД, что привлекает внимание к уточнению ее возможной взаимосвязи с нарушениями развития, в том числе и речевого. Очевидно, что диагностика и лечение в этих случаях должны носить комплексный, междисциплинарный



характер. Перспективы изучения коморбидности эпилепсии и нарушений развития, поиска новых подходов к лечению должны быть связаны с исследованиями их общих нейробиологических механизмов на разных уровнях: нейрофизиологическом, морфологическом, нейрохимическом, генетическом.

6. Кажется интересным введение в свою работу оценки когнитивных функций посредством теста EpiTrack-Junior для уточнения влияния препарата Сейзар на когнитивную сферу у детей перед началом монотерапии и через 3 месяца на фоне приема Сейзара. Хотелось бы расширить рамки использования данного теста в своей работе.

7. Интересен опыт использования Сейзара при ЮМЭ. Есть указания, что при данной форме эпилепсии препарат может вызвать аггравацию миоклоний. За период наблюдения при назначении Сейзара при ЮМЭ не выявлено ни одного случая аггравации приступов. Отметим, что опыт участия в проекте в течение нескольких лет придал уверенности в назначении Сейзара при ЮМЭ.

8. Безусловно, при назначении Сейзара соблюдают общие принципы подбора дозы препарата: начало лечения с минимальных доз, при недостаточной эффективности увеличение дозы до максимально переносимых значений. Следуя рекомендациям производителя Сейзара и рекомендациям РПЭЛ по медленной титрации дозы препарата, стали реже фиксироваться побочные реакции при первоначальном назначении Сейзара. За данный период наблюдения не отмечено ни одного случая нежелательных явлений при использовании Сейзара.

9. Приверженности к терапии и спокойствию родителей способствует обеспеченность аптечной сети МО препаратом Сейзар, доступная ценовая политика, наличие различных дозировок препарата в аптеках.

10. Интересным показалось предложение описать опыт назначения Сейзара, выходящий за рамки проекта. Освещение таких наблюдений способствует повышению профессиональной компетенции врачей в области наиболее сложных вопросов эпилептологии.

Опыт применения Сейзара при различных формах эпилепсии у детей

НИНА ВЛАДИМИРОВНА СКОРАЯ

Заведующий отделением, врач-невролог-эпилептолог МПЦ «Нейроклиника» (Рязань)

Актуальность. Эпилепсия – одно из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. По данным ряда авторов на детский и подростковый возраст приходится до 70% случаев [1]. Заболеваемость составляет от 41 до 83 случаев на 100000 детского населения. Распространенность эпилепсии 0,5–0,75% детского населения [2]. Дебют заболевания в 50% случаев до 15 лет, 75% до 20 лет, 29% до 3 лет. Лечение эпилепсии в детском возрасте требует особого внимания врача, профили безопасности, режим дозирования у детей отличаются от таковых у взрослых [3,4]. Несмотря на многообразие противоэпилептических препаратов, лишь немногие из них разрешены в детском возрасте. Сейзар зарегистрирован на территории Российской Федерации с 2009 года, профили эффективности и безопасности препарата хорошо изучены. Важным аспектом терапии является то, что после достижения контроля над приступами на фоне комбинированной терапии, сопутствующие противоэпилептические препараты (ПЭП) могут быть отменены, и прием Сейзара продолжен в монотерапии у детей младше 12 лет.

Цель. Оценка эффективности препарата Сейзар в лечении различных форм эпилепсии у детей.

Материалы и методы. В исследование вошло 23 ребенка с диагнозом эпилепсия, находившихся под наблюдением в период с января 2023 г. по февраль 2024 г. и получающих препарат Сейзар в качестве моно- или политерапии. Возраст на момент первичного приема составлял от 4 до 11 лет. Из них девочек – 15, мальчиков – 8.

Диагноз устанавливался на основе Международной классификации эпилепсии и эпилептических синдромов 2017 года. Всем пациентам проводилась оценка неврологического статуса, продолженный видео ЭЭГ мониторинг. Нейровизуализация проводилась у 9 детей, генетическое исследование (полноэкзомное секвенирование) у 2 детей. Оценка лекарственной концентрации ламотриджина в крови проводилась всем пациентам.

По этиологии эпилепсии пациенты распределились следующим образом:

1. генетическая эпилепсия (детская абсансная эпилепсия – 7 детей, юношеская абсансная эпилепсия 5 детей, юношеская миоклоническая эпилепсия – 2 ребенка, эпилепсия с миоклонией век – 1 ребенок): всего 15 детей, из них девочки 9, мальчики 6;

2. структурная эпилепсия – 5 детей, из них девочки – 2, мальчики – 3;

3. с неизвестной этиологией – 2 детей, из них мальчики – 1, девочки – 1;

4. комбинированная – генетическая + метаболическая – 1 ребенок (энцефалопатия развития и эпилептическая, обусловленная дефицитом транспортера глюкозы) девочка.

В качестве монотерапии на момент завершения наблюдения Сейзар получало 15 (65%) детей, из них в инициальной монотерапии Сейзар получали 11 детей, еще 4 ребенка переведены на монотерапию Сейзаром, в качестве политерапии – 8, из них вторым препаратом 6 детей, третьим – 2 ребенка, переведено на Сейзар с других препаратов – 3.

Титрация препарата проводилась медленно для избегания аллергических реакций, начиная с 12,5 мг в сутки с увеличением дозировки каждые 2 недели, дозировка препарата Сейзар составляла в качестве монотерапии 100–200 мг в сутки в 2 приема, в составе комбинированной терапии 150–300 мг в сутки в 2 приема. Лекар-

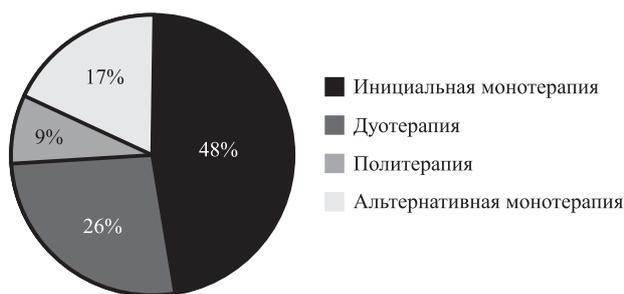


Рис. 1. Режим терапии «Сейзаром»

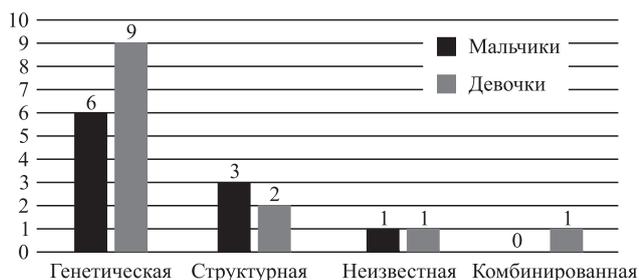


Рис. 2. Эффективность «Сейзара» в различных группах

ственные концентрации ламотриджина находились в диапазоне 5–7,7 мкг/мл.

Результаты. Полного контроля над приступами удалось достичь у 15 пациентов (65,3%), урежение приступов на 50% и более наблюдалось у 5 пациентов (21,7%), без эффекта – 3 пациента (13%).

Наибольший клинический эффект продемонстрировала группа генетических эпилепсий, где ремиссии удалось достичь у 87%, наименьший клинический эффект – в группе структурных эпилепсий – 20% (дети, имеющих длительный анамнез заболевания и фармакорезистентное течение эпилепсии). Ни в одной из групп, в том числе у пациентов с миоклоническими приступами, не отмечалось аггравации. Пациентка с энцефалопатией развития и эпилептической, обусловленной дефицитом транспортера глюкозы продемонстрировала эффективность препарата в виде полного контроля над приступами в течение 13 месяцев без сопутствующей кетогенной диеты. Препарат хорошо переносился у всех детей, нежелательных явлений не отмечалось. У 7 детей (30%)

пациентов отмечалось положительное влияние на аффективную сферу и поведение.

Клинический пример 1. Девочка А. 8 лет. Жалобы на неловкую походку, шаткость при ходьбе, снижение интеллекта, приступы судорог с остановкой деятельности, приступы с поворотом головы и глаз в сторону, напряжением конечностей, чаще рук, однократно – с параличом Тодда. Перинатальный анамнез отягощен. Появление моторных навыков с задержкой, получала курсы массажа, ЛФК на 1 м году жизни с начала ходьбы походка атактическая. В 9 месяцев пароксизмальное состояние в виде остановки взгляда и двигательной активности на несколько секунд, сопровождалось вялостью, бледностью ребенка. Диагноз эпилепсия не устанавливался. В возрасте 2 лет развился билатеральный тонико-клонический приступ, по данным видео-ЭЭГ мониторинга зарегистрированы диффузные разряды комплексов пик волна низким индексом. Решением врачебной комиссии назначен леветирацетам, в течение 10 месяцев приступов не было. Затем присоединились редкие приступы с версией головы и глаз, обеднением мимики. С 3 лет в бодрствовании появились эпизоды напряжения, вычурные положения рук. На продолженном видео-ЭЭГ мониторинге отмечалось замедление фоновой ритмики, FIRDA, бифронтальные и генерализованные разряды средним индексом.

Было проведено полноэкзомное секвенирование, выявлен гетерозиготный вариант в гене SLC2A1, подтвержден статус de novo по Сэнгеру, расценен как патогенный (ассоциирован с нарушением транспортера глюкозы). Пациентке в возрасте 4 лет была введена кетогенная диета 3:1, затем 2,5:1. На фоне чего отмечалась полная редукция эпилептиформной активности на ВЭЭМ, но отмечались выраженные диспептические явления – тошнота, рвота, отказ от приема пищи. Постепенно мама отменила кетогенную диету, сохраняя прием леветирацетама. На ВЭЭМ сохранялось бифронтальное замедление с включением комплексов острая-медленная волна во сне.

Затем появились редкие приступы с остановкой деятельности, приступы с поворотом головы и глаз, однократно – с параличом Тодда раз в 2–3 месяца, мама отмечала частое появление раздражительности и истерик. От повторного введения кетогенной диеты родители категорически отказывались. С января 2023 г. в терапию

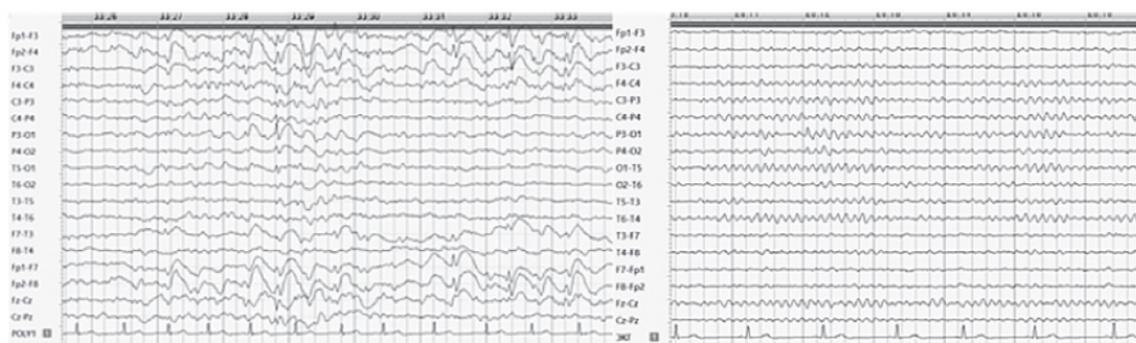


Рис. 3. Видео ЭЭГ мониторинг на фоне кетогенной диеты



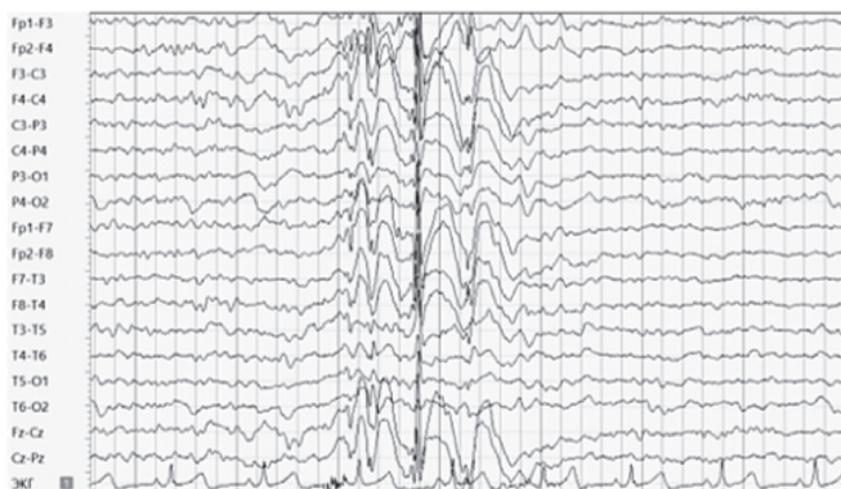


Рис. 4. Видео ЭЭГ мониторинг на терапии Сейзаром 200 мг в сутки

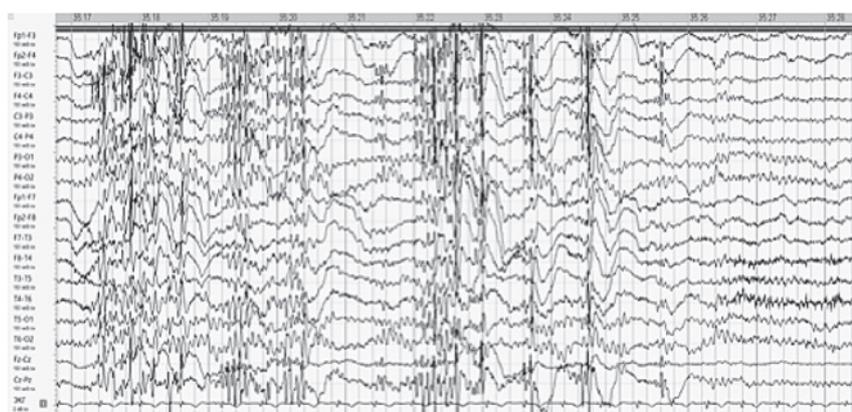


Рис. 5. Видео ЭЭГ мониторинг при обращении

добавлен Сейзар в суточной дозировке 200 мг с постепенной отменой леветирацетама.

За период наблюдения (13 месяцев) достигнут контроль над приступами, на видео-ЭЭГ мониторинге уменьшение индекса эпилептиформной активности, корковая ритмика сформирована по возрасту, сохраняется периодическое и продолженное бифронтальное замедление. Пациентка хорошо переносит препарат, улучшилось настроение.

Клинический пример 2. Девочка Т. 11 лет. Обратилась на прием с мамой с целью обследования, проведения видео-ЭЭГ мониторинга, так как сестра близнец страдает юношеской миоклонической эпилепсией, получает леветирацетам, диагноз сибсу установлен за 2 месяца до первичного обращения. Активно жалоб не предъявляет. Ребенок от 1 беременности, протекавшей без особенностей, роды в срок, первая из двойни, масса 2650 длина 51 см, Апгар 8–8б, выписана домой. Росла и развивалась по возрасту, профессионально занимается спортом, учится отлично. В неврологическом статусе без особенностей. При проведении видео ЭЭГ мониторинга с депривацией сна в фоновой записи, с учащением при проведении РФС зарегистрированы генерализованные пик-полипик волновые разряды, клинически сопровождающиеся вздрагиванием плечевого пояса, рук (миоклонии).

Пациентке Т. был установлен диагноз юношеская миоклоническая эпилепсия, текущие миоклонические приступы. По решению врачебной комиссии был назначен леветирацетам в дозировке 1500 мг в сутки, лекарственный мониторинг препарата составил 26 мкг/мл. На контрольном ночном видео ЭЭГ мониторинге через 4 месяца с депривацией сна миоклонических приступов не регистрировалось, в фоновой записи бодрствования, сна, при проведении РФС – редкие генерализованные разряды спайк волна. Однако отмечалось появление немоторных приступов – типичных абсансов с минимальными клиническими проявлениями. Со слов сестры, сверстников, учителя – у девочки Т. отмечались эпизоды «зависаний» во время разговора, иногда переспрашивала на уроках, теряла нить разговора – чему не предавали значения.

В терапию добавлен Сейзар с постепенной титрацией до 200 мг в сутки. Катамнез 12 месяцев, приступов не отмечается, мама девочки отмечает улучшение эмоционального фона.

Обсуждение и выводы.

1. Проведенное исследование показало высокую эффективность и хороший профиль переносимости в лечении различных форм эпилепсии у детей.

2. Наибольший клинический эффект продемонстрировала группа генетических эпилепсий, хороший



Рис. 6. Видео-ЭЭГ мониторинг, терапия леветирацетам 1500 мг в сутки

результат в виде урежения приступов на 50% в группе пациентов с эпилепсией неуточненной этиологии, наименьший эффект – в группе структурных эпилепсий у детей, имеющих длительный анамнез заболевания и фармакорезистентное течение эпилепсии.

3. Важным аспектом терапии является то, что согласно инструкции после достижения контроля над приступами на фоне комбинированной терапии, сопутствующие противоэпилептические препараты могут быть отменены, и прием Сейзара продолжен в монотерапии у детей младше 12 лет.

4. Ни в одном из случаев, в том числе у пациентов с миоклоническими приступами не отмечалось аггравации, что делает Сейзар перспективным препаратом в лечении юношеской миоклонической эпилепсии, осо-

бенно учитывая гендерные особенности, детородный потенциал и долгосрочный прием противоэпилептических препаратов у пациентов с данной формой.

5. Препарат хорошо переносился у всех пациентов, нежелательных явлений не отмечалось как в моно-, так и в политерапии. У трети пациентов отмечалось положительное влияние на поведение и аффективную сферу.

6. Учитывая широкий спектр действия, эффективность и хорошую переносимость препарата Сейзар, для улучшения приверженности к лечению именно в детской группе, рекомендую рассмотреть перспективу введения жидкой формы препарата и включения ламотриджина в список жизненно необходимых лекарственных препаратов медицинского применения.

Опыт ведения пациентов детского возраста с фокальными и генерализованными формами эпилепсии в 2023 году в условиях СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей»

ЕВГЕНИЯ ВЛАДИМИРОВНА СНЕГОВА¹,
 ДИАНА ВЛАДИМИРОВНА ЛЕДЕНЦОВА²,
 ЮЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА КЛИМАШЕВИЧ³

¹ Заведующая неврологическим отделением, врач-невролог высшей квалификационной категории;

² Врач-невролог высшей квалификационной категории;

³ Врач-невролог высшей квалификационной категории (Санкт-Петербург)

СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей» (далее КДЦД) является амбулаторным многопрофильным учреждением, работающим по стационарозамещающей технологии. Пациентам оказывается помощь по 25 педиатрическим специальностям от 0 до 18 лет, в том числе и в неврологии, в соответствии со стандартами ведения, основываясь на законодательной базе РФ. Все врачи КДЦД имеют огромный опыт ведения пациентов, постоянно повышают квалифика-

цию и уровень специализации. КДЦД оснащен самым современным высокотехнологичным оборудованием для диагностики и оказания помощи детям, в том числе с эпилепсией. Особое внимание уделяется детям с орфанной патологией, а также лечению эпилепсии у этих детей. На базе КДЦД все пациенты имеют возможность пройти в рамках ОМС необходимое обследование, в том числе и консультации специалистов, невролога, ЭЭГ, Видео-ЭЭГ-мониторинг, провести МРТ на высокопольном томографе (в том числе и по программе эпилепсия), УЗИ органов брюшной полости, а также мониторинг лекарственных противоэпилептических средств.

За отчетный период с 18.12.2022 по 17.04.2023 в неврологическом отделении СПб ГБУЗ КДЦД прошли обследование 618 пациентов с диагнозом: Эпилепсия. Пациенты продолжают наблюдаться и по сегодняшний день. За отчетный период пациенты с диагнозом Эпилепсия распределялись следующим образом: мальчиков 361 (58,41%), девочек 257 (41,59%). Соотношение по возрасту: 0–2 года 11 месяцев 29 дней – 27 человек (4,37%); 3 года – 12 лет 317 человек (51,29%); 12–18 лет 274 человек (44,34%).

Подобное распределение по возрасту было обусловлено показанием к назначению противоэпилеп-



тической терапии (в том числе и препарата Сейзар). Препарат Сейзар (ALKALOID, AD, Македония), действующее вещество ламотриджин, является блокаторм потенциал-зависимых натриевых каналов, что приводит к уменьшению выделения в синаптическую щель медиатора глутамата (возбуждающей аминокислоты), играющего важную роль в формировании эпилептических разрядов в головном мозге. Препарат более 14 лет используется в РФ для лечения эпилепсии и доказал сопоставимую эффективность по сравнению с оригинальным препаратом, что позволяет более широко его использовать. Также стоит отметить, что стоимость препарата относительно невысока, и это также расширяет возможности его назначения пациентам.

Показания к назначению препарата Сейзар: Взрослые и дети старше 12 лет: эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса–Гасто) в составе комбинированной терапии или монотерапии. Дети от 3 до 12 лет: эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса–Гасто) в составе комбинированной терапии. После достижения контроля эпилепсии на фоне комбинированной терапии, сопутствующие противоэпилептические препараты (ПЭП) могут быть отменены и прием ламотриджина продолжен в монотерапии; монотерапия типичных абсансов.

За отчетный период в работе учитывались все пациенты с эпилепсией (и девочки, и мальчики), получающие противоэпилептическую терапию за исключением 57 человек, находившихся в длительной клинической безмедикаментозной ремиссии и 27 человек до 3 летнего возраста. Таким образом, были проанализированы амбулаторные карты 534 пациентов (100%). Эту группу составили пациенты, которые обращались на контрольное обследование по поводу эпилепсии и первичные пациенты, которым впервые была назначена ПЭТ. Терапия была разнообразной. Большую долю занимают препараты вальпроевой кислоты (особенно часто они назначались пациентам со структурной симптоматической формой эпилепсии при ДЦП, чаще в монотерапии). Следующая группа ПЭТ по частоте назначения – левитирацетам (в комбинированной терапии). Однако, доля назначения ламотриджина значительно выросла в последние годы и составляет 61,24% (с преобладанием в назначении комбинированной терапии). Всего терапия ламотриджинами назначена 327 пациентам.

Препарат в торговом наименовании Сейзар принимают 293 (89,60%) пациента (первичные пациенты и пациенты, которым Сейзар был назначен в прошлые годы). В прошлые годы препарат Сейзар был назначен 170 девочкам, которые продолжают лечиться и наблюдаться. В выборке за отчетный период на прием обратились в общей сложности 198 девочек (это составило 67,58% по сравнению с 53,47% в 2022 году). Впервые за отчетный период препарат Сейзар был назначен 75 пациентам (14,05%).

В группе до 12 лет – общее количество пациентов – 31. В качестве монотерапии 9 человек и в качестве комбинированной терапии – 22.

В группе 12–18 лет – общее количество пациентов – 44. В качестве монотерапии – 7 человек и в комбинированной – 37.

В группе пациентов до 12 лет (всего 31 пациент) мальчиков 15 (48,39%), девочек 16 (51,61%). В монотерапии наблюдалось 9 человек с детской абсансной формой эпилепсии. К концу наблюдения (февраль 2024 года) в этой группе остались 6 человек. 3 пациентам был добавлен второй противоэпилептический препарат в связи с недостаточной эффективностью монотерапии. У 1 возникли абсансы, у 2 пациентов не отмечалось нормализации ЭЭГ (на ГВ выявлялись короткие субклинические разряды). Надо отметить, что в период с 18.12.2022 года по 17.04.2023 все дети, у которых была выявлена детская абсансная форма эпилепсии с типичными абсансами, стартовали в монотерапии с препарата Сейзар. В составе комбинированной терапии у 22 пациентов Сейзар показал свою эффективность и хорошую переносимость. Ни одной замены или отмены Сейзара не отмечалось за весь период наблюдения. Аллергических реакций не было ни у одного пациента данной возрастной группы. Наиболее частое сочетание с лучшей переносимостью было с левитирацетамом. Родители отмечали снижение возбудимости при введении в терапию Сейзара. В группе пациентов старше 12 лет (всего 44 пациента) мальчиков 16 (36%), девочек 28 (64%). В монотерапии получали препарат 7 человек. Из них 2 с ДАЭ, 5 с другими генерализованными формами эпилепсии.

В комбинированной терапии получали Сейзар 37 человек. Из них при генерализованных формах – 7 пациентов, 30 человек с парциальными формами эпилепсии. Из группы пациентов (75 человек) с впервые назначенным Сейзаром в 2023 году девочки составили 58,67% (44 человека).

Таблица

Распределение по нозологическим формам эпилепсии

Возраст/ форма эпилепсии	Генерализованная		Абсансная		Парциальная с/без вторично- генерализованными приступами		Итого	
	2022	2023	2022	2023	2022	2023	2022	2023
3–12 лет	0	0	7	9	29	22	36	31
12–18 лет	1	3	1	4	19	43	11	44
Итого	1	3	8	13	38	59	47	75

Как видно из таблицы – основную группу при назначении Сейзара составляют парциальные формы эпилепсии. При постановке диагноза детской абсансной эпилепсии с типичными ЭЭГ паттернами у детей в возрасте до 12 лет при назначении противоэпилептической терапии предпочтение было отдано также препарату Сейзар. В целом, сохраняется тенденция к увеличению назначений Сейзара при всех нозологиях за отчетный период на 59%. Сейзар назначался чаще в комбинированной терапии.

Согласно резолюции РПЛ 2019 года при пересмотре терапии у девочек (особенно в группе 12–18 лет) и подготовке к переходу во взрослую сеть к 18 годам, при ремиссии по эпилепсии мы переводили девочек на монотерапию препаратом Сейзар, а также отдавали ему предпочтение в комбинированной терапии с целью в дальнейшем, при достижении ремиссии, оставить один препарат Сейзар в связи с возможностью подготовки к беременности и родам будущей мамы.

Отчетный период наблюдения пациентов на терапии Сейзаром составил не менее 300 дней. Препарат назначался в возрастных дозировках в соответствии с инструкцией. Назначение препарата Сейзар отмечалось чаще всего в комбинации с препаратами левитирацетам, топирамат, вальпроевая кислота. Переносимость препарата высокая. За время наблюдения только 2 пациентам пришлось отменить терапию в связи с побочными действиями в виде сыпи на коже, в комбинации с вальпроевой кислотой. В связи с этим у пациентов удлинялись время титрации. Ни одного случая аггравации приступов на фоне приема препарата Сейзар не зарегистрировано. В настоящее время коррекция эпилепсии проводится с учетом не только приступов, но и качества жизни.

Терапевтическая ремиссия при введении Сейзара достигнута у 23 (30,6%), урежение приступов на 50% у пациентов у 41 (54,7%), без эффекта 11 (14,7%) пациентов в связи с чем продолжался дальнейший подбор терапии. Комплаенс был достигнут у всех пациентов, получавших Сейзар. Надо отметить, что препарат Сейзар широко используется и у лиц мужского пола в качестве моно- и дополнительной терапии.

Клинический пример 1. Дарья М. 6,5 лет. Жалобы на судорожные приступы. Наблюдается неврологом с генерализованной эпилепсией с августа 2022 года, когда возник генерализованный тонико-клонический приступ (дебют с подергивания левого угла рта, левого века), далее присоединились миоклонии в руках, замирания. Перинатальный анамнез без особенностей. Росла и развивалась по возрасту.

Наследственность: бабушка по линии мамы – в 6–7 лет эпилепсия до 12 лет (получала гексамидин). В неврологическом статусе отмечается моторная неловкость, диффузная мышечная гипотония, оживление СХР. После судорожного приступа госпитализирована в стационар, назначен левитирацетам на 1,5 недели – стала плаксивой, агрессивной, участились приступы, в виде вскрикиваний, выраженных подергиваний в руках и ногах, клочущего дыхания, адверсии глаз, длительностью до 3 минут. Левитирацетам отменен, введена вальпроевая кислота в дозе 25 мг/кг в сутки, приступы

стали реже 1 раз в 2 недели. В декабре 2022 вновь возник судорожный приступ.

На ЭЭГ – на ГВ замирание на 3 минуты при этом замедление и нарастание амплитуды фонового ритма, о-мв по левым лобным отделам с быстрой вторичной генерализацией 2–2,5 сек. МРТ головного мозга 07.12.2023 – без патологии. Видео-ЭЭГ-мониторинг дневного сна: Иктальные события в состоянии пассивного бодрствования и при ГВ: эпилептиформная активность в виде генерализованных синхронных комплексов спайк-МВ 2,5 Гц с бифронтальным акцентом, с вероятной инициацией из левой лобной области. Длительностью до 21 секунды. Клинически – замирание, частое моргание, остановка взора, снижение уровня сознания и кистевые автоматизмы, преимущественно в правой руке. Во сне – повышение индекса эпилептиформной активности с частотой до 2 разрядов в минуту, диффузная медленная спайк-волновая активность 1–2,5 Гц с бифронтальным акцентом с включением генерализованных комплексов полиспайк-МВ 3–22 секунды.

К терапии вальпроевой кислотой добавлен ламотриджин (50 мг в сутки). Проводилась медленная титрация дозировки. Приступы стали реже, сохранялись 1 раз в 10 дней. В связи с переездом в Сербию – переведена на Сейзар (50 мг в сутки), ушли миоклонии в руках и замирания. ГСП нет. Переключение с дженерика ламотриджина на Сейзар в той же дозировке привело к клинической ремиссии по приступам. ВидеоЭЭГмониторинг редуциция эпилептиформной активности.

Клинический пример 2. Лиза М. 2006 г.р. Жалобы на судорожные приступы. Анамнез болезни: наблюдается неврологом с идиопатической фокальной эпилепсией с мая 2018, когда отмечалось 3 приступа в мае, июле, ноябре 2018 при просмотре ТВ: вечером возникла адверсия головы вправо, подергивания правых конечностей с последующей потерей сознания и дальнейшим вторично-генерализованным судорожным приступом, приступы не повторялись с ноября 2018 года.

МРТ головного мозга – без патологии в 2018 году. МРТ головного мозга от 07.11.2021 3,0Т – без патологии, изменение гиппокампа не выявлено, начальное расширение субарахноидальных щелей больших полушарий. ЭЭГ на фоне депривации сна в 2018 – эпилептиформная активность в лобно-височных отделах. Назначена Вальпроевая кислота 30 мг/кг в сутки. ВидеоЭЭГмониторинг ночного сна в 2020, 2021 гг. – без патологических форма активности и эпилептиформных нарушений. На вальпроевую кислоту в дозе 30мг/кг в сутки появились побочные действия в виде нарушения менструального цикла, прибавки веса, По УЗИ ОБП – реактивные изменения п/ж железы. На фоне снижения вальпроевой кислоты до 20 мг/кг в сутки – нормализовался менструальный цикл (более регулярный), перестала набирать вес. Уровень ВПК 66 (норма). Однако, на ВидеоЭЭГмониторинге 25.02.2022 – во сне зарегистрированы эпизодические диффузные разряды редуцированных в различной степени комплексов «о-мв» с акцентом в лобно-височных отделах, диффузные разряды типичных комплексов «о-пик-мв» В середине ночи сохраняются отдельные региональные разряды одиночных комплексов «пик-мв» в теменно-затылочно-височных отделах.



В марте-апреле 2022 г. постепенно перешла с вальпроевой кислоты на Сейзар 200 мг в сутки. ВидеоЭЭГ-мониторинг – без эпилептиформной активности. НО! Девочка стала получать по льготе ламотриджин. При проведении 19.12.2022 ВидеоЭЭГ-мониторинга ночного сна – во сне диффузные разряды одиночных и сгруппированных комплексов о-пик-мв с акцентом мощности в лобно-височных отделах с учащением в предутреннее время, регистрируются региональные разряды одиночных комплексов о-мв в теменно-затылочных-височных областях. Снова вернулись на Сейзар 200 мг в сутки. При переводе с ламотриджина на Сейзар стала лучше себя чувствовать, улучшилось настроение. ВидеоЭЭГ-мониторинг – август 2023 – без патологических форм активности – редкие редуцированные острые волны в лобно-височных отделах во сне в утреннее время. Скорректирована доза Сейзара до 250 мг в сутки. ВидеоЭЭГ-мониторинг январь 2024 г. – без эпилептиформных нарушений.

Выводы.

1. Сейзар показал свою эффективность при лечении вторично генерализованных и парциальных форм эпилепсии в комбинированной терапии, а также в монотерапии типичной абсансной эпилепсии у детей.

2. Сейзар имеет благоприятный профиль переносимости, положительно влияет на когнитивные и поведенческие функции, улучшает настроение.

3. Наиболее оптимальным сочетанием в комбинированной терапии, приводящее к ремиссии по приступам и улучшению настроения, являлось сочетание препарата Сейзар и леветирацетама.

4. У пациентов с генетическими формами эпилепсии (в том числе и с орфанной патологией) препарат Сейзар также показывает свою эффективность. Присоединение его к терапии в этой группе детей значительно уменьшает количество приступов, а в некоторых случаях, приводит к ремиссии эпилепсии.

5. За отчетный период мы столкнулись с тем, что по независящим от нас причинам у некоторых детей была проведена замена Сейзара на ламотриджин другого производителя. Это было выявлено на контрольном обследовании по результатам ЭЭГ (появление эпилептиформной активности) и у одного ребенка в связи с возобновлением приступов. При переводе обратно на препарат Сейзар достигнута клинко-энцефалографическая ремиссия у всех пациентов.

6. В группе девочек подросткового возраста Сейзар должен являться препаратом первого выбора для сохранения детородной функции и их подготовки к беременности и родам. Подготовку девочек к деторождению необходимо начинать задолго до совершеннолетия и выбор препарата при первичном назначении необходимо проводить с учетом длительности терапии и возможности перевода 18-летних девушек во взрослую сеть с наиболее оптимальной противоэпилептической терапией. В ведении этой группы пациентов с детского возраста до взрослого состояния крайне важна преемственность и согласованная работа медицинских структур детской и взрослой сети.

7. Доступность Сейзара (невысокая цена, наличие формы 200 мг) значительно повышает комплаентность и соответственно улучшает прогноз и качество жизни пациентов.

Опыт применения Сейзара в лечении фокальной эпилепсии у детей и подростков женского пола

ЯНА БОРИСОВНА СЫЧЕВА

Эпилептолог КДП ОГАУЗ «Областная детская больница» (Томск)

Материалы и методы. В наблюдении участвовали 50 детей с подтвержденным диагнозом: Фокального эпилептического синдрома с генетической, структурной или структурно – генетической этиологией, установленного в соответствии с критериями классификации эпилептических синдромов 2022. Пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с первичным назначением Сейзара в режиме монотерапии – 31 человек и пациенты с первичным назначением Сейзара в комбинированной терапии – 19 человек. Коморбидная патология у пациентов 1 группы: у 1 пациента – моторные тики, у 1 пациента – детский церебральный паралич, у 1 пациента – головные боли напряжения, во 2 группе – у 2 пациентов – детский церебральный паралич, у 1 пациента – синдром Дауна. Возраст детей в 1 группе – от 4 до 12 лет, во 2 группе – от 6 до 12 лет.

В 1 группе препарат Сейзар вводился по схеме 12.5 мг вечером после еды, № 7, затем по 12,5 мг утром и вечером № 7 и т.д. до достижения терапевтической дозы 4,5–5 мг/кг/сутки, во 2 группе препарат Сейзар вводился по схеме 12.5 мг вечером после еды, № 7, затем по 12,5 мг утром и вечером после еды № 7 и т.д. до достижения терапевтической дозы 3,5–4 мг/кг/сутки. Продолжительность наблюдения составила 300 дней (с 17.04.2023–11.02.2024).

Динамика состояния оценивалась по клиническим данным (наличие или отсутствие приступов), данным электроэнцефалографии, данным биохимического анализа крови (показателей АСТ, АЛТ, ЩФ, холестерина, билирубина), 1 раз в 3 месяца.

Результаты. В 1 группе через 90 дней наблюдений – по клиническим данным – у 23 пациентов приступов не регистрировалось, у 8 пациентов – количество приступов уменьшилось на 45% (по данным дневников наблюдения), через 180 дней – у 25 пациентов приступы не регистрировались, у 6 пациентов – уменьшились на 50% (поданным дневников наблюдений), через 300 дней – у 29 пациентов – приступы не регистрировались, у 2 пациентов – уменьшились на 50% (по данным дневников наблюдений).

Во 2 группе через 90 дней наблюдений – у 12 пациентов приступы прекратились, у 7 пациентов количество приступов уменьшилось на 27% (по дневникам наблюдений), через 180 дней – у 12 пациентов приступы не регистрировались, у 7 пациентов – уменьшились на 45% (по данным дневников наблюдений), через 300 дней – у 11 пациентов приступы не регистрировались, у 7 пациентов – уменьшились на 45%, у 1 пациента – вновь появились. По результатам ВЭЭГ в 1 группе – через 300 дней – отсутствие эпиактивности во сне и в бодрствовании – у 16 пациентов, во 2 группе – отсутствие эпиактивности во сне и в бодрствовании – у 11 пациентов.

По результатам биохимического анализа крови в 1 группе – анализ без патологических нарушений у 26 пациентов, повышение ЩФ у 3 пациентов. Во 2 группе – анализ без патологических нарушений – у 13 пациентов, повышение АЛТ, ЩФ – у 6 пациентов.

Выводы.

1. Терапия пациентов с фокальными эпилептическими синдромами разной этиологии с назначением Сейзара в режиме монотерапии более эффективна и по клиническим данным, и по результатам электроэнцефалографии, и по оценке биохимических показателей крови пациентов.

2. Терапия пациентов с назначением Сейзара в комбинированной терапии также дает положительный эффект, но требует постоянного наблюдения, особенно при сопутствующей коморбидной патологии, такой как детский церебральный паралич, в этой ситуации оценка биохимических параметров крови пациентов, коррекция состояния, может повлиять на улучшение усваиваемости препарата и достижения положительной динамики в клиническом состоянии пациента.

Изучение эффективности, переносимости и безопасности Сейзара (ламотриджина) в лечении эпилепсии у девочек в возрасте с 3-х до 12 лет

ЛЮДМИЛА ИВАНОВНА ТАБАКОВА

Невролог-эпилептолог медицинского центра «Аксис», к. м. н. (Москва)

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных расстройств нервной системы – считается болезнью детского возраста, так как более половины всех судорог, случающихся у человека за всю его жизнь, приходится на возраст до 15 лет.

Лечение эпилепсии требует длительного применения антиэпилептических препаратов (АЭП). В связи с этим кроме достижения стойкой медикаментозной ремиссии, все большее внимание уделяется отсутствию или минимизации побочных эффектов АЭП. Особенно остро стоит вопрос негативного влияния АЭП на когнитивные функции развивающегося мозга, то есть в лечении эпилепсии у детей. Таким образом, на первый план выходят целостные показатели качества жизни пациента, и в этой связи когнитивные функции пациента и его психическое состояние играют важнейшую роль. К современным АЭП выдвигаются следующие требования: высокая эффективность, широкий спектр терапевтического воздействия на приступы, хорошая переносимость и доступность для населения. Преимущество, особенно в педиатрической практике, должно

быть отдано оригинальным препаратам или, по крайней мере, доказавшим полную биоэквивалентность. Одним из таких препаратов является Сейзар. Сейзар (ламотриджин; «Алкалоид АО», Республика Македония) был зарегистрирован в России в 2009 г. Результаты исследований показали высокую эффективность и хорошую переносимость этого препарата. Его преимущества в лечении фокальных и генерализованных приступов у пациентов различных возрастных групп, как в виде дополнительной терапии, так и в монотерапии, получили подтверждение во многих работах.

Цель. Изучение эффективности, безопасности и переносимости Сейзара в лечении различных форм эпилепсии в монотерапии и политерапии у девочек в возрасте от 3-х до 12 лет. Длительность наблюдения составила от 10 месяцев до 1 года 2-х месяцев (с 18.12.22 по 11.02.24).

Под наблюдением находилось 82 ребенка с эпилепсией с 3-х до 12 лет (средний возраст – 7 лет), из них 43 девочки. Все пациентки, вошедшие в исследование, были классифицированы по формам эпилепсии (рис. 1).

В соответствии с инструкцией по применению Сейзара, у детей с 3-х до 12 лет лечение начинали с 0,1 мг/кг/сут (при комбинации с вальпроевой кислотой) – 0,3 мг/кг/сут с последующим повышением суточной дозы до 0,6 мг/кг в течение 2-х недель, затем суточную дозу повышали на 0,6 мг/кг каждые 1–2 недели до суточной дозы 2–10 мг/кг в 2 приема. Сейзар

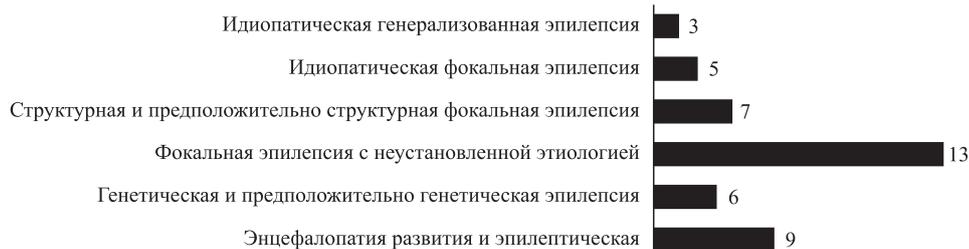


Рис. 1. Спектр форм эпилепсии у пациентов, получающих Сейзар



применялся в первичной монотерапии у 21 пациентки (из 43 пациентов на монотерапии). Из них в связи с низкой эффективностью, плохой переносимостью предшествующей терапии 14 пациенток были переведены на альтернативную монотерапию Сейзаром. 22 пациентки (из 39 пациентов на комбинированной терапии) получали комбинированную терапию, из них 19 девочек получали терапию двумя препаратами, а 3 пациентки находились на политерапии тремя препаратами. Наиболее часто применялись комбинации с леветирацетамом ($n = 7$), с этосуксимидом ($n = 4$), с вальпроевой кислотой ($n = 3$), с топираматом ($n = 3$).

Доза Сейзара варьировала от 50 до 300 мг/сут в 2 приема. Большинство пациенток ($n = 31$) получали в средней дозе 5 мг/кг/сут. В суточной дозе 7 мг/кг получили 7 пациенток, остальные – в суточной дозе 3–4 мг/кг массы тела. Терапевтическая эффективность Сейзара оценивалась по изменению частоты приступов согласно стандартным критериям: полная клиническая ремиссия – купирование приступов на 75–100%; уменьшение частоты приступов на 50% и >; уменьшение приступов на 50% и < или отсутствие эффекта.

Необходимо отметить, что в нашем исследовании Сейзар показал хороший результат. Препарат оказался эффективным у 33 (77%) пациенток. На фоне терапии у 22 (51%) пациенток отмечалось полное прекращение приступов, в основном – это пациенты с идиопатическими генерализованными и фокальными эпилепсиями, из них 21 пациентка получали Сейзар в монотерапии. У 11 (26 %) пациенток отмечалось достоверное снижение количества приступов. Не зарегистрировано ни одного случая аггравации приступов. Неэффективным лечение оказалось у 10 (23%) пациенток. Все они имели фармакорезистентное течение заболевания. Это пациенты с корковыми дисплазиями, кистозно-глиозными изменениями головного мозга, с генетическими эпилепсиями, энцефалопатиями развития и эпилептическими.

О лучшей переносимости препарата свидетельствует более длительное время пребывания на терапии Сейзаром. Препарат ни в одном случае не был отменен в связи с появлением побочных явлений. Побочные явления отмечались у 11% ($n = 5$) пациенток. Среди побочных явлений отмечались транзиторные нарушения в виде атаксии, тремора рук, тошноты, аллергической мелко-папулезной сыпи, которая купирована после терапии антигистаминными препаратами. Можно отметить безопасность терапии Сейзаром, препарат не повлиял на массу тела, не вызвал нейроэндокринные нарушения, не отмечалось седативного эффекта. Сейзар продемонстрировал позитивное психотропное и нормотимическое влияние. 9 пациенток с эпилепсией имели симптомы синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. У 2-х пациенток кроме эпилепсии отмечались тики: у 1-ой – транзиторные вокальные и моторные тики, у 2-ой – психогенные моторные тики. Кроме эффективности важной особенностью отмечалось выравнивание психоэмоционального состояния, улучшение концентрации внимания и школьной успеваемости. У ребенка с психогенными тиками полностью купированы моторные тики. Это достоверно улучшает качество жизни и повышает комплаентность терапии.

Клинический случай. Пациентка Х. 27.01.2014. Находится под наблюдением с апреля 2023 г. Диагноз: фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и ДЭПД на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД). Синдром дефицита внимания, дислексия, дисграфия.

Обратились с жалобами на приступы в утренние часы перед пробуждением с орофарингеальными звуками, с клоническими судорогами верхних конечностей длительностью до 1 минуты, приступы купируются самостоятельно. Приступы все однотипные, первый приступ отмечался в конце января 2023 г. Ребенку назначен леветирацетам в суточной дозе 875 мг (из расчета 30 мг/кг).

Таблица 1

Распределение пациентов по формам эпилепсии и эффективность терапии Сейзаром при различных формах эпилепсии

Показатель	Клиническая ремиссия (клинико-электро-энцефалографическая ремиссия)	Уменьшение частоты приступов на 50% и более	Уменьшение приступов на < 50% или отсутствие эффекта
Всего пациенток ($n = 43$)	22	11	10
Идиопатические генерализованные эпилепсии ($n = 9$)	7	2	1
Возрастзависимые фокальные эпилепсии ($n = 6$)	4	1	4
Структурные и предположительно структурные фокальные эпилепсии ($n = 13$)	5	4	1
Фокальные эпилепсии неуточненной этиологии ($n = 7$)	4	2	3
Генетические и предположительно генетические эпилепсии ($n = 5$)	1	1	1
Энцефалопатии развития и эпилептические ($n = 3$)	1	1	

Ребенок от 2-й беременности (I беременность – здоровый мальчик), протекавшей с ОРВИ во II триместре, роды II, в срок (38 недель), оперативные (плановое кесарево сечение), масса 3240,0, длина 49 см, ША = 7/8 б. Раннее моторное развитие – по возрасту. Задержка речевого развития: фразовая речь – с 3-х лет. Масса – 29 кг. В неврологическом статусе: Ребенок обучается в общеобразовательной школе. Отмечаются трудности в обучении, сложности в освоении точных наук, снижение концентрации внимания. На фоне терапии леветирацетамом у ребенка сохраняются приступы судорог, появилась раздражительность, вспыльчивость. Черепные нервы: непостоянное расходящееся косоглазие OS; недостаточность 7 и 12 черепных нервов справа по центральному типу. Двигательно-рефлекторная сфера без нарушений. Координаторных нарушений нет. Патологических рефлексов нет.

При обследовании:

1. ЭЭГ мониторинга сна от 10.03.2023: эпилептиформная активность в лобно-центрально-теменно-височной области левого полушария, амплитудой до 210 мкВ, и правого полушария, амплитудой до 170 мкВ в виде комплексов «острая – медленная волна» с нарастанием индекса эпилептиформности во сне.

2. МРТ головного мозга от 13.05.23: агенезия мозолистого тела. Гипогенезия червя мозжечка. Заместительная вентрикуломегалия.

Ребенку в лечении добавлен Сейзар в суточной дозе 150 мг (из расчета 5 мг/кг). На фоне комбинированной терапии Сейзаром и леветирацетамом приступы купировались. Отмечается уменьшение раздражительности и вспыльчивости, появление внутренней уравновешенности, усидчивости. ЭЭГ мониторинг сна от 20.12.2023: региональная эпилептиформная активность в правой центрально-теменно-височной области в виде одиночных комплексов «острая – медленная волна» низким индексом, нарастая во сне, чаще сгруппированными комплексами.

Данный клинический случай наглядно показывает не только высокую эффективность и хорошую переносимость

препарата, но и улучшение психоэмоционального состояния, улучшение концентрации внимания.

Выводы. Полученные клинические данные показали высокую эффективность Сейзара как при генерализованных, так и при фокальных формах эпилепсии. Достоверный эффект отмечается как в монотерапии, особенно при идиопатических формах эпилепсии, так и в комбинированной терапии, в основном при лечении структурных и предположительно структурных формах эпилепсии. Доказана хорошая переносимость препарата, Сейзар не оказывал седативного эффекта, не выявлено развития нейроэндокринных нарушений, косметических побочных действий, негативного влияния на память, внимание и другие когнитивные функции.

Кроме того, препарат имеет целый ряд преимуществ: благоприятное влияние на психоэмоциональное состояние, улучшение концентрации внимания и школьной успеваемости. Именно хорошая переносимость в сочетании с эффективностью и благоприятным влиянием Сейзара на настроение, когнитивные функции и качество жизни делает данный препарат особенно перспективным в применении у детей и подростков.

Рекомендации.

1. Препарат Сейзар рекомендован в качестве монотерапии при типичных абсансах с 3-летнего возраста.

2. Сейзар рекомендован как дополнительный препарат при лечении фокальных и генерализованных форм эпилепсии с 3-летнего возраста с дальнейшим переводом на альтернативную монотерапию.

3. С учетом положительного влияния на эмоциональный фон, на концентрацию внимания, на процесс обучения Сейзар можно рекомендовать пациентам с коморбидным фоном (СДВГ, тики, тревожное расстройство, депрессивное расстройство и др.).

4. Такие преимущества Сейзара, хорошая переносимость и безопасность, высокий уровень удержания на терапии, повышают комплаентность пациентов к лечению.

5. Рекомендовано назначение Сейзара дополнительно к базовой терапии при терапии резистентных форм эпилепсии.

Опыт применения ламотриджина (Сейзар) в моно- и политерапии при различных формах эпилепсии в детском возрасте

АННА ВЯЧЕСЛАВОВНА ФИСУН

Заведующая детским неврологическим отделением УКБ № 1 им. С.Р. Миротворцева СГМУ, врач-невролог-эпилептолог, асс. кафедры неврологии им. К.Н. Третьякова, СГМУ (Саратов)

В повседневной практике невролога-эпилептолога приходится принимать важные решения, как в инициации лечения приступов, так и при продолжении терапии. Ламотриджин активно используется десятилетиями и хорошо себя зарекомендовал в лечении фокальных и генерализованных форм эпилепсии различной этиологии у детей и взрослых, а также является препа-

ратом выбора и у беременных женщин. За последние 5 лет в личной практике находится под наблюдением 207 человек, получающих терапию ламотриджином (Сейзаром). Из них большую часть составляли дети в возрасте от 3 до 18 лет (160 пациентов) и взрослые (47 пациентов). Препарат Сейзар использовался в лечении фокальных и генерализованных приступов в монотерапии, начиная с 3-летнего возраста, а также в моно- и политерапии различных видов эпилепсии с 12 лет и старше. Кроме того, препарат положительно себя зарекомендовал как «джереник» с высокой эффективностью, сравнимый с оригинальным препаратом ламотриджина по переносимости и эффективности. Анализ собственных данных показал, что за 5 лет проведена замена ламотриджина на Сейзар у 122 пациентов. Препарат Сейзар способствует удержанию ре-



миссии приступов в более чем 50% случаев, и, следовательно, улучшает качество жизни и приверженность терапии у пациентов любого возраста.

Цель работы. Оценить эффективность и переносимость ламотриджина (Сейзар) в лечении различных форм эпилепсии у детей в моно- и политерапии.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты, находящиеся под наблюдением в условиях детского неврологического отделения УКБ № 1 им. С.Р. Миротворцева СГМУ и в частном медицинском центре «Эндокрин» г. Саратова, а также получавшие лечение ламотриджином (Сейзар) моно- и политерапии с 18 декабря 2022 г. по 17 апреля 2023 г. и периодом наблюдения не менее 300 дней. В исследовании приняли участие 31 пациент (12 мальчиков и 19 девочек) в возрасте от 4 до 12 лет (средний возраст составил 9,3 лет, средний возраст среди мальчиков – 8,6 лет, среди девочек – 9,7 лет), пациенты были разделены по группам в зависимости от приема Сейзара в моно- или политерапии. В качестве единственного препарата Сейзар получало 11 пациентов (3 мальчика и 8 девочек), причем в группе мальчиков препарат всем был назначен первично. В группе монотерапии всего было 8 девочек, семи девочкам препарат был назначен впервые, 1 пациентке препарат ламотриджина был заменен на Сейзар. Комбинированную терапию с включением Сейзара получало 20 пациентов, из них 9 мальчиков и 11 девочек. Пациентам обоих полов препарат был добавлен первично. Средняя рабочая доза ламотриджина у пациентов групп моно- и политерапии варьировала от 2 до 5 мг/кг/сутки с приемом 2 раза в день, в среднем длительность титрационной дозы составляла от 3 до 8 недель и зависела от переносимости препарата.

Распределение больных по формам эпилепсии было следующим: в группе монотерапии (n = 11) на генетические формы пришлось 4 случая, причем все случаи приходились на генерализованные формы эпилепсии, а также 7 пациентов с неуточненной формой эпилепсии в связи с отсутствием изменений по данным МРТ головного мозга и генетических исследований). Точно верифицированных структурных форм в группе монотерапии не представлено. Группа политерапии (n = 20) была составлена из 10 пациентов со выявленными структурными нарушениями (фокальные корковые дисплазии, синдром двойной коры, последствия ОНМК и др.) и 10 пациентов с неуточненной формой эпилепсии. Следует отметить, что в данной группе не было случаев генетических форм. В случае комбинированной терапии Сейзар использовался вторым или третьим препаратом в добавлении к вальпроевой кислоте, леветирацетаму, топирамату, этосуксимиду.

Результаты. Медикаментозная ремиссия приступов при приеме Сейзара в монотерапии достигнута у 7 (64%) из 11 пациентов; уменьшение числа приступов на 50% и более наблюдалось дополнительно у 2 (18%) пациентов; эффект от лечения отсутствовал в 1 (9%) случае, у одного пациента (9%) была отмечена аггравация приступов, в связи с чем препарат был отменен. Все пациент, продолжившие прием препарата, оценивали свое состояние как удовлетворительное, побочные проявления

не фиксировались. Таким образом, терапевтический эффект (наступление клинической ремиссии или снижение частоты приступов более чем на 50%) достигнуто у 9 (73%) из 11 пациентов. Полученные результаты отражают несомненную высокую эффективность препарата и могут расцениваться положительно, учитывая наличие генерализованных форм эпилепсии. Наибольшую эффективность Сейзар показал при неуточненных формах эпилепсии, однако, учитывая факт принадлежности препарата к группе блокаторов потенциал-зависимых натриевых каналов, предполагается вероятный структурный дефект коры головного мозга и требуется дальнейшее подтверждение диагноза у конкретного пациента с использованием высокоточных методов нейровизуализации.

В группе политерапии медикаментозная ремиссия при добавлении Сейзара достигнута у 12 (60%) из 20 пациентов; уменьшение числа приступов на 50% и более наблюдалось дополнительно у 3 (15%) пациентов; эффект от лечения отсутствовал в 5 (25%) случаях. За время наблюдения зарегистрировано 2 случая аггравации приступов, в связи с чем препарат был отменен. Таким образом, терапевтический эффект (наступление клинической ремиссии или снижение частоты приступов более чем на 50%) достигнуто у 15 (75%) из 20 пациентов. Полученные данные можно расценить как успешные, так как в данной группе пациентов половина случаев приходится на структурные формы. Случаи аггравации возникли у пациентов с неуточненной формой эпилепсии, что, в свою очередь, должно настораживать в отношении генетической природы эпилептических приступов и требует проведения дополнительных генетических исследований.

Препарат Сейзар оказался наиболее успешен в купировании приступов при структурной фокальной эпилепсии (n = 7), причем наилучшая эффективность достигнута у пациентов при добавлении к вальпроевой кислоте (в 6 случаях из 12) и леветирацетаму (в 3 случаях из 12). У 14 пациентов (70%) из группы политерапии Сейзаром побочных эффектов препарата не отмечено, у 3 детей (15%) случаях отмечались жалобы на снижение аппетита (n = 2), бессонницу (n = 1), что потребовало более медленного повышения дозировки препарата. Отмены препарата по причине плохой переносимости или развития побочных эффектов не зафиксировано.

Заключение. Препарат ламотриджина (Сейзар) показал высокую эффективность в лечении как генетической, так и структурной эпилепсии у детей, что в целом отражает общемировые данные по использованию антиконвульсанта. Хороших результатов удается добиться при использовании Сейзара как в монотерапии генетических форм эпилепсии, так и в политерапии структурных форм эпилепсии, что особенно важно у пациентов, которым планируется длительное лечение. Ламотриджин (Сейзар) является безопасным препаратом для лечения различных форм эпилепсии у детей, обладает высокой комплаентностью, а также за счет снижения частоты приступов помогает улучшить качество жизни пациентов детского возраста.

Применение Сейзара при лечении фокальной эпилепсии у детей и подростков женского пола

МАРИНА АЛЕКСАНДРОВНА ЧВЫКОВА

Невролог ДКДЦ ОБУЗ КОДКБ (Курск)

Введение. Сейзар (ламотриджин) является препаратом с широким спектром действия, входящим в клинические рекомендации по лечению эпилепсии как препарат первой очереди выбора при различных ее формах. Препарат эффективен и безопасен в применении не только у взрослых, но и детей с 3-х лет, что позволяет широко использовать в монотерапии и комбинированной терапии эпилепсий в детском возрасте в разные возрастные периоды.

Цели исследования. Оценить эффективность, безопасность и переносимость препарата при назначении его пациентам женского пола с 3-х до 18 лет при фокальных формах эпилепсии.

Материалы и методы. В данное исследование были включены дети с 3 до 18 лет, с установленным диагнозом эпилепсии, при соблюдении режима дозирования и регулярности приема препарата, посещения невролога в назначенные сроки, предоставления пациентом дневника наблюдения за частотой приступов и переносимости препарата при титровании дозы с указанием побочных эффектов.

Набор первичных пациентов (дети от 3-х до 18 лет) осуществлялся с 18.12.22–17.04.23. Все пациенты в соответствии с клиническими рекомендациями прошли необходимые обследования, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ, ЭЭГ рутинная, видео-ЭЭГ мониторинг бодрствования (ночного сна), МРТ головного мозга, консультацию медицинского психолога.

Всего в исследовании участвовало 82 пациента в возрасте от 3 до 18 лет. Из них 78 девочки (с 3-х до 12 лет $n = 30$ и с 12 до 17 лет $n = 48$) и 5 мальчиков. Период наблюдения не менее 6–12 мес.

По типу эпилепсии пациентки распределились следующим образом:

1. Структурная фокальная эпилепсия $n = 35$.
2. Фокальная эпилепсия неустановленной этиологии $n = 7$.
3. Идиопатическая (генетическая) генерализованная эпилепсия $n = 24$, идиопатическая (генетическая) фокальная эпилепсия $n = 12$.

Сейзар применялся в первичной монотерапии, в комбинированной терапии, а также производился перевод с других противосудорожных препаратов на монотерапию Сейзаром. Дозы Сейзара варьировали от 25 мг/сутки до 400 мг/сутки. У детей младшего возраста доза Сейзара высчитывалась по массе тела, у детей с 3 лет в дозировке 0,3 мг на кг/сут, в один или 2 приема с последующим повышением дозы до 0,6 мг/кг/сут каждые 2 нед до достижения оптимального терапевтического эффекта (1–15 мг/кг/сут). У детей с 12 лет титрование с дозы 25 мг в сутки, в течение 2 недель, с последующим повышением дозы на 25 мг каждые 2 недели до эффективной при отсутствии побочного действия. Па-

циентам женского пола, ранее никогда не получавшим противосудорожную терапию, Сейзар был назначен первично в качестве монотерапии – $n = 37$ (из них в возрасте от 3-х до 12 лет $n = 11$, от 12–18 лет $n = 26$).

Сейзар добавлен к другим противосудорожным препаратам – $n = 15$ (к 1 препарату 3–12 лет $n = 4$, 12–18 лет $n = 6$), к 2 препаратам 3–12 лет $n = 3$, 12–18 лет $n = 2$). Произведен перевод с других противосудорожных препаратов на монотерапию Сейзаром – $n = 26$ (из них от 3-х до 12 лет $n = 12$, от 12 до 18 лет $n = 14$).

Таблица 1

Распределение противосудорожной терапии Сейзаром у детей и подростков женского пола в зависимости от возрастной группы

Возрастные группы	3–12 лет	12–18 лет
Всего	30 (38,46%)	48 (61,54%)
Стартовая монотерапия	11 (14,1%)	26 (33,3%)
Переведены с других противосудорожных препаратов на Сейзар	12 (15,38%)	14 (17,95%)
В комбинированной терапии: добавлен к 1 препарату добавлен к 2 препаратам	4 (5,13%) 3 (3,85%)	6 (7,69%) 2 (2,56%)

Эффективность при стартовой монотерапии Сейзаром составила:

1. Клиническая ремиссия $n = 19$ (51,35%).
2. Уменьшение числа приступов более чем на 50% $n = 14$ (37,83%).
3. Отсутствие эффекта или снижение числа приступов менее чем на 50% $n = 4$ (10,8%).

Таблица 2

Эффективность стартовой монотерапии Сейзаром по возрастам

Возрастные группы	3–12 лет	12–18 лет
Клиническая ремиссия	6 (16,2%)	13 (35,13%)
Уменьшение числа приступов более чем на 50%	4 (10,8%)	10 (27,03%)
Отсутствие эффекта или снижение числа приступов менее чем на 50%	1 (2,7%)	3 (8,1%)

Эффективность при переводе с других противосудорожных препаратов на монотерапию Сейзаром:

1. Клиническая ремиссия $n = 13$ (50%).
2. Уменьшение числа приступов более чем на 50% $n = 11$ (42,3%).
3. Отсутствие эффекта или снижение числа приступов менее чем на 50% $n = 2$ (7,69%).

В данном исследовании перевод на монотерапию Сейзаром осуществлялся с вальпроевой кислоты, левитирацетама, карбамазема, окскарбамазепина, топамакса.



Таблица 3

Эффективность при переводе с других противоэpileптических препаратов на Сейзар

Возрастные группы	3–12 лет	12–18 лет
Клиническая ремиссия	6 (23,07%)	7 (26,9%)
Уменьшение числа приступов более чем на 50%	5 (19,23%)	6 (23,07%)
Отсутствие эффекта или снижение числа приступов менее чем на 50%	1 (3,84%)	1 (3,84%)

Эффективность Сейзара в комбинированной терапии:

В данном исследовании в комбинированной терапии применялись препараты: вальпроевой кислоты, левитирацетам, карбамазема, окскарбамазепина, топамакса, клоназепама.

Добавлен к одному препарату:

1. Клиническая ремиссия $n = 5$ (50%).
2. Уменьшение числа приступов более чем на 50% $n = 3$ (30%).
3. Отсутствие эффекта или снижение числа приступов менее чем на 50% $n = 2$ (20%).

Добавлен к 2-м препаратам:

1. Клиническая ремиссия $n = 1$ (20%).
2. Уменьшение числа приступов более чем на 50% $n = 3$ (60%).
3. Отсутствие эффекта или снижение числа приступов менее чем на 50% $n = 1$ (20%).

Выводы.

1. Клиническая ремиссия при приеме Сейзара была достигнута в 39 случаях – 50%.
2. Уменьшение числа приступов более чем на 50% отмечалось у 32 пациентов – 41%.
3. Отсутствие эффекта или снижение числа приступов менее чем на 50% отмечалось у 7 пациентов (8,97%).
4. Побочные эффекты отмечались у 2-х пациентов в виде сыпи, которая была купирована снижением дозы препарата.
5. Сейзар доказал свою эффективность и безопасность, рекомендован к применению в лечении фокальной у детей и подростков женского пола.

Клинический пример 1. Пациентка Б.: 12 лет. Диагноз: Эпилепсия неуточненная форма, фокальные приступы с переходом в билатерально-тонико-клонические

приступы. Жалобы: на приступы дезориентации и головокружения с переходом в генерализованные тонико-клонические судороги, длительностью до 2 мин., частотой 1 раз в мес.

Анамнез заболевания: ПА: ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, токсикоза, от 1 срочных родов. Вес при рождении 3300 г. Рост 52 см. Неврологом до года наблюдалась с диагнозом ПЭП. Ранее психо-моторное развитие по возрасту. В марте 2021 года появились эпизоды дезориентации, слуховыми галлюцинациями. 21.04.21 развился приступ генерализованных тонико-клонических судорог. ЭЭГ от 04.21 – эпилептической не выявлено. МРТ головного мозга + МР АГ – гипоплазия левого поперечного синуса. Антиконвульсанты не получала. 26.09.21 – повторный приступ. ЭЭГ мониторингирование дневного сна от 07.11 – по лобно-центральному – височным отведениям правого полушария зарегистрированы групповые острые волны амплитудой до 250 мкВ.

Получала вальпроевую кислоту 750 мг \times 2 р/д (при попытке увеличения дозы отмечались тошнота и рвота). Анализ крови на вальпроевую кислоту 84,7–93,6 мкг/мл. На фоне приема отмечалось выпадение волос, прибавку веса (2 кг). МРТ головного мозга (3 ТЛ) 29.08.21 – без патологии. Назначен левитирацетам, депакин отменен. Видео ЭЭГ монитор – 17.01.22 – эпилептической не выявлено. Ремиссия 6 мес. Приступы дезориентации и головокружения возобновились. Затем вновь присоединились тонико-клонических судороги с прикусом языка до 2 мин, рвота. Доза левитирацетама увеличена до 50 мг/кг/сут. Приступы сохранялись.

Многу в терапию введен ламотриджин с постепенной титрацией дозы по 25 мг каждые 2 недели до 100 мг \times 2 р, приступы судорог не повторялись. ЭЭГ мониторингирование ночного сна: 02.23 эпилептической не выявлено. В течение 2-х месяцев левитирацетам отменен. За время наблюдения приступы не повторялись. Ребенок продолжает находиться на монотерапии Сейзаром (200 мг/сут).

Клинический пример 2. Пациентка Г. 11 лет. Диагноз: Эпилепсия, неуточненная форма, фокальные приступы с нарушением сознания. Другие уточненные поражения ЦНС. Умеренно-выраженная внутренняя открытая гидроцефалия.

Анамнез заболевания: ПА: ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне ВУИ, угрозы прерывания, от 1 срочных родов. Вес при рождении 3580 г. Рост 55 см.

Таблица 4

Эффективность Сейзара при лечении различных типов эпилепсии

	Структурная фокальная эпилепсия (n = 35)	Фокальная эпилепсия неустановленной этиологии (n = 7)	Идиопатическая (генетическая) генерализованная эпилепсия (n = 24), идиопатическая (генетическая) фокальная эпилепсия (n = 12)
Клиническая ремиссия	17 (48,57%)	3 (42,86%)	19 (52,77%)
Уменьшение числа приступов более чем на 50%	15 (42,86%)	3 (42,86%)	14 (38,89%)
Отсутствие эффекта или снижение числа приступов менее чем на 50%	3 (8,57%)	1 (14,29%)	3 (8,83%)

До года ПЭП. Раннее психо-моторное, речевое развитие по возрасту. С начала декабря 2019 г стали беспокоить интенсивные головные боли. КТ головного мозга – вен-трикуломегалия, без признаков гипертензии. ЭЭГ от 03.06.20 – на протяжении всей записи по лобному, лобно-центральному, передне-средне-задне-височным отведениям правого полушария регистрируется эпилепти-вность по морфологии относящаяся к ДЭПД, амплиту-дой до 160 мкВ 08.06.20 во время утреннего сна (около 7 часов утра) отмечался приступ в виде подкатывания глазных яблок, хриплого дыхания, пены изо рта, цианозом лица, напряжение правой половины лица, продолжительностью до: 5 минут, затем сон, сам приступ ребенок не помнит. Затем отмечалась выраженная голо-вная боль. 11.06.20 во время утреннего сна повторный приступ с тоническим напряжением левой руки. Назначе-на вальпроевая кислота 500 мг × 2 р/д. Приступу судорог не повторялись ЭЭГ от 11.12.21 – эпилептичности не выявлено. ЭЭГ 03.22 – в структуре фоновой активности индексом представленности ниже среднего по лобному,

лобно-центральному, передне-средне-задневисочным отведениям правого полушария зарегистрирована эпилепти-вность в виде синхронных одиночных полифазных острых волн амплитудой до 130 мкВ относящиеся к ДЭПД.

Доза вальпроевой кислоты до 500 мг + 750 мг ЭЭГ мо-нитор 01.10.20 – эпилептичность высоким индексом: при засыпании по правому полушарию по лобно-центральному, средне-височным отведениям с явлением вто-ричной билатеральной синхронизации с и распростра-нением на левую височную область разряды комплексов спайк волна. МРТ гм. 30.09.22 – умеренно выраженная внутренняя открытая гидроцефалия без гипертензии. Приступы судорог сохранялись 1 раз в 3 мес.

К терапии в 01.23 добавлен титрованием Сейзар до 100 мг × 2 р/д. Приступы судорог не повторялись. ЭЭГ 17.03.23 – эпилептичность по правому полушарию в виде одиночных полифазных волн. Депакин – отменен. ЭЭГ 04.23 – эпилептичности не выявлено. Достигнута клини-ко-электроэнцефалографическая ремиссия.

Терапевтическая эффективность Сейзара при ДЭПД-ассоциированных формах эпилепсии

НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА ЧЕБАНЕНКО

Доцент кафедры неврологии детского возраста ГБОУ ДПО РМАПО, к. м. н. (Москва)

Согласно современным классификациям, доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД) – это возраст-зависимый паттерн, характеризующийся мигрирующими спайками в центрально височных и в затылочных областях. В 2003 г. Doose определил концепцию ДЭПД на ЭЭГ, согласно которой ДЭПД не являются маркером эпилепсии, а являются признаком «врожденных нарушений созревания мозга» [1]. Несмотря на термин «доброкачественные» в исследованиях показаны различные варианты течения заболевания у детей с ДЭПД [2–10]. Остается дискуссионным вопрос выбора противосудорожных препаратов при ДЭПД-ассоциированных формах эпилепсии. А во многих литературных источниках радикально обсуждаются вопросы целесообразности противосудорожной терапии. При этом авторы описывают прогрессирующий когнитивный дефицит, а также деформацию личности по эпилептоидному типу.

Цель исследования. Оценить терапевтическую эффективность Сейзара в терапии эпилептических синдромов, ассоциированных с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства.

Объекты и методы. Обследовано 87 пациентов с различными эпилептическими синдромами, ассоциированными с ДЭПД. Возраст пациентов при первичном осмотре колебался от 3 лет до 12 лет. Из них мальчиков 42 (48,3%), девочек 45 (51,7%). Набор в исследование пациентов происходил в период с 18.12.2022 по 17.04.2023. Катамнез наблюдения за пациентами проводился с

17.04.23. по 11.02.2024 и составил 9–13 месяцев. Инициальную монотерапию получали 12 пациентов с детской абсансной эпилепсией с типичными абсансами. Альтернативную монотерапию Сейзаром получали 37 пациентов. Политерапию получали 38 пациентов, из них 19 пациентов с инициальной терапией.

Критерии включения в исследование: диагноз был достоверно подтвержден в соответствии с определением эпилепсии 2014 г., классификациями эпилепсий и эпилептических приступов 2017 г., эпилептических синдромов 2022 г., предложенными Международной Противоэпилептической Лигой; наличие ДЭПД на ЭЭГ. Пациенты обследованы клинически неврологом; проведен продолженный видео-ЭЭГ мониторинг с включением сна.

Результаты. У всех 87 пациентов дебют эпилептических приступов варьировал от 2 до 11 лет. Средний возраст дебюта составил 4,9 года. Пациенты были разделены на 4 группы эпилептических синдромов: генетическая генерализованная эпилепсия (ГГЭ), фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД), структурная фокальная эпилепсия (СФЭ), энцефалопатия развития эпилептическая (ЭРЭ).

Самой многочисленной в исследовании была группа с ФЭДСИМ-ДЭПД – 42 пациента (48,3%) (рис. 1).

Второй по численности оказалась группа синдромов ГГЭ – 26 пациентов (29,9%). Она была представлена детской абсансной эпилепсией – 18 детей, эпилепсией с миоклонией век – 8 детей, СФЭ диагностирована у 12 пациентов (13,8%).

Группа синдромов ЭРЭ была у 7 пациентов (8%) и включала эпилепсию с миоклонически-атоническими приступами – 3 пациента, SCN2A-ассоциированная эпилепсия – 3 пациента и синдром Ландау–Клеффнера – 1 пациент.



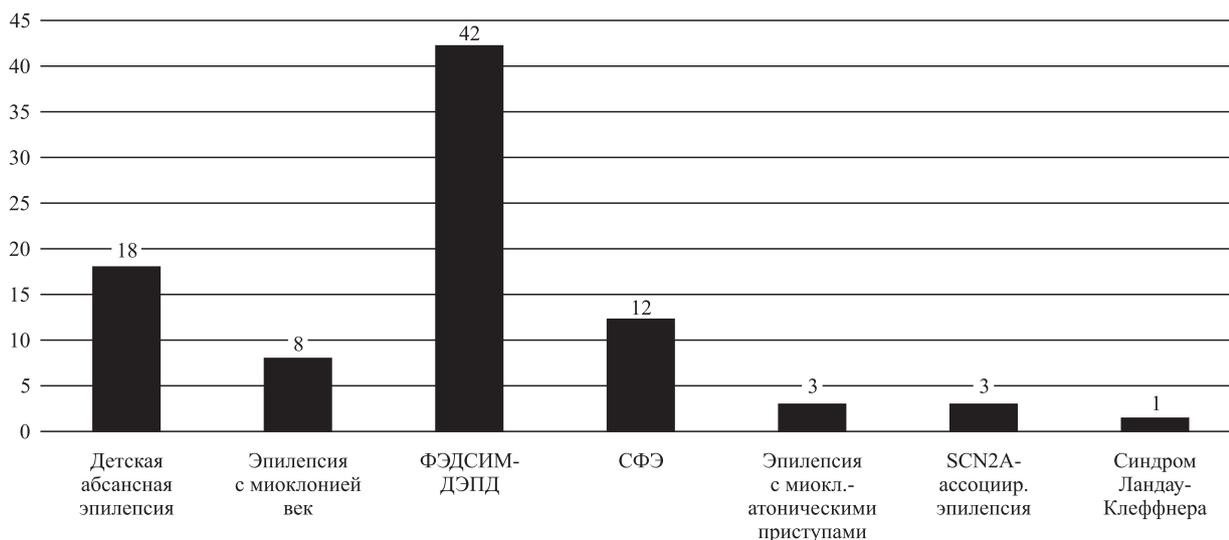


Рис. 1. Количество пациентов с эпилептическими синдромами, ассоциированными с ДЭПД

Исследование показало, что ДЭПД ассоциированные эпилепсии сопровождались детским церебральным параличом (49 пациентов – 56,3% случаев), когнитивными нарушениями (35 пациентов – 40,2% случаев), нарушениями речи (26 пациентов – 29,9% случаев), СДВГ (25 пациентов – 28,7% случаев).

Терапия. В подавляющем большинстве случаев эпилептических синдромов, ассоциированных с ДЭПД, на фоне приема Сейзара наблюдается достижение полной ремиссии приступов у 65 пациентов (74,7% случаев) (табл. 1). Контролируемое течение со снижением частоты приступов более чем в 2 раза наблюдалось у 18 па-

циентов (20,7% случаев). У 4-х пациентов наблюдалось снижение частоты приступов менее чем на 50% (4,6%). Нежелательных явлений не было зафиксировано.

Распределение пациентов с моно- и политерапией в группах эпилептических синдромов, ассоциированных с ДЭПД, представлено в таблице 2.

Исследование показало различную эффективность Сейзара при лечении отдельных групп эпилептических синдромов, ассоциированных с ДЭПД.

ФЭДСИМ-ДЭПД.

Наибольший процент достижения ремиссии наблюдался в группе ФЭДСИМ-ДЭПД – полной ремиссии до-

Таблица 1

Эффективность Сейзара в группах эпилептических синдромов, ассоциированных с ДЭПД

	Полная ремиссия	Неполная ремиссия, снижение количества приступов на 50% и более	Течение эпилепсии без ремиссии	Всего
ГЭ	21 – 80,7%	5 – 19,3%		26
ФЭДСИМ-ДЭПД	34 – 80,9%	7 – 16,7%	1 – 2,4%	42
СФЭ	7 – 58,3%	3 – 25%	2 – 16,7%	12
ЭРЭ	3 – 42,8%	3 – 42,8%	1 – 14,3%	7
Всего:	65 – 74,7%	18 – 20,7%	4 – 4,6%	87

Таблица 2

Количество пациентов с моно- и политерапией

	Монотерапия Сейзаром	Политерапия	Всего
ГЭ	24	2	26
ФЭДСИМ-ДЭПД	22	20	42
СФЭ	2	10	12
ЭРЭ	1	6	7
Всего:	49	38	87

стигли 34 пациента (80,9%). Из них 19 пациентов были на монотерапии, а 15 пациентов были на политерапии.

7 пациентов (16,7%) ответили на терапию, у них частота приступов снизилась более чем на 50%. Из них 3 пациента были на монотерапии, а 4 пациента были на политерапии. 1 пациент (2,4%) не достиг ремиссии даже на политерапии. Нежелательные реакции в начале терапии наблюдались у 2 (4,8%) пациентов: сонливость и головокружение. Данные нежелательные реакции наблюдались в течение 3 суток и не повлекли за собой отмену терапии. В группе ФЭДСИМ-ДЭПД с Сейзаром в политерапии назначались вальпроаты, карбамазепин, вигабатрин, топирамат и этосуксимид. У одного пациента во время приема этосуксимида было усиление миоклонуса, поэтому был добавлен Осполот. Таким образом, в группе ФЭДСИМ-ДЭПД на фоне лечения полная ремиссия наблюдалась в 80,9% случаев, не полная ремиссия была у 16,7%, не достигли ремиссии 2,4% пациентов.

Клинический пример. Пациент К, 8 лет. Жалобы: возобновление приступов после ремиссии – во сне в 05.55, подергивания в левой половине лица с поворотом головы и глаз влево, перекосом угла рта влево, дистонической установкой в правой руке, горловые звуки/стоны. Аналогичные приступы в течение 2 месяцев 3–4 раза в неделю.

Из анамнеза: 1 берем, протекала б/о, 1 роды самостоятельные, со стимуляцией – слабость род. деятельности, 3400 г – 52 см – 5/6/6 б. Судороги со 2 дня жизни. Получал фенобарбитал до 6 мес. Затем около 2 лет ничего не наблюдалось. В возр. 2 л 2 мес подергивания в области правого угла рта, правых конечностей, длительностью до 40 минут. Повторный через 4 мес повторный идентичный эпизод, короткий. Назначен левитирацетам (кепра) 6 мл /сутки. Приступы сохранялись очень редкими, максим. период без приступов – 3,5 г. В 7 лет приступы возобновились. После повышения дозы левитирацетама возникли нежелательные явления в виде эмоциональной лабильности, агрессивного поведения, приступы сохранялись.

ВЭЭГ в 7 лет (кепра): ДЭПД индексом более 50% в бодрствовании и во сне с акцентом в лобно-центральных и затылочных отделах полушарий, больше слева. ВЭЭГ в 8 лет (кепра): продолженная эпилептиформная активность по типу ДЭПД в бодрствовании и во сне с преобладанием в лобно-центральных и височно-затылочных отделах полушарий больше справа, индекс более 50%.

МРТ головного мозга в 1 год: МРТ-признаки последствий гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Мультикистозная энцефаломалация преимущественно в правой гемисфере головного мозга.

Неврологический статус: мальчик труднодоступен контакту, голос звонкий, в глаза смотрит кратковременно, речь – отдельные единичные слова, лепет. Уровень навыков, представлений и умений выражено снижен. Плаксив. Ходит с поддержкой, астазия, абазия. Контрактуры обоих голеностопных суставов, дистонические установки в лучезапястных суставах. Спастический центральный тетрапарез с выраженным преобладанием в нижних конечностях. Корковый контроль тазовых функций отсутствует.

Диагноз: фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в головном мозге и ДЭПД на ЭЭГ (с-м ФЭДСИМ ДЭПД) с фокальными гемиклоническими и версивными приступами. ДЦП, спастическая диплегия. GMFCS 3. Эквинусная деформация стоп. Интеллектуальная недостаточность.

Рекомендации: Постепенная отмена левитирацетама. Сейзар 50 мг/стуки медленной титрацией постоянно, длительно. Катамнез: Ремиссия приступов составила 9 месяцев. Нежелательных явлений не наблюдалось. Увеличился словарный запас. Улучшился эмоциональный фон. Готовится к оперативному вмешательству по устранению эквинусной деформации с последующей реабилитацией.

ГГЭ.

В группе ГГЭ, ассоциированных с ДЭПД, процент достижения полной ремиссии был также высок (табл. 3). Ее достигли 21 пациент – 80,7%. Неполная ремиссия наблюдалась у 5 пациентов – 19,2%. Без ремиссии в группе синдромов ГГЭ пациентов не было.

Среди 18 пациентов с детской абсансной эпилепсией полная ремиссия отмечена у 14 пациентов (77,8%), неполная ремиссия у 4 пациентов (22,2%). Из 8 пациентов с эпилепсией с миоклонией век полная ремиссия отмечена у 7 пациентов (87,5%), количество приступов снизилось более чем в 2 раза у 1 пациента (12,5%). В группе ГГЭ на монотерапии было 24 пациента, на политерапии было 2 пациента. В политерапии с Сейзаром назначались вальпроат и этосуксимид.

В данной группе эпилептических синдромов в начале терапии Ламотриджином у двух пациентов были жалобы на слабость. Данная нежелательная реакция наблюдалась короткое время (в течение недели) и не вызвала необходимости отмены препарата. Таким образом, в группе ГГЭ процент достижения ремиссии был высоким и составил 80,7% случаев (таблица 1), снижение частоты приступов на 50% и более – 19,2% случаев. Без

Таблица 3

Эффективность Сейзара при ГГЭ, ассоциированных с ДЭПД

	Полная ремиссия	Неполная ремиссия, снижение количества приступов на 50% и более	Течение эпилепсии без ремиссии	Всего
Детская абсансная эпилепсия	14 – 77,8%	4 – 22,2%		18
Эпилепсия с миоклонией век	7 – 87,5%	1 – 12,5%		8
Всего:	21 – 80,7%	5 – 19,3%		26



ремиссии пациентов не было. Агравация приступов не наблюдалась.

Клинический пример. Пациент: Н, 6 лет 6 мес. Жалобы: на сохраняющиеся приступы в виде замираний, частотой до 4–7 раз в сутки, учащенное моргание век, задержка психического и речевого развития.

Из анамнеза: В семье есть старший сын, здоров. Беремен. 2 на фоне токсикоза в 1 трим, роды в срок, самостоятельные, обвитие пуповиной вокруг шеи, выписан с диагнозом ЦИ 2 степ. Дебют приступов в 2 г 4 мес. Наблюдается по поводу эпилепсии с абсансами и миоклонусом век. Провоцирующие факторы: мигание света, Эпистатус в анамнезе: нет.

В настоящее время получает заронтин (этосуксимид) 12 мл/день (600 мг/сутки), топамакс 75 мг/сутки. Ранее получала вальпроевую кислоту (депакин хроно), кеппру (левитирацетам) – б/эффекта (кратковременное улучшение). Хромосомный микроматричный анализ (Геномед) 2019 г. – генетической патологии не выявлено.

По ДВЭМ 3 года – ДЭПД, абсансы. По ДВЭМ 4 года – абсансы + ДЭПД. По ДВЭМ 4,5 года – без патологической активности. По ДВЭМ 5 лет: в бодрствовании и во сне региональная эпилептиформная активность в лобно-центрально-височных и центрально-теменных областях, диффузные билатерально-асинхронные и низкосинхронизированные разряды, зарегистрированы пароксизмальные события – абсансы и эпилептический миоклонус век. По ДВЭМ 5,5 лет: ДЭПД низким индексом 30–35% в бодрствовании и во сне.

МРТ головного мозга по эпипротоколу 5 лет: РДКБ, негрубая лейкопатия белого вещества в задне-теменных долях обеих гемисфер постгипоксического происхождения.

Неврологический статус: доступна контакту, в глаза смотрит, на вопросы отвечает, инструкции простые выполняет с подсказкой. Понимание обращенной речи сильно ограничено, речь лепетная, слоговая, единично, грубые фонематические нарушения в речи, грубые аграмматизмы при звукоподражании/повторении на слух, счет – пересчетом в пределах 3х. Уровень навыков, представлений и умений выражено снижен. Деятельность разнообразная, сюжет достаточно скудный. Объем активных движений полный, сила мышц достаточная, сухожильные рефлексы оживлены, без четкой разницы сторон. Походка не изменена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Коровый контроль тазовых функций +. Гипердинамична, быстро соскальзывает внимание при выполнении задания. Диагноз: Эпилепсия с миоклонией век, вероятно генетической этиологии, фармакорезистентное течение. Нарушение развития импрессивной и экспрессивной речи.

Рекомендации: Продолжить постоянно заронтин (этосуксимид) 12 мл/день (600 мг/сутки), топамакс 75 мг/сутки. Добавить Сейзар 75 мг/сутки медленной титрацией постоянно, длительно. Панель «Наследственные эпилепсии». Контроль видео-ЭЭГ-мониторинга со сном 1 раз в 6 месяцев. Продолжать индивидуальную коррекционную работу с логопедом-дефектологом, психологом, ЛФК, гимнастика, развитие мелкой и крупной

моторики. Обучение по адаптированной программе. Катамнез: Ремиссия приступов составила 6 месяцев. Нежелательных явлений не наблюдалось. В речи появились отдельные осознанные слова.

СФЭ.

В группе СФЭ, ассоциированных с ДЭПД, наблюдалось 12 пациентов. Полной ремиссии достигли 7 пациентов (58,3%). Из них 2 пациента были на монотерапии, а 5 пациентов были на политерапии. У 3 пациентов (25%) частота приступов снизилась более чем на 50% на политерапии. 2 пациента (16,7%) не достигли ремиссии на политерапии. В группе СФЭ совместно с Сейзаром на политерапии назначались: вальпроевая кислота и топирамат. Нежелательных реакций и агравации в группе СФЭ не отмечено.

Клинический пример. Пациентка: Б, 4 года. Жалобы: Приступы потери сознания ночью во время сна замирание, «икающие» движения, заведение глаз вправо, «обмякание», затем сон. Первый приступ в 3 года. Получала вальпроевую кислоту 250 мг × 2 раза в день. Сохранялись приступы заведения глаз во время дневного сна и подергиванием правой руки и ноги и ночные приступы. Эмоциональная лабильность. Невнятная речь. Начала говорить в 3 года.

Anamnesis morbi: От 1 беременности, протекавшей без патологии. Роды в срок. Выписана на 3-й день. Раннее психо-моторное развитие по возрасту. МРТ головного мозга по эпипротоколу в 4 года (Алиханов) – ФКД левой теменной доли. ЭЭГ сна в 3 года – эпилептиформная активность в виде ДЭПД Индекс представленности до 40%. Диагноз: Структурная фокальная эпилепсия – фокальная корковая дисплазия левой теменной доли, гемиклонические приступы справа, медикаментозная клинико-электроэнцефалографическая ремиссия 10 мес. Нарушение развития экспрессивной речи.

Рекомендации: Постепенная отмена вальпроевой кислоты. Сейзар 50 мг/сутки медленной титрацией постоянно, длительно. Катамнез: Ремиссия приступов составила 13 месяцев. Нежелательных явлений не наблюдалось. Увеличился словарный запас.

ЭРЭ.

Наименьший процент ремиссии наблюдался в группе ЭРЭ, ассоциированных с ДЭПД (табл. 4).

Полная ремиссия наблюдалась у 3 из 7 пациентов – 42,8% случаев. 1 пациент наблюдался с синдромом Ландау–Клеффнера, принимал Сейзар в монотерапии. У него была полная 100% ремиссия приступов, но не восстановились утраченные речевые навыки. При эпилепсии с миоклонически-атоническими приступами полная ремиссия отмечена у 1 пациента (33,3%), количество приступов снизилось в 2 раза у 2 пациентов (66,7%). При эпилепсии, ассоциированной с геном SCN2A, полная ремиссия отмечена у 1 пациента (33,3%), количество приступов снизилось в 2 раза у 1 пациента (33,3%), без ремиссии был 1 пациент (33,3%). Пациенты с эпилепсией с миоклонически-атоническими приступами и пациенты ЭРЭ, ассоциированной с геном SCN2A, находились на политерапии. Совместно с Сейзаром назначались: вальпроаты, топирамат. Нежелательных реакций и агравации в группе ЭРЭ не отмечено.

Эффективность Сейзара при ЭРЭ, ассоциированных с ДЭПД

	Полная ремиссия	Неполная ремиссия, снижение количества приступов на 50% и более	Течение эпилепсии без ремиссии	Всего
SCN2A- ассоциированная эпилепсия	1 – 33,3%	1 – 33,3%	1 – 33,3%	3
Эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами	1 – 33,3%	2 – 66,7%		3
Синдром Ландау–Клеффнера	1 – 100%			1
Всего:	3 – 42,8%	3 – 42,8%	1 – 14,3%	7

Таким образом, в группе ЭРЭ полное купирование приступов отмечено у 3 пациентов (в 42,8% случаев), не полная ремиссия – у 3 пациентов (в 42,8% случаев), резистентность к терапии наблюдалась у 1 пациента (14,3%).

Клинический пример. Пациент: Б, 5 лет 6 мес. Жалобы: сохраняющиеся эпилептические приступы, психоэмоциональное возбуждение.

Из анамнеза: наблюдается с 2,5 лет с эпилепсией с миоклонически-атоническими приступами, получает вальпроевую кислоту 800 мг/сутки. Ранее получал левитирацетам, петнидан, финлепсин, клоназепам, фенитоин, топамакс – б/э. Приступы: миоклонико-атонические. Частота приступов до 6–7 раз/день.

В семье есть старший сын, здоров. Берем. 2 на фоне токсикоза в 1 трим, роды в срок, самостоятельные, обвитие пуповиной вокруг шеи, выписан с дз ЦИ 2 степ. Дебют приступов в 2 г 4 мес. Генетические тесты, конс. генетика (Дадали Е.Л.): экзомное секвенирование по неврологической панели, выявлена ранее не описанная мутация в гене SCN8A (в гене ответственном за возникновение ранней эпилептической энцефалопатии 13 типа) в гетерозиготном состоянии. Такая же мутация обнаружена у отца ребенка – здоров.

МРТ гол. мозга по эпипротоколу (г. Санкт-Петербург): данных за наличие эпиочага нет. МРТ гол. мозга (РДКБ): 2016 – без очаговых нарушений. ВЭМ 4 года – мультирегиональная эпилептиформная активность, на некоторых эпохах по морфологии ДЭПД. ВЭМ 5 лет: замедление основного ритма, региональная эпилептиформная активность низким индексом с акцентом в правой и левой лобно-височной областях, на некоторых эпохах по морфологии ДЭПД.

Неврологический статус: выражено снижен уровень навыков и умений, речь – вокализации, лепет, грубо нарушена слоговая структура, осмотру труднодоступен, интенционный генерализованный тремор, походка атактическая, тонус мышц изменен по пластическому типу, при манипуляции с предметами грубая интенция и дисметрия. Кортикальный контроль тазовых функций не полный.

Диагноз: Эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами с частыми миоклонико-атоническими приступами. Дисфазия развития импрессивной и экспрессивной речи. Интеллектуальная недостаточность.

Ранее не описанная мутация в гене SCN8A в гетерозиготном состоянии.

Рекомендации:

1. К вальпроевой кислоте добавить Сейзар (ламотриджин) 50 мг/стуки постоянно, длительно.
2. Индивидуальная коррекционная работа с дефектологом, психологом/нейропсихологом.
3. Обучение по адаптированной программе.
4. Ан. крови (клин. – тромбоциты, б/хим. – АЛТ, АСТ, гамма-глобулины).

Катамнез составил 1 год: На фоне приема Сейзара частота приступов стала 1–2 раза в день, то есть снизилась более чем в 2 раза.

Заключение. По данным исследования общая эффективность Сейзара при эпилептических синдромах, ассоциированных с ДЭПД, оказалась высокой и составила 74,7% случаев полной ремиссии, контролируемое течение со снижением частоты приступов более чем в 2 раза наблюдалось в 20,7% случаев, отсутствие эффекта на терапию отмечено в 4,6% случаев.

Эффективность Сейзара при эпилептических синдромах, ассоциированных с ДЭПД, представлена на рис. 2.

Практические рекомендации.

Из полученных результатов логично следуют практические рекомендации применения Сейзара категориям пациентов с ДЭПД, у которых на фоне препарата достигается клиническая ремиссия или имеется ответ на терапию при резистентных формах. Эпилептические синдромы, ассоциированные с ДЭПД, имеют разный прогноз течения эпилепсии, когнитивных речевых нарушений.

При синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД выявлен благоприятный прогноз по купированию эпилептических приступов на фоне приема Сейзара, но имеется тяжелый прогноз по двигательным нарушениям. Прогноз по речевым и когнитивным нарушениям имеет переменный характер и зависит от локализации и размера структурного изменения головного мозга. Таким образом, Сейзар рекомендован при ФЭДСИМ-ДЭПД как в моно-, так и в политерапии с целью достижения ремиссии. При эпилептических синдромах ГЭ, ассоциированных с ДЭПД, Сейзар рекомендован при детской абсансной эпилепсии, эпилепсии с миоклонией век. Сейзар так же эффективен у пациентов с некоторыми формами структурной фокальной эпи-





Рис. 2. Эффективность Сейзара при эпилептических синдромах, ассоциированных с ДЭПД

лепсии/или вероятно структурной фокальной эпилепсии с и без вторичной билатеральной синхронизации как в моно- так и в политерапии. Сейзар эффективно добавлять к антиэпилептическим препаратам при ряде синдромов ЭРЭ, которые были фармакорезистентны к ранее проводимой терапии, а именно при синдроме Ландау–Клеффнера, SCN2A- ассоциированной эпилепсии и при эпилепсии с миоклоническо-атоническими приступами. При анализе продолженного ВЭМ с включением сна необходимо оценивать локализацию ДЭПД. На прогноз речевого и когнитивного развития указывают региональные или диффузные ДЭПД.

Сейзар целесообразно назначать детям с сопутствующим нарушением внимания, памяти, с нарушением развития экспрессивной речи, так как препарат улучшает когнитивные возможности. Сейзар с успехом применяется у пациентов с коморбидными эмоциональными нарушениями и изменением поведения, так как препарат стабилизирует настроение.

С целью определения прогноза купирования эпилептических приступов наряду с традиционными методами диагностики необходимы: продолжительный ВЭМ с включением сна, нейровизуализация, а именно высокоразрешающее МРТ и медико-генетические исследования.

Выводы. В результате проведенного наблюдения, было показано, что в подавляющем большинстве случаев эпилептических синдромов, ассоциированных с ДЭПД, на фоне приема Сейзара наблюдается достижение полной ремиссии приступов в 74,7% случаев. Контролируемое течение со снижением частоты приступов более чем в 2 раза наблюдалось в 20,7% случаев. Отсутствие эффекта на терапию отмечено лишь в 4,6%.

Исследование показало различную эффективность терапии при лечении отдельных групп эпилептических синдромов, ассоциированных с ДЭПД. Наибольший процент достижения полной ремиссии наблюдался в груп-

пах ФЭДСИМ-ДЭПД 80,9% и ГГЭ – 80,7%. В группе ЭРЭ, ассоциированных с ДЭПД, ремиссия достигалась в 42,8% случаев.

Таким образом, проведенный анализ течения эпилептических синдромов, на фоне приема Сейзара показал высокую эффективность препарата при эпилептических синдромах, ассоциированных с ДЭПД. Сейзар хорошо переносился пациентами в исследовании, побочные эффекты наблюдались редко и не привели к отмене Сейзара. Аггравации приступов не отмечено.

Литература

1. Doose H.P. EEG in childhood epilepsy. Hamburg. 2003; 202–210.
2. Doose H. Symptomatology in children with focal sharp waves of genetic origin. Eur J Pediatr. 1989; 149: 210–5.
3. Doose H., Baier W.K. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. Eur J Pediatr. 1989; 149: 152–8.
4. Doose H., Neubauer B.A., Carlsson G. Children with benign focal sharp waves in the EEG – developmental disorders and epilepsy. Neuropediatrics. 1996; 27(5): 227–41.
5. Doose H., Neubauer B.A., Petersen B. The concept of hereditary impairment of brain maturation. Epileptic Disord. 2000; 2(Suppl 1): 45–9.
6. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Боровиков К.С., Петрухин А.С. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД). Российский журнал детской неврологии. 2010; 5(1): 3–18.
7. Миронов М.Б., Чебаненко Н.В., Быченко В.Г. и др. Коморбидность детского церебрального паралича и доброкачественных паттернов детства на ЭЭГ на примере клинических случаев дизиготных близнецов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния, 2018; 10(3).
8. Мухин К.Ю. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства и ассоциированные с ними состояния. Русский журнал детской неврологии. 2018; 13(3): 7–24.
9. Strug L.J., Clarke T., Chiang Th. et al. Centrotemporal sharp wave EEG trait in rolandic epilepsy maps to Elongator Protein Complex 4 (ELP4). Eur J Hum Genet 2009; 17: 1171–81.
10. Holthausen H., Pieper T., Winkler P. et al. Electro-clinical-pathological correlations in focal cortical dysplasia (FCD) at young ages. Childs Nerv Syst 2014; 30: 2015–26.

Сейзар (ламотриджин) в лечении эпилепсии у девочек со сниженным интеллектом и поведенческими нарушениями

ДАРЬЯ ИВАНОВНА ЧИЖ

Научно-практический центр неврологии и эпилептологии «Неоко́ртекс», главный врач, врач невролог, эпилептолог (Пенза)

Эпилепсия представляет собой одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний и встречается не менее чем у 1% населения [1,2] и зачастую сопряжена с развитием широкой гаммы психических расстройств. Среди всех психических расстройств наибольшее значение имеют аффективные расстройства и личностные изменения с когнитивными нарушениями [3–11].

Сниженный метаболизм в регионах мозга, окружающих непосредственно фокус в гиппокампальной области, отвечающей за память, коррелирует с нейрональной гипофункцией. Следует всегда иметь в виду, что даже короткие и преходящие сложные парциальные и тонико-клонические припадки представляют опасность для когнитивных способностей, особенно памяти. Внимание является основой познавательной деятельности и часто страдает при эпилепсии. Это особенно заметно у больных эпилепсией детей, у которых развивается синдром дефицита внимания [12]. АЭП сами по себе могут нарушать как память, так и внимание [12, 13]. Длительная и неотступная терапия АЭП, направленная на устранение припадков – необходимое условие для достаточной социальной адаптации и реабилитации больных эпилепсией [1]. Вместе с тем некоторые АЭП могут усугублять когнитивные нарушения при эпилепсии. К ним относятся барбитураты и фенитоин (ФНТ) [1, 13]. При этом возникает психомоторная заторможенность, снижается способность к концентрации внимания, усвоению нового материала, нарушается память и уменьшается коэффициент интеллекта (IQ) [2, 14, 15]. Данные о других классических АЭП, таких как карбамазепин и вальпроаты, носят не столь однозначный характер, хотя указывается, что и эти препараты могут приводить к сходным нарушениям [13, 15–18].

Нередкое сочетание эпилепсии, психопатологических и ментальных нарушений зачастую приводит к полипрагмазии, что не только формирует нежелательные побочные реакции, но и ухудшает качество жизни пациентов и их родственников в связи с необходимостью соблюдения графика приема различных лекарств. Это может снижать комплаенс, и как следствие, дает плохой контроль над приступами и недостаточный эффект в коррекции сопутствующих симптомов. Так же многие психотропные препараты влияют на гормональный фон, в частности на гипоталамо-гипофизарную систему с избыточной продукцией пролактина. Это обстоятельство не только пагубно влияет на общий фон здоровья, но также негативно сказывается на внешнем виде пациенток.

Выходом из этой ситуации является использование препаратов способных не только качественно и без-

опасно снижать количество приступов, но и влиять на когнитивные и поведенческие нарушения у пациенток с эпилепсией.

В свете изменения взглядов на механизмы патогенеза позитивной психической симптоматики, в частности на особенности нейротрансмиссии, особое внимание исследователей привлекает изучение веществ с механизмом действия, отличающимся от существующих антипсихотических препаратов. В частности, повышенный интерес вызывают вещества, оказывающие влияние на трансмиссию глутамата (Kantrowitz et al., 2010, 2012; Moghadam et al., 2012) и препараты с нормотимической (Stahl, 2000) активностью. Учитывая механизмы действия ПЭП, таким препаратом может являться Сейзар (ламотриджин) сочетающий в спектре своего действия нормотимическое влияние на фоне глутаматергической активности. Так же Сейзар обладает рядом преимуществ над традиционными ПЭП: он не имеет абсолютных противопоказаний к применению, не приводит к косметологическим и дисметаболическим эффектам как изменении массы тела, выпадение волос, не вызывает поликистоз яичников и, что имеет особую ценность, не конфликтует с женским гормональным фоном.

В основе действия препарата Сейзар лежит блокирование вольтаж-зависимых натриевых каналов, что в свою очередь предотвращает высвобождение глутаминовой кислоты, которая наряду с аспарагиновой кислотой считается медиатором возбуждения в ЦНС. Запускается торможение патологической волны возбуждения за счет подавления выброса глутамата и аспартата [19, 20]. Это приводит к снижению патологической гиперактивности глутаматергических нейронов гиппокампа в зоне СА1, которые являясь функциональными структурами эмоциональных реакций, когнитивных функций, а также регуляторами корково-подкорковых отношений [21]. Это способствует тому, что Сейзар не только активно купирует судорожную готовность, но и способствует профилактике когнитивных и эмоциональных расстройств [22]. Так же, ламотриджин блокирует L-, P- и N-типы кальциевых каналов и подавляет 5-НТ3 рецептор [23], что препятствует выходу глутамата в полосатое ядро лимбической системы [24]. Этот механизм обеспечивает нейропротекторное влияние и осуществляет контроль над эмоциями [25]. Немаловажным является и то, что ЛМТ обладает также способностью тормозить обратный захват серотонина в тромбоцитах крови человека и синапсоммах мозга крыс *in vitro*. ЛТД стимулирует сигма-рецепторы [26], что активирует нейрогенез, снижает тревожность, оказывает протекторное действие на память и обучаемость, уменьшает стрессовую и обсессивно-компульсивную симптоматику [27]. Так же, предполагается, что ЛТД действует на ГАМК-ергическую систему. Исследования показывают, что ЛТД снижает уровень γ -аминомасляной кислоты в миндалевидном теле путем рецепторопосредованной нейротрансмиссии [28].

Цель исследования. Оценить эффективность и профиль безопасности при применении Сейзара у девочек с эпилепсией и сопутствующим когнитивным дефицитом и поведенческими нарушениями.



Материалы и методы. В период с 18.12.22 по 17.04.24 (более 10 мес.) 56 пациенток в возрасте 5–15 лет (ср. возраст 8 лет 4 мес.) с эпилепсией получали Сейзар. 32 девочкам диагноз был выставлен впервые и назначена монотерапия Сейзаром, 24 пациентки были переведены на монотерапию Сейзаром с других ПЭП (12 пациенток ранее принимали вальпроовую кислоту, 5 – леветирацетам, 4 – топирамат, 2 – карбамазепин и 1 – окскарбазепин). Начальная доза препарата и дальнейшая титрация лекарственного средства определялась согласно официальной инструкции. По достижении средней терапевтической дозировки (в среднем через 3–4 недели от начала титрации) оценивался первичный результат терапии. При условии хорошей переносимости и отсутствии клинических проявлений эпилепсии дозу Сейзара не меняли, при сохранении приступов дозу увеличивали.

Перед началом исследования все девочки прошли психолого-педагогическое тестирование (ППТ) с целью оценки исходных когнитивных и поведенческих нарушений (методики обследования: адаптированный вариант методики Векслера (WISC) и оценка личностного онтогенеза). После проведенного ППТ все пациентки были переведены на монотерапию препаратом Сейзар с начальной титрацией и последующий терапевтической дозировкой $10 \pm 2,37$ мг/кг (под контролем концентрации ЛТД в крови).

Проведение видео-ЭЭГ мониторинга (ВЭЭГМ) в течение 4 часов (бодрствование и сон) проводилось через 3, 6 и 10 месяцев от начала терапии. Контрольное ППТ оценивалось через 6 и 12 месяцев от начала исследования.

Критерии включения в исследование:

- лица женского пола до 18 лет;
- наличие идиопатической эпилепсии (одной из форм согласно ELAE 2017: детская абсансная эпилепсия, юношеская абсансная эпилепсия, ювенильная миоклоническая эпилепсия и эпилепсия с изолированными генерализованными клонико-тоническими приступами);
- наличие сопутствующего когнитивного дефицита и поведенческих расстройств;
- пациентки не принимающие ПЭП;
- пациентки находящиеся на монотерапии иными ПЭП с недостаточным клиническим и электроэнцефалографическим эффектом и имеющие нежелательные побочные реакции.

Критерии исключения:

- симптоматические эпилепсии;
- наличие на МРТ структурных эпилептогенных очагов;
- пациентки на политерапии.

Результаты и обсуждение. Из 56 пациенток 41 (73,5%) девочка наблюдалась в идиопатической фокальной эпилепсией и 15 (26,8%) девочек имели генерализованную эпилепсию. До приема Сейзара по частоте возникновения у 17 (30,5%) пациенток приступы были редкие (не чаще 1 раза в 3 месяца), у 31 (55,4%) пациенток частота приступов была средняя (1–2 в месяц) и у 8 (14,3%) пациенток приступы носили частый характер (до 2–3 в неделю). Общий средний балл по тесту Векслера составил 73 балла (71 вербальный/75 невербальный).

У 49 (87,5%) девочек отмечался синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ).

После достижения средней терапевтической дозы на первом контрольном осмотре (через 3 месяца от начала приема терапевтической дозы) у 33 (58,9%) пациенток эпилептические приступы купировались, у 17 (30,4%) пациенток приступы сократились на 70%, у 4 (7,1%) пациентки приступы сократились на 30% и у 2 (3,6%) пациентки средняя терапевтическая доза не оказала клинического эффекта. Двум последним описанным пациенткам постепенно была увеличена доза в 1,5 раза. При контрольном проведении ВЭЭГ у 39 (69,6%) пациенток отмечено улучшение электроэнцефалографической картины в виде уменьшения индекса представленности патологической активности, из них у 6 пациенток наблюдалась полная редукция эпилептической активности.

Через 6 месяцев наблюдения при повторном проведении видео-ЭЭГ мониторинга у 47 (83,9%) девочек регистрировалось стойкое улучшение показателей биоэлектрической активности мозга в виде снижения индекса и уменьшения амплитуды патологической активности. 45 (80,4%) пациенток имели клиническую ремиссию и у 11 (19,6%) пациенток выявлялись редкие фокальные приступы (не чаще 1 раза в 3 месяца). При проведении ППТ общий средний балл по Векслера (WISC) увеличился на 4 балла. Клиника СДВГ нивелировалась у 24 девочек.

На контрольном осмотре в 12 месяцев клиническая ремиссия наблюдалась у 51 (91%) девочки. 5 (9%) пациенток имели редкие приступы (1–3 за текущий год наблюдения). У 23 (41%) детей наступила электроэнцефалографическая ремиссия. Улучшение ЭЭГ-картины наблюдалось у 52 (91%) девочек. Средний общий балл в группе наблюдения составил 84 балла (82 вербальный/86 невербальный). Поведение улучшилось у 51 (91%) девочки согласно проведенному ППТ и данным родителей детей. В целом в группе отмечается значительное улучшение по речевой беглости и эмоционально-волевому контролю. Так же стоит отметить, что у 9 девочек улучшилось общее состояние в виде регуляции веса согласно возрастным центелям и улучшения показателей ЖКТ.

За время наблюдения детей на терапии Сейзаром регистрируется значительная положительная динамика в контроле над приступами, улучшением электроэнцефалографической картины, улучшения ментальных и поведенческих показателей у пациенток. Так же препарат показал хорошую переносимость. Наличие побочных реакций наблюдалось только у 2 девочек в виде возникновения аллергического дерматита, но проявление носило abortивных характер, что расценено в пользу алиментарной ситуационной аллергии. Исходя из наблюдения, можно сделать вывод, что Сейзар оказывает положительное влияние не только на эпилептическую активность и аффективную сферу, но и на когнитивные функции, что выражается в облегчении выполнения тестов на речевую беглость и WCST. Если учесть, что оба эти теста фактически отражают функции лобных отделов мозга, можно полагать, что Сейзар восстанавливает деятельность этих отделов мозга при эпилепсии,

особенно при синдроме нарушенных исполнительских функций [29].

Выводы.

1. Сейзар является эффективным противоэpileптическим препаратом в качестве монотерапии как фокальных, так и генерализованных эпилепсий.

2. При последовательной титрации препарат Сейзар обладает хорошей переносимостью и при дальнейшей длительной терапии у пациенток не было выявлено нежелательных побочных явлений.

3. Перевод пациентов с других ПЭП на Сейзар не аггравировал эпилептические приступы, а у пациенток с клинической ремиссией, но наличием нежелательных побочных явлений при приеме других ПЭП сохранял достигнутый ранее результат в купировании пароксизмов.

4. Сейзар может быть предложен препаратом выбора в лечении эпилепсии у девочек с сопутствующими когнитивными, эмоциональными и поведенческими нарушениями.

Литература

1. Brodie M.J., Shorvon S.D., Canger R. et al. Commission on European Affairs: appropriate standards of epilepsy care across Europe. *Epilepsia* 1997; 38: 1245–50.
2. Farwell J., Lee Y., Hirtz D. et al. Phenobarbital for febrile seizures – effects on intelligence and on seizures recurrence. *N Engl J Med.* 1990; 322: 364–9.
3. Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. *Harvard Rev Psychiatry.* 2000; 8: 8–17.
4. Blumer D. Epilepsy and suicide: a neuropsychiatric analysis. In: *The neuropsychiatry of epilepsy.* M.Trimble, B.Schmitz (eds). Cambridge, 2002; 107–16.
5. Blumer D., Altschuler L.L. Affective disorders. In: *Epilepsy: a comprehensive textbook.* J. Engel, T.A. Pedley (eds). Philadelphia: Lippincott Raven, 1998; 2083–99.
6. Dalby M.A. Antiepileptic and psychotropic effect of carbamazepine (Tegretol) in the treatment of psychomotor epilepsy. *Epilepsia.* 1971; 12: 325–34.
7. Damasio A., Anderson S. The frontal lobes. In: *Clinical Neuropsychology.* K.M. Heilman, E. Valenstein. Oxford: University Press, 2003; 404–46.
8. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs. Is there a link? *Drug Saf.* 2007; 30(2): 123–42.
9. Kalinin V.V., Polyanskiy D.A. Focus laterality and interictal psychiatric disorder in temporal lobe epilepsy. *Seizure.* 2009; 18(3): 176–79.
10. Kalvianen R., Salmenpera T., Partanen K. et al. Recurrent seizures may cause hippocampal damage in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 1998; 50: 1377–82.
11. Kanemoto K. Postictal psychoses, revised. In: *The neuropsychiatry of epilepsy.* M. Trimble, B. Schmitz (eds). Cambridge, 2002; 117–31.
12. Devinsky O. Therapy for neurobehavioral disorders in epilepsy. *Epilepsia.* 2004; 45(Suppl 2): 34–40.
13. Devinsky O., D’Esposito M. *Neurology of cognitive and behavioral disorders.* Oxford: University Press, 2004; 451 p.
14. Schmitz B. Depression and mania in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2005; 46(Suppl 4): 45–9.
15. Schmitz B. Depressive disorders in epilepsy. In: *Seizures, affective disorders and anticonvulsant drugs.* M. Trimble and B.Schmitz (eds). Guildford: Clarius Press Ltd, 2002; 19–34.
16. Landolt H. Psychische Störungen bei Epilepsie. *Klinische und elektroenzephalographische Untersuchungen.* Dtsch med Wschr. 1962; 87: 446–52.
17. MacLeod C., Dekaban A., Hunt E. Memory impairment in epileptic patients: selective effects of Phenobarbital concentration. *Science.* 1978; 202: 1102–04.
18. MacDonald R.L. Carbamazepine mechanisms of action. In: *Antiepileptic Drugs.* 5th ed. R.H. Levy, R.H. Mattson, B. Meldrun, E. Perucca (eds). Philadelphia: LWW, 2002; 227–35.
19. Литовченко Т.А., Сухановская О.Ю., Корнев С.М. Особенности применения ламотриджина в современном лечении эпилепсии. *Международный неврологический журнал.* 2020; 16 (1).
20. Geddes J.R., Gardiner A., Rendell J. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2S2 factorial randomised trial. *Lancet Psychiatry.* 2016; 3(1): 31–39.
21. Martin R. Cognitive effects of topiramate, gabapentin and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology.* 1999; 52: 321–327.
22. Hirschfeld R., Calabrese J.R., Weissman M.M. Screening for bipolar disorder in the community. *J. Clin. Psychiat.* 2003; 64: 53–59.
23. Prescribing Information for LAMICTAL (lamotrigine). FDA. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022251,020764s02_9,020241s036bl.pdf.
24. Thomas S.P., Nandhra H.S., Jayaraman A. Systematic review of lamotrigine augmentation of treatment resistant unipolar depression (TRD). *Journal of Mental Health.* 2010; 19(2): 168–175.
25. Ketter T.A., Manji H.K., Post R.M. Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2003; 23(5): 484–495.
26. Lees G., Leach M.J. Studies on the mechanism of action of the novel anticonvulsant lamotrigine (Lamictal) using primary neurological cultures from rat cortex. *Brain Research.* 1993; 612(1–2): 190–199.
27. Медведев В.Э. Сигма-рецепторы: роль в лечении аффективных расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012; 4(2): 105–107.
28. Braga M.F., Aroniadou-Anderjaska V., Post R.M., Li H. Lamotrigine reduces spontaneous and evoked GABAA receptor-mediated synaptic transmission in the basolateral amygdala: implications for its effects in seizure and affective disorders. *Neuropharmacology.* 2002; 42(4): 522–529.
29. Walker M.C., Sander J.W. New anti-epileptic drugs. *Exp Opin Invest Drug.* 1999; 8: 1497–510.

Нежелательные лекарственные реакции на АЭТ у детей, практика центра по лечению эпилепсии

АННА ВАЛЕРЬЕВНА ЯЦЕНКО,
ВИКТОР СЕРГЕЕВИЧ ЛЬВОВ

Врач-невролог, эпилептолог ДГБ «Св. Ольги», кабинет по лечению эпилепсии (Санкт-Петербург)

Согласно нормативной базе, а именно ФЗ «Об обращении лекарственных средств», «нежелательная реакция (НЛР) – это непреднамеренная неблагоприятная

реакция организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата». Это отличает НЛР от «побочного эффекта/действия», который может быть, как неблагоприятным, так и благоприятным, это отличает НЛР от «нежелательного явления», при возникновении которого не обязательна причинно-следственная связь между явлением и применением препарата. В нашей работе мы анализировали именно НЛР. Известны несколько типов НЛР: А-дозозависимые и предсказуемые; тип В-идиосинкразические (не дозозависимые и не предсказуемые), тип С-возникающие при длительном приеме препарата; тип D-отсроченные (тератогенные, мутагенные). Почему важно говорить об



этом? Потому что наличие или отсутствие НЛР может влиять на качество жизни пациента с эпилепсией. Ряд исследований показывает, что наличие НЛР может негативно влиять на качество жизни пациента и семьи в целом [1, 2, 3].

Назначая АЭТ, врач ведет пациента по «узкой дорожке»: с одной стороны, нужна максимальная эффективность, с другой – мы не должны ухудшать состояние пациента назначением терапии. Всего с 18.12.2022 по 17.04.2023 в исследование было включено 358 пациентов с эпилепсией в возрасте на момент исследования до 12 лет. Среди них 34 пациента (из них 14 девочек) получали ламотриджин (Сейзар), из них в монотерапии – 22 человека. Чаще всего среди пациентов нашей выборки встречались 2 варианта нежелательных реакций: 1) идиосинкразические реакции и 2) поведенческие нарушения.

Из группы идиосинкразических реакций мы наблюдали сыпь при введении АЭТ. Как известно, любой противосудорожный препарат способен вызывать идиосинкразические реакции, однако, распространенность может сильно варьировать от препарата к препарату [4]. В нашей выборке распределение получилось следующим: при введении ламотриджина сыпь отмечалась у 6 человек, окскарбазепина – у 2 человек, карбамазепин – 1, руфинамид – 1, леветирацетам жидкая форма – 2, вальпроевая кислота жидкая форма – 2.

Интересно, что у детей появление идиосинкразических реакций по типу кожных высыпаний наблюдается чаще, чем у взрослых пациентов [4], что вероятно связано с незрелостью механизмов детоксикации [5]. Появление данного типа НЛР требует отмены вводимого противосудорожного препарата. Однако, небольшая начальная дозировка и шаг титрации, медленное введение позволяют минимизировать вероятность появления этой нежелательной реакции. Из НЛР группы А мы чаще всего наблюдали нарушение поведения, возбудимость, раздражительность и агрессию. Так, у 13 человек, получающих леветирацетам, наблюдалось возбуждение после назначения препарата, из них у 5 человек – это потребовало отмены препарата. У 4 пациентов, получающих перампанел, отмечалось появление агрессии, однако после снижения дозировки эта нежелательная реакция купировалась.

Согласно данным систематического обзора, проведенного Steinhoff ВJ и соавторами, [6], средняя частота встречаемости раздражительности во время приема леветирацетама составила 9,9% и 12,3% для перампанела; в среднем у 4% наблюдалась агрессия при приеме перампанела. Интересно, что у части пациентов переход с леветирацетама на бриварацетам позволил нивелировать нежелательные проявления. В исследовании Brodie MJ, посвященном вопросу взаимосвязи агрессии и эпилепсии, также такие препараты, как леветирацетам и перампанел, чаще вызывали нарушения поведения

[7]. А в работе Labiner DM, 2008, было продемонстрировано, что показатели подшкалы гнева-враждебности были значительно хуже при приеме леветирацетама по сравнению с ламотриджином, как после 20 недель дополнительного лечения, так и на протяжении всего исследования [8]. Согласно ряду работ [5, 9], минимизации развития нежелательных лекарственных реакций способствует выбор монотерапии, насколько это возможно, поскольку при комбинированной терапии частота встречаемости нежелательных реакций возрастает. Среди наших пациентов, с развившимися на фоне терапии нарушениями поведения, ни один не был на монотерапии, все получали комбинацию АЭТ.

Также снижают риски НЛР:

- медленная титрация;
- титрация препарата до минимальной эффективной дозировки. Так, например, исследование Hirsch и соавторов (2004), показало увеличение токсичности (частоты наступления НЛР) с увеличением концентрации ламотриджина в сыворотке [10];
- контроль за состоянием пациента, а также регулярный мониторинг показателей лабораторных и инструментальных данных, с целью не упустить начало развития нежелательных реакций (в отсутствии ярких клинических проявлений), а также с целью недопущения развития хронических НЛР [9].

Литература

1. Jovanovic M., Jovic-Jakubi B., Stevanovic D. Adverse effects of antiepileptic drugs and quality of life in pediatric epilepsy. *Neurol India*. 2015 May-Jun; 63(3): 353–9.
2. Fayed N., Davis A.M., Streiner D.L., Rosenbaum P.L., et al: QUALITÉ Study Group. Children's perspective of quality of life in epilepsy. *Neurology*. 2015 May 5; 84(18): 1830–7.
3. Lach L.M., Ronen G.M., Rosenbaum P.L., Cunningham C., et al. Health-related quality of life in youth with epilepsy: theoretical model for clinicians and researchers. Part I: the role of epilepsy and co-morbidity. *Qual Life Res*. 2006 Sep; 15(7): 1161–71.
4. Zaccara G., Franciotta D., Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2007 Jul; 48(7): 1223–44.
5. Cramer J.A., Mintzer S., Wheless J., Mattson R.H. Adverse effects of antiepileptic drugs: a brief overview of important issues. *Expert Rev Neurother*. 2010 Jun; 10(6): 885–91.
6. Steinhoff B.J., Klein P., Klitgaard H., Laloyaux C., et al. Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: A systematic review. *Epilepsy Behav*. 2021 May; 118: 107939.
7. Brodie M.J., Besag F., Ettinger A.B., Mula M., et al. Epilepsy, Antiepileptic Drugs, and Aggression: An Evidence-Based Review. *Pharmacol Rev*. 2016 Jul; 68(3): 563–602.
8. Labiner D.M., Ettinger A.B., Fakhoury T.A., Chung S.S., et al. Effects of lamotrigine compared with levetiracetam on anger, hostility, and total mood in patients with partial epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Mar; 50(3): 434–42.
9. Seizures and epilepsy in children: Initial treatment and monitoring Author: Angus Wilfong, Literature review current through: Feb 2023. UpToDate.
10. Hirsch L.J., Weintraub D., Du Y. et al. Correlating lamotrigine serum concentrations with tolerability in patients with epilepsy. *Neurology*. 63(6), 1022–1026 (2004).