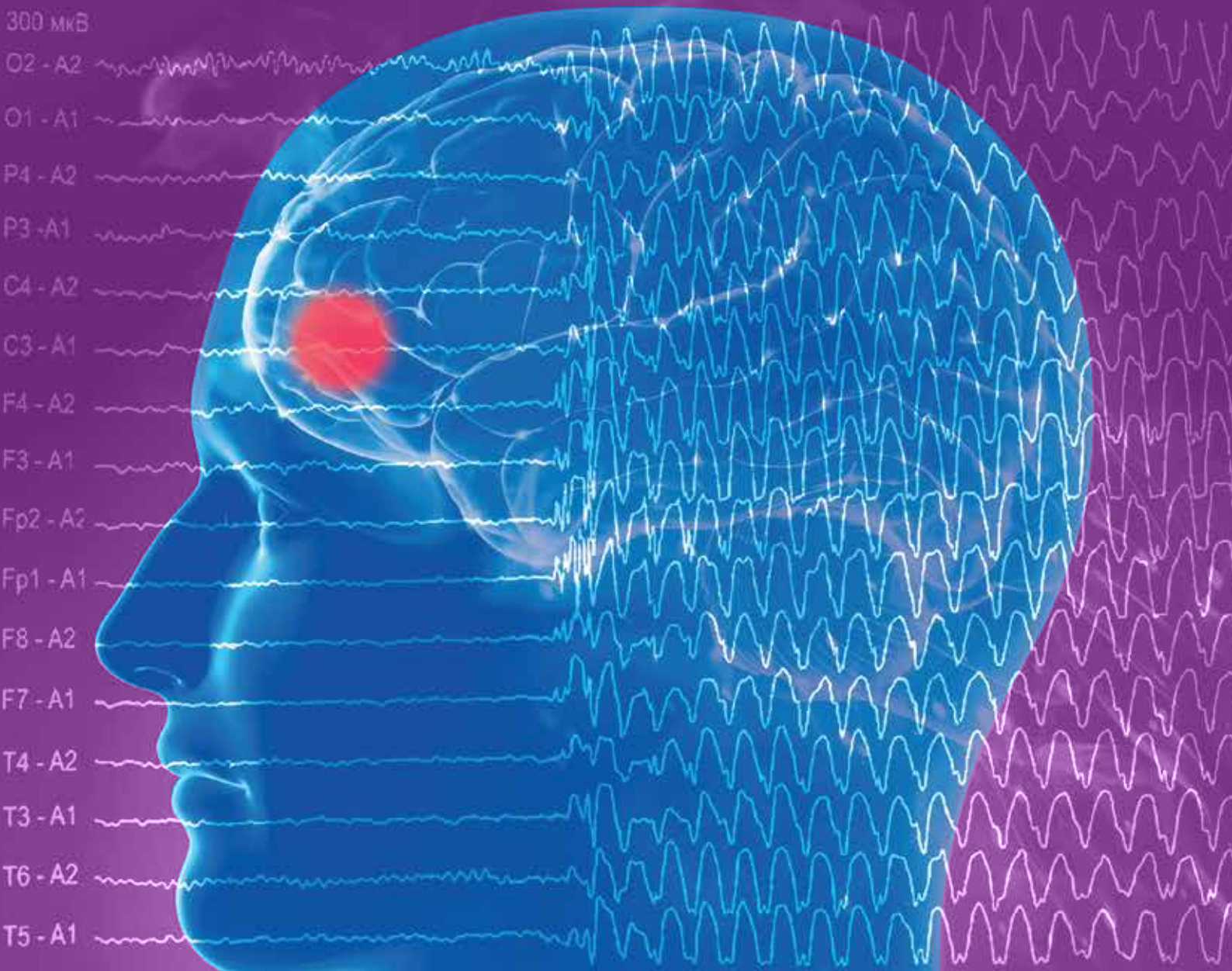


ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОЙ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЛИГИ

ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

ПОД РУКОВОДСТВОМ В.А.КАРЛОВА

№ 3
ТОМ 2, 2024



ТИТУЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Материалы конференции
с международным участием
«Эпилепсия и женщина»,
Кемер, Турция, 28–29 мая 2024 года**

стр.24

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Свидетельство о регистрации СМИ Роскомнадзора: ПИ № ФФС 77-84718 13.03.2023
ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОЙ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЛИГИ

ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

ПОД РУКОВОДСТВОМ В.А. КАРЛОВА

№ 3
Том 2, 2024

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 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 Противоэпилептическая 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 10.09.2024
Тираж 1000 экз.
Отпечатано
в ООО «Авансед солюшнз»,
119071, г. Москва, Ленинский
проспект, д. 19, стр. 1.

SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL
Certificate of registration of mass media Roskomnadzor PI № FS 77-84718 from 13.03.2023
OFFICIAL JOURNAL OF THE RUSSIAN LEAGUE AGAINST EPILEPSY

EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

№ 3
Vol. 2. 2024

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 10.09.2024

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

Белоусова 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 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 МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Лебедева Анна Валерьяновна

д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики 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 нейropsychиатрии, 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>V.A. Karlov</i>	Обращение главного редактора к читателям 6 <i>В.А. Карлов</i>
DBS-ANT for the treatment of multifocal epilepsy: case report <i>VM Jafarov, NV Chishchina, OO Kordonskaya, SG Burd, AV Lebedeva, MA Bogomazova, YuV Rubleva, NV Pantina, II Kovaleva, VV Volokitin, TA Bokitko, AV Yurchenko, IV Senko</i>	Стимуляция передних ядер таламуса (DBS-ANT) при мультифокальной эпилепсии: клинический случай 7 <i>В.М. Джафаров, Н.В. Чищина, О.О. Кордонская, С.Г. Бурд, А.В. Лебедева, М.А. Богомазова, Ю.В. Рублева, Н.В. Пантина, И.И. Ковалева, В.В. Волокитин, Т.А. Бокитько, А.В. Юрченко, И.В. Сенько</i>
<i>Clinical guidelines «Epilepsy and status epilepticus in adults and children»</i>	Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» 14
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 24
Section «EPILEPSY AND PREGNANCY»	Секция «ЭПИЛЕПСИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ» 24
Section «FOCAL EPILEPSY»	Секция «ФОКАЛЬНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ» 38



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!



Поздравляю всех читателей с выходом очередного номера журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова».

В третьем номере журнала за 2024 год мы продолжаем публиковать разделы клинических рекомендаций «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» (2022), в частности – это крайне важные вопросы этиологии и патогенеза, эпидемиологии, классификации и кодирования эпилепсии и смежных состояний.

Проект обновленных клинических рекомендаций «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» размещен на сайте Федерального Центра мозга и нейротехнологий ФМБА России. Для ознакомления с ними и внесения дополнений/замечаний следует зайти на сайт в отдел эпилепсии и пароксизмальных состояний. Проект в PDF формате, его можно посмотреть или скачать.

Номер формировался летом, в пору длинных учебных сессий и кратких отпусков профессорско-преподавательского состава, и, наверное, именно поэтому многие статьи перекочевали в следующие номера нашего журнала. Статья авторского коллектива из Федерального центра мозга и нейротехнологий ФМБА России представляет возможности инвазивной нейромодуляции, с демонстрацией яркого клинического случая. Также 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. Представлены разделы секций «Эпилепсия и беременность» и «Фокальная эпилепсия», в последующих номерах мы продолжим публикацию материалов этой конференции.

Текущий номер журнала был представлен во время XIII Международного форума эпилептологов стран СНГ/ЕАЭС «Эпилепсия и пароксизмальные состояния». Форум был посвящен современным подходам к диагностике и лечению эпилепсии. В рамках научной программы были обсуждены вопросы эпилептологии, хирургического лечения эпилепсии, реабилитации пациентов с эпилепсией, представлены данные по современным подходам к лечению эпилептического статуса и применению инновационных методов терапии эпилепсии, а также по актуальным направлениям эпилептологии и коморбидным состояниям. В отдельной секции были рассмотрены хирургические методы лечения эпилепсии. На форуме выступили ведущие специалисты в области эпилептологии, неврологии, психиатрии, нейрохирургии и специалисты смежных дисциплин из России, стран СНГ и ЕАЭС.

Следует отметить, что редакционный портфель журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова» наполняется оригинальными статьями, которые будут напечатаны в ближайших номерах. Приглашаем авторов к активному сотрудничеству и всегда будем рады критическим замечаниям и пожеланиям.

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.

Стимуляция передних ядер таламуса (DBS-ANT) при мультифокальной эпилепсии: клинический случай

В.М. ДЖАФАРОВ¹, Н.В. ЧИЩИНА², О.О. КОРДОНСКАЯ¹, С.Г. БУРД^{1,3},
А.В. ЛЕБЕДЕВА^{1,3}, М.А. БОГОМАЗОВА¹, Ю.В. РУБЛЕВА¹, Н.В. ПАНТИНА¹,
И.И. КОВАЛЕВА¹, В.В. ВОЛОКИТИН¹, Т.А. БОКИТЬКО¹, А.В. ЮРЧЕНКО¹, И.В. СЕНЬКО¹

¹ ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, ул. Островитянова д. 1 стр. 10, 117997

² ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» г. Новосибирск Минздрава России, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 132/1, 630087

³ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1.

РЕЗЮМЕ Пациентам с фармакорезистентной эпилепсией показано рассмотрение оперативного лечения. При выявлении нескольких эпилептогенных зон резективное лечение ограничено и хирургическое лечение представлено преимущественно методами нейромодуляции. В данной статье представлено наблюдение пациентки с мультифокальной эпилепсией с имплантированной системой глубокой стимуляции передних ядер таламуса (DBS-ANT). Пациентка 39 лет обратилась в ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России с труднокурабельным течением эпилепсии. После подтверждения фармакорезистентности и проведения предхирургического этапа с инвазивным видео-ЭЭГ мониторингом была диагностирована мультифокальная форма эпилепсии. Эпилептогенные зоны находились по данным стерео-ЭЭГ в обеих височных долях и левой лобной доле. После проведения мультидисциплинарного консилиума было принято решение о проведении имплантации системы глубокой стимуляции мозга. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка была выписана на 7-е сутки. Через 6 месяцев при контрольном обследовании в центре отмечено уменьшение частоты и тяжести приступов, без развития побочных эффектов. Пациентка взята на динамическое наблюдение для последующей оценки состояния, эффективностью системы стимуляции и при необходимости коррекции терапии

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, мультифокальная эпилепсия, хирургия эпилепсии, DBS, DBS-ANT, стимуляция таламуса

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования: В.М. Джафаров, Н.В. Чищина, О.О. Кордонская, С.Г. Бурд, А.В. Лебедева, М.А. Богомазова, Ю.В. Рублева, Н.В. Пантина, И.И. Ковалёва, В.В. Волокитин, Т.А. Бокитько, А.В. Юрченко, И.В. Сенько. Стимуляция передних ядер таламуса (DBS-ANT) при мультифокальной эпилепсии: клинический случай. Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова. 2024; 2 (3): 7–13. doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.3.001

ВВЕДЕНИЕ

Мультифокальные формы эпилепсии составляют до 15% случаев среди кандидатов на хирургию эпилепсии [1]. Резективное лечение способствует достижению полного купирования приступов в 50–80% случаев. Однако для мультифокальной эпилепсии существуют ограничения по применению резекционного метода: при битемпоральной эпилепсии это в большинстве случаев противопоказание, а другие случаи требуют индивидуального подхода

DBS-ANT FOR THE TREATMENT OF MULTIFOCAL EPILEPSY: CASE REPORT

VM JAFAROV¹,
NV CHISHCHINA²,
OO KORDONSKAYA¹,
SG BURD^{1,3}, AV LEBEDEVA^{1,3},
MA BOGOMAZOVA¹,
YUV RUBLEVA¹,
NV PANTINA¹, II KOVALEVA¹,
VV VOLOKITIN¹, TA BOKITKO¹,
AV YURCHENKO¹, IV SENKO¹

¹ Federal Center for Brain Researches and Neurotechnologies, 1 bld. 10 Ostrovityanov Str., Moscow 117513, Russia

² Federal Neurosurgical Center; 132/1, Nemirovicha-Danchenko St., Novosibirsk 630087, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanov Str., Moscow 117997, Russia

Summary. Drug-resistant epilepsy is an indication for the surgical treatment. Resective surgery in multifocal drug-resistant epilepsy is limited and neuromodulation is represented as a main therapeutic option for these cases. This manuscript demonstrates a case report of patient with multifocal drug-resistant epilepsy that underwent deep brain stimulation of the anterior thalamus nuclei (DBS-ANT). A 39-year-old woman with long history of epilepsy admitted to our hospital. Drug-resistant focal epilepsy was confirmed and after invasive video-EEG monitoring multifocal epilepsy was determined. Epileptogenic zones were localized in both temporal lobes and the left frontal lobe. After discussion in epileptogenic team, the patient underwent deep brain stimulation. The postoperative period has been proceeded without any complications; the patient was discharged on the 7th day. We observed the reduction of frequency and severity of seizures after 6 months of follow-up without any side effects. The patient continues observation for the long-term managing.

Keywords: epilepsy, multifocal epilepsy, DBS, DBS epilepsy, thalamic DBS

Conflicts of interests. The authors declare the absence of possible conflicts of interests.

For citation: VM Jafarov, NV Chishchina, OO Kordonskaya, SG Burd, AV Lebedeva, MA Bogomazova, YUV Rubleva, NV Pantina, II Kovaleva, VV Volokitin, TA Bokitko, AV Yurchenko, IV Senko. DBS-ANT for the treatment of multifocal epilepsy: case report. Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of VA Karlov. 2024; 2 (3): 7–13. doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.3.001

к выбору объема операции. В подобных случаях решающее значение имеют методы нейромодуляции [2]. На текущий момент в России доступны 2 вида инвазивной нейростимуляции: стимуляция блуждающего нерва (вагус-стимуляция, VNS) и таламическая стимуляция мозга (преимущественно передних ядер таламуса, DBS-ANT).

Оба метода хирургического лечения эпилепсии, являющиеся методами «комплексной помощи», могут способствовать значительному улучшению состояния пациентов и качества их жизни, однако не позволяют отказаться от приема противосудорожной терапии. Каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки, возможные осложнения и последствия, и оба являются важным решением для больных и их родных и близких.

Вагусная стимуляция распространена в России, операция и настройка аппарата проводится во многих медицинских учреждениях по стране. Однако глубинная стимуляция мозга при эпилепсии остается сложной, неоднозначной и нераскрытой темой для многих врачей, занимающихся лечением эпилепсии. В данной статье приводится клинический случай фармакорезистентной эпилепсии с имплантацией системы DBS-ANT.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России обратилась пациентка 39 лет с жалобами на ежедневные приступы. Из анамнеза известно, что перинатальный и семейный анамнез не отягощен. Дебют заболевания на фоне полного благополучия с 13 лет (1996 г.), когда впервые во сне развился приступ с потерей сознания, с судорогами и прикусом языка. Далее приступы продолжились, возникали только во сне. Обследовалась и наблюдалась у «эпилептолога» по месту жительства, установлен диагноз: «Криптогенная фокальная эпилепсия». Принимала противосудорожные препараты без особого эффекта и/или с появлением нежелательных явлений: карбамазепин (аллергия), вальпроевая кислота (увеличение массы тела, выпадение волос, тремор рук), окскарбазепин (аллергия). С 2005 г. присоединились приступы по типу «замирания», сопровождающиеся нецеленаправленными действиями, без прикуса языка, без упускания мочи с постепенным учащением до 8–10 раз в неделю. С 2007 г. в схему терапии введен левитирацетам, клоназепам. С 2009 г. билатеральные тонико-клонические приступы стали возникать в бодрствовании с частотой 4–6 раз в месяц. С 2010 г. клоназепам был заменен на клобазам. Попытки терапии топираматом, прегабалином – без положительного эффекта. При введении в схему фенитоина отмечилось урежение билатеральных тонико-клонических приступов до 1–2 раза в месяц, а фокальных аутомоторных до 3–4 раз в неделю. С 2014 г. в схему терапии введен перампанел, с 2015 г. зонисамид.

При первичном поступлении в клинику пациентка принимала зонисамид 300 мг/сут, фенитоин 250 мг/сут, клобазам 20 мг/сут, перампанел 10 мг/сут. Частота фокальных приступов оставалась практически ежедневная, билатеральные тонико-клонические приступы

были до 1–5 раза в месяц. При нейропсихологическом тестировании – выраженных нейрокогнитивных изменений не выявлено, отмечено снижение нейродинамических показателей психической деятельности легкой степени выраженности. Пациентка по образованию экономист, окончила высшее учебное заведение, работает по специальности.

В ФЦМН проведен скальповый видео-ЭЭГ мониторинг на фоне отмены терапии, на котором зафиксированы клинические события разной кинематики – фокальные гипермоторные и фокальные аутомоторные без убедительного выявления области зоны начала приступов. По МРТ 3Т по протоколу эпилепсия эпилептогенных поражений не выявлено, отмечалась асимметрия гипокампов S < D. С учетом отсутствия эпилептогенных структурных изменений при проведении МРТ головного мозга (МРТ-негативная форма) и неуточненным эпилептогенным очагом генерации приступов, на междисциплинарном клиническом консилиуме было принято решение о выполнении инвазивного видео-ЭЭГ мониторинга методом стерео-ЭЭГ. План установки электродов включал обе височные и лобные доли. При проведении в дальнейшем инвазивного мониторинга на фоне отмены терапии были зафиксированы фокальные приступы, а также приступы с эволюцией в билатеральные тонико-клонические, с подтверждением эпилептогенных зон в левой и правой височных долях и в левой лобной доле (рис. 1, 2).

Учитывая данные инвазивного мониторинга, были предложены методы нейромодуляции – VNS и DBS. На основании полученных данных (МРТ, инвазивного видео-ЭЭГ мониторинга, с учетом молодого возраста, социальной активности пациентки), консилиум принял решение о применении нейромодуляции с использованием DBS (ожидание возможного большего эффекта от DBS, чем от VNS в данной группе больных). После обсуждения с пациенткой эффективности обеих методик, возможных осложнениях было подтверждено решение о проведении операции по глубинной стимуляции мозга.

Оперативное вмешательство длилось 4 часа с интраоперационным проведением МРТ головного мозга для оценки расположения точности электродов в мишени (рис. 3).

Осложнений в послеоперационном периоде не было, пациентка была выписана на 7-е сутки после операции. Через месяц после операции пациентке проведено включение устройства. Была настроена одна программа стимуляции для непрерывной работы – 5V, 130 Hz, 90 us, монополярная стимуляция.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В раннем периоде пациентка отмечала «провалы» памяти, но в дальнейшем отметила полный регресс этого феномена. В дальнейшем побочных эффектов пациентка не отмечала, функционирование стимулятора не замечает. Катамнез наблюдения на момент написания статьи составил 6 месяцев. За это время по совместному решению с пациенткой проводился подбор наилучших параметров стимуляции (табл. 1).

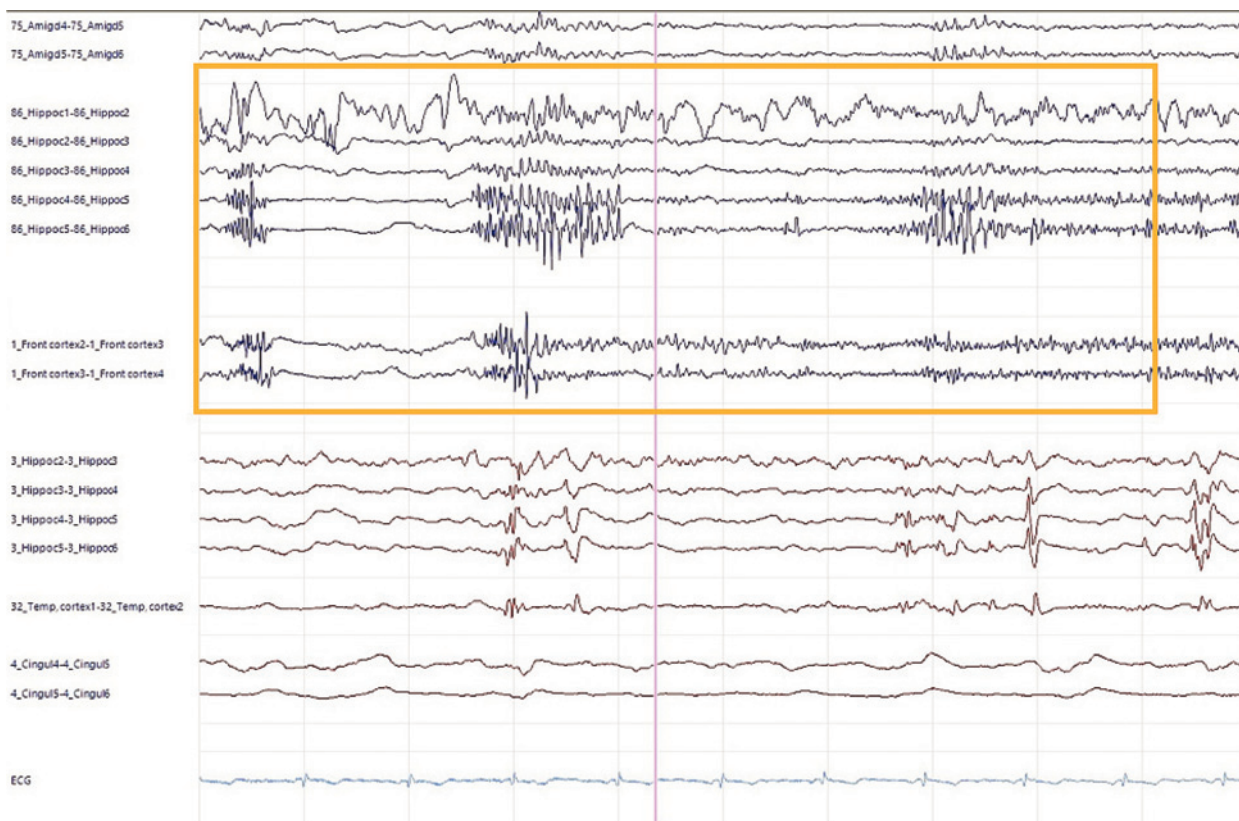


Рис. 1. Фрагмент записи инвазивного видео-ЭЭГ мониторинга. Фокальный эпилептический приступ с нарушением сознания с моторными автоматизмами (в ногах, кистевые) с гиперкинезами (в ногах) с переходом в билатеральный тонико-клонический приступ с началом из левого гиппокампа и левой лобной доли – момент начала приступа по данным инвазивной ЭЭГ. Начало приступа во сне

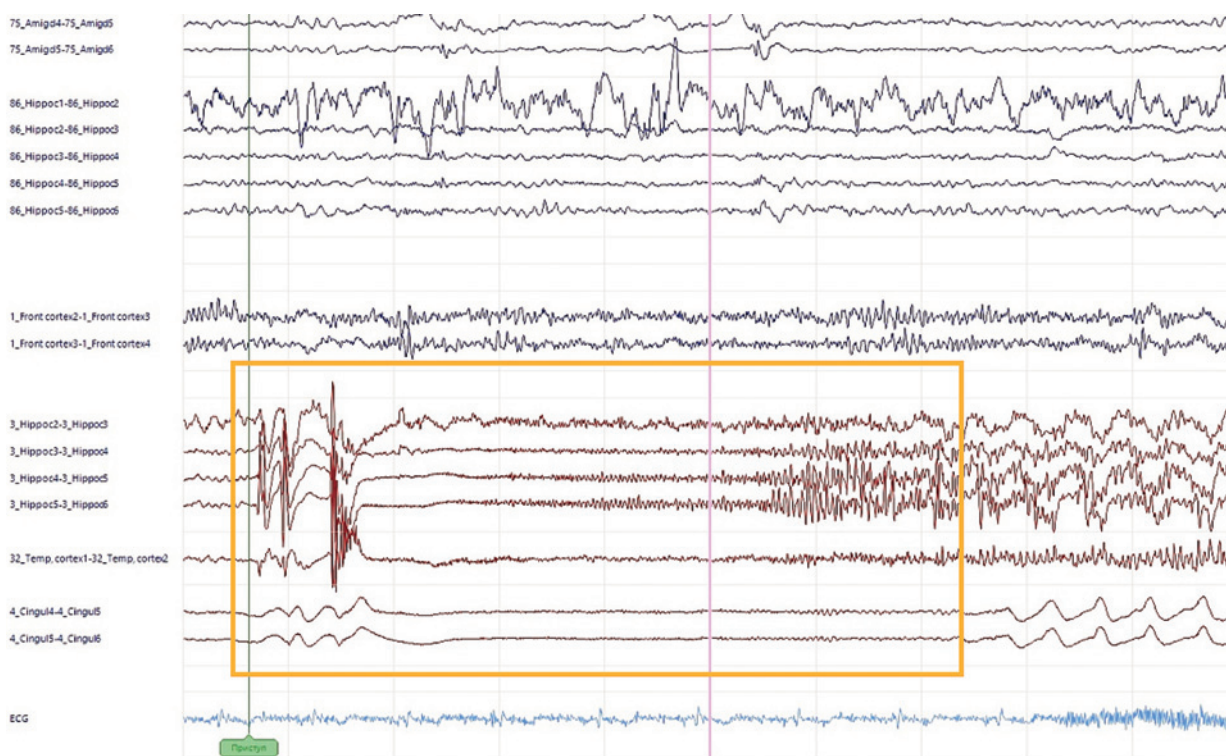


Рис. 2. Фрагмент записи инвазивного видео-ЭЭГ мониторинга. Фокальный эпилептический приступ с нарушением сознания с моторными автоматизмами (в ногах, кистевые) с гиперкинезами (в ногах) с началом из правого гиппокампа и правой височной доли. Начало приступа

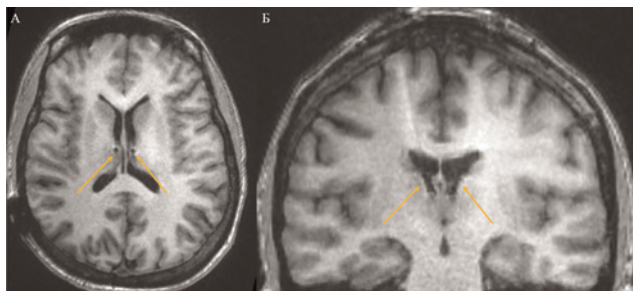


Рис. 3. Интраоперационное МРТ головного мозга. Электроды расположены в мишени – передних ядра таламуса. А – аксиальное изображение, Б – коронарное изображение. Стрелками отображены электроды

Пациентка отмечает улучшение самочувствия после включения стимулятора в сравнении с периодом до имплантации DBS. Количество приступов на основании представленного дневника приступов, со слов пациентки и ее родственников уменьшилось примерно на 30–40% (точный подсчет возможен только на многосуточном видео-ЭЭГ мониторинге). Значимое влияние стимуляция оказала на частоту билатеральных судорожных приступов. За период наблюдения значимых изменений в противосудорожной терапии не проводилось. Пациентка продолжает регулярно наблюдаться в ФЦМН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургическое лечение мультифокальных эпилепсий индивидуально в каждом конкретном случае. В зависимости от ситуации могут быть предложены разные виды резективного лечения (различные виды диссекций, удаление эпилептогенных участков по данным инвазивного ЭЭГ мониторинга, удаление двойной патологии и т.д.), а при невозможности их применения предлагаются методы нейромодуляции.

В настоящее время в мире существует три вида инвазивной нейростимуляции при эпилепсии – стимуляция блуждающего нерва (VNS), глубинная стимуляция мозга (DBS) и системы стимуляции с обратной связью (RNS),

которая в России недоступна [3]. Методы объединены единым механизмом действия – электростимуляцией определенных структур центральной нервной системы, которые тем или иным образом воздействуют на патологическую активность головного мозга.

Стимуляция блуждающего нерва заняла лидирующую позицию в этой области, учитывая раннее ее появление в России и техническую доступность выполнения данной операции, в том числе у детей. Однако, наличие относительно большого количества пациентов, которые в последующем не ответили на данный вид лечения и отсутствие точных данных о том, как стимуляция блуждающего нерва влияет на снижения числа приступов, возможно, привели к поиску дополнительных альтернатив. Сегодня нет четких критериев какой вид стимуляции окажется более эффективным у конкретного пациента, в связи с этим работы в направлении разработки персонализации лечения являются актуальными.

На сегодняшний день, глубинная стимуляция головного мозга активно используется при лечении двигательных нарушений (болезнь Паркинсона, дистонии, эссенциальный тремор), а при эпилепсии эта методика является относительно молодой. К примеру, в Корею эта методика используется с конца 2000-х [4], а FDA в Америке одобрила применение DBS в лечении эпилепсии с 2018 г. В России методика DBS описана в клинических рекомендациях с 2022 г.

Следует отметить, что эффективность методов VNS и DBS по данным различных исследований может быть сопоставима – в среднем снижение числа приступов происходит на 50–75% [5–13]. Количество пациентов, которые отвечают на DBS-терапию, увеличивается со временем, а к 5-ти и 7-ми годам наблюдения может достигать 60–75% [6]. Прямых сравнительных исследований по результатам между этими методами не проведено, однако имеются сведения о, возможно, большей эффективности DBS. Zhu с соавт. сравнили результаты лечения 17 пациентов с VNS и 18 с DBS [8]. Оказалось, что система DBS уменьшила частоту приступов в среднем на 65%, VNS на 48%. Сочетание DBS и VNS, как оказалось, не имело преимуществ по данным исследования Parisi [14]. В своей работе авторы сравнили результаты 33 пациентов, у которых были имплантированы

Таблица 1

Подбор параметров стимуляции и эффект

Контакты электродов	Параметры стимуляции	Эффект
2 контакты электродов, монополярная стимуляция	5 V, 90 us, 130 Hz, непрерывная стимуляция	постепенное урежение приступов до 30–50%
2 контакты электродов, монополярная стимуляция	7 V, 90 us, 130 Hz, непрерывная стимуляция	появление побочных эффектов (забывчивость?)
3 контакты электродов, монополярная стимуляция	5 V, 90 us, 130 Hz, непрерывная стимуляция	постепенное увеличение частоты приступов до исходных значений, побочные эффекты прошли
3 контакты электродов, монополярная стимуляция	7 V, 90 us, 130 Hz, непрерывная стимуляция	(без динамики)
2–3 контакты электродов, биполярная стимуляция	7 V, 90 us, 130 Hz, непрерывная стимуляция	(без динамики)
2 контакты электродов, монополярная стимуляция	9 V, 90 us, 130 Hz, непрерывная стимуляция	Урежение на 30%–40% Побочных эффектов не отмечает

системы DBS: без VNS (9 человек), с функционирующим VNS (12 пациентов) и с отключенным или удаленным VNS (12 чел.). Разницы между этими тремя группами не было, уменьшение частоты приступов в среднем происходило на 55% в независимости от наличия, удаления, отключения VNS.

Стоит отметить, что значимую роль VNS играет в лечении эпилепсии у детей, поскольку DBS в данном случае ограничено как в техническом, так и в юридическом аспекте. Существуют данные о положительном влиянии VNS на депрессию, тревогу и настроение что может являться сигнальными маркером при выборе метода нейромодуляции у пациентов с эпилепсией и с признаками легких психических расстройств [9] (табл. 1). При наличии «аур» пациент может своевременно среагировать и использовать магнит активации VNS. Это позволяет прервать развитие приступа, что может являться преимуществами для выбора имплантации в пользу VNS при сравнении с DBS [5].

DBS представляют собой гораздо более объемную операцию, которая технически может быть выполнена только в крупных центрах, преимущественно Федерального значения. Условия для проведения данной операции строги: требуется стереотаксический набор инструментов, опыт хирургов, отсутствие очагового поражения головного мозга пациента. Организация первичной и повторной настройки стимулятора сосредоточена у специалистов, имплантирующих их. В отличие от VNS, у которого есть универсальный алгоритм

его настройки, что позволяет как эпилептологам, так и нейрохирургам самостоятельно проводить наблюдение и программирование стимулятора ближе к месту проживания пациентов.

Учитывая, что нейростимуляторы в редких могут даже увеличивать частоту приступов, выбор устройства, который с большей вероятностью окажет эффект, вносит существенный вклад к вопросу отбора пациентов.

По имеющимся данным, для DBS выявлены клинические признаки, по которым вероятность ответа на терапию, может быть значимо больше (табл. 2).

Это прежде всего фокальные приступы с нарушенной осознанностью, имеющие начало из височной и/или лобной долей. Это связано с тем, что электростимуляция передних ядер таламуса влияет на пропагацию приступа в головном мозге. Передние ядра таламуса являются частью лимбической системы (частью «круга Пейпеца», рис. 4).

Приступы, начинающиеся с лобных или височных долей, затрагивают лимбическую систему головного мозга, вовлекая в процесс все структуры круга Пейпеца, а височные и лобные доли имеют наибольшее количество связей с ним, что гипотетически объясняет лучшую эффективность DBS. Эта гипотеза объясняет, почему приступы без нарушения сознания (очаг возбуждения локализуется только в определенном участке или доле головного мозга) менее подвержены влиянию DBS.

В нашем случае пациентке были предложены оба метода стимуляции. После обсуждения ее ситуации на

Таблица 2

Преимущества и недостатки методов нейромодуляции

Сравниваемая характеристика	DBS – ANT	VNS
Вид эпилепсии	Фокальные формы	Фокальные и/или генерализованные
Предикторы ответа на терапию	Фокальные приступы с нарушенной осознанностью с или без вторичной генерализации	Нет
Наличие магнита для временного усиления/прекращения действия стимулятора	Нет	Есть (преимущественно для пациентов с фокальным началом и для родственников)
Возможность зарядки стимулятора (определяет необходимость повторного оперативного вмешательства через некоторое время)	Имеется, зависит от модели стимулятора	Нет
Регистрация тахикардии во время приступа	Нет	Есть у последней модели
Влияние на депрессию/память	Имеются сведения о наличии возможного негативного влияния в краткосрочном периоде	Есть, положительное
Возраст пациентов	Взрослые	Взрослые и дети
Организации в России, которые имплантируют стимуляторы	Федеральные клиники	Федеральные и региональные центры
Анализ анатомии/поражений головного мозга	Имеет значение для оценки возможности проведения имплантации электродов	Не имеет значения
Возможность прохождения МРТ	До 1.5 Т (у определенных моделей)	Можно МРТ 3Т
Длительность настройки стимулятора	Можно включать в первую неделю после операции на необходимые параметры стимуляции	Настройка терапевтической мощности занимает 2–3 месяца
Побочные эффекты при стимуляции	Нет	Есть (осиплость голоса, першение в горле, спазм, кашель)
Риски операции, осложнений в послеоперационном периоде	Больше	Меньше



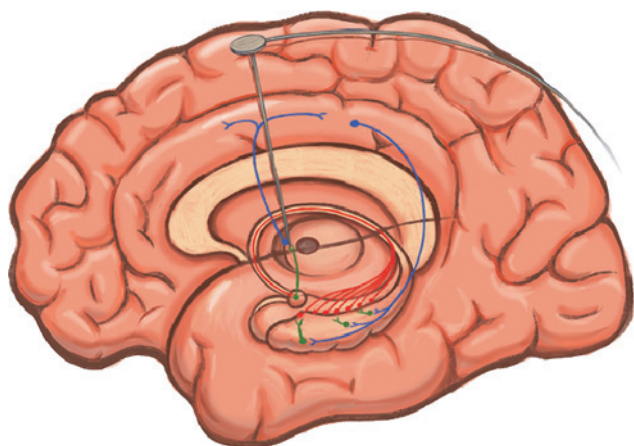


Рис. 4. Схематичное изображение имплантированного электрода в передние ядра таламуса, являющимися частью «круга Пейпеца»

клиническом консилиуме и с самой пациенткой было принято решение о выполнении DBS. Большая эффективность DBS в когорте пациентов с височной и лобной эпилепсией, наличие приступов с нарушенной осознанностью и с развитием билатеральных припадков являлись основным аргументом в пользу DBS. Длительность катамнеза не убедительна, чтобы делать значимые выводы, однако спустя 6 месяцев можно судить о положительном ответе на терапию и надежде на хороший результат в долгосрочной перспективе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен клинический случай пациентки с мультифокальной фармакорезистентной эпилепсией, которой была имплантирована система глубокой стимуляции мозга. DBS имеет конкурирующие показания с VNS, но методы нейрохирургии различны в механизмах действия, объеме вмешательства, возможных осложнениях и, возможно, в критериях отбора на операцию.

Сведения об авторах:

Джафаров Виджай Маисович – врач-нейрохирург отделения нейрохирургии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, 117997. <https://orcid.org/0000-0002-5337-8715> vidzhaid@gmail.com +7 (996) 376-70-50, ответственный за переписку

Чищина Нина Владимировна – врач функциональной диагностики, ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» г. Новосибирск Минздрава России, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 132/1, 630087. <https://orcid.org/0000-0001-8658-3152>

Кордонская Ольга Олеговна – к.м.н., врач-нейрохирург отделения нейрохирургии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, 117997. <https://orcid.org/0000-0003-0432-2915>

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1; руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, 117997. <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>.

Лебедева Анна Валерьяновна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, 117997. <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Богомазова Мария Александровна – врач-невролог ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, 117997. <https://orcid.org/0000-0002-5229-6558>

ЛИТЕРАТУРА

1. Khoo A, de Tisi J, Mannan S, et al. Reasons for not having epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2021. Dec; 62 (12): 2909–2919. doi: 10.1111/epi.17083
2. Englot D. A modern epilepsy surgery treatment algorithm: Incorporating traditional and emerging technologies. *Epilepsy Behav*. 2018. Mar; 80: 68–74. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.12.041
3. Touma L, Dansereau B, Chan A, et al. Neurostimulation in people with drug-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis from the ILAE Surgical Therapies Commission. *Epilepsia*. 2022. Jun; 63 (6): 1314–1329. doi: 10.1111/epi.17243
4. Kim SH, Lim SC, Kim J, et al. Long-term follow-up of anterior thalamic deep brain stimulation in epilepsy: A 11-year, single center experience. *Seizure*. 2017. Nov; 52: 154–161. doi: 10.1016/j.seizure.2017.10.009
5. Simpson HD, Schulze-Bonhage A, Cascino G, et al. Practical considerations in epilepsy neurostimulation. *Epilepsia*. 2022. Oct; 63 (10): 2445–2460. doi: 10.1111/epi.17329
6. Salanova V, Sperling MR, Gross R, et al. The SANTÉ study at 10 years of follow-up: Effectiveness, safety, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2021. Jun; 62 (6): 1306–1317. doi: 10.1111/epi.16895
7. Alcalá-Zermeño J, Gregg N, et al. Invasive neuromodulation for epilepsy: Comparison of multiple approaches from a single center. *Epilepsy Behav*. 2022. Dec; 137 (Pt A): 108951. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108951
8. Zhu J, Wang X, Xu C, et al. Comparison of efficiency between VNS and ANT-DBS therapy in drug-resistant epilepsy: A one year follow up study. *J Clin Neurosci*. 2021. Aug; 90: 112–117. doi: 10.1016/j.jocn.2021.05.046
9. Toffa D, Touma L, Meskine T, et al. Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review. *Seizure*. 2020. Dec; 83: 104–123. doi: 10.1016/j.seizure.2020.09.027
10. Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2010. May; 51 (5): 899–908. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x
11. Englot D, Rolston J, Wright C, et al. Rates and Predictors of Seizure Freedom With Vagus Nerve Stimulation for Intractable Epilepsy. *Neurosurgery*. 2016. Sep; 79 (3): 345–353. doi: 10.1227/NEU.0000000000001165
12. Elliott R, Morsi A, Kalhorn S, et al. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav*. 2011. Jan; 20 (1): 57–63. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.10.017
13. Salanova V, Witt T, Worth R, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*. 2015. Mar; 10; 84 (10): 1017–25. doi: 10.1212/WNL.0000000000001334
14. Parisi V, Lundstrom BN, Kerezoudis P, et al. Anterior Nucleus of the Thalamus Deep Brain Stimulation with Concomitant Vagus Nerve Stimulation for Drug-Resistant Epilepsy. *Neurosurgery*. 2021. Sep. 15; 89 (4): 686–694. doi: 10.1093/neuros/nyab253

Поступила: 20.04.2024

Принята к опубликованию: 16.06.2024

Received: 20.04.2024

Accepted for publication: 16.06.2024

Рублева Юлия Владимировна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, 117997; зав. отделением неврологии № 1 ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-3746-1797>.

Пантина Нина Владимировна – врач функциональной диагностики, младший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, 117997. <https://orcid.org/0000-0003-2730-7662> + 7 (906) 700-38-81 Kmv1412@gmail.com

Ковалева Ирина Ивановна – врач-невролог, младший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, 117997. <https://orcid.org/0000-0002-8496-7475>.

Волокитин Владимир Витальевич – врач функциональной диагностики, младший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, 117997. <https://orcid.org/0000-0002-8397-9650>

Бокитко Татьяна Алексеевна – врач функциональной диагностики ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, 117997. <https://orcid.org/0000-0002-4753-1170>

Юрченко Анна Владимировна – врач-невролог ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, 117997. <https://orcid.org/0000-0001-5393-899X>

Сенько Илья Владимирович – д.м.н., врач-нейрохирург, заведующий отделением нейрохирургии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, 117997. <https://orcid.org/0000-0002-5743-8279>

About the authors

Vidzhai M. Dzharfarov – MD, neurosurgeon of the neurosurgical department, Federal Center of Brain and Neurotechnology of Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-5337-8715>

Nina V. Chishchina – MD, neurophysiologist of the OR unit of Federal Neurosurgical Center, Novosibirsk. <https://orcid.org/0000-0001-8658-3152>

Olga O. Kordonskaya – MD, neurosurgeon of the neurosurgical department of Federal Center of Brain and Neurotechnology of Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-0432-2915>

Sergey G. Burd – MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Department of Epilepsy and Paroxysmal Diseases of Federal Center of Brain and Neurotechnology of Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation

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

Maria A. Bogomazova – neurologist of Federal Center of Brain and Neurotechnology of Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-5229-6558>

Yulia V. Rubleva – MD, Senior Researcher of the Epilepsy and Paroxysmal Diseases Department of Federal Center of Brain and Neurotechnology of Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-3746-1797>.

Nina V. Pantina – junior researcher of the Department of Epilepsy and Paroxysmal Diseases of Federal Center of Brain and Neurotechnology of Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-2730-7662>

Irina I. Kovaleva – junior researcher of the Department of Epilepsy and Paroxysmal Diseases of Federal Center of Brain and Neurotechnology of Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-8496-7475>

Vladimir V. Volokitin – functional diagnostics doctor, junior researcher of the Department of Paroxysmal Diseases of Federal Center of Brain and Neurotechnology of Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-8397-9650>

Tatyana A. Bokitko – doctor of functional diagnostics, neurologist of Federal Center of Brain and Neurotechnology of Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-4753-1170>.

Anna V. Yurchenko – neurologist of Federal Center of Brain and Neurotechnology of Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0001-5393-899X>

Ilya V. Senko – PhD, Head of neurosurgical department of Federal Center of Brain and Neurotechnology of Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-5743-8279>

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки

Ограничения. Ограничение – наблюдение одного случая, короткий анамнез

Согласие пациентов на публикацию. Не требуется

Этическое одобрение. Не требуется

Происхождение статьи и рецензирование: Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование

Что уже известно об этой теме?

Методы нейромодуляции в странах Европы и Северной Америки распространены. Исследования уже проведены, эффективность доказана. Глубинная стимуляция мозга при эпилепсии остается слабоосвещенной темой в России.

Что нового дает статья?

Информирует о возможностях инвазивной нейромодуляции, о существовании альтернативы системы стимуляции блуждающему нерву.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

Позволит эпилептологам информировать пациентов о возможностях нейромодуляции.



Уважаемые коллеги, в настоящее время Министерством здравоохранения Российской Федерации приняты Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей». Для повышения доступности документа, а также облегчения использования данных клинических рекомендаций, редколлегия журнала приняла решение публиковать основные разделы. В данном номере мы публикуем разделы, посвященные этиологии и патогенезу, эпидемиологии, классификации и кодированию эпилепсии и смежных состояний.

Клинические рекомендации

Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:

G40.0-G40.9/G41.0/ G41.1./G41.2/G41.8/ G41.9/G83.8/F80.3/R56.0/R56.8/P90

Год утверждения: 2022

Возрастная категория: Взрослые, Дети

Разработчик клинических рекомендаций:

Всероссийское общество неврологов

Ассоциация нейрохирургов России

Ассоциация специалистов по клинической нейрофизиологии

Общероссийская общественная организация «Союз реабилитологов России»

Российская противоэпилептическая Лига

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология эпилепсии

Эпилепсия – полиэтиологичное заболевание. В соответствии с классификацией эпилепсий Международной противоэпилептической лиги 2017 года, все формы эпилепсии подразделяются по этиологии на 6 категорий:

- генетические;
- структурные;
- метаболические;
- инфекционные;
- иммунные;
- с неизвестной причиной.

Определение этиологии эпилепсии играет решающую роль в выборе тактики ведения и лечения пациента. В ряде случаев у пациента может быть сочетание нескольких этиологических факторов, например, структурного и генетического. В.А. Карлов рекомендует рассматривать этиологические факторы как факторы риска эпилепсии, которые могут быть реализованы только при наличии наследственного предрасположения.

Генетические эпилепсии

В генетическую группу включено большое количество заболеваний, хромосомных и генных, как моногенных, так и полигенных, при которых эпилепсия может быть единственным проявлением заболевания или она входит в структуру заболевания наряду с другими симптомокомплексами.

Наследственные эпилепсии – группа генетически гетерогенных заболеваний, возникающих в результате мутаций в генах, количественных или структурных перестройках хромосом. В зависимости от этиологии можно выделить три ос-

новные группы наследственных эпилепсий: моногенные заболевания и синдромы, хромосомные синдромы и мультифакторные эпилепсии. Существует несколько групп моногенных заболеваний, в структуре симптомокомплекса которых отмечаются судороги: изолированные моногенные эпилепсии, моногенные синдромы и пороки развития мозга, дегенеративные заболевания нервной системы, наследственные болезни обмена веществ. В настоящее время идентифицировано более 700 генов, мутации в которых приводят к возникновению моногенных судорог.

Изолированные моногенные эпилепсии включают группы: ранних эпилептических младенческих энцефалопатий, миоклонус-эпилепсий детского и юношеского возраста, генерализованных эпилепсий с фебрильными судорогами плюс, доброкачественных фебрильных судорог височных и лобных эпилепсий. Каждая из этих групп насчитывает несколько генетических вариантов, обусловленных мутациями в отдельных генах.

Возникновение эпилепсий наблюдается также у больных с количественными и структурными перестройками хромосом. Идентифицировано несколько сотен хромосомных синдромов, сопровождающихся судорогами.

Значительная доля заболеваний приходится также на мультифакторные эпилепсии, возникающие при совместном действии наследственных факторов и факторов внешней среды. Наследственные факторы, в виде полиморфизмов в нескольких генах, формируют предрасположенность к возникновению судорог, которая реализуется под действием факторов внешней среды (травмы, инфекции, стресс и др.).

Установление этиологического фактора наследственного заболевания или синдрома, в большинстве случаев, является сложной задачей, так как требует использования различных биохимических и молекулярно-генетических методов исследования. Однако, обнаружение гена или хромосомной перестройки, ответственных за их возникновение, необходимо не только для уточнения диагноза, определения характера течения заболевания и эффективности его терапевтической и хирургической коррекции, но и для расчета риска рождения больного ребенка в отягощенной семье и планирования профилактических мероприятий.

Особенности клинических проявлений идиопатических и синдромальных вариантов моногенных эпилепсий.

Предположить наличие моногенного варианта идиопатических эпилепсий возможно в следующих случаях:

- наличие нескольких членов семьи, страдающих эпилепсией;
- отсутствие провоцирующего фактора возникновения судорог (инфекции, травмы и др.);
- фармакорезистентность судорог;
- отсутствие значимой очаговой неврологической симптоматики у пациентов с судорогами.

В большинстве случаев у пациентов с моногенными вариантами эпилепсий судороги возникают после периода нормального психомоторного развития, однако, в ряде случаев они возникают с рождения или даже во внутриутробном периоде.

У пациентов с моногенными синдромами, сопровождающимися судорогами, как правило, определяется специфический симптомокомплекс, при котором судороги являются одним из его симптомов.

Структурные эпилепсии

Подтвержденной структурной причиной эпилепсии считают изменения головного мозга, которые могут быть выявлены с помощью методов нейровизуализации и которые в совокупности с клиническими и нейрофизиологическими данными позволяют с высокой долей вероятности предположить их связь с возникновением эпилептических приступов. Связанные с эпилепсией структурные изменения могут быть приобретенными (например, вследствие черепно-мозговой травмы или внутриутробной инфекции) или генетически обусловленными (например, нарушения развития коры). У отдельных пациентов возможно сочетание различных потенциально эпилептогенных структурных изменений головного мозга (например, склероза гиппокампа и фокальной кортикальной дисплазии).

Церебральные дизонтогенезии, или мальформации развития коры, по современным данным, являются наиболее частой причиной эпилепсии, особенно проявляющейся у детей и подростков, и представляют собой большой спектр нарушений, поражающий целиком обе гемисферы (например, лиссэнцефалия), либо распространенные билатеральные поражения (например, билатеральная узловатая гетеротопия), либо целиком одну гемисферу (например, гемимегалэнцефалия), либо изолированные участки коры одного полушария (фокальные кортикальные дисгенезии). Тяжелые дизонтогенетические поражения мозга, проявляющиеся эпилепсией и слабоумием, были идентифицированы в начале прошлого столетия на основании патологоанатомических исследований (Alzheimer A., 1907). Клинико-морфологические сопоставления позволили описать клиническую картину многих таких синдромов и диагностировать их в младенчестве и раннем детстве. Это относится прежде всего к болезни Штурге–Вебера, лиссэнцефалии, туберозному склерозу, гемимегалэнцефалии. В диагностике ряда других дисплазий, лежащих в основе эпилепсии, особенно фокальной корковой дисплазии, как и ряда гетеротопий, выдающуюся роль сыграла магнитно-резонансная томография (МРТ). Классификация нарушений кортикального развития представлена в таблице 1.

Фокальная кортикальная дисплазия (ФКД) представляет собой участок мальформации коры головного мозга, который может иметь различные размеры и локализацию. Локальные изменения коры могут проявляться изменениями самих клеток коры (например, цитомегалия нейронов, баллонные клетки), аномальным их расположением (гетеротопии нейронов в слоях неокортекса или в подкорковом белом веществе), а также дезорганизацией коры и полимикрогирией. Эксперты МПЭЛ выделяют три типа ФКД.

Тип I характеризуется в первую очередь аномальной ламинацией неокортекса в виде: нарушения радиальной миграции клеток с образованием «микроколонн»



Таблица 1

Классификация нарушений кортикального развития

Группа I. Нарушения вследствие аномальной пролиферации нейронов и глии или апоптоза	
I. A	Микроцефалия
I. B	Мегалэнцефалии, включая гемимегалэнцефалию
I. C	Кортикальные дисгенезии с аномальной клеточной пролиферацией (ФКД II типа по классификации МПЭЛ, 2011).
Группа II. Нарушения вследствие аномальной нейрональной миграции	
II. A	Гетеротопия серого вещества
II. B	Лиссэнцефалия
II. C	Подкорковая ленточная гетеротопия (агирия – пахигирия – ленточный спектр)
II. D	«Булыжниковая» мальформация
Группа III. Нарушения вследствие аномалии постмиграционного развития (аномалии корковой организации)	
III. A	Полимикрогирия
III. B	Шизэнцефалия
III. C	Фокальные кортикальные дисплазии (ФКД I и III типов по класс. МПЭЛ, 2011).

нейронов (тип Ia), нарушения шестислойного строения коры и нечеткости границы серого и белого вещества (тип Ib) или их сочетанием (тип Ic). Для ФКД I типа не характерно наличие морфологически измененных клеток, но могут присутствовать незрелые клетки малого диаметра или гипертрофические пирамидные клетки с нормальной морфологией вне 5 слоя коры. Поскольку плотность серого вещества значимо не изменяется, ФКД I типа в большинстве случаев не удается выявить методами нейровизуализации.

Тип II характеризуется, помимо грубого нарушения послойного строения коры, наличием дисморфических нейронов большого диаметра. ФКД II типа дополнительно разделяют на подтипы в зависимости от отсутствия (тип IIa) или наличия (тип IIb) баллонных клеток. ФКД II типа, особенно IIb типа, чаще можно выявить с помощью магнитно-резонансной томографии по таким признакам как локальное утолщение коры, нечеткость границы серого и белого вещества, изменение сигнала от серого и подкоркового белого вещества, а также нарушения строения борозд и извилин.

Тип III определяется как сочетание нарушения ламинации коры и иных значимых структурных изменений той же или соседней области головного мозга, а именно: склероза гиппокампа (тип IIIa), опухоли (тип IIIb), сосудистой мальформации (тип IIIc), других структурных изменений (тип IIId).

ФКД часто ассоциирована с наличием у пациента эпилептических приступов и сопровождается, особенно ФКД II типа, интериктальной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, совпадающей по локализации с областью структурных изменений коры. ФКД, как правило, не приводит к клинически значимому неврологическому дефициту, проявляясь исключительно эпилептическими приступами, семиология которых зависит от лока-

лизации поражения. Приступы могут дебютировать в любом возрасте и зачастую резистентны к медикаментозной терапии.

Склероз гиппокампа является самым частым структурным изменением головного мозга у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. На МРТ склероз гиппокампа характеризуется уменьшением объема гиппокампа, усилением сигнала на T2-взвешенных изображениях, а также нарушением своей внутренней архитектуры. Патоморфологически эксперты МПЭЛ выделяют три типа склероза гиппокампа в зависимости от вовлечения различных анатомических сегментов гиппокампа: наиболее часто встречаемый тип 1 предполагает наличие склероза в той или иной степени во всех сегментах (от CA1 до CA4), тип 2 – преимущественное вовлечение в патологический процесс сегмента CA1 и тип 3 – преимущественное поражение CA4 сегмента [9]. В отдельный тип выделяют изменения гиппокампа по типу глиоза без патогистологических признаков склероза (т.е. без уменьшения числа нейронов), однако его клиническая значимость остается объектом изучения. Склеротические изменения нервной ткани могут распространяться на соседние структуры за пределами гиппокампа, например, на миндалевидное тело и парагиппокампальную извилину.

Склероз гиппокампа зачастую сопровождается интериктальной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, исходящей из данной области. Оперативное вмешательство на височной доле у пациентов со склерозом гиппокампа в 2/3 случаев приводит к освобождению от приступов с нарушением сознания как минимум в течение года.

Тем не менее, открытым остается вопрос, является ли склероз гиппокампа непосредственной причиной или следствием иного этиологического фактора эпилепсии. Так, склероз гиппокампа может сопровождаться другими структурными изменениями головного мозга, такими как фокальная кортикальная дисплазия, высокодифференцированные опухоли или сосудистые мальформации. Известно также, что гиппокамп может претерпевать структурные изменения в результате продолжительной эпилептической активности во время эпилептического статуса, а также после черепно-мозговой травмы или воспаления.

Опухоли головного мозга могут являться причиной развития судорожных приступов при условии сдавления или вовлечения в патологический процесс коры головного мозга. Примерами могут служить менингиома или диффузная инфильтративно растущая глиома. В отдельную группу выделяют доброкачественные опухоли, ассоциированные с длительно присутствующей, фармакорезистентной эпилепсией – «long-term epilepsy associated tumors» (LEATs): к ним относятся в первую очередь ганглиоглиома и дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, а также более редкие варианты, такие как, например, ангиоцентрическая глиома, изоморфная диффузная глиома, папиллярная глио-нейрональная опухоль. Для группы LEATs характерны дебют эпилепсии в молодом возрасте (чаще до 13 лет) и височно-долевая локализация опухоли в большинстве случаев. Появление опухолей группы LEATs связывают с

нарушением развития мозга на ранних этапах, что объясняет их частую ассоциацию с кортикальными дисплазиями. Остается неясным, что именно является причиной стойкой предрасположенности к возникновению эпилептических приступов и резистентности к противоэпилептическим препаратам – непосредственно опухоль или изменения прилежащей мозговой ткани.

Черепно-мозговая травма является наиболее частой причиной (фактором риска) приобретенной структурной эпилепсии. Приступы, возникшие в течение первых 24 часов после травмы, называют немедленными, а в течение 2–7 суток – ранними; они являются острыми симптоматическими приступами, спровоцированными травмой. Приступы, возникшие после 7 суток, называют поздними, их считают неспровоцированными эпилептическими приступами, т.е. проявлением эпилепсии.

Вероятность развития эпилепсии после черепно-мозговой травмы, по данным разных исследований, варьирует от 5 до 42% в зависимости от выборки и времени наблюдения. Посттравматическая эпилепсия более чем в 90% случаев развивается в течение первых двух лет. По прошествии 5 лет риск развития заболевания значительно снижается (< 1%), но вероятность развития неспровоцированных приступов сохраняется в течение 10 и даже 30 лет после черепно-мозговой травмы.

Факторами риска развития посттравматической эпилепсии являются тяжелая черепно-мозговая травма, множественные ушибы головного мозга, повреждение твердой мозговой оболочки, вдавленный перелом черепа, внутричерепное кровоизлияние, а также длительность потери сознания или амнезия более суток. Наличие ранних посттравматических приступов также может увеличивать риск развития эпилепсии.

Медикаментозная противоэпилептическая терапия может быть эффективна, но не во всех случаях удается достичь ремиссии. Часто, примерно в 1/3 случаев посттравматической эпилепсии, на магнитно-резонансной томографии кроме посттравматических изменений выявляется также склероз гиппокампа.

Перинатальные поражения ЦНС (антенатальные, натальные и ранние постнатальные) являются частыми этиологическими факторами развития эпилепсии у детей. Гипоксически-ишемические поражения ЦНС вследствие перинатальных факторов включают: внутриутробные инфекции, перинатальные инсульты, паренхиматозные кровоизлияния, билирубиновую энцефалопатию, поствакцинальные поражения ЦНС, наследственные болезни метаболизма.

Перинатальные поражения – наиболее частая причина неонатальных судорог, которые связаны главным образом с асфиксией плода (развитием гипоксически-ишемической энцефалопатии) и механической травмой головного мозга, нередко сопровождающихся внутричерепными кровоизлияниями.

Инсульт и его последствия являются одной из основных причин (факторов риска) эпилепсии среди лиц старшего возраста. В зависимости от времени, прошедшего с момента инсульта, приступы разделяют на ранние, возникшие в течение первых 7 суток, и поздние, возникшие после 7 суток. Ранними считаются острые симптоматические приступы, спровоцированные ло-

кальными метаболическими изменениями и потому не являющиеся непосредственным проявлением эпилепсии. При этом, наличие ранних приступов увеличивает риск развития эпилепсии у пациента в дальнейшем. Поздние приступы, наоборот, считают проявлением приобретенной предрасположенности головного мозга к возникновению эпилептических приступов, т.е. проявлением постинсультной эпилепсии. Распространенность постинсультной эпилепсии достигает 12–15%, по данным разных исследований, но различается в зависимости от методологии исследования и длительности наблюдения. Помимо наличия ранних приступов, факторами риска развития постинсультной эпилепсии являются: возраст до 65 лет, гипонатриемия, злоупотребление алкоголем в анамнезе, геморрагический тип инсульта, вовлечение коркового вещества, височной доли, локализация поражения, а также тяжелый неврологический дефицит в дебюте инсульта. Фокальная эпилептиформная активность на ЭЭГ также является прогностически неблагоприятным фактором развития постинсультной эпилепсии.

Эпилептические приступы, ассоциированные с инсультом, в большинстве случаев поддаются медикаментозному контролю, однако до 25% пациентов не достигают ремиссии. Эффективность профилактического назначения противоэпилептических препаратов в настоящее время не доказана.

Метаболические эпилепсии

Неонатальные судороги могут возникать при различных врожденных нарушениях метаболизма: органических ацидуриях, аминокацидопатиях, дефектах ферментов дыхательной цепи, расстройствах метаболизма пирувата, нарушениях обмена β-окисления жирных кислот, расстройствах метаболизма карнитина и др. Многие метаболические причины развития эпилепсии также обусловлены генетически. В таблице 2 представлены курабельные наследственные метаболические заболевания, которые нельзя пропустить.

Таблица 2

Наследственные метаболические заболевания

1.	Дефицит В6 и фолиевой кислоты
2.	Дефицит транспорта глюкозы, тип I (болезнь Де Виво)
3.	Синдром гиперинсулинизма с аммониемией
4.	DEND (задержка развития, эпилепсия, неонатальный диабет)
5.	Гиперэкплексия
6.	Нарушение синтеза креатинина
7.	Дефицит биосинтеза серина
8.	Биотинидазная недостаточность
9.	Дефицит фолата мозга
10.	Нарушение синтеза биоптерина
11.	Дефицит орнитинтранскарбамилазы (нарушение цикла мочевины)



Инфекционные эпилепсии

Под инфекционной этиологией эпилепсии понимают известную инфекцию, ключевым проявлением которой являются приступы. Эпилепсия в данном случае возникает вследствие нейроинфекции и характеризуется формированием стойкой предрасположенности мозга к возникновению приступов, а не только судорожными приступами в остром периоде инфекционного заболевания. Обусловленные нейроинфекцией изменения головного мозга также могут быть структурными.

Примерами нейроинфекций, способных привести к развитию эпилепсии, являются клещевой энцефалит, вирус Зика, цитомегаловирусная инфекция, вирус иммунодефицита человека, туберкулез. К инфекционным эпилепсиям относят также эпилепсии, развивающиеся при инвазионных заболеваниях, например, при цистицеркозе, токсоплазмозе, эхинококкозе.

Иммунные эпилепсии

Причиной иммунной эпилепсии считают иммунное расстройство, основным проявлением которого являются приступы, и которое непосредственно приводит к развитию эпилепсии. В большинстве случаев данным иммунным расстройством является аутоиммунный процесс, триггером которого служат онкологическое заболевание или инфекция, в том числе вирусный энцефалит. Приступы, возникающие в результате аутоиммунного энцефалита, зачастую могут быть первым, преобладающим или даже единственным его проявлением и возникают с частотой от 33% до 100% случаев в зависимости от антигена. Однако, далеко не всегда аутоиммунный энцефалит приводит к развитию эпилепсии как хронического заболевания, и часто приступы прекращаются после завершения острого периода болезни, который может длиться несколько месяцев. Таким образом, диагноз эпилепсии рекомендуют подтверждать после длительного наблюдения пациента с продолжающимися приступами, например, в течение 12 месяцев.

Различают аутоиммунные энцефалиты, характеризующиеся наличием антигенов:

- 1) к поверхностным клеточным антигенам,
- 2) к внутриклеточным антигенам (опосредован Т-клеточным иммунитетом). В первом случае риск формирования стойкой предрасположенности к возникновению эпилептических приступов после разрешения энцефалита, как правило, низкий, за исключением анти-LGI1 и анти-GABA_AR энцефалитов. Во втором случае вероятность развития эпилепсии в исходе энцефалита, напротив, высокая. Примерами энцефалитов с антигенами к внутриклеточным антигенам являются некоторые паранеопластические энцефалиты (анти-Nu, анти-Yo, анти-CRMP-5) и анти-GAD65 энцефалит.

Однако, несмотря на выдающиеся достижения в диагностике этиологии эпилепсии (прежде всего – высоко разрешающие методы нейровизуализации и генетического тестирования), большое количество форм проходят под рубрикой «**неизвестная причина**» (по старой терминологии «криптогенная эпилепсия»). Процент

неустановленной этиологии колеблется в широком диапазоне от 20% до 64% всех случаев. По данным клинико-эпидемиологического исследования в РФ, фокальная эпилепсия неуточненной этиологии встречалась примерно в 34% случаев. Процент выявляемости этиологических факторов эпилепсии у детей достоверно выше, чем у взрослых, несмотря на большее их разнообразие.

Патогенез эпилепсии

Патогенез эпилепсии не является единым для всех форм заболевания, хотя имеются общие универсальные звенья. Патогенез эпилепсии любого типа включает процесс эпилептогенеза: постепенное развитие судорожной активности и стадии сформировавшейся эпилепсии, причем эпилептогенез может продолжаться и при развившейся эпилепсии.

Общим признаком, характерным для патогенеза всех форм эпилепсии, является судорожная активность, вызванная пароксизмальными разрядами групп нейронов в результате избыточного возбуждения и/или недостаточного торможения. Возникшая в определенном участке мозга избыточная электрическая активность распространяется в соседние зоны, а также может передаваться к мышцам, вызывая конвульсии. Как правило, распространение возбуждения в подкорковые, таламические, стволовые и спинальные структуры соответствует тонической фазе судорожного приступа, а последующий тормозной импульс из таламуса прерывает тоническую фазу, которая сменяется спорадическими вспышками электрической активности в клонической фазе. В настоящее время единственным приемлемым биомаркером эпилептогенеза следует признать патологические высокочастотные осцилляции.

В формирование судорожной активности вносят вклад возбуждающие и тормозные постсинаптические потенциалы, изменения потенциалзависимых ионных каналов, а также изменения локальных концентраций ионов. Основным возбуждающим нейромедиатором является глутамат, реализующий свое действие через 2 типа глутаматных рецепторов: ионотропные, опосредующие быструю синаптическую трансмиссию (глутамат-зависимые AMPA-, каинатные и NMDA-ионные каналы), и метаботропные, опосредующих медленную синаптическую трансмиссию (связаны с G-белками и регуляцией вторичных посредников цАМФ и фосфолипазы C). Основным тормозным нейромедиатором в ЦНС является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), имеющая в ЦНС 2 типа рецепторов: GABA_A, постсинаптические специфичные, сопряженные с Cl⁻-каналами и GABA_B, пресинаптические ауторецепторы, снижающие высвобождение медиатора за счет снижения притока Ca²⁺ и сопряженные с постсинаптическими G-белками, что способствует повышению тока K⁺.

Клеточные механизмы генерации избыточного возбуждения при судорожной активности на уровне ионного равновесия включают токи Na⁺ и Ca²⁺ в клетки за счет избытка нейромедиаторов глутамата и аспартата и изменения свойств их рецепторов. Недостаточное торможение за счет потока Cl⁻ в клетку и K⁺ из клетки

обусловлено недостатком ГАМК или изменением свойств соответствующих рецепторов. К нейронным факторам, регулирующим возбудимость нейронов, относятся тип ионных каналов, их число и распределение на мембране нейрона, посттрансляционные модификации каналов (напр. фосфорилирование), активация систем вторичных посредников, влияющих на функционирование каналов (напр. G-белков), модуляция экспрессии генов ионных каналов. Некоторые формы эпилепсии тесно связаны с каналопатиями, являющимися результатом наследственных мутаций лиганд-зависимых ионных каналов (т.е. ионотропных рецепторов) и потенциал-зависимых ионных каналов. Выявлены также типы приобретенной аутоиммунной эпилепсии, связанной с образованием антител против калиевых, натриевых и хлоридных каналов, а также изменением экспрессии каналов после судорог. При этом различные мутации одного и того же гена могут вызывать совершенно разные типы судорог и эпилепсии. К синаптическим факторам, модифицирующим возбудимость нейронов, относятся изменения экспрессии лигандзависимых ионотропных каналов, посттрансляционные изменения в таких каналах, ремоделирование локализации или конфигурации синапсов, изменение синаптических функций щелевых контактов. Несинаптические (внешние) факторы модификации возбудимости нейронов включают изменения внеклеточных концентраций ионов, изменения внеклеточного пространства, модуляцию метаболизма нейромедиаторов или их захвата клетками глии. Механизмы генерации гипервозбудимости на сетевом уровне включают аксональный спрутинг возбуждающих нейронов, потерю тормозных нейронов, потерю возбуждающих нейронов, осуществляющих контроль тормозных нейронов, изменения импульсной активности нейронов (например, при каналопатиях).

К общим признакам патогенеза эпилепсии относятся воспаление, которое может быть связано с инфекцией или обусловлено нарушениями иммунной системы. Связь нейровоспаления и патогенеза эпилепсии, в т.ч. его важная роль в период эпилептогенеза, прослежена при различных формах эпилепсии в клинике и эксперименте. Считается, что хронизации воспалительного процесса при эпилепсии способствуют активация микроглии и астроглиоз, сопровождающиеся повреждением нейронов. Одним из триггеров воспаления в ЦНС является повреждение гематоэнцефалического барьера, гематоликворного и ликвороэнцефалического барьеров, а также относительно автономного иммунного барьера мозга. В нейровоспалении и противовоспалительной защите мозга принимает участие система провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, которые могут обладать как про-, так и антиконвульсантной активностью. Дисбаланс цитокиновой системы с преобладанием провоспалительных компонентов (интерлейкина 6, интерлейкина 1 β , фактора некроза α) описан как у пациентов с эпилепсией, так и в различных моделях на животных и связан в первую очередь с активацией микроглии, а затем астроцитов. Активация цитокиновой системы, как в количественном, так и в качественном отношении зависит от типа и выраженности судорожной активности, а также периода эпилепсии. Провоспа-

лительные цитокины могут быть вовлечены в развитие гиперсинхронности нейронов и гипервозбудимости головного мозга за счет разных механизмов, в том числе взаимодействия с возбуждающими и тормозными нейромедиаторными системами, системой оксида азота в глиальных клетках и нейронах и сигнальными каскадами, приводящими к нейродегенерации и гибели нейронов. Некоторые из параметров магнитно-резонансной томографии коррелируют с наличием патологических высокочастотных осцилляций, могут косвенно отражать текущий воспалительный процесс в головном мозге и стать возможными биомаркерами эпилептогенеза. Общими патогенетическими механизмами развития эпилепсии, наряду с нейровоспалением и сопутствующим глиозом, являются также дисбаланс активных форм кислорода и окислительный стресс, нарушения систем антиоксидантной защиты (например, системы глутатиона). Дисфункция митохондрий сопровождается избыточной генерацией супероксидного анион-радикала и развитием окислительного повреждения ключевых молекул и клеточных органелл на фоне дефицита энергетических субстратов, в первую очередь аденозинтрифосфата (АТФ).

Медиальная височная эпилепсия (МВЭ), наиболее часто встречающаяся форма эпилепсии, подразумевает эпилептический синдром, при котором судорожная активность возникает из височной доли при активном вовлечении гиппокампа. Именно на МВЭ сфокусирована существенная часть фундаментальных исследований патогенеза эпилепсии, которые включают в первую очередь изучение патологии и патофизиологии гиппокампа при эпилептогенезе. Возможные механизмы отложенного эпилептогенеза активно обсуждаются в рамках нескольких гипотез. Одна из них, модель киндлинга, предполагает, что повторяющиеся субконвульсивные стимулы, приводящие к последующим электрическим разрядам (after discharges), могут, в конце концов, приводить к развитию спонтанных судорог (эпилепсии). Другая модель рассматривает патофизиологию и изменения сетей гиппокампа при эпилептогенезе. Эта модель непосредственно связана с эпилепсией височной доли, но может быть полезна и для понимания развития других типов эпилепсии. Следует учитывать, что гиппокамп, а именно его зубчатая извилина, является еще и нейрогенной нишей, в которой образование новых нейронов (нейрогенез) продолжается в течение всей жизни. Зубчатая извилина выполняет функцию привратника (фильтра); в норме тормозная иннервация гранулярных клеток доминирует над возбуждающей, что позволяет зубчатой извилине контролировать возбуждение, при этом иннервация тормозных ГАМК-ергических интернейронов гранулярными клетками по механизму отрицательной обратной связи контролирует возбудимость гиппокампа.

Установлено, что при эпилептогенезе существенно усилено образование новых нейронов в зубчатой извилине гиппокампа. Эпилептиформная активность возникает, когда зубчатая извилина не может выполнить свою функцию фильтра возбуждения. Причиной этого может быть формирование aberrантных нервных сетей за счет вызванной нарушенным нейрогенезом реорганизации связей между гранулярными клетками. Предполагается,



что именно формирование рекуррентных возбуждающих связей в процессе эпилептогенеза нарушает функцию зубчатой извилины. При этом аномальная интеграция новорожденных гранулярных клеток в гиппокампальные сети происходит за счет прорастания аксонов мшистых волокон, прорастания базальных дендритов в хилус, где они образуют синаптические контакты с мшистыми волокнами, миграции гранулярных клеток в хилус с нарушением морфологии гранулярного слоя. Эти изменения нарушают функционирование гиппокампа, способствуя существованию проэпилептогенных нервных сетей. Нейродегенерация и снижение нейрогенеза гиппокампа являются одним из общих патогенетических механизмов, лежащих в основе эпилептогенеза. Как и при ряде других неврологических и психических заболеваний, эти события тесно связаны с дисрегуляцией нейротрофинов, в частности, нейротрофического фактора мозга (с англ. Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF). Предполагается, что при лимбическом эпилептогенезе усиленная экспрессия BDNF вносит ключевой вклад в aberrантный нейрогенез и спрутинг мшистых волокон гиппокампа, способствуя тем самым длительной потенциации возбуждающей синаптической трансмиссии. Важно отметить, что на долю МВЭ приходится существенная часть пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, при этом фармакорезистентность является проявлением, как общей тяжести заболевания, так и результатом глубокого дисбаланса между многокомпонентной эпилептической и противоэпилептической системами головного мозга. Возможно, в основе фармакорезистентности лежат врожденные или приобретенные изменения активности белков-транспортёров гематоэнцефалического барьера и/или чувствительность молекулярных мишеней противоэпилептических препаратов.

У пациентов с опухолями мозга за счет снижения перфузии в области опухоли и усиления метаболизма возникает гипоксия, вызывающая ацидоз и нарушения окислительного энергетического метаболизма, что приводит к набуханию клеток глии и повреждению окружающей ткани. Возникающий дисбаланс между возбуждением и торможением приводит к судорожной активности за счет повышенного внеклеточного уровня глутамата до нейротоксических значений. При глиоме эпилептическая активность возникает вне опухоли в районе околоопухолевой границы, где повышен уровень глутамата. Активность рецепторов ГАМК понижена, что также вносит вклад в развитие избыточного возбуждения.

Механизмы эпилептогенеза в результате ЧМТ сводятся к вопросу о причинах развития склонности к повторяющимся неспровоцированным судорожным приступам при отсутствии явных патологических провоцирующих факторов в позднем периоде ЧМТ. Первичные повреждения при ЧМТ включают в себя острую клеточную гибель, нарушение гематоэнцефалического барьера; они приводят к деполяризации нейронов, выбросу возбуждающих нейромедиаторов и повышению экстраклеточной концентрации K^+ , а в конечном итоге к гиперсинхронизации нейронов, что проявляется острыми судорожными приступами у животных и, вероятно,

у человека]. К клеточной гибели приводит острый чрезмерный выброс глутамата и аспартата, вызывающий активацию NMDA-рецепторов, вход Na^+ и Ca^{++} в клетку, выбросу K^+ , апоптоз и некроз нейронов в результате эксайтотоксичности. Вторичное повреждение в результате ЧМТ связано с активацией процессов отложенной клеточной гибели, нейровоспаления, глио- и ангиогенеза. Многие из этих процессов вовлечены в эпилептогенез: гибель нейронов, глиоз, нейровоспаление, нарушение гематоэнцефалического барьера, нарушение возбудимости нейронов, нарушенные ангиогенез и нейрогенез, изменение синаптической пластичности, перестройка нейрональных сетей, изменения экспрессии генов и эпигенетические модификации. Помимо формирования прямого очага повреждения в коре, ЧМТ приводит к дистантной и вторичной гибели нейронов и активации глии в гиппокампе, в первую очередь ГАМК-ергических вставочных нейронов хилуса. Нейровоспаление после ЧМТ присутствует как в остром периоде, обуславливая отек и нейродегенерацию, так и в хроническом периоде. Клеточный субстрат нейровоспаления в остром периоде в основном представлен микроглией, в хроническом большую роль играют астроциты. Синтезируемые иммунными клетками цитокины модифицируют функцию глутамат- и ГАМК-ергических рецепторов, ингибируют захват глутамата астроцитами, нарушают функцию потенциал-зависимых ионных каналов, ведут к повышению экстраклеточной концентрации K^+ , и все это формирует основу для нейронной гиперсинхронизации. Дальнейшее прогрессирующие изменения в гиппокампе тесно связаны с изменениями нейропластичности: наблюдается спрутинг мшистых волокон в зубчатой извилине гиппокампа формируются новые возбуждающие синапсы на гранулярных клетках, что способствует большей дивергенции возбуждения в гиппокампе, а также самоактивации гранулярных клеток. В результате длительно протекающих структурных и метаболических изменений в гиппокампе в отдаленном периоде ЧМТ наблюдаются прогрессирующие по частоте и выраженности эпилептические приступы на фоне снижении порога возбудимости нейронов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Эпидемиология эпилепсии

Более 50 миллионов человек во всем мире страдают эпилепсией. На эпилепсию приходится 13 миллионов лет жизни, скорректированных на инвалидность. Согласно определению Международной противосудорожной Лиги, наличие активной эпилепсии у пациента подразумевает прием противоэпилептических препаратов либо наличие приступов за последние 2–5 лет. Стандартизированная по возрасту распространенность активной эпилепсии в мире по данным на 2016 год составляет 621,5 (540,1–737,0) на 100 000. Распространенность активной эпилепсии увеличивается с возрастом, достигая максимума к 5–9 годам (374,8 [280,1–490,0]) и

у людей старше 80 лет (545,1 [444,2–652,0]). Заболеваемость эпилепсией в разных странах составляет в среднем 67,77 на 100 000 человек в год (95% CI 56,69–81,03).

По данным единственного российского масштабного клинико-эпидемиологического исследования 517 624 человек 14 лет и старше в 14 регионах РФ (0,34% всего населения РФ) стандартизированное по возрасту значение распространенности (European Standard Million) составило 3,40 случая на 1000. Распространенность эпилепсии была выше в Сибири и на Дальнем Востоке по сравнению с европейской частью РФ, в сельской местности по сравнению с крупными городами. Возрастная структура заболеваемости отличалась от наблюдаемой в странах Европы и США – значения заболеваемости были ниже в старших возрастных группах.

Каждый год регистрируется 125 000 смертей больных эпилепсией. Стандартизированные показатели смертности пациентов с эпилепсией в странах с низким и средним уровнем дохода более чем в 2,5 раза, а в странах с высоким уровнем дохода – в 2–7 раз превышают общепопуляционные. Преждевременная смертность больных эпилепсией обусловлена, в том числе, более частой травматизацией и суицидами, а также высоким уровнем соматической и психиатрической коморбидности. Особое место среди причин смерти пациентов с эпилепсией занимает SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy), или синдром внезапной смерти при эпилепсии, так как частота встречаемости этого синдрома среди молодых людей с эпилепсией, в особенности фармакорезистентной, по разным оценкам, в 24–27 раз выше, чем в общей популяции.

Эпидемиология эпилептического статуса

Критический анализ популяционных исследований в различных регионах земного шара показал высокую вариабельность возникновения эпилептического статуса от 1,29 до 73,7 на 100 000 взрослого населения. По данным большинства исследований, риск развития эпилептического статуса выше у мужчин в сравнении с женщинами, а также у детей и людей старше 60 лет.

ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ) ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), к эпилепсии относятся преимущественно коды G40 и G41:

- **G40.0. Локализованная (фокальная, парциальная) идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными приступами с фокальным началом.** Доброкачественная детская эпилепсия с пиками на ЭЭГ в центрально-височной области. Детская эпилепсия с пароксизмальной активностью на ЭЭГ в затылочной области;

- **G40.1. Локализованная (фокальная, парциальная) структурная эпилепсия и эпилептические синдромы с простыми парциальными приступами.**

Приступы без изменения сознания. Простые парциальные приступы, переходящие во вторично-генерализованные приступы;

- **G40.2. Локализованная (фокальная, парциальная) структурная эпилепсия и эпилептические синдромы со сложными парциальными приступами.**

Приступы с изменением сознания, часто с эпилептическими автоматизмами. Сложные парциальные приступы, переходящие во вторично-генерализованные приступы;

- **G40.3. Генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы.** Доброкачественная миоклоническая эпилепсия раннего детского возраста. Неонатальные судороги (семейные). Детские абсансы (пикнолепсия). Эпилепсия с большими судорожными приступами (grand mal) при пробуждении. Юношеская абсансная эпилепсия, миоклоническая эпилепсия (импульсивный малый приступ (petit mal)). Неспецифические эпилептические приступы: атонические, клонические, миоклонические, тонические, тонико-клонические;

- **G40.4. Другие виды генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов.** Эпилепсия с миоклоническими абсансами, миоклонико-атоническими приступами. Синдром Леннокса–Гасто. Структурная ранняя миоклоническая энцефалопатия. Синдром Веста;

- **G40.5. Особые эпилептические синдромы.**

Эпилепсия парциальная непрерывная (Кожевникова). Эпилептические приступы, связанные с употреблением алкоголя, применением лекарственных средств, гормональными изменениями, лишением сна, воздействием стрессовых факторов. При необходимости идентифицировать лекарственное средство используют дополнительный код внешних причин (класс XX);

- G40.6. Приступы grand mal неуточненные (с приступами petit mal или без них);
- G40.7. Приступы petit mal неуточненные без приступов grand mal;
- G40.8. Другие уточненные формы эпилепсии.

Эпилепсия и эпилептические синдромы, не определенные как фокальные или генерализованные;

- G40.9. Эпилепсия неуточненная;
- G41.0. Эпилептический статус grand mal;
- G41.1. Эпилептический статус petit mal;
- G41.2. Сложный парциальный эпилептический статус;
- G41.8. Другой уточненный эпилептический статус;
- G41.9. Эпилептический статус неуточненный;
- G83.8. Паралич Тодда;
- F80.3. Синдром Ландау–Клеффнера (приобретенная эпилептическая афазия);
- R56.0. Судороги при лихорадке;
- R56.8. Другие и неуточненные судороги;
- P90. Неонатальные судороги (исключено: семейные неонатальные судороги – G40.3).



КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

Новая классификация эпилепсий МПЭЛ 2017 г. является многоуровневой и предназначена для применения в клинической практике (см. рис. 1).

Данная классификация базируется на следующих принципах:

- Определение типа приступов
- Определение типа эпилепсии
- Определение эпилептического синдрома
- Определение этиологии эпилепсии
- Определение коморбидных состояний

Классификация содержит несколько уровней, что обусловлено большой вариабельностью доступных методов обследования пациентов с эпилепсией в мире. На первом этапе (уровне) идет определение типа приступа: фокальный, генерализованный или с неизвестным началом (см. рис. 2). Фокальный эпилептический приступ определяется как приступ, исходящий из какой-либо области нейрональных сетей, ограниченных одним полушарием; эта зона может быть очень локальной или более распространенной. При этом возможно распространение на соседние зоны или переход на контралатеральное полушарие. Генерализованный эпилептический приступ определяется как приступ, исходящий из некоторой области головного мозга с быстрым распространением и билатеральным захватом нейрональных сетей. Неклассифицированный приступ определяется как приступ, который вследствие недостатка информации невозможно отнести к другим категориям в данный момент времени.

В новой классификации МПЭЛ окончательно отказалась от термина вторично-генерализованные приступы, заменив его термином «билатеральные тонико-клонические приступы». Это связано с тем, что билатеральные тонико-клонические приступы не являются отдельным типом эпилептических приступов, а отражают распространение разряда из любых отделов коры и эволюцию любого типа фокальных приступов. Данная классификация вновь вернулась к необходимости оценки уровня сознания пациента во время фокальных приступов: в сознании, сознание нарушено, не известно.

На втором этапе (уровне) следует определиться с типом эпилепсии: фокальная, генерализованная или сочетанная фокальная и генерализованная, или неизвестная (unknown). Для генерализованной эпилепсии характерно наличие генерализованной спайк-волновой активности на ЭЭГ, спектр приступов, включая абсансы, миоклонические, атонические, тонические и тонико-клонические приступы. Диагноз ставится на основании клинических проявлений и типичных межприступных разрядов. Фокальные эпилепсии – это эпилепсии с одним или несколькими фокусами, а также эпилепсии с вовлечением одной гемисферы головного мозга. Для них характерен целый спектр клинических проявлений и фокальные эпилептиформные разряды на ЭЭГ. Сочетанные (комбинированные) генерализованные и фокальные эпилепсии – эпилепсии с фокальными и генерализованными типами приступов, при этом на ЭЭГ могут регистрироваться как фокальные, так и генерализованные разряды. Классическим примером такой эпилепсии является синдром Драве. Тип эпилепсии, диагностированный на втором этапе, может стать окончательным диагнозом, если клиницист не имеет возможности перейти к следующему уровню – выявлению эпилептического синдрома (как правило, в той ситуации, когда врач не имеет необходимых методов обследования пациента). В качестве примера приводится довольно распространенная ситуация височно-долевой эпилепсии без изменений на межприступной ЭЭГ. Достаточным в такой ситуации может считаться диагноз «фокальная эпилепсия неизвестной этиологии». Неклассифицированная эпилепсия (unknown) – эпилепсия, при которой невозможно определить, фокальная она или генерализованная, а данные ЭЭГ недоступны или мало информативны. Третий этап (уровень) заключается в установлении эпилептического синдрома. Эпилептический синдром представляет собой совокупность характеристик, включая тип приступа, данные ЭЭГ и нейровизуализации, он часто имеет возрастзависимый характер, провоцирующие факторы, хронозависимость и, в ряде случаев, определенный прогноз. Может отмечаться характерная коморбидность – интеллектуальные и психические нарушения. Синдром также может иметь



Рис. 1. Схема классификации эпилепсий МПЭЛ 2017 г.

Новая классификация эпилептических приступов, представленная МПЭЛ

Типы эпилептических приступов		
С фокальным началом	С генерализованным началом	С неизвестным началом
<p>Моторные: С автоматизмами Тонические Атонические Миоклонические Клонические Эпилептические спазмы Гиперкинетические</p> <p>Не моторные: Сенсорные Когнитивные Эмоциональные Вегетативные С остановкой активности <i>Оценка уровня сознания</i> Трансф. в билат. клонико-тонические приступы</p>	<p>Моторные: Тонико-клонические Тонические Атонические Миоклонические Миоклонически-атонические Клонические Миоклонико-тонико-клонические Эпилептические спазмы</p> <p>Не моторные (абсансы): Типичные Атипичные Миоклонические Миоклонус век</p>	<p>Моторные (с двигательным началом): Тонико-клонические Эпилептические спазмы</p> <p>Не моторные (без двигательного начала): С остановкой активности <i>Оценка уровня сознания: сохранено, нарушено, не известно.</i></p> <p>Неклассифицируемые</p>

Рис. 2. Классификация эпилептических приступов МПЭЛ 2017 г.

ассоциированные этиологические, прогностические и терапевтические последствия. Он часто не соответствует этиологии эпилепсии, но определяет тактику лечения и наблюдения за пациентом. Существует достаточно много хорошо описанных эпилептических синдромов (детская абсансная эпилепсия, синдром Веста, синдром Драве и др.), классификация которых находится в разработке. Среди генерализованных эпилепсий выделяется общепризнанная и часто встречающаяся подгруппа – идиопатические генерализованные эпилепсии. К ним относятся детская абсансная, юношеская абсансная, юношеская миоклоническая эпилепсия и эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами. Греческий термин «*idios*» переводится как «сам», «свой», «личный» и подразумевает некую генетическую этиологию. Другая выделяемая группа синдромов – возрастзависимые (более точный перевод «самоограничивающиеся» от англ. *self-limited*) фокальные эпилепсии. К ним относятся доброкачественная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками (синонимы – возрастзависимая эпилепсия с центротемпоральными спайками, роландическая эпилепсия), синдром Панайотопулоса, (синоним – эпилепсия детства с вегетативными симптомами), синдром Гасто (синоним – детская затылочная эпилепсия с визуальными симптомами), а также отдельные лобнодолевые, височнодолевые, и теменнодолевые эпилепсии с началом в подростковом и даже во взрослом возрасте. Четвертый этап (уровень) заключается в установлении этиологии эпилепсии. Согласно новой классификации, все эпилепсии делятся на структурные, генетические, инфекционные, метаболические, иммунные и с неизвестной этиологией. Этиологические факторы (факторы риска) подробно изложены в разделе «Этиология эпилепсии». В дополнении к вышеизложенному следует отметить, что аутоиммунные механизмы, лежащие в основе таких эпилептических синдромов, как, например, синдром Расмуссена, формируют структурную эпилепсию. В свою очередь инфекционные агенты

нередко индуцируют аутоиммунные процессы, которые приводят к повреждению мозга с клиническими проявлениями в виде эпилепсии (таким образом, эпилепсия сочетает инфекционную, аутоиммунную и структурную этиологию). Такое наблюдается в ряде приобретенных случаев синдрома Дайка–Давидовфа–Массона (Dyke–Davidoff–Masson syndrome), проявляющегося церебральной гемиатрофией, судорогами, гемипарезом, лицевой асимметрией и трудностями обучения, а также при эпилептическом синдроме, индуцированном фебрильной инфекцией (FIRE – сокращ. от англ. Febrile infection related epilepsy syndrome) или так называемой разрушительной энцефалопатии детей школьного возраста (DESC – сокращ. от англ. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children).

Разрешение эпилепсии

Разрешение эпилепсии – это достижение определенного возраста у пациентов с зависящим от возраста эпилептическим синдромом (возраст-зависимые эпилепсии детства) либо отсутствие эпилептических приступов в течение 10 лет у пациентов, не принимавших ПЭП не менее 5 последних лет.

Разрешение эпилепсии свидетельствует о том, что в данный момент времени эпилепсии у пациента нет, но нельзя с уверенностью исключить рецидив приступов в будущем. Риск рецидива зависит от формы эпилепсии, возраста, синдрома, этиологии, лечения и многих других факторов. Известна небольшая частота рецидивов после 5 лет без приступов, но нет данных о частоте рецидивов после 10-летнего бесприступного периода. 10-летний срок ремиссии был выбран в качестве критерия из-за предполагаемого очень низкого риска рецидивов. Более чем 10-летнее отсутствие приступов у пациентов, не получавших лечения последние 5 лет, по мнению экспертов рабочей группы МПЭЛ, свидетельствует об очень низком риске рецидива приступов.



Материалы конференции с международным участием «Эпилепсия и женщина»,

Кемер, Турция, 28–29 мая 2024 года

Секция «ЭПИЛЕПСИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ»

Опыт клинического применения Сейзара в качестве монотерапии эпилепсии при беременности

БАКИТОВА АЙЖАН АМАНГАЛЕЕВНА

Невролог ГБУЗ «Оренбургский Областной клинический психоневрологический госпиталь ветеранов войн» (Оренбург)

Цель. Оценить клинический опыт применения Сейзара у беременных в качестве монотерапии различных форм эпилепсии.

Методы. Проанализированы результаты применения Сейзара у беременных с эпилепсией, проходивших лечение в Областном центре диагностики и лечения эпилепсии г. Оренбурга. Всего в исследование включено 9 пациенток в возрасте от 21 до 35 лет (средний возраст – 28 лет): Распределение по типам эпилепсии было следующим: идиопатическая (генетическая) генерализованная эпилепсия ($n = 3$), фокальная эпилепсия неустановленной этиологии ($n = 2$), структурная фокальная эпилепсия ($n = 4$). Длительность заболевания составила менее 2-х лет. Всем пациентам Сейзар назначался в качестве стартовой терапии. Исходная частота всех типов приступов составила не более 5 в месяц. Сейзар применялся в дозах от 200 до 400 мг/сут в 2 приема. Эффект от проводимой терапии оценивали до начала приема препарата и через 2–4–6–8–12 месяцев с определением концентрации Сейзара в сыворотке крови во втором триместре беременности.

Результаты. После начала терапии Сейзара отмечено выраженное снижение частоты приступов у 3 пациентов (33,3%). Клиническая ремиссия (прекращение всех видов приступов) отмечена у 5-ти пациентов (55,5%). В 1 случае в связи с низкой эффективностью терапии, пациент переведен на другой АЭП. Наибольшую эффективность Сейзар показал при лечении идиопатических эпилепсий, так как во всех 3-х случаях была достигнута ремиссия. В группе пациентов со структурной эпилепсией и эпилепсией не установленной этиологии у 5-ти пациентов получен положительный эффект от лечения (снижение частоты приступов и клиническая ремиссия). 6 пациентам во втором триместре требовалось повышение дозировки Сейзара: до 300 мг – 4 пациентам, до 400 мг – 2 пациентам, согласно проведенному мониторингу концентрации АЭП в крови. В 1 случае зарегистрировано снижение ЧСС плода и пациентка направлена на коррекцию терапии к эпилептологу. В ходе приема выяснилось, что на момент

беременности пациентка принимала биспролол и было принято решение направить к кардиологу для подбора терапии. Согласно остальным результатам обследования УЗИ 10–12 недель, 18–22 недели, концентрации альфа-фетопротеина, ОАК, ОАМ, БАК, ЭКГ – отклонений не выявлено. Исследование не выявило плохую переносимость Сейзара, все пациенты исключили проявление побочных действий препарата.

Клинический случай. Пациентка П., 29 лет, впервые обратилась 04.2023 с жалобами на приступы нескольких типов: 1) приступы, начинающиеся с ощущений сердцебиения, «помутнения головы», с последующей потерей сознания, тонико-клоническими судорогами, с прикусом щеки, 2) приступы без потери сознания в виде заторможенности, ощущения дежавю, преходящих неприятных запахов и привкусов. Также отмечает чувство тревоги и головные боли (около 8 дней в месяц), сопровождающиеся рвотой фото- и фонофобией, продолжительностью до суток, не купируемые приемом обезболивающих.

Анамнез заболевания: Считает себя больной с 03.2023 когда впервые возник эпилептический приступ, после которого чувство тревогиросло. На момент осмотра беременность вторая, желанная, запланированная. На момент осмотра срок гестации – 10 недель.

Анамнез жизни: Высшее образование (маркетолог), работает, имеет семью, дочь 5 лет. Наследственность по эпилепсии и психическим расстройствам не отягощена.

До обращения в областной центр диагностики и лечения эпилепсии пациентка не лечилась. Объективный статус: Общее состояние удовлетворительное. Нормостеник. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание через нос свободное, везикулярное по всем легочным полям, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 88 уд./мин., АД 110/60 мм рт ст. Живот мягкий. Печень не увеличена. Отеков нет. Физиологические отправления не нарушены. В неврологическом статусе без особенностей. Психический статус: контакту доступна, ориентирована правильно, в беседе активна, доброжелательна, соблюдает дистанцию. Настроение ровное, эмоционально синтонна, адекватна. Без продуктивных расстройств. Мышление последовательное, в обычном темпе, синтез, абстрагирование на высоком уровне. Память, внимание без грубых нарушений. Суицидальные мысли, намерения отрицает. Критика к состоянию достаточная. Сон, аппетит удовлетворительные.

МРТ г/м от 03.2023 – данных за патологический процесс в тканях головного мозга не выявлено. По результатам обследования: ОАК, ОАМ, БАК, ЭКГ без патологии. 04.2023 ЭЭГ-видеомониторинг в течение 4 ч. 00 мин. в состоянии активного и пассивного бодрствования, в течение сна и после пробуждения, с проведением функциональных проб. Исследование проводилось с использованием 22 электродов по системе «10–20».

Принимает противосудорожные препараты на момент проведения исследования: ламотриджин 25 мг (титрация по схеме). Заключение: В 1–3-й стадиях nREM сна регистрируется региональная эпилептиформная активность в виде комплексов пик–медленная волна, до 50 мкВ в левой лобно-передневисочной области с реверсией фазы под электродами F7, T3. Индекс активности средний. При первичном осмотре пациентке назначен ламотриджин (Сейзар) 100 мг 2 раза в день, ситуационно ибупрофен 400 мг в начале мигренозного приступа, когнитивно-поведенческая терапия. На фоне лечения приступы мигрени сократились до 2-х раз в месяц, успешно купируемые ибупрофеном, снизилась тревога.

Но в 06.2023 билатеральный тонико-клонический приступ повторился (протекал короче по длительности), доза ламотриджина была повышена до 150 мг 2 раза в день. На настоящий день приступов нет.

В 10.2023 родоразрешение через естественные родовые пути. При первичных осмотрах неонатолога отклонений в здоровье новорожденной не выявлено. Рекомендовано продолжить Сейзар 300 мг/сутки постоянно.

Выводы. Таким образом, старт лечения эпилепсии при беременности с Сейзара показал высокую клиническую эффективность и переносимость. Сейзар является препаратом выбора для беременных с эпилепсией, являясь наиболее безопасными АЭП для женщин детородного возраста, с минимальным риском тератогенного эффекта.

Рекомендации. На основании проведенного исследования, беременным с эпилепсией показано динамическое наблюдение эпилептолога под контролем лабораторно-инструментальных обследований, при возможности, проведение монотерапии Сейзара в терапевтических (в т. ч. максимальных) дозировках.

Использование Сейзара (ламотриджина) при эпилепсии беременных

АННА ВЛАДИМИРОВНА ВАСИЛЕНКО¹,
АЛЕКСЕЙ ЮРЬЕВИЧ УЛИТИН²

¹ *Заведующая 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. Эпилепсия является заболеванием головного мозга, характеризующимся повторными неспровоцированными приступами в результате чрезмерных (гиперсинхронных) разрядов коры головного мозга (Власов П.Н., 2022). Распространенность заболевания в популяции достигает от 0,8 до 1%, из них 25–40% – женщины детородного возраста. По литературным данным около 1% беременных женщин страдают эпилепсией, причем у 13% манифестация заболевания приходится именно на период беременности и приблизительно в таком же проценте случаев – припадки у женщин наблюдаются во время беременности (Власов П.Н., 2022). Эти женщины нуждаются в эффективном и безопасном лечении эпилепсии не только на этапе планирования, но и во время наступления беременности (Власов П.Н., Жидкова И.А.). Сочетание беременности и эпилепсии не является редкостью. К этой проблеме следует отнестись очень серьезно, так как развитие тонико-клонических судорог может нанести непоправимый ущерб, как беременной, так и плоду. У женщин с эпилепсией чаще развиваются токсикозы, преэклампсия, отмечаются преждевременные роды, высок процент перинатальной смертности. Доказано существование так называемой «гестационной эпилепсии», возникновение которой является проявлением бессимптомно существующего или возникшего в ходе беременности церебрального поражения. Вместе с тем, исследований по изучению

особенностей течения родов у женщин с эпилепсией и их перинатальных исходов явно недостаточно, что свидетельствует об актуальности изучаемого вопроса.

Цель исследования. Изучить особенности влияния эпилепсии на течение беременности, родового акта и перинатальные исходы, проанализировать результаты лечения Сейзаром (ламотриджином).

Материалы и методы. Анализ лечения Сейзаром (ламотриджином) в установленные сроки наблюдения – с 18.12.2022 по 17.04.2023 у 4 беременных пациенток с эпилепсией. Из них до наступления беременности под наблюдением находились 4 женщины, обследование прошли также и их партнеры. Всем женщинам АЭП терапия Сейзаром была назначена впервые, до наступления беременности. Сейзар во всех группах вводился по стандартной схеме титрации с достижением адекватных терапевтических дозировок.

Эффективность терапии оценивали по следующим показателям клинико-инструментальных исследований: динамика частоты эпилептических припадков, динамика ЭЭГ и/или Видео-ЭЭГ мониторингов в покое, во сне и при функциональных нагрузках (проба с гипервентиляцией во время беременности не выполнялась), повторное определение уровня концентрации АЭП в крови во время беременности, комплексное психолого-психиатрическое обследование, структурная нейровизуализация (МРТ по специальной эпилептической программе) выполнялась до наступления беременности. Перинатальные исходы у женщин с эпилепсией, несомненно, зависят от особенностей течения заболевания во время гестационного процесса, от влияния изменений, происходящих в ЦНС, на гормональный баланс, в частности, на выработку окситоцина. Перинатальные исходы тесно связаны с состоянием здоровья матери. В работе проводился ретроспективный анализ заключений врачей неврологов и акушеров-гинекологов, оценка соматического статуса, данных репродуктивного анамнеза и анамнеза заболе-



вания. Полученные данные обрабатывались посредством стандартных методик статистического анализа.

Результаты. У 3 из 4-х обследованных нами женщин первые признаки заболевания проявились в детском возрасте. Согласно заключениям неврологов, возможной причиной эпилепсии у них была черепно-мозговая травма. У 3-х пациенток первые проявления патологического процесса возникли в периоде полового созревания. У 1-ой пациентки имел место отягощенный эпилепсией семейный анамнез. Гестационная эпилепсия (возникшая во время беременности, после родов или аборта) была выявлена у 1 из пациенток. Средний возраст женщин составил 26,8 лет. При изучении репродуктивного анамнеза было установлено, что у 1 пациентки произошел поздний самопроизвольный выкидыш, что было связано с ухудшением течения неврологического заболевания матери. Первой настоящей беременностью была у 3 пациенток. Повторнородящей была 1 женщина. В результате анализа характера родов у обследованных женщин было выявлено, что своевременными родами закончилась беременность у 2 женщин с эпилепсией. Преждевременные роды наступили у 1 больной с эпилепсией, запоздалые роды у 1 из женщин. Таким образом, у пациенток, страдающих эпилепсией, могут достаточно часто наблюдаться несвоевременные роды. Нами также был проведен анализ особенностей течения родов. Было установлено, что частота оперативного родоразрешения как при доношенной беременности, так и при недоношенной была чаще, чем в среднем по популяции. Основными показаниями к досрочному родоразрешению были задержка роста плода, которое имело место у 1 из пациенток, острая гипоксия – также у 1 из женщин. Обнаружено, что количество осложнений в родах у женщин с эпилепсией возрастает по мере ухудшения неврологического заболевания во время беременности, которое также наблюдалось у 1 из пациенток. У всех наблюдаемых нами женщин родилось живыми 4 ребенка. Средняя оценка состояния новорожденных по шкале Апгар равнялась 7,8 балла ($p < 0,05$).

Что же касается эпилептического процесса, то положительный клинический эффект терапии Сейзаром установлен у абсолютного большинства – 4 (100,0%) больных с течением симптоматической ЛОЭ. Он характеризовался достоверным урежением частоты припадков: у 3 пациенток припадки во время беременности не развивались, у 1 больной однократно отмечались предвестники. Однако, положительный эффект по данным ЭЭГ оказался

более убедительным – у всех 4 пациенток (т.е. в 100,0% наблюдений) отрицательной динамики во время беременности зафиксировано не было. Клинический эффект достоверно коррелировал не только с уменьшением пароксизмальной активности при повторных ЭЭГ в покое и во сне, а также с меньшей выраженностью эмоционально-лабильных проявлений по данным комплексного психолого-психиатрического обследования.

Длительность эффекта от лечения Сейзаром сохранялась в течение всего периода наблюдения, а клинически значимые побочные явления не наблюдались. Всем пациенткам минимально трижды за период беременности определяли уровень концентрации АЭП в крови, причем необходимо отметить, что допустимые колебания не выходили за пределы статистической погрешности с учетом набора массы тела наблюдаемых. Коррекция исходных дозировок потребовалась всем пациенткам, но она не превышала 20% от первоначальной.

Заключение. В результате проведенного исследования выявлено, что роды у женщин с эпилепсией могут протекать с большим, чем в популяции числом осложнений, что отражается на состоянии плода и новорожденных. Для нивелирования этих проблем необходимо на этапе планирования беременности добиться максимально возможной компенсации эпилептического процесса, принять меры по улучшению качества прегравидарной подготовки и вести интенсивное наблюдение за течением беременности совместно неврологу-эпилептологу и акушеру, разработать эффективную систему профилактики осложнений.

Таким образом, применение Сейзара в терапии локально обусловленной симптоматической эпилепсии у беременных позволяет прогнозировать эффективность лечения, достигая положительной клинко-электроэнцефалографической динамики и уменьшения выраженности эмоционально-аффективных расстройств, что оказывается особенно важным во время беременности. Назначение Сейзара на этапе планирования беременности у пациенток с локально обусловленной эпилепсией позволяет предотвратить нежелательные риски и в высоком проценте случаев добиться контроля над приступами во время беременности. В нашей практике мы отдаем предпочтение препарату Сейзар, как наиболее безопасному и эффективному, а применение других ламотриджинов у пациентов с локально обусловленными формами эпилепсии, особенно в период беременности в силу ряда причин стараемся ограничивать.

Опыт применения препарата Сейзар у женщин с различными формами эпилепсии во время беременности

АНТОНИНА ЮРЬЕВНА КАРАСЬ

Врач-невролог медицинского центра Эпинеиро
(ООО «Эпицентр-Саратов»), Саратов

Введение. Актуальность проблемы обусловлена тем, что эпилепсия относится к распространенным заболеваниям (распространенность 5–10 человек на 1000 на-

селения) и до 40% пациентов являются женщинами детородного возраста. Кроме того, эпилепсия относится к группе хронических заболеваний, при которых постоянный прием противосудорожных препаратов жизненно необходим, в том числе и во время беременности. Даже в случае полного контроля над приступами изменения водно-солевого баланса, метаболизма, увеличение массы тела, взаимодействие организма матери и плода, гормональная перестройка и другие факторы увеличивают риск возобновления хорошо контролируемых до беременности приступов. Особенно опасны

тонико-клонические приступы у беременной, которые могут привести к травме женщины и таким неблагоприятным последствиям для здоровья плода, как внутричерепные кровоизлияния, транзиторная брадикардия, нарушение сердцебиения.

Беременность при эпилепсии – чрезвычайно важная проблема. Прием ПЭП не только жизненная необходимость, но и залог самой возможности вынашивания и рождения здорового ребенка. При планировании беременности нужно учитывать и возможное влияние противосудорожных препаратов на развитие плода, и влияние беременности на течение эпилепсии. Лечащему врачу необходимо найти разумный компромисс между тератогенными рисками противосудорожных препаратов и рисками для матери и плода, связанными с эпилептическими приступами, особенно судорожными. Начинать решение этих проблем надо за 3–6 месяцев до наступления беременности, поэтому беременность должна быть запланированной, о чем необходимо постоянно говорить с пациентками фертильного возраста.

Планирование беременности увеличивает шансы на ремиссию и снижает негативное действие противосудорожных препаратов. Важным показателем является длительность ремиссии до беременности: если на протяжении 9 месяцев приступы отсутствуют, высока вероятность того, что во время беременности их тоже не будет. Однако предсказать течение каждой конкретной беременности затруднительно.

В отношении всех противосудорожных препаратов существует мнение об их потенциально тератогенных свойствах. Только ламотриджин (ЛТД) и леветирацетам относятся к ПЭП с минимальным риском мальформаций. Ламотриджин – первый препарат в России, который приближается к золотому стандарту – «широта действия – мишень». Является эффективным ПЭП широкого спектра действия для лечения большинства видов эпилептических приступов, при всех фокальных и генерализованных формах эпилепсий у взрослых и детей.

Сейзар (ламотриджин) – высококачественный препарат, имеющий Российский и Европейские сертификаты GMP. Основные параметры биоэквивалентности свидетельствуют о совпадении клинических показателей с оригиналом, близким к идентичным. Сейзар имеет существенное преимущество перед другими аналогами – это и наличие таблетированной формы с дозировкой 200 мг, и возможность приема один раз в сутки, что увеличивает комплаентность пациентов к лечению. Препарат Сейзар относится к наиболее изученным ПЭП и одним из наиболее часто назначаемых ламотриджин в России. Накоплен большой опыт его применения в лечении эпилепсии, изучена эффективность и переносимость, поэтому Российская Противосудорожная Лига рекомендует его как препарат первого выбора в лечении эпилепсии у женщин.

Работа в Совете экспертов неврологов-эпилептологов региона Волга и г. Москвы по оценке эффективности и переносимости терапии больных эпилепсией (15.11.22. Самара), участие в различных конференциях, в том числе под патронажем РПЭЛ, посвященных

проблемам эпилепсии, позволяет более активно и уверенно использовать препарат Сейзар в своей практике и делиться своим успешным опытом с врачами Приволжского региона. 290 пациентов из личной практики, которые наблюдаются в нашем центре Эпинеиро, принимают ламотриджин, что составляет 13% от всех пациентов с эпилепсией. Следуя рекомендациям РПЭЛ, 217 человек (75%) принимают именно Сейзар, 5 человек – оригинальный ламотриджин Ламиктал, 3 – ламитор, 2 – ламолеп, остальные 63 пациента получают различные отечественные ЛТД по региональной льготе.

Все беременные женщины с эпилепсией, которые наблюдаются в нашем центре и получают терапию ламотриджином, принимают только Сейзар. Применение Сейзара во время беременности имеет свои нюансы и особенности. Концентрация ЛТД в плазме крови снижается по мере течения беременности, поэтому рекомендованы регулярные клинические осмотры женщин, принимающих ЛТД, своевременное повышение его доз и снижение их после родов.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность препарата Сейзар у пациенток с эпилепсией во время беременности; поделиться опытом прегравидарной подготовки и ведения женщин, принимающих Сейзар, во время беременности; представить практические рекомендации по ведению беременных на Сейзаре.

Материалы и методы. В исследование включены 13 пациенток с различными формами эпилепсии, которые обращались в специализированный медицинский центр Эпинеиро в период с 18.12.22 по 17.04.23 в связи с наступившей (11 женщин) или планируемой беременностью (2 женщины). Период наблюдения составил не менее 300 дней (от 326 до 415). Все пациентки наблюдаются в нашем центре, сроки наблюдения от 2 до 10 лет. Возрастной диапазон от 20 до 34 лет, средний возраст составил – 26,7 лет.

Распределение по формам эпилепсии:

- генетическая генерализованная эпилепсия – 5 человек (38,5%),
- фокальная эпилепсия с неуточненным генезом – 6 человек (46,5%),
- структурная фокальная эпилепсия – 2 человека (15%): у одной пациентки АВМ левой теменной доли, состояние после тотальной эмболизации в 2019 г., у другой – структурные нарушения в правой лобно-височной области, вероятно, в результате перенесенной нейроинфекции на 2 году жизни.

У 9 пациенток отмечалась первая беременность, у 2-х вторая.

Все пациентки получали Сейзар в дозе 200–300 мг/сут (средняя суточная доза 225 мг). Замена имеющейся терапии (карбамазепин и окскарбазепин в высоких дозах) в связи с планируемой беременностью произведена у 2 пациенток, 2-м пациенткам ПЭП (Сейзар) назначен впервые, 4 женщины получали Сейзар изначально, остальные (5 человек) переведены на Сейзар до наступления беременности. Все пациентки отмечали улучшение общего самочувствия при переходе на Сейзар, не отмечалось аггравации новых типов приступов.



В монотерапии получали Сейзар 3 женщины (23%), в политерапии – 10 (77%). Сопутствующим ПЭП были: леветирацетам – 3 (30%) в дозах от 1000 до 2000 мг/сут, вальпроевая кислота – 6 (60%) в дозе от 600 до 750 мг/сут, зонисамид – 1 (10%) в дозе 200 мг/сут.

Все пациентки прошли тщательное обследование, включая сбор анамнеза, уточнение диагноза (формы эпилепсии), видео ЭЭГ-мониторинг с функциональными пробами и записью ЭЭГ сна, методы нейровизуализации (МРТ 1,5 Т до наступления беременности), регулярно наблюдались акушером-гинекологом, проводился контроль за анализами крови, состоянием плода. У всех пациенток отмечался нормальный неврологический статус, сохраненный интеллект, ремиссия приступов больше года (в среднем 3,3 года). Ни у одной из пациенток не было противопоказаний к вынашиванию беременности, к которым относятся – труднокурабельная эпилепсия с частыми судорожными приступами, статусное течение эпилепсии, выраженные изменения личности, представляющие угрозу для здоровья и жизни матери и плода.

У всех женщин беременность была желанной, только у 8 планируемой (73%), у одной ЭКО. Результаты исследования. У всех пациенток отмечалось физиологическое течение беременности: у 8 женщин токсикоз в виде тошноты в 1-й триместр, не требовавший лечения, у 5 – железодефицитная анемия легкой степени, принимали препараты железа перорально, у 5 – небольшие отеки в 3-й триместр беременности. Доза Сейзара в начале беременности составляла от 200 до 300 мг/сут (средняя доза 225 мг/сут), в конце – от 300 до 500 мг/сут (средняя доза – 470 мг/сут). Коррекция дозы потребовалась у 10 женщин. Все женщины хорошо перенесли увеличение дозы в 1,5–2 раза, побочных эффектов не отмечалось. Одна пациентка в 3-й триместр была переведена на политерапию (добавлен леветирацетам) из-за нарастания эпилептиформной активности на ЭЭГ, в т.ч. диффузного характера, что говорит о высоком риске приступов.

У 3-х женщин (все с ИГЭ) отмечались единичные БТКП на фоне беременности в 3-й триместр, в т.ч. из-за замены Сейзара на ЛТД отечественных производителей, у двух – на фоне низкой концентрации препарата в крови. Рекомендации врача (контроль за лекарственным мониторингом, своевременное повышение дозы препарата) соблюдали только 7 женщин (63%) из 11. С учетом беременности комплаентность можно оценить как достаточно хорошую.

Исход беременности – рождение 11 детей, 7 мальчиков и 4 девочки, с оценкой по Апгар 7–8 баллов у 7 новорожденных и 8–9 баллов у 4-х. В 7 случаях (63%) проведено оперативное родоразрешение путем кесарева сечения по акушерским показаниям, в т.ч. повторное у 2-х пациенток. Развитие детей на 1 году жизни (за период наблюдения) соответствовало возрасту. 5 детей получали грудное вскармливание, остальные находились на искусственном по разным причинам: у 2-х женщин не было молока, у одной отмечают втянутые соски, у 2-х – по рекомендации маммолога, у одной отмена грудного вскармливания по рекомендации педиатра из-за развившегося атопического дерматита у ребенка

на 2-м месяце жизни, который сохранился после отмены Сейзара).

Пациенткам, у которых была повышена доза Сейзара в период беременности, доза была снижена до исходной в течение 30–45 дней после родов, признаков передозировки не зарегистрировано. У 2-х пациенток беременность за время наблюдения не наступила, продолжают принимать Сейзар с хорошим эффектом (сохраняется ремиссия приступов, отсутствуют побочные эффекты).

Выводы.

1. В результате инициальной терапии Сейзаром и оптимизации лечения у пациенток с детородным потенциалом достигнута медикаментозная ремиссия приступов, на фоне чего наступила и благоприятно протекала беременность.

2. Сейзар может быть рекомендован женщинам, планирующим беременность, в связи с низким тератогенным риском (не выше популяционных значений: уровень мальформаций в здоровой популяции – 1,6–2,7%, на фоне приема ЛТД у женщин с эпилепсией – 2,3%) [25].

3. Сейзар имеет благоприятный профиль воздействия на течение и исход беременности в целом, подтвердил свою безопасность во время беременности и в период грудного вскармливания.

4. ПЭП с наименьшим тератогенным потенциалом (в нашем исследовании Сейзар) может быть недостаточно эффективным в терапии эпилепсии, что приводит к вынужденной политерапии, в т.ч. для снижения доз препаратов с высоким риском тератогенности.

5. При компенсированном течении эпилепсии, адекватной прегравидарной подготовке, слаженной работе команды (акушер-гинеколог, невролог-эпилептолог, врач УЗИ, генетик), течение беременности у женщин с эпилепсией не отличается от таковой у здоровых женщин. Эпилепсия не является противопоказанием для родов через естественные родовые пути. Медикаментозное ведение родов и обезболивание при эпилепсии не отличается от обычного.

6. Сейзар демонстрирует высокий уровень комплаентности, обладает нормотимическим эффектом (улучшение общего самочувствия и уменьшение тревожности во время беременности).

7. Особенностью приема Сейзара в период беременности является необходимость тщательного титрования доз и их коррекция в различные периоды беременности. Усиление/учащение приступов в период беременности может быть предотвращено или снижено путем тщательного и систематического следования рекомендациям лечащего врача.

8. Дозы Сейзара рекомендуется регулярно повышать в каждый триместр беременности и снижать дозу после родов до эталонной, применяемой до беременности.

Пациентки, которые регулярно наблюдаются в нашем центре и ознакомлены с правилами прегравидарной подготовки при наличии эпилепсии, более ответственно относятся к своему здоровью, стараются регулярно наблюдаться у врачей-специалистов во время беременности, больше следуют рекомендациям врачей.

За этот период наблюдения в наш центр обращались и другие женщины с эпилепсией на разных сроках беременности, в том числе на больших, по рекомендации акушеров-гинекологов, а также в связи с необходимостью оформления справки о диагнозе при постановке на учет в женскую консультацию. Пациентки принимали различные ПЭП (ВПК от 500 до 1500 мг/сут, финлепсин ретард 600–800 мг/сут, клоназепам 2 мг/сут, топирамат 100 мг/сут, в лучшем случае – леветирацетам до 1500 мг/сут), некоторые прекратили прием ПЭП, когда узнали о своей беременности. В этих случаях шансы на физиологическое течение беременности и нормальное нервно-психическое развитие ребенка значительно ниже, а риск приступов выше.

Клинический случай. Пациентка Е., 27 лет, наблюдается с диагнозом: Генетическая генерализованная эпилепсия (с изолированными тонико-клоническими приступами). Дебют приступов с 18 лет, отмечались редкие судорожные приступы с потерей сознания, часто провоцировались нарушением сна и/или менструальным циклом. Отягощен семейный анамнез по эпилепсии – у дальней родственницы по матери редкие судорожные приступы с 18 лет. С 20 лет принимала вальпроовую кислоту до 1000 мг/сут. При попытке отменить прием препарата через полгода (прибавила в весе 20 кг) отмечался повторный судорожный приступ. В 21 год выявлен поликистоз яичников, рекомендована беременность. Первая беременность в 22 года закончилась рождением дочери с весом 3150 г, 7–8 баллов по Апгар. Из-за сонливости ребенка в первый месяц жизни рекомендовано перейти на искусственное вскармливание. У эпилептолога не наблюдалась.

В 23 года вновь развилась менструальная дисфункция, из-за синдрома поликистозных яичников рекомендована замена вальпроатов на леветирацетам, но по материальным соображениям начала принимать топирамат 200 мг/сут. Менструальный цикл восстановился, но зарегистрирована эпилептиформная активность на ВЭМ, при попытке увеличить дозу топирамата появились побочные эффекты в виде головокружения, парестезий в конечностях, различных страхов, «ком в горле», отсутствие аппетита, резко похудела. Несмотря на рекомендации эпилептолога вернулась к приему вальпроовой кислоты.

В 25 лет на фоне нерегулярного приема ВПК (накануне была в гостях, принимала алкоголь, сознательно пропустила 2 приема ПЭП), отмечалось 2 судорожных приступа за день. В 26 лет на фоне приема ВПК вновь отмечалась большая прибавка веса (+20 кг), возобновилась менструальная дисфункция. Произведена замена ВПК на ламотриджин (Сейзар) с титрацией дозы до 200 мг/сут. Менструальный цикл нормализовался, на ВЭМ регистрировалась региональная бифронтальная эпилептиформная активность низким индексом во сне, единичный короткий диффузный низко-синхронный разряд. Планирует беременность. Даны рекомендации по подготовке к беременности, рекомендован

терапевтический мониторинг ЛТД до и во время беременности.

Обратилась на консультацию на 24 неделе беременности из-за рецидива судорожного приступа, рекомендован терапевтический мониторинг ЛТД (0,8 мкг/мл), выяснилось, что проведена замена Сейзара 200 мг на другие варианты ЛТД. Рекомендовано вернуться к приему Сейзара, увеличение дозы до 400 мг/сут (ФМ – 2,8 мкг/мл). Перед родами ВЭМ без патологии, роды в срок, ребенок здоров, после родов снижение дозы Сейзара до 200 мг/сут.

Практические рекомендации.

1. Целесообразно назначать Сейзар в качестве стартовой терапии уже у девочек фертильного возраста, особенно в случаях, когда форма эпилепсии предполагает многолетнюю или пожизненную терапию, что улучшает и упрощает прегравидарную подготовку во взрослой жизни.

2. На этапе планирования беременности настоятельно показан постепенный переход на монотерапию эпилепсии, при этом Сейзар является препаратом выбора, как один из немногих препаратов с доказанным минимальным негативным влиянием на развитие плода и ребенка, а также течение и исход беременности.

3. Для повышения приверженности к терапии удобно однократное дозирование Сейзара с использованием таблеток дозой 200 мг.

4. У пациенток фертильного возраста целесообразно регулярное мониторирование плазменного уровня Сейзара для определения целевой (эталонной) концентрации в случае беременности, которая не всегда является планируемой.

5. Применяющим Сейзар беременным показан регулярный клинический осмотр, мониторинг содержания препарата в плазме крови, ВЭМ (желательно, не менее 2 раз за беременность), чтобы не допустить срыва ремиссии. Основным признаком снижения эффективности терапии, в том числе во время беременности, является возникновение (реже учащение) приступов, косвенным – отрицательная динамика на ЭЭГ.

6. Для решения вопроса грудного вскармливания новорожденного необходимо тщательно соотносить потенциальную пользу грудного вскармливания и возможный риск развития побочных эффектов у детей, матери которых применяют ЛТД, проводить тщательный мониторинг токсичности, особенно у гипотрофичных и недоношенных новорожденных.

7. Доверительные отношения, регулярные консультации повышают комплаентность пациентов с эпилепсией; необходимо регулярно, на каждой консультации, говорить о важности планирования беременности, необходимости прегравидарной подготовки, регулярного контроля плазменного уровня ПЭП в период беременности; чрезвычайно важно предоставить возможность пациентам, особенно беременным, общаться со своим лечащим врачом (телефон, электронная почта) для своевременного решения их проблем.

Исследование безопасности антиэпилептической терапии у беременных и кормящих женщин с эпилепсией

ИРИНА ВИКТОРОВНА ПОНОМАРЕВА

Заведующая неврологическим отделением ПКН[№] 2 ГАУЗ ОКБ, руководитель кабинета по оказанию помощи больным эпилепсией и другими пароксизмальными состояниями, невролог-эпилептолог ООО «Центр неврологии и медицины сна» (Челябинск)

Введение. Проблеме женской эпилепсии, в том числе и беременности при эпилепсии, уделено большое внимание в литературе [1]. О важности грудного вскармливания для младенцев регулярно сообщает ВОЗ (WHO, World Health Organization), вместе с тем тема грудного вскармливания редко освещалась в специальной литературе, или, как правило, не учитывалась в качестве значимой проблемы.

Цель. Анализ данных лекарственного мониторинга антиэпилептических препаратов (АЭП) у младенцев на грудном вскармливании от матерей с эпилепсией и их сравнение с прогнозируемыми уровнями плазменной концентрации препаратов на основе данных систематического обзора опубликованной информации концентрациях АЭП в сыворотке крови у детей, находящихся на грудном вскармливании [2].

Материалы. В исследование были включены 48 пациенток с эпилепсией на сроках беременности от 6 недель до 38 недель, в возрасте от 17 лет до 42 лет. Набор пациенток проводился с 18.12.2022 по 17.04.2023, период наблюдения составил не менее 300 дней. Все беременности были благополучно разрешены.

Методы. По данным Регистра эпилепсии и других пароксизмальных состояний Челябинской области методом сплошной выборки была сформирована группа беременных пациенток ($n = 48$), у которых анализировались: тип эпилептического синдрома (классификация эпилепсии и эпилептических приступов ILAE 2017), возраст и стаж заболевания, длительность ремиссии в целом и до наступления текущей беременности, частота судорожных приступов (тонико-клонические и миоклонические) и приступов с падениями (атонические), а также приступов без судорог и падений (абсансы и фокальные немоторные приступы), течение и исход текущей беременности, распространенность грудного вскармливания (ГВ) среди пациенток и уровни плазменных концентраций у матери и ребенка после разрешения последней беременности. Лекарственный мониторинг у пациенток проводился перед приемом утренней дозы как минимум дважды – на 38 неделе беременности и в первые 10–14 дней после родов, а у младенцев – в первые 10–14 дней после рождения, сразу после сеанса утреннего кормления в пунктах забора материала г. Челябинска и Челябинской области в лаборатории Инвитро и лаборатории Диалаб. Для исследования методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии (ГХ-МС) использовалась сыворотка крови пациента.

Расчет прогнозируемых концентраций препарата в плазме детей проводился на основе данных систематического обзора опубликованной информации о концентрациях АЭП в сыворотке крови у детей, находящихся

на грудном вскармливании. Он был выполнен во всех случаях проведения лекарственного мониторинга беременных ($n = 18$), но в данной работе представлены итоговые значения только в тех случаях, когда проводились повторные измерения концентраций у матерей после родов и у детей на грудном вскармливании после сеанса ГВ ($n = 8$).

Большинство итоговых значений представлены в формате $M \pm m$, где M – среднее значение, а m – стандартное отклонение. Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием программного обеспечения Windows 10, Excel 2016, IBM SPSS Statistics. Статистические различия между группами пациентов устанавливались на основании непараметрических критериев Фридмана, критерия χ^2 , критерия Вилкоксона и считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Грудное вскармливание является одним из наиболее эффективных способов обеспечения здоровья и выживания ребенка [3]. Однако, вопреки рекомендациям ВОЗ, менее половины детей в возрасте до 6 месяцев находятся на грудном вскармливании, а женщины, страдающие эпилепсией, реже кормят грудью своих детей по сравнению с женщинами в общей популяции [4]. Вероятно, это связано с обеспокоенностью пациенток и их лечащих врачей по поводу негативного влияния антиэпилептических препаратов на здоровье ребенка [5]. Это печально, т.к. грудное молоко признано наилучшим и самым безопасным продуктом питания для младенцев [6]. Дети, находившиеся на грудном вскармливании, лучше сдают тесты на интеллект, реже страдают избыточным весом или ожирением и менее склонны к диабету в более позднем возрасте [7]. Продолжительное грудное вскармливание ассоциировалось со снижением риска развития эпилепсии [8]. Женщины, кормящие грудью, также имеют меньший риск развития рака молочной железы и яичников [9].

Нами обследовано 48 женщин с эпилепсией в возрасте $28,60 \pm 6,01$ лет, стажем заболевания $12,89 \pm 7,60$ лет. Часть пациенток – 35 случаев (72,9%) – до наступления беременности находилась в состоянии ремиссии, длительность которой составила $4,13 \pm 2,65$ лет (таблица № 1). Анализ структуры эпилепсии в группе наблюдения (табл. № 1) выявил 30 (62,5%) пациенток с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ) в возрасте $28,11 \pm 4,57$ лет, со стажем заболевания $13,64 \pm 6,89$ лет, в том числе находившихся в ремиссии на старте исследования – 22 (73,3%), общей длительностью $4,61 \pm 4,14$, и 18 (37,5%) пациенток с эпилепсией различной этиологии с фокальными приступами (ЭФП) в возрасте $30,78 \pm 5,42$ лет, со стажем заболевания $12,31 \pm 8,41$ лет, из которых 13 (72,2%) были в ремиссии, общей длительностью $5,36 \pm 4,05$ лет.

Регулярно наблюдались и планировали беременность 44 (91%) пациентки. Для большинства женщин – 20 (41,6%) – текущая беременность была первой, в 18 случаях (37,5%) – второй, в 5 (10,4%) – третьей, а для остальных (6,2%) пациенток – четвертой и пятой. Две беременности (4,1%) вынашивались после процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В двух случаях (4,1%), в том числе и после процедуры ЭКО, течение

Таблица 1

Характеристика группы наблюдения и течения и исхода текущей беременности

	Абс.	% от общего числа случаев
Общая численность, чел	48	100
Возраст, лет	28,60 ± 6,01	
Стаж болезни, лет	12,89 ± 7,60	
Число случаев ремиссии	35	72,9
ИГЭ	30	62,5
ЭФП	18	37,5
Длительность ремиссии, лет	5,47 ± 2,56	
Длительность ремиссии до наступления текущей беременности, лет	4,13 ± 2,65	
Регулярно наблюдались и планировали беременность	44	91
Первородящие	20	41,6
2 беременность	18	37,5
3 беременность	5	10,4
4 беременность	2	4,1
5 беременность	1	2,1
Беременности в результате ЭКО	2	4,1
Осложненное течение беременности	2	4,1
Самостоятельные роды	13	27
Оперативные роды	26	54,1
Аборты/выкидыши/неразвившаяся беременность	9	18,7
Грудное вскармливание	37	77
Родилось детей	39	
Оценка новорожденных по шкале Апгар	7,90 ± 5,65	
Длительность ГВ, мес	5,76 ± 4,94	

беременности осложнилось угрозой выкидыша на 14-ой и 21-ой неделях соответственно (табл. № 1).

Кратность приступов оценена у 13 (27,1%) пациенток с активной эпилепсией. В ряде случаев было сочетание нескольких типов приступов. У большинства пациенток (10 случаев, 76,9%) с неконтролируемыми приступами их частота была редкой – менее 1 приступа в месяц. Учащение приступов в ходе беременности было у двух женщин (4,1%) и только в одном случае (2,1%) приступы участились после родов. Случаев эпилептического статуса в ходе беременности и после ее разрешения, а также приступов в родовой период в исследуемой группе не было.

Антиэпилептическую терапию получали 38 (79,1%) пациенток (табл. № 2), число антиэпилептических препаратов (АЭП) на момент начала исследования было 1,09 ± 0,68, из них в варианте монотерапии – 29 (76,3%), политерапии – 9 (23,7%). Монотерапия преобладала у пациенток с ИГЭ 18 (47,3%), а пациентки с эпилепсией различной этиологии с фокальными приступами чаще получали АЭП в варианте политерапии: 6 (15,7%) в сравнении с 3 (7,9%).

В процессе лечения использовались следующие группы препаратов: вальпроаты – 4 (10,5%), в суточной дозе 1125 ± 176,77 мг, ламотриджина – 13 (34,2%), в дозе 338,46 ± 98,97 мг в сутки, леветирацетамы – 23 (60,5%), в дозе 2333,33 ± 1060,66 мг, топираматы – 2 (5,2%), в дозе 200 ± 00,00 мг, лакосамиды – 1 (2,6%), в дозе 400 ± 00,00 мг, карбамазепины – 2 (5,2%) в дозе 400 ± 00,00 мг, окскарбазепины – 3 (7,8%), в дозе 1300 ± 589,49 мг и фенозановая кислота – 1 (2,6%) в дозе 800 ± 00,00 мг в сутки.

Группа вальпроатов представлена была следующими препаратами: Депакин хроносфера (SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, Франция), Вальпарин XP (TORRENT PHARMACEUTICALS (Индия));

Группа ламотриджинов была представлена препаратом Сейзар (ALKALOID AD SKOPJE (Республика Северная Македония));

Таблица 2

Характеристика терапии в ходе текущей беременности

Общие данные																
Всего пациенток на АЭТ		38 пациенток										79,1%				
Всего пациенток на монотерапии		29										76,3%				
Всего пациенток на политерапии		9										23,7%				
Пациенток на монотерапии с ИГЭ		18										47,3%				
Пациенток на монотерапии с ЭФП		11										28,9%				
Пациенток на политерапии с ИГЭ		3										7,9%				
Пациенток на политерапии с ЭФП		6										15,7%				
Среднее число АЭТ, принимаемых пациентками в период наблюдения		1,09±0,68														
Группы АЭП																
Вальпроат	Ламотриджин	Леветирацетам	Топирамат	Лакосамид	Карбамазепин	Окскарбазепин	Фенозановая кислота									
Число случаев наблюдений на АЭТ								Доля от общего числа наблюдений на АЭТ, %								
4	10,5	13	34,2	23	60,5	2	5,2	1	2,6	2	5,2	3	7,8	1	2,6	
Суточная доза, мг																
1125 ± 176,77	338,46 ± 98,97	2333,33 ± 1060,66	200 ± 00,00	400 ± 00,00	400 ± 00,00	1300 ± 589,49	800 ± 00,00									



Группа леветирацетамов была представлена препаратами: Кеппра (UCB Pharma, Бельгия) и Леветинол (ГЕРОФАРМ, Россия);

Группа топираматов была представлена препаратом Топирамат Канон (КАНОНФАРМА ПРОДАКШН, Россия);

Группа лаксамидов была представлена препаратом Вимпат (UCB Pharma, Бельгия);

Группа карбамазепинов была представлена препаратом Тегретол ЦР (NOVARTIS PHARMA (Швейцария);

Группа окскарбазепинов была представлена препаратом Трилептал (NOVARTIS PHARMA (Швейцария);

Группа фенозановой кислоты была представлена препаратом Дибуфелон (ПИКФАРМА, Россия).

Беременность разрешилась в период наблюдения у всех 48 пациенток (табл. № 1) рождением 39 младенцев со средним баллом по шкале Апгар $7,90 \pm 5,65$. В самостоятельных родах родилось 13 младенцев (13 случаев беременности, 26%), в оперативных родах – 26 малышей (26 беременностей, 54,1%). Плазменные концентрации у беременных исследовались в 6 (46,15%) случаях приема ламотриджина, ее уровень был $3,64 \pm 2,01$ мкг/мл, в 11 (47,82%) случаях применения леветирацетама, уровень – $16,35 \pm 1,76$ мкг/мл, в одном случае применения окскарбазепина (33,3%) – $16,86 \pm 00,00$ мкг/мл.

После рождения детей у 8 пациенток было выполнено повторное измерение уровней плазменных концентраций препаратов: 4 случая (30,76%) применения ламотриджина, уровень – $4,92 \pm 2,05$ мкг/мл, 3 случая (27,27%) приема леветирацетама, уровень – $23,13 \pm 10,43$ мкг/мл, 1 случай (33,3%) приема окскарбазепина, уровень – $25,62 \pm 00,00$ мкг/мл. У новорожденных этих пациенток плазменные концентрации после сеанса ГВ были следующими: на фоне приема ламотриджина – $1,12 \pm 1,03$ мкг/мл, на фоне приема леветирацетама – $1,91 \pm 0,08$ мкг/мл и на фоне приема окскарбазепина – $3,78 \pm 00,00$ мкг/мл. При этом статистически значимые различия в точности прогноза уровня плазменных концентраций между новорожденными в зависимости от принимаемой их матерями терапии обнаружены не были, вероятно, в силу их малочисленности.

Ниже приведены данные клинического наблюдения применения ламотриджина (Сейзар) у беременной с эпилепсией, том числе и в период грудного вскармливания ее новорожденного сына.

Клинический случай. Пациентка Г.И.В., 1988 г.р., жительница г. Челябинск с 13 лет страдает эпилепсией. Из анамнеза известно, что бабушка по отцу страдала эпилепсией и умерла во время приступа. Эпилепсия у пациентки дебютировала с тонико-клонического приступа после пробуждения, во время которого она травмировала голову. Кратность припадков в дебюте составляла 1 в несколько месяцев. Пациентка принимала депакин хроно в дозе 1000 мг в сутки на фоне которого сформировалась ремиссия на несколько лет. В возрасте 20 лет самостоятельно отменила препарат, через 2 года приступы рецидивировали, их кратность составила до 3 в год. Возобновила антиэпилептическую терапию препаратом ламотриджин (Сейзар) в дозе 200 мг в сутки в 2011 году. В ходе дальнейшего наблюдения доза корректировалась до получения клинического эффекта и регресса эпилептиформной активности по данным

ЭЭГ ВМ сна. Ремиссия приступов сформировалась с 11.2019 года.

В конце декабря 2022 года пациентка обратилась на плановый прием и сообщила о беременности на сроке 20 недель. При проведении 28.12.2022 ЭЭГ ВМ дневного сна (4 часа) на фоне приема Сейзара в дозе 200 мг в сутки зарегистрированы нечастые короткие (до 1,5–2 секунды) субклинические диффузные вспышки эпилептиформной активности с бифронтальным преобладанием в состоянии расслабленного бодрствования и в поверхностных стадиях сна. В дальнейшем с учетом прогрессирования беременности и сохранения субклинической эпилептиформной активности доза препарата титровалась до 450 мг в сутки, но при проведении лекарственного мониторинга 09.01.2023 концентрация препарата составила 2,04 мкг/мл (лабораторный коридор терапевтической концентрации 4–10 мкг/мл). С учетом клинической ремиссии на фоне субклинического эпилептогенеза и низкой концентрации препарата в плазме, с потребностью дальнейшей корректировки дозы до 600 мг в сутки пациентке было рекомендовано оперативное родоразрешение и повторное проведение лекарственного мониторинга непосредственно перед родами, для прогноза на грудное вскармливание новорожденного.

При проведении лекарственного мониторинга на 600 мг в сутки на сроке 39 недель беременности получен результат в 10,4 мкг/мл. В соответствии с данными по расчету прогнозируемых плазменных концентраций предполагалось, что у младенца при ГВ их уровень будет: минимум – 2,08 мкг/мл, максимум – 9,36 мкг/мл и вероятнее всего 3,12 мкг/мл.

Пациентка 10.03.2023 в оперативных родах родила сына с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Срыва ремиссии не наблюдалось. На 12 сутки после родов был проведен лекарственный мониторинг у матери и ребенка, который составил 17,4 мкг/мл и 5,08 мкг/мл соответственно. Доза препарата была снижена до 400 мг в сутки, при повторном контроле плазменной концентрации через 3 месяца этот уровень оказался равен 6,9 мкг/мл у матери и 2,2 мкг/мл у ребенка (после сеанса ГВ). Состояние пациентки и ее сына расценивалось как удовлетворительное. Нежелательных явлений не зарегистрировано. По данным ЭЭГ ВМ дневного сна (4 часа записи) от 24.06.2023 отклонений не выявлено.

Представленный случай демонстрирует важность выбора терапии с возможностью прогноза плазменного уровня препарата для решения вопроса о безопасности грудного вскармливания и создания условий для поддержания ремиссии приступов, как в ходе беременности, так и после ее разрешения.

Заключение. Эпилепсия относится к социально значимым заболеваниям, поэтому требует пристального внимания разных специалистов. Активное изучение течения эпилепсии у беременных и рожениц, а также грудного вскармливания новорожденных позволяет значительно расширить возможности помощи таким пациенткам [10]. Приходится констатировать, несмотря на достаточный арсенал антиэпилептических препаратов, они не всегда оптимальны, особенно для больных эпилепсией беременных женщин, в т.ч. и

для использования в период лактации. Ламотриджин (Сейзар) может быть препаратом выбора в такой клинической ситуации.

Литература

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание. Издательство БИНОМ. М.: 2019. С. 672–691.
2. Tomson T, et al. Breastfeeding while on treatment with antiseizure medications: a systematic review from the ILAE Women Task Force. *Epileptic Disord*, Vol. 24, No. 6, December 2022.
3. Официальный сайт ВОЗ: World Health Organization <http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>
4. Johnson EL, Burke AE, Wang A, Pennell PB. Unintended pregnancy, prenatal care, newborn outcomes, and breast feeding in women with epilepsy. *Neurology*. 2018; 91: E1031-9.
5. Shawahna R, Zaid L. Concentrations of antiseizure medications in breast milk of lactating women with epilepsy: a systematic review with qualitative synthesis. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2022; 98: 57–70.
6. Global Breastfeeding Scorecard Methodology 2023. New York, Geneva: UNICEF, WHO, 2023. <https://www.globalbreastfeedingcollective.org/globalbreastfeeding-scorecard>
7. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica*. 2015; 104 (S467): 30–37.
8. Sun Y, et al. Breastfeeding and risk of epilepsy in childhood: a birth cohort study. *J Pediatr*. 2011; 158: 924–9.
9. Chowdhury, R, Sinha, B, Sankar, MJ, Taneja, S, Bhandari, N, Rollins, N, Bahl, R, Martines, J. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Acta Paediatrica*. 2015; 104 (S467): 96–113.
10. Левадная А.В., Жданова С.И. Лекарственная терапия во время грудного вскармливания. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7. № 4. С. 79–84.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении локально обусловленной эпилепсии у беременных

АЛЕКСЕЙ ЮРЬЕВИЧ УЛИТИН¹,
АННА ВЛАДИМИРОВНА ВАСИЛЕНКО²

¹ *Заведующий кафедрой нейрохирургии ИМО ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ, профессор кафедры нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, Главный внештатный специалист-нейрохирург Комитета здравоохранения города Санкт-Петербурга;*

² *Заведующая учебной частью, доцент кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ, к. м. н. (Санкт-Петербург)*

Введение. Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний неврологического профиля в мире. Количество больных эпилепсией по данным ILAE уже превышает 60 млн человек, большинство из которых составляют пациенты молодого трудоспособного возраста и до 15 млн – женщины детородного периода. Эти женщины нуждаются в эффективном и безопасном лечении эпилепсии не только на этапе планирования, но и во время наступления беременности (Власов П.Н., Жидкова И.А.). Для пациенток с эпилепсией так же, как и для их партнеров, серьезную проблему представляют возможные риски для плода, вызванные применением во время беременности антиэпилептических препаратов (АЭП). Данные риски включают в себя негативное воздействие на рост плода, высокую вероятность развития врожденных пороков развития, а также неблагоприятное воздействие на интеллект будущего ребенка. Однако, и неконтролируемые эпилептические припадки, обусловленные отсутствием или нерегулярностью приема АЭП во время беременности, также являются вредоносными не только для самой женщины, но и, безусловно, для плода. Так, женщина с развившимся эпилептическим приступом за 1 месяц до наступления беременности имеет 15-ти кратный риск развития приступов во время беременности. В связи с чем, женщинам с эпилепсией уже на этапе планирования беременности целесообразно скорректировать схему медикаментозной АЭП терапии, переведя на современные и безопасные препараты. Важно также пони-

мать, что у подавляющего большинства женщин с эпилепсией может быть совершенно обыкновенное течение беременности (без приступов), после которого рождаются абсолютно здоровые дети. Так, без эпилептических приступов беременность может протекать у 80% пациенток, которые на протяжении всего лишь одного года до зачатия находились в ремиссии.

Цель исследования. Оценить риски возникновения эпилептических припадков у беременных женщин с локально обусловленными симптоматическими формами эпилепсии (ЛОЭ) и проанализировать результаты лечения Сейзаром (ламотриджином).

Материалы и методы. С целью изучения эффективности Сейзара в терапии симптоматической ЛОЭ нами проведен анализ лечения данным препаратом в установленные сроки наблюдения – с 18.12.2022 по 17.04.2023 у 5 беременных пациенток с ЛОЭ. Из них до наступления беременности под наблюдением находились 5 женщин, обследование прошли также и их партнеры. Всем женщинам АЭП терапия Сейзаром была назначена впервые, до наступления беременности. Сейзар во всех группах вводился по стандартной схеме титрации с достижением адекватных терапевтических дозировок. Эффективность терапии оценивали по следующим показателям клинко-инструментальных исследований: динамика частоты эпилептических припадков, динамика ЭЭГ и/или Видео-ЭЭГ мониторингов в покое, во сне и при функциональных нагрузках (проба с гипервентиляцией во время беременности не выполнялась), повторное определение уровня концентрации АЭП в крови во время беременности, комплексное психолого-психиатрическое обследование, структурная нейровизуализация (МРТ по специальной эпилептической программе) выполнялась до наступления беременности. Полученные данные обрабатывались посредством стандартных методик статистического анализа.

Результаты. Положительный клинический эффект терапии Сейзаром установлен у абсолютного большинства – 4 (80,0%) больных с течением симптоматической ЛОЭ. Он характеризовался достоверным урежением частоты припадков: у 3 пациенток припадки во время беременности не развивались, у 1 больной однократ-



но отмечалась аура. И лишь одна пациентка по субъективным ощущениям положительной динамики не отмечала. Однако, положительный эффект по данным ЭЭГ оказался более убедительным – у всех 5 пациенток (т.е. в 100,0 % наблюдений) отрицательной динамики во время беременности зафиксировано не было. Клинический эффект достоверно коррелировал не только с уменьшением пароксизмальной активности при повторных ЭЭГ в покое и во сне, а также с меньшей выраженностью эмоционально-лабильных проявлений по данным комплексного психолого-психиатрического обследования. Длительность эффекта от лечения Сейзаром сохранялась в течение всего периода наблюдения, а клинически значимые побочные явления не наблюдались. Всем пациенткам минимально трижды за период беременности определяли уровень концентрации АЭП в крови, причем необходимо отметить, что допустимые колебания не выходили за пределы статистической погрешности с учетом набора массы тела наблюдаемых.

Коррекция изначальных дозировок потребовалась 4 из 5 пациенток.

Заключение. Таким образом, применение Сейзара в терапии локально обусловленной симптоматической эпилепсии у беременных позволяет прогнозировать эффективность лечения, достигая положительной клинко-электроэнцефалографической динамики и уменьшения выраженности эмоционально-аффективных расстройств, что оказывается особенно важным во время беременности. Назначение Сейзара на этапе планирования беременности у пациенток с височными формами локально обусловленной эпилепсии позволяет предотвратить нежелательные риски и в высоком проценте случаев добиться контроля над приступами во время беременности. В нашей практике мы в течение длительного периода отдаем предпочтение препарату Сейзар, а применение других ламотриджинов у пациентов с локально обусловленными формами эпилепсии, особенно в период беременности в силу ряда причин стараемся ограничивать.

Опыт применения препарата Сейзар при беременности

НАТАЛИЯ ВИКТОРОВНА ФИЛАТОВА

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, к.м.н., врач-невролог, эпилептолог

Введение. Беременность является особенным периодом в жизни женщины, требующим специального внимания к ее физическому и эмоциональному состоянию. От 25 до 40% пациентов больных эпилепсией являются женщинами детородного возраста, у 13% дебют заболевания приходится на период беременности. Ежегодно около 0,3–0,4% новорожденных рождается от матерей страдающих эпилепсией. Основной задачей в терапии эпилепсии является достижение медикаментозной ремиссии на протяжении 12 месяцев перед планируемой беременностью. Генерализованный судорожный приступ опаснее для пациентки и ребенка, чем постоянный прием противоэпилептического препарата. Согласно последним рекомендациям по терапии эпилепсии у женщин детородного возраста для ламотриджина, леветирацетама, окскарбазефина и в меньшей степени для карбамазепина не выявлено значимых ассоциаций от их применения во время беременности с возникновением врожденных мальформаций у плода. Ламотриджин рекомендован Российской противоэпилептической лигой в качестве препарата первого выбора для стартовой терапии пациентов женского пола.

Цель исследования. Проанализировать получаемую терапию у беременных женщин, страдающих эпилепсией, оценить эффективность и переносимость препарата Сейзар в контексте беременности.

Материалы и методы. В анализ было включено 65 беременных женщин, наблюдавшихся в МОНИКИ им М.Ф. Владимирского и клинике Сесиль и проходивших амбулаторное лечение с 18.12.2022 по 17.04.2023. Период наблюдения был продолжительностью от 6 до 11 месяцев. Диагноз эпилепсии и тип приступов был

установлен на основе Международной классификации эпилепсии от 2017 года. Средний возраст пациенток составил 27,95 лет. Длительность заболевания эпилепсией в среднем составила 13,7 лет.

Результаты. Распределение по формам и этиологии эпилепсии:

Идиопатические формы эпилепсии – 7 пациенток (10,7%). Из них ЮМЭ – 5; ДАЭ – 2 пациентки.

Структурная эпилепсия – 20 пациенток (30,8%):

- последствия перинатальной энцефалопатии – 6 пациенток,
- последствия ЧМТ – 5;
- последствия менингоэнцефалита – 1;
- фокальные кортикальные дисплазии – 3;
- склероз гиппокампа – 2;
- глиома – 1;
- синдром двойной коры – 1;
- кавернома – 1.

Эпилепсия неустановленной этиологии – 37 пациенток (56,9%).

Недифференцированная эпилепсия – 1 пациентка (1,5%).

По структуре приступов у 32 (49,2%) женщин отмечались только БТКП, у 15 (23,1%) – БТКП и приступы с нарушением уровня сознания, у 5 (7,7%) – БТКП и миоклонии, у 4 (6,2%) – БТКП и приступы без нарушения уровня сознания, у 3 (4,6%) – БТКП и приступы с нарушением и без нарушения уровня сознания, у 2 (3,1%) БТКП и абсансы и по 2 (3,1%) пациентки – только приступы с нарушением уровня сознания, только приступы без нарушения уровня сознания. Все пациентки получили противоэпилептическое лечение в моно- и дуотерапии. Структура принимаемых препаратов представлена в таблице 1.

У 25 (38,5%) пациенток смена терапии не проводилась. У 14 (21,5%) пациенток за время беременности была увеличена дозировка принимаемого препарата. Отменили ПЭП вовремя беременности 3 (4,6%) пациентки на сроке от 7 до 13 недель. Полная ремиссия отмечалась

Таблица 1

Структура принимаемых препаратов во время беременности

монотерапия (n = 51)			дуотерапия (n = 14)		
препарат	n	%	препарат	n	%
лам	22	33,8	впа + лам	2	3,1
впа	8	12,3	впа + лев	2	3,1
кбз	7	10,8	впа + кбз	1	1,5
окс	2	3,1	лев + окс	3	4,6
лев	9	13,8	лев + топ	1	1,5
топ	3	3,1	лам + пер	1	1,5
бенз	1	1,5	бенз + лам	1	1,5
			лам + лев	3	4,6

у 35 (53,8) пациенток, и составляла в среднем 5,6 лет. У 13 (20%) женщин беременность была повторная.

Обращаемость пациенток во время беременности (на сроке от 5-и до 38-и недель):

- однократно – 36 (55,4%) пациенток (на сроке от 11 до 30 недель),
- двукратно – 14 (21,5 %),
- 3 раза за беременность – 14 (21,5%),
- 4 раза – 1 (1,5%) пациентка.

Принимали Сейзар 29 (100%) беременных женщин. Из них у 13 (44,8%) пациенток диагностирована структурная эпилепсия, у 15 (51,7%) пациенток – эпилепсия неустановленной этиологии и одна (3,4%) пациентка с идиопатической эпилепсией (ЮАЭ). Длительность заболевания эпилепсией в среднем составила 7,6 лет. До беременности ламотриджин-Сейзар принимали 26 (89,7%) пациенток. Из них 5 (17,2%) пациенток переведены при планировании беременности: 3 женщины переведены с приема вальпроевой кислоты и 2 с карбамазепина.

В монотерапии ламотриджин-Сейзар принимали 22 (33,8%) беременные женщины.

Во время беременности смена терапии была у 3 (10,3%) пациенток:

- у одной пациентки, обратившейся на 22 недели беременности, вальпроевая кислота 1000 мг была заменена на ламотриджин 150 мг на 20-й неделе беременности, при ремиссии 1 год;
- у одной пациентки, принимающей ламотриджин – Сейзар 400 мг/сутки, в связи с сохраняющимися БТКП, к терапии добавлен перампанел 6 мг, на 37 недели беременности;

– одна пациентка на 16 недели беременности, при предшествующей ремиссии 3 года, отменила самостоятельно Сейзар 150 мг/сутки.

Полная ремиссия отмечалась у 15 (51,7%) пациенток. Редкие БТКП, до 1–2 в год наблюдались у 3-х (4,6%) пациенток, приступы с нарушением уровня сознания до 1 в месяц – у 5 (17,2%) беременных, приступы без нарушения уровня сознания, до 1–3 в месяц – у 5 (17,2) женщин. У одной (3,4%) пациентки отмечалось учащение БТКП во время беременности.

У большинства беременных женщин – 27 (93,1%) отмечалась хорошая переносимость Сейзара. У одной пациентки отмечалась аллергическая кожная сыпь при повышении дозировки Сейзара до 200 мг/сутки, которая регрессировала при снижении дозировки до 150 мг/сутки. Еще у одной пациентки на первых этапах титрации по 25 мг в неделю развилось головокружение, которое регрессировало при увеличении периода титрации до 25 мг в 2 недели. За время наблюдения 2 пациентки, принимающие ламотриджин-Сейзар в монотерапии, родили естественным путем (2 девочки 3130/51 и 3300/50, здоровы).

Клинический случай. Пациентка Д., (32 года). Диагноз: эпилепсия, неустановленной этиологии, с билатеральными тонико-клоническими приступами с фokalным началом. Анамнез заболевания: в 2019 году, на фоне стресса, отмечалось резкое колебание веса – поправилась на 20 кг, потом похудела. В октябре 2021 года, на работе, впервые развился БТКП и 08.11.

2021 повторный БТКП с постприступной слабостью, спутанностью сознания, со слов пациентки провоцирующие факторы отрицает. В последующем отмечал ухудшение памяти. Повторные БТКП 02.01.22 – днем, 19.08.22 – ночью с прикусом щеки. Приступы начинаются с появления воспоминаний, онемение левой руки. На фоне приема леветирацетама 1500 мг/сутки – раздражительность, эмоциональная неустойчивость. С октября 2022 года переведена с приема леветирацетама на прием ламотриджин-Сейзар 150 мг/сутки. Отмечался БТКП, на фоне стресса, на этапе титрации ламотриджина. Обратилась повторно на прием на сроке беременности 5–6 недель.

Анамнез жизни: перинатальный анамнез не отягощен. Фебрильные судороги отрицает. Наследственность не отягощена. Рост 165 см. Вес 58 кг. Неврологический статус без особенностей.

Проведенные исследования: ЭЭГ рутинная от 09.11.2021 эпилептиформной активности не зарегистрировано. МРТ головного мозга 06.01.22 – микроангиопатия.

ВЭЭГ – 07.02.2022 – при первом засыпании в 1 стадию медленного сна однократные комплексы пик-волна в левой лобно-центральной зоне, в 5.55 отмечался клинический случай – сначала вокализация, тоническое напряжение рук и ног, левая рука сжалась в кулак и рука согнулась в локтевом суставе, далее БТКС до 5,57 с окончанием судорогами в правой ноге, затем пациентка приподнялась в кровати, открыла глаза укрылась одеялом и легла, глаза закрыла. На ЭЭГ перед приступом – высокоамплитудная дельта-активность в левой лобно-центральной области, с эволюцией в эпифеномены-спайки в правой лобно-височной области с распространением на левую лобную зону (сжатие кисти и судороги в ногах), с последующей генерализацией, после события на ЭЭГ генерализованная высокоамплитудная дельта-активность.

ФМ ламотриджина на 50–100 мг – до приема – 2,4 мкг/мл (4–10). Повышена дозировка Сейзара до 250 мг/сутки на 16 неделе беременности. Динамика ФМ ламотриджина на 100–150 мг – до приема – 6,4 мкг/мл (4–10). Приступов не было, терапию переносит хорошо.



Выводы.

1. Препарат Сейзар показал высокую эффективность и безопасность у беременных женщин с разными формами эпилепсии.

2. Подтверждена хорошая переносимость Сейзара, в монотерапии и комбинированной терапии, отмеченная более чем у 90% пациенток.

3. Сейзар показал высокую эффективность при переводе с других противосудорожных препаратов.

Рекомендации.

1. Одним из основных вопросов, с которыми сталкиваются врачи при лечении эпилепсии у беременных, является выбор эффективного и безопасного препарата. Препарат Сейзар является одним из вариантов, который может быть рекомендован при эпилепсии у беременной женщины.

2. Перед началом лечения необходимо провести полное обследование пациентки и учесть все риски и пользу от применения препарата. Эпилептолог должен учитывать форму, тяжесть эпилепсии, частоту приступов, а также возможные побочные эффекты препарата.

3. Одной из основных проблем при лечении эпилепсии у беременных является безопасность препаратов для плода. Исследования показывают, что препарат Сейзар имеет относительно низкую токсичность для плода и не повышает риск врожденных аномалий.

4. При беременности изменяется плазменная концентрация препарата, поэтому необходимо своевременно корректировать дозировку и внимательно следить за состоянием пациентки.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) у женщин с эпилепсией в период беременности

ЯКУНИНА АЛЬБИНА ВИКТОРОВНА

Доцент кафедры неврологии и нейрохирургии СамГМУ, невролог-эпилептолог частной клиники «Косма» (Самара)

Цель исследования. Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей течения эпилепсии в период беременности у женщин, принимающих Сейзар (ламотриджин).

Материал и методы. За период с 18.02.2022 по 17.04.2023 Сейзар (ламотриджин) в режиме монотерапии был впервые назначен 19 женщинам с эпилепсией детородного возраста, активно планирующим беременность. Среди них было 11 пациенток с фокальной эпилепсией и 8 пациенток с генерализованной эпилепсией. За этот период наблюдения у 5 пациенток возникла беременность. Кроме того, за этот же период под нашим наблюдением проходила беременность у 6 пациенток, принимающих Сейзар уже в течение более 1,5 лет до наступления беременности. Таким образом, нам удалось обобщить опыт применения Сейзара в режиме монотерапии у 11 пациенток с эпилепсией. Генерализованной эпилепсией страдали 5 пациенток, у 3-х диагностирована эпилепсия с миоклонусом век, у двух – юношеская абсансная и юношеская миоклоническая эпилепсия. Структурная причина эпилепсии диагностирована у 2-х пациенток – после перенесенного вирусного энцефалита и на фоне ВПР головного мозга (Шизэнцефалия открытого типа), у остальных не было выявлено патологии головного мозга. Всем пациенткам был проведен терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), определение минимальной плазменной концентрации ламотриджина до приема очередной разовой дозы. ТЛМ каждой пациентке проводился от 2-х до 4-х раз в зависимости от клинической целесообразности. Референтный коридор ламотриджина в плазме крови составляет от 4 до 10 мкг/мл.

Результаты. У всех пациенток до беременности была достигнута достаточная компенсация эпилепсии. На фоне клинической ремиссии заболевания без возникновения каких-либо приступов длительностью более 1 года беременность возникла у 6 женщин, у двух женщин достигнута компенсация генерализованных тонико-клонических приступов, но возникали другие генерализованные приступы – абсансы (1 случай) и миоклонии век (1 случай). У 4 пациенток тонико-клонические приступы до беременности были редкими, возникали не чаще 2-х раз в год. В целом отмечена достаточная высокая эффективность Сейзара как при генерализованной, так и при фокальной эпилепсии у женщин детородного возраста. Беременность возникла на фоне приема Сейзара в суточных дозировках от 100 мг до 300 мг (рис. 1), причем 9/11 пациенток принимали от 200 до 300 мг/сутки. Используя данные по фармакокинетике ламотриджина в период беременности (Voinescu P.E., Pennell P.B., 2017), предыдущий собственный опыт ведения беременности на фоне приема ламотриджина, а также особенности клиники и результаты ЭЭГ, всем пациенткам доза Сейзара в период беременности была увеличена. Большинство пациенток к моменту родов принимали 300–400 мг/сут, в единичном случае доза была увеличена до 500 мг/сут.

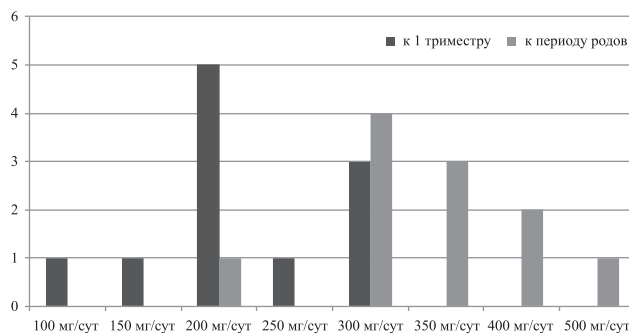


Рис. 1. Динамика суточной дозы Сейзара в период беременности

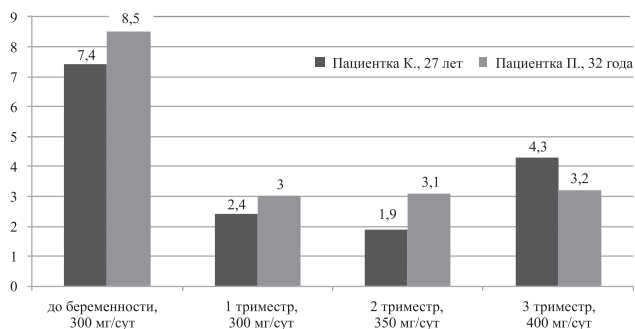


Рис. 2. Динамика результатов ТЛМ ламотриджина в период беременности

Результат ТЛМ ламотриджина до беременности был проведен 5 пациенткам. В 3-х наблюдениях плазменные концентрации были достаточными, в 2-х наблюдениях незначительно ниже минимального допустимого уровня, но у всех пациенток была достигнута ремиссия тонико-клонических приступов. В первом триместре беременности был доступен результат ТЛМ у 3-х женщин, во всех случаях концентрация ламотриджина была в субтерапевтическом диапазоне, не превышающем 2,4 мкг/мл. Примечательно, что у пациентки, достигшей до беременности уровня плазменной концентрации 7,4 мкг/мл на фоне приема 300 мг/сут Сейзара, на 8-й неделе беременности результат ТЛМ составил лишь 2,4 мкг/мл. При этом ухудшения течения эпилепсии отмечено не было. Во 2 триместре беременности ТЛМ проведен у 6 пациенток. Ни в одном случае не было достигнуто минимального порога плазменных концентраций (результаты от 1,5 до 3,1 мкг/мл), несмотря на увеличение суточной дозы приема до 250–400 мг. В этот период было отмечено учащение приступов по сравнению с предгравидарным периодом в 4 наблюдениях. В 3 триместре беременности на 30–36 неделе ТЛМ был проведен всем пациенткам. Только у 4 пациенток на фоне предшествующего увеличения суточной дозы Сейзара его плазменную концентрацию можно было считать удовлетворительной, в остальных наблюдениях сохранялись низкие показатели (1,8–3,8 мкг/мл). В этом периоде отмечено ухудшение течения заболевания еще в 2-х наблюдениях. За весь период беременности возникло ухудшение у одной пациентки с генерализованной эпилепсией (юношеская абсансная эпилепсия) и у 5/6 пациенток с фокальной эпилепсией. Следует отметить, что во всех случаях фокальной эпилепсии стабилизация течения заболевания была достигнута увеличением суточной дозы. В единичном наблюдении декомпенсации юношеской абсансной эпилепсии в виде учащения абсансов на сроке 32 недели беременности к лечению была добавлена вальпроевая кислота в суточной дозе 150 мг. Это решение было принято, в том числе, с уче-

том желания женщины, уже имевшей опыт благоприятного протекания предшествующей беременности на фоне монотерапии вальпроевой кислотой. Результат ТЛМ ламотриджина на фоне приема 350 мг/сут после включения минимальной дозы вальпроевой кислоты увеличился с 3,2 до 5,7 мкг/мл, отмечено исчезновение абсансов. Тактика присоединения к ламотриджину минимальных доз вальпроевой кислоты в 3 триместре беременности дискуссионна, но в нашем наблюдении она достаточно быстро позволила стабилизировать состояние пациентки.

Литературные данные свидетельствуют, что ламотриджин может иметь дозозависимое влияние на риск врожденных пороков развития плода при суточной дозе свыше 300 мг (Tomson T. et al., 2012, 2019, Kinney M.O. et al., 2017). В то же время использование невысоких доз вальпроевой кислоты в политерапии значительно снижают риски мальформаций по сравнению с монотерапией высокими дозами (Tomson T. et al., 2015). Данная тактика требует дальнейшего обсуждения.

На рисунке 2 представлена динамика изменений плазменной концентрации ламотриджина у двух пациенток, беременность которых возникла на фоне приема 300 мг/сут Сейзара, а затем доза была увеличена до 400 мг/сут. Четко прослеживается резкое снижение концентрации ламотриджина в крови после возникновения беременности, достаточно низкие концентрации на всем протяжении беременности, несмотря на увеличение суточной дозировки Сейзара. Подобная тенденция была и в целом по группе, что соотносилось с возникновением ухудшения течения эпилепсии. Следует отметить, что драматического учащения приступов в период беременности не было, учащались бессудорожные приступы (фокальные или генерализованные), в единичных повторялись билатеральные тонико-лонические приступы. Коррекция лечения во всех случаях привела к стабилизации состояния.

В 10 случаях беременность закончилась плановым родоразрешением, рождением детей нормальных роста-весовых показателей без врожденных пороков развития. В одном случае беременность еще продолжается, роды ожидаются в марте 2024 года.

Выводы. Наше исследование показало, что Сейзар является достаточно эффективным ПЭП для лечения женщин с эпилепсией детородного возраста. При возникновении беременности уже в первом триместре значительно снижается плазменная концентрация ламотриджина и остается достаточно низкой на всем протяжении. Снижение плазменной концентрации ламотриджина является фактором возможного ухудшения течения эпилепсии в период беременности. Терапевтический лекарственный мониторинг является очень важным инструментом прогнозирования течения эпилепсии, позволяет оптимизировать тактику коррекции терапии ламотриджином.

Секция «ФОКАЛЬНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ»

Опыт применения препарата Сейзар (ламотриджин) для лечения фокальной структурной эпилепсии среди женщин

МАРИНА АНДРЕЕВНА АГАФОНОВА

Невролог-эпилептолог МЦ «Нейро-Практика» (Тюмень)

Введение. На сегодняшний день ламотриджин широко используется в лечении фокальных форм эпилепсии как у взрослых (особенно у женщин детородного возраста), так и у детей, а также у больных пожилого возраста. В ряде двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) было показано, что ламотриджин является эффективным и безопасным как при переходе на монотерапию с другого противоэпилептического препарата, так и в качестве начальной монотерапии, так же он эффективен и хорошо переносится при добавлении к текущей противоэпилептической терапии.

Цель работы. Оценка эффективности и переносимости препарата Сейзар у пациенток с фокальной структурной эпилепсией, основанная на периоде наблюдения более 300 дней.

Материалы и методы. Проанализированы результаты применения препарата Сейзар у пациенток, наблюдавшихся в медицинском центре. В период с 18.12.2022 по 17.04.2023 лечение Сейзаром получили 55 пациенток с фокальной структурной и предположительно структурной эпилепсией (средний возраст 37 лет), которым Сейзар был назначен впервые или была проведена замена другого антиконвульсанта (карбамазепин, вальпроевая кислота, другие ламотриджины) на Сейзар. Длительность наблюдения составила от 10 до 14 месяцев. Основные вопросы, которые беспокоили пациенток: возможные побочные эффекты от противоэпилептической терапии; применение сопутствующей терапии при хронических заболеваниях и ее взаимодействие с антиконвульсантами; подготовка к беременности, беременность и родоразрешение.

Сейзар применялся в монотерапии у 41 пациентки (у 27 пациенток старт терапии с данного препарата, у 9 пациенток перевод на Сейзар с другого антиконвульсанта, у 5 пациентов перевод на Сейзар с других ламотриджинов) и в качестве дополнительного препарата в остальных случаях (14 пациенток). Препарат применялся в дозах от 75 до 400 мг в сутки.

Структурная патология у пациенток представляла собой:

- последствия ишемического или геморрагического инсульта – 11 пациенток (20%)
- последствия ЧМТ – 9 пациенток (16,4%)
- менигиома и ее оперативное лечение – 7 пациенток (12,7%)
- кавернозная ангиома – 2 пациентки – (3,6%)
- структурные изменения гиппокампов, в том числе мезиальный височный склероз – 7 пациенток (12,7%)
- полимикрогирия – 1 пациентка (1,8%)

– aberrантная височная арахноидальная грануляция с энцефалоцеле и вторичными изменениями вещества полюса височной доли слева – 1 пациентка (1,8%)

– предположительно структурная эпилепсия у 17 пациенток (31%).

Критерии включения в исследование:

– установленный диагноз фокальной структурной или предположительно структурной эпилепсии

– женский пол

– возраст пациенток от 18 лет

– прием препарата Сейзар (ламотриджин)

– приверженность лечению (постоянный прием лекарственной терапии, ведение дневника приступов).

Всем пациенткам был проведен неврологический осмотр, собран подробный анамнез заболевания, анамнез жизни, лекарственный анамнез. Также были проведены оценка когнитивных функций с помощью теста Epitrack, видео-ЭЭГ мониторинг с включением сна, МРТ головного мозга (не менее 1,5 Тл). Для исключения нежелательных явлений терапии проводились лабораторные исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови через 3 месяца после начала лечения и далее в среднем каждые 4–6 месяцев. Части пациентов (при планировании беременности у 2-х пациенток, при возобновлении или сохранении приступов на фоне лечения – у 7 пациенток) проводился анализ на определение плазменной концентрации ламотриджина в крови. Терапевтическая эффективность препарата Сейзар оценивалась согласно критериям достижения полной клинической ремиссии (12 месяцев и более) или уменьшение частоты приступов на 50% и более.

Результаты. У 46 пациенток (83,6%) на фоне терапии препаратом Сейзар достигнута клиническая ремиссия, у 9 пациенток (16,4%) улучшение в виде уменьшения приступов на 50% и более. Не зарегистрировано случаев аггравации приступов. Таким образом терапевтический эффект достигнут у всех пациенток. Не достижение ремиссии в указанной части случаев выявлялось у пациенток с длительным течением эпилепсии на фоне выраженных структурных нарушений головного мозга и на фоне политерапии.

У всех пациенток, получавших препарат Сейзар, за период наблюдения не было зарегистрировано нежелательных явлений, что подтверждает хорошую переносимость Сейзара. Также за данный период наблюдения 2 пациентки, получавшие препарат Сейзар в монотерапии в дозах 75 и 100 мг, выносили здоровую беременность.

Клинический пример № 1. «Не все ламотриджины одинаковые».

Пациентка 35 лет. В 2014 году был выставлен диагноз «Криптогенная эпилепсия». Последний приступ потери сознания и судорог в 2020 г. С 2020 года принимает оригинальный ламотриджин (Ламиктал) в дозе 250 мг/сутки. С 2014 по 2020 гг. на ЭЭГ регистрировалась региональная эпилептиформная активность с феноменом вторичной билатеральной синхронизации. В декабре 2022 г. пациентка совершила самостоятельный переход

на не брендированный ламотриджин (со слов, она не нашла свой препарат в аптеках) одновременно в той же дозе 250 мг/сутки. В январе 2023 г. пациентка впервые обращается на прием, ввиду срыва ремиссии. Пациентка амнезирует приступ, который, со слов очевидца, был в виде дезориентации, непроизвольных повторяющихся движений, автоматизмов с последующей потерей сознания и тонико-клоническими судорогами. Пациентке был проведен ночной видео-ЭЭГ мониторинг, где в течение сна регистрировались вспышки диффузных спайк-волновых комплексов. По данным МРТ структурных изменений головного мозга не обнаружено. В результате был выставлен диагноз – Фокальная неуточненная (структурная, МР-негативная?) эпилепсия, немоторные и моторные приступы с нарушением осознанности и переходом в билатеральный тонико-клонический приступ. До первичной консультации пациентка самостоятельно сдала анализ на концентрацию ламотриджина в крови до приема препарата.

Результат оказался ниже терапевтических значений – 3,19 мкг/л. Пациентке было рекомендовано сдать анализ на концентрацию ламотриджина в крови через 2 часа после приема препарата и результат оказался 5,04 мкг/л. Также пациентка описала свои другие жалобы, возникшие при переходе на не брендированный ламотриджин: нарушение сна, снижение краткосрочной памяти, двоение в глазах, нервозность, неусидчивость, руминации, навязчивые состояния. Совместно с пациенткой было принято решение одномоментного перехода на препарат Сейзар в дозе 250 мг/сутки. В феврале 2023 г. был выполнен анализ на концентрацию ламотриджина в крови: до приема препарата – 5,56 мкг/л, через 2 часа после приема препарата – 7,20 мкг/л. Пациентка стала чувствовать себя лучше. Последняя консультация была в июле 2023 г. – приступы не повторялись, общее и психологическое состояние хорошее. По данным ночного видео-ЭЭГ мониторинга эпилептиформная активность не зарегистрирована.

Клинический пример № 2. Важность своевременной оценки эффективности и переносимости противосудорожной терапии.

Пациентка 71 год. Диагноз структурная эпилепсия установлен в 1974 г. Описывает повторяющиеся приступы, как фокальные немоторные (отключается слух, по-

явление слуховых галлюцинаций) с редким переходом в билатеральные тонико-клонические приступы (всего было три эпизода). На момент первой консультации (апрель 2023 г.) прием препарата карбамазепин в дозе 1200 мг в сутки (600–600). Из анамнеза известно, что за 2022 год были неоднократные госпитализации в неврологическое отделение с жалобами на головокружение, шаткость, двоение в глазах. Также в анамнезе неконтролируемая артериальная гипертензия 3 степени 3 стадии риск 4. Ишемическая болезнь сердца. Атеросклеротический кардиосклероз. ХСН 1. ФК2. Постоянный прием антигипертензивных препаратов. Ввиду явной непереносимости карбамазепина (двоение в глазах, головокружение, шаткость), отсутствия его терапевтического эффекта (сохранение приступов), наличия сопутствующих заболеваний и терапии, совместно с пациенткой было принято решение постепенной отмены карбамазепина и введением препарата Сейзар. За два месяца (июнь 2023 г.) карбамазепин был отменен полностью, доза Сейзара доведена до 100 мг/сутки. Пациентка чувствует себя хорошо, артериальное давление нормализовалось. Последняя консультация была в августе 2023 г. приступы не возобновлялись, переносимость препарата хорошая.

Выводы. Полученные данные подтверждают результаты крупных исследований: ламотриджин является препаратом первой линии у пациентов с фокальным типом эпилепсии, особенно у женщин с детородным потенциалом. Любая сопутствующая терапия хронических заболеваний должна учитываться неврологом-эпилептологом с тщательным изучением межлекарственного взаимодействия препаратов. Учитывая запрет на применение вальпроевой кислоты у женщин с детородным потенциалом важно доступно объяснять каждой женщине с эпилепсией другие возможные варианты лечения. Большая часть наблюдаемых женщин получают стартовую терапию традиционными препаратами (карбамазепин, вальпроевая кислота), что в дальнейшем вызывает сложности ведения пациенток, требуются более четкие алгоритмы лечения женщин с эпилепсией. Также желательна возможность предоставления женщинам сдачи лекарственного мониторинга по системе ОМС, учитывая его дороговизну и рекомендованную кратность проведения при сохранении приступов, особенно при беременности и ее планировании.

Динамика приверженности к лечению при применении Сейзара у пациенток с эпилепсией

МАРИНА АРКАДЬЕВНА ВАГИНА

Врач-невролог кабинета пароксизмальных состояний
Консультативно-диагностической поликлиники ГАУЗ СО «СОКБ № 1»
(Екатеринбург)

Цель. Оценить приверженность к лечению и ее динамику при применении Сейзара в терапии пациенток с эпилепсией.

Материалы и методы. Набор пациенток для клинического наблюдения проводился случайным образом

при их плановом обращении на прием. Жалобы, анамнез, неврологический, соматический статус, данные обследований были проанализированы после подписания информированного согласия.

Критерии включения:

- возраст 18 лет и старше
- пациентки женского пола с подтвержденным диагнозом эпилепсии
- согласие на прием сейзара в качестве препарата стартовой или дополнительной терапии

Критерии исключения:

- медикаментозная ремиссия на терапии иными антиконвульсантами на момент обращения
- соматические противопоказания



– грубые когнитивные нарушения, мешающие выполнению рекомендаций врача

Изначально в период с 18.12.2022 по 17.04.2023 43 пациенткам Сейзар был предложен в качестве моно- или политерапии. Однако у 3 человек (6,9%) в первые 8 недель приема препарата развилась аллергическая реакция, что привело к исключению их из анализа. Таким образом, была проведена оценка результатов применения Сейзара у 40 пациенток, средний возраст которых был 33,6 года (ДИ 18–56 лет), период наблюдения составил не менее 300 дней и продолжался до 11.02.2024. Приверженность к терапии: исходная и на лечении Сейзаром оценивалась с помощью теста Мориски-Грин, включающего 4 вопроса:

1. Забывали ли вы когда-либо принять назначенные доктором препараты?

2. Не относитесь ли вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?

3. Не пропускаете ли вы прием препаратов если чувствуете себя хорошо?

4. Если вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли вы следующий прием?

Ответ «Да» оценивается в 0 баллов, «Нет» – в 1 балл. Приверженными считаются пациенты, набравшие 4 балла, неприверженными – 2 балла и менее. Пациенты, набравшие 3 балла, считаются недостаточно приверженными к лечению. Так же пациенткам проводилось анкетирование (авторский опросник), которое затрагивало вопросы знаний о заболевании, потребностей в получении новой информации, проблем с лекарственным обеспечением, кратности визитов в клинику и т.д.

Анализ данных проведен с использованием статистического пакета MedCalc версия 13.3.1 (MedCalc Software, Бельгия). Согласно возрастным градациям ВОЗ, преобладали пациентки молодого возраста (18–44 лет) – 31 человек (77,5%), лиц среднего возраста (45–59 лет) было 7 человек (17,5%), пожилых – 2 (5%) (59–74 лет). Пациенток с фокальной формой эпилепсии (ФФЭ) (структурной и неизвестной этиологии) было 25 человек (62,5%) идиопатической (генетической) генерализованной формой (ИГЭ) – 15 (37,5%). Среди пациенток с ФФЭ преобладала височная (80%) – 20 человек (правосторонняя локализация эпилептиформной активности – 10, левосторонняя – 6, двухсторонняя – 4), лобная форма была у 4 (16%), затылочная у 1 пациентки (4%).

Структурная патология при фокальной форме по данным МРТ была выявлена у 13 пациенток (52%) и включала мезиальный склероз, последствия ЧМТ, ФКД, последствия ЦВБ, состояние после удаления опухоли головного мозга, последствия воспалительных заболеваний ЦНС. Неизвестная этиология была у 12 пациенток (48%). ИГЭ включала юношескую абсансную форму – 9 человек, юношескую миоклоническую форму – 4, эпилепсию с изолированными тонико-клоническими приступами – 4 человек. В качестве стартовой терапии Сейзар был назначен 9 пациенткам (22,5%). Дополнительная терапия вследствие неэффективности иных антиконвульсантов была у 31 человека (77,5%), из них Сейзар был назначен 2-м по счету в 10 (32,2%), 3-м в 9 (29%), 4-м в 8 (25,8%), 5-м – в 4 случаях (13%). Шаг титрации Сейзара составил 25 мг 1 раз в 2 недели первые

4 недели, далее 25 мг 1 раз в неделю. Терапевтический диапазон дозировок был от 150 до 500 мг в сутки. Большинство пациенток – 31 (77,5%) принимали препарат в дозе 200–300 мг в сутки.

Из 40 пациенток, находящихся под наблюдением, было сформировано 2 группы: первая (9 человек – 22,5%) – с впервые установленным диагнозом эпилепсии, не получавших ранее лечение по поводу эпилепсии. Вторая группа (31 человек – 77,5%) – более многочисленная, которая имела стаж болезни от 5 до 25 лет (средний стаж был 15,2 лет) и уже получала терапию. Второй группе до начала лечения Сейзар было предложено заполнить тест Мориски Грин. Среди опрошенных пациенток 18 (58%) не нарушали прием препаратов. Однако у 13 человек (42%) были выявлены нарушения приверженности: невнимательное отношение к часам приема препаратов, пропуски в лечении 30 и 43% соответственно. Так же были пациентки, которые пропускали прием препаратов, если чувствовали себя хорошо – 11%, однако 16% пациенток отметили, что пропуски были связаны в связи с побочными эффектами на принимаемые антиконвульсанты (АЭП) (рисунок 1).

Анализ побочных эффектов в группе неприверженных к лечению пациенток показал, что чаще встречались нейротоксические (головокружение, сонливость, нарушение координации), гастроинтестинальные (боли в животе, тошнота, изжога), изменения веса (прибавка). Не было выявлено статической разницы у пациенток с ИГЭ и ФФЭ при ответах на тест ($p = 0,116$).

Результаты. Удалось достигнуть клинической ремиссии на терапии у 24 человек (60%). Достоверно чаще ($p = 0,025$) приступы отсутствовали в группе со стартовой монотерапией – 7 человек (из 9). Урежение частоты приступов было у 9 человек (22%). В целом положительный эффект на терапии Сейзар был у 33 человек (82%). После начала терапии Сейзаром удалось оптимизировать лечение и перейти на прием только этого препарата 9 (28%) пациенткам, изначально находящимся на политерапии. У 17 человек была сформирована ремиссия, у 9 человек приступы сохранялись, но удалось сократить их частоту более чем на 50% от исходного уровня.

Преходящие побочные эффекты на терапии были выявлены в 4 случаях (10%), но не были вынесены в отдельную группу, так как регрессировали при снижении скорости титрации Сейзара и не привели к отмене лечения. На монотерапии они встречались реже – всего у 1 человека (головокружение), на политерапии были чаще – у 3 (1 – диплопия, 1 – головные боли, 1 – боли в животе, тошнота). Изначально, на этапе набора пациенток 3 человек (6,9%) были исключены из-за возникновения кожной реакции, однако все они получили Сейзар в качестве политерапии. Таким образом, политерапию и позднее назначение Сейзара можно считать фактором риска в развитии побочных реакций вследствие скопрометированности организма другими препаратами. Удержание на терапии составило 33 человека (82%). Из них 7 продолжили монотерапию и 26 – политерапию Сейзаром. Большинство пациенток – 31 человек (77,5%) принимали препарат в дозе 200–300 мг в сутки. При этом Сейзар показал высокую эффективность как в отношении идиопатических, так и фокальных форм

эпилепсии. Медикаментозная ремиссия при ИГЭ была несколько выше – 51,6% в сравнении с ФФЭ (41,6%).

Факторы, влияющие на приверженность к лечению и пути коррекции. Среди пациенток (31 человек), уже находящихся на терапии АЭП до назначения Сейзара, был проведен анализ факторов, влияющих на приверженность к терапии. В группе приверженных было больше лиц, принимающих 1–2 препарата. В то же время среди лиц, нарушающих врачебные рекомендации, чаще принимали 2–3 препарата (62,5% в отличие от 50% в группе сравнения), что позволяет сделать выводы – чем более сложной была схема лечения, тем менее привержены были пациентки. В группе неприверженных пациенток было больше лиц, принимающих АЭП 3 раза в день (29,2% в сравнении с 20%), что в итоге негативно сказывалось на лечении – пациентки отмечали, что чаще забывали принимать обеденную дозировку препаратов. Так же путем анкетирования на информированность о заболевании было установлено, что среди неприверженных пациенток было достоверно больше лиц – 46,5% в сравнении с 26,6% ($p = 0,041$), имеющих заблуждения и недостаток знаний, касающиеся заболевания «эпилепсия». В то же время интерес к новой информации в этой группе был значительно ниже – 3,6% в сравнении с 18,5% ($p = 0,032$).

При анализе изначальной частоты визитов в центр было выявлено, что достоверно чаще на консультацию обращались приверженные пациентки ($p < 0,0001$). Так, 1 раз в 3 месяца на прием приезжали 22,2% в сравнении с 7,2% неприверженных пациенток. Частота визитов 1 раз в 6 месяцев была 62,5% в сравнении с 3,6% соответственно. В целом, среди приверженных к терапии частота посещений была 1 раз в 3–6 месяцев (84,7%), в группе неприверженных преобладали пациентки с частотой посещений 1 раз в год и реже (89,2%). Среди пациенток, получающих препараты льготно, опрос показал, что 86% сталкивались с заменой одного препарат внутри группы, в том числе сменой дозировок и лекарственных форм (таблеток на гранулы, питьевой раствор). Еще 15% опрошенных отметили, что испытывали проблемы с получением лекарств по месту жительства от недели до месяца, на этот период приверженные пациентки покупали недостающие препараты, а неприверженные к лечению могли устроить себе «лекарственные каникулы».

За период наблюдения на терапии Сезаром 18 пациенток (45%) сообщили, что в аптеках при покупке препарата фармацевты предлагали им замену. В качестве мотивации работники аптеки в 70% случаев заявляли, что похожий препарат будет «дешевле, а качество не хуже». Основная масса пациенток – 24 человека (60%) отказалась от замены Сейзара, опасаясь принимать «незнакомый препарат», так же были страхи недостаточной эффективности и боязнь побочных эффектов. Однако оставшиеся группа 16 человек согласились приобрести в аптеке иной ламотриджин, из них 4 (25%) не сообщили самостоятельно эту информацию на очередном визите в центр, удалось ее выяснить только при активном распросе путем анкетирования. В итоге среди пациенток, согласившихся на смену лечения, в 25% (4) случаев произошло учащение приступов – что было зафиксировано в бумажных дневниках, а в 12,5% (2 человека) появились

побочные эффекты, которых не было на терапии Сейзар, что подтверждает отсутствие полной биоэквивалентности иных ламотриджинов.

С целью коррекции выявленных нарушений было принято решение приглашать пациенток на визиты в центр не реже 1 раза в 3 месяца, чего в итоге удалось добиться в 90% случаев (36 человек). Статистически значимо сократилось количество пациенток, приезжающих 1 раз в 6 месяцев и реже ($p < 0,01$). Увеличение частоты визитов позволило более эффективно проводить работу по повышению приверженности к лечению, увеличивать информированность по заболеванию. Поскольку изначально многие пациентки жаловались на забывчивость и невнимательность в приеме АЭП, были даны советы по использованию таблетниц, будильника на телефоне (звуковые сигналы которого напоминали о времени приема препарата), привязке таблеток к приему пищи: завтрак – ужин. Так же были пересмотрены схемы лечения в сторону снижения кратности приема антиконвульсантов (АЭП). Так, 13 человек (32%) принимали Сейзар в дозе 200 мг в сутки, что позволило 7 пациенткам, находящимся на монотерапии принимать препарат 1 раз в день, 6 пациенткам – сократить кратность приема АЭП за счет коррекции основной схемы лечения. Лица, получавшие препарат в дозе более 200 мг в сутки (от 300 до 500 мг) принимали Сейзар 2 раза в день, однако так же оценили удобство форм выпуска (только Сейзар имеет фасовку таблеток по 200 мг) и оптимальную стоимость. Ни одна из пациенток к концу периода наблюдения не принимала препараты 3 раза в день (хотя изначально так делали 30% опрошенных). Удалось оптимизировать схему лечения у 9 (22%) пациенток, отменить иные антиконвульсанты (карбамазепин, вальпроат, топирамат), которые изначально давали как неэффективность лечения (31%), так и появление побочных эффектов (16% пациенток). Пациенткам, которые попытались поменять Сейзар на иные ламотриджины, было рекомендовано вернуться к приему препарата без замены, было разъяснено, что финансовые выгоды в этом случае сомнительны, а риски ухудшения течения заболевания высоки. При переходе на Сейзар ушли все побочные эффекты, вызванные иными ламотриджинами, соответственно, прекратились пропуски в лечении, обусловленные плохой переносимостью от иных АЭП, течение заболевания стало благоприятным, в итоге 60% человек вышли на медикаментозную ремиссию.

После проведения работы по повышению приверженности к терапии статически значимо сократилось количество пациенток, нарушающих врачебные рекомендации ($p < 0,01$) (рисунок). Так 88% опрошенных

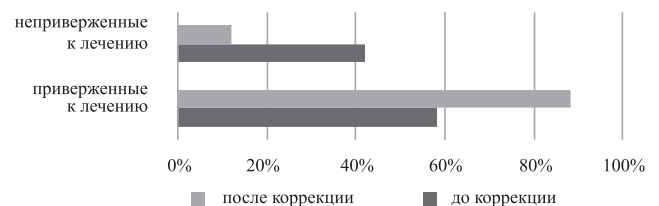


Рисунок. Динамика приверженности к лечению на терапии Сейзар.



сообщили, что принимают препараты регулярно, что подтвердил тест Мориски Грин. Оставшиеся 12% пациенток сообщили, что пропусков в лечении нет, препараты принимают ежедневно. Отмечалась только невнимательность к часам приема АЭП.

Обсуждение. Сейзар показал эффективность в отношении любых типов приступов у пациенток, как с фокальной, так и идиопатической формой эпилепсии. Ремиссия была достигнута у 24 человек (60%), оптимизировать лечение удалось у 9 пациенток (22%). В целом удержание на терапии было достигнуто у 82% пациенток. Независимо от формы эпилепсии, 42% пациенток нарушали рекомендации врача – забывали, пропускали по разным причинам прием АЭП. Порядка 30% пациенток имели 3-х кратный прием АЭП. Оптимизация лечения – переход на прием препаратов 1–2 раза в день, коррекция схем лечения, а так же возможность приема Сейзара 1 раз в сутки позволили повысить привержен-

ность к лечению до 88%. Изначально из-за побочных эффектов 16% пациенток делали вынужденные пропуски в лечении. Переход на Сейзар за счет хорошей переносимости препарата позволил добиться регресса нежелательных реакций, вызываемых иными АЭП, и восстановить приверженность к терапии.

Порядка 86% пациенток сталкивались со сменой льготных препаратов в аптеках. Так же 45% пациенток, покупающих Сейзар самостоятельно, пожаловались на попытки замены терапии со стороны фармацевтов, что в итоге привело как к появлению побочных эффектов 12,5%, так и к учащению приступов в 25% случаев. Таким образом, необходимо разъяснять пациенткам риски таких замен, повышать грамотность относительно заболевания, разъяснять, что не все препараты одной группы одинаковы. Помочь в повышении приверженности так же может проведение более частых визитов в клинику.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении локально обусловленной симптоматической посттравматической эпилепсии

АННА ВЛАДИМИРОВНА ВАСИЛЕНКО¹,
АЛЕКСЕЙ ЮРЬЕВИЧ УЛИТИН²

¹ Заведующая 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. Посттравматическая эпилепсия (ПТЭ) является одним из наиболее тяжелых и достаточно распространенных исходов перенесенной ЧМТ. Частота развития ПТЭ по данным многих авторов составляет от 5–10% при легких ЧМТ и до 50–70% при тяжелых и средне-тяжелых, а само течение заболевания часто носит прогрессивный характер. Причем, около половины пациентов с ПТЭ имеют более 12 приступов в год, а выхода в ремиссию удается достигнуть лишь в 5–7% случаев, что обуславливает высокую частоту изменений личности, большой процент инвалидизации и социальной дезадаптации этих больных (Михайленко А.А. и соавт., 1993; Одинак М.М., Дыскин Д.Е., 1997; Макаров А.Ю. и соавт., 2002; Авакян Г.Н. и соавт., 2007; Лобзин С.В., Громов С.А. и соавт., 2014). Более того, смертность больных с ПТЭ превышает популяционную в 2–3 раза. Решение этих проблем, бесспорно, выводит на первый план необходимость разработки при ПТЭ адекватных и своевременных диагностических и нейрореабилитационных мероприятий.

Цель исследования. Целью настоящего исследования являлось изучение клинических, электроэнцефалографических и психологических особенностей у пациентов с посттравматической эпилепсией на фоне лечения Сейзаром.

Материалы и методы. С целью изучения эффективности Сейзара в терапии симптоматической ЛОЭ нами проведен анализ лечения данным препаратом в установленные сроки наблюдения – с 18.12.2022

по 17.04.2023 у 71 пациента. Из них под наблюдением находились 51 женщина и 20 мужчин, в том числе 6 больных, составивших первую подгруппу, с фармакорезистентным течением заболевания на фоне регулярного приема АЭП базисной линии (карбамазепин, вальпроаты, барбитураты, леветирацетам) без существенного изменения их дозы и частоты приема. Вторую подгруппу составили 65 пациентов с вновь установленным в течение данного периода наблюдения диагнозом: локально обусловленная симптоматическая посттравматическая эпилепсия, которым АЭП терапия была назначена впервые. Все обследованные больные перенесли до дебюта эпилепсии различные по степени тяжести ЧМТ, в том числе родовые в результате перинатальной патологии. Контрольную группу составили 75 пациентов с посттравматической энцефалопатией без эпилептических приступов в анамнезе. С помощью комплексного психолого-психиатрического обследования были оценены когнитивная, эмоциональная и поведенческая сферы пациентов, для чего применялись цифровая корректурная проба, методика запоминания 10-ти слов, тест визуальной ретенции А. Бентона, методика «Исключение лишнего предмета», методика самооценки функционального состояния (САН), семантический дифференциал Д. Фельдеса (СДФ), многопрофильный личностный опросник ММРІ, методика диагностики типов отношения к болезни (ТОБОЛ). Сейзар во всех группах вводился по стандартной схеме титрации с достижением адекватных терапевтических дозировок. Эффективность терапии оценивали по следующим показателям: динамика частоты эпилептических припадков, динамика ЭЭГ и/или Видео-ЭЭГ мониторингов в покое, во сне и при функциональных нагрузках, повторное определение уровня концентрации АЭП в крови, комплексное психолого-психиатрическое обследование, функциональная нейровизуализация (МРС, ПЭТ) у части больных. Полученные данные обрабатывались посредством стандартных методик статистического анализа.

Результаты. Клиническая феноменология эпилептических припадков у больных с ПТЭ при легкой ЧМТ в анамнезе была представлена преимущественно простыми или сложными парциальными припадками. В случаях наличия в анамнезе у больных с ПТЭ тяжелой или средне-тяжелой ЧМТ преобладали сложные парциальные припадки с вторичной генерализацией, на фоне чего в 30,3% случаев отмечалось серийное течение. Что же касается сроков возникновения первых эпилептических припадков после травмы, то у пациентов с легкой ЧМТ в анамнезе четкую причинно-следственную связь удалось выявить только в 7% случаев, поскольку здесь наблюдалась значительная временная вариабельность – от 3 месяцев до 5 лет и более. В случаях более тяжелых ЧМТ первые эпилептические припадки развивались чаще в кратчайшем периоде после травмы (в качестве эпилептического синдрома) и/или спустя 3–18 месяцев. По результатам повторных ЭЭГ-исследований в обследуемой нами группе больных с ПТЭ при средне-тяжелой и тяжелой ЧМТ в анамнезе в преобладающем большинстве случаев (70,6% наблюдений) обнаружены умеренные и/или выраженные локальные изменения с продукцией эпилептиформной активности в виде спайк-волн, комплексов «острая–медленная волна», «пик–медленная волна» и пр., тогда как при легкой ЧМТ в анамнезе определялись менее выраженные локальные изменения. Более того, было установлено, что формирование первичного очага эпилептиформной активности при ПТЭ в случаях перенесенной ранее средне-тяжелой и тяжелой ЧМТ происходило в более короткие сроки, чем при легкой ЧМТ в анамнезе, и в 69% наблюдений не превышало 6 месяцев. Тогда как у больных с ПТЭ при легкой ЧМТ лишь в 13% случаев очаг эпилептиформной активности был сформирован в срок до 6–9 месяцев. Более того, в 72% наблюдений с ПТЭ при средне-тяжелой и тяжелой ЧМТ в срок от 12 до 18 месяцев было зарегистрировано 2 и более очагов эпилептиформной активности (би- и контралатеральных, субдоминантных, зеркальных). Тогда как у пациентов с ПТЭ при легкой ЧМТ в анамнезе к концу первого года наблюдений лишь в 9% случаев можно было заподозрить наличие и/или формирование второго очага эпилептиформной активности, а в контрольной группе данный факт вообще отсутствовал, что не противоречит другим научным работам (Василенко А.В., Жулев С.Н., Александров Н.Ю., 2017). При МРТ, выполненной по специальной эпилептической программе, у пациентов с ПТЭ при средне-тяжелой и тяжелой ЧМТ в анамнезе установлены различные варианты МР-изменений: кистозно-глиозные изменения посттравматического генеза, значительная асимметрия боковых желудочков с достаточно частым расширением височного рога, расширение щелей субарахноидального пространства и пр. Комплексное психолого-психиатрическое обследование выявило у больных с ПТЭ в 73% наблюдений астенические проявления и вегетативную лабильность, в 49% случаев наблюдались когнитивное снижение различной степени выраженности, ослабление памяти, снижение уровня обобщенности мышления и внимания.

Достаточно часто встречались эмоциональные и поведенческие расстройства, неадаптивные формы

реагирования в ситуациях эмоционального напряжения, социальная интроверсия, тревожность, колебания настроения. Необходимо особо отметить, что при неконтролируемой ПТЭ степень психологических нарушений в совокупности с возрастающими изменениями личности по одному из основных эпилептических типов (чаще глистроидному или эксплозивному) в большинстве случаев коррелировали с негативной ЭЭГ динамикой в виде формирования очага и/или очагов эпилептиформной активности, свидетельствуя о развивающемся эпилептическом процессе. В контрольной группе пациентов с ЧМТ без эпилептических припадков в анамнезе психолого-психиатрическое обследование выявило лишь астенические и вегетативные нарушения. В 49% случаев наблюдалась неустойчивость настроения с тенденцией к снижению, импульсивность, без выраженного снижения уровня коммуникабельности, а в 31% наблюдений обнаружено ослабление когнитивных функций, нарушения памяти, внимания при относительной сохранности мышления.

Положительный клинический эффект терапии Сейзаром установлен у абсолютного большинства – 67 (94,4%) больных с симптоматической посттравматической ЛОЭ. Он характеризовался достоверным урежением частоты припадков, у 28,3% приступы стали протекать менее тяжело. На фоне урежения частоты эпилептических припадков достоверно возростала средняя длительность межприступного периода. Что же касается больных с инициальными формами височной ЛОЭ, составившими вторую под-группу, которым Сейзар был назначен в качестве инициальной АЭП терапии, то здесь положительный клинический эффект оказался более убедительным, чем в группе находящейся на комбинированной АЭП терапии. Возможно, это было связано с изначально более тяжелым течением пациентов, получающих политерапию. Однако, в нашем исследовании большинство пациентов все же отмечало в течение отчетного периода наблюдения положительную динамику в приступах. Более того, клинический эффект в обеих группах достоверно коррелировал с уменьшением пароксизмальной активности при повторных ЭЭГ в покое и во сне, а также с меньшей выраженностью когнитивных нарушений по данным комплексного психолого-психиатрического обследования. Длительность эффекта от лечения Сейзаром сохранялась в течение всего периода наблюдения, а клинически значимые побочные явления не наблюдались.

Заключение. Таким образом, для больных с ПТЭ со средне-тяжелой и тяжелой ЧМТ в анамнезе характерен ряд особенностей в показателях клинических и инструментальных исследований. Комплексное применение клинико-нейрофизиологических и специальных нейровизуализационных методов при ПТЭ с легкими ЧМТ и родовыми травмами в анамнезе позволяет существенно повысить информативность диагностических мероприятий. Однако роль травмы здесь качественно отличается от таковой при средне-тяжелой и тяжелой ЧМТ в анамнезе, выводя на первый план совокупность факторов предрасположенности, обуславливающих развитие заболеваний. Что же касается результатов психолого-психиатрического обследования, то они свидетельствуют о



преобладании у пациентов с ПТЭ астенических, вегетативных, когнитивных, эмоциональных и поведенческих нарушений, что необходимо учитывать при планировании лечебных и нейрореабилитационных мероприятий. Наш опыт применения Сейзара в терапии локально обусловленной симптоматической посттравматической эпилепсии даже совместно с ранее назначенными АЭП позволяет у абсолютного большинства повысить эффективность лечения, что характеризуется положительной клинко-электроэнцефалографической динамикой и

уменьшением выраженности когнитивных нарушений. А своевременное назначение Сейзара у инициальных больных с локально обусловленной эпилепсией после травм позволяет предотвратить развитие фармакорезистентности и в высоком проценте случаев добиться устойчивой ремиссии припадков. В нашей практике мы в течение длительного периода отдаем предпочтение препарату Сейзар, а применение других ламотриджинов у пациентов с локально обусловленными формами эпилепсии в силу ряда причин стараемся ограничивать.

Сравнительное открытое наблюдательное исследование эффективности и безопасности Сейзара (ламотриджина) в лечении постинсультной эпилепсии

ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА ВОРОБЬЕВА

Профессор кафедры нервных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Введение. Эпилептические припадки после инсульта – частое и крайне драматическое осложнение инсульта. Постинсультная эпилепсия составляет около 45% всех случаев эпилепсии у лиц старше 60 лет (Hauser WA et al., 1993). В настоящее время нет надежных рекомендаций по большинству фундаментальных вопросов ведения постинсультной эпилепсии. Принимая во внимание пожилую возраст пациента, лежащие в основе эпилептогенеза структурные нарушения головного мозга клиницисты при выборе терапии постинсультной эпилепсии обычно используют данные, полученные на основе исследований применения ПЭП при фокальных припадках у пожилых людей. Согласно отчету ILAE (2013) для пожилых пациентов ламотриджин и габапентин имеют доказательность уровня А. Однако долгосрочные эффекты ПЭП на сосудистые факторы риска у пациентов, перенесших инсульт, часто остаются недооцененными и требуют дополнительных исследований. В частности, остается неясным влияние блокаторов натриевых каналов на нарушение сердечной проводимости у пациентов с ишемией миокарда.

Цель. Оценка эффективности и безопасности применения ламотриджина (Сейзар) у пациентов с постинсультной эпилепсией.

Материал и методы. В исследование были включены 19 пациентов (58% женщины), перенесших ОНМК, с последующим развитием судорожного припадка, обратившихся за консультацией в период с 18.12.2022 г. по 15.04.2023 г. Диагноз симптоматической эпилепсии был поставлен на основании критериев Международной противоэпилептической лиги (ILAE, 2010). Все пациенты нуждались в назначении противоэпилептической терапии в связи с высоким риском развития повторных приступов. Средний возраст пациентов с постинсультной эпилепсией составил $67,3 \pm 6,8$ лет. Пациенты получали Сейзар в монотерапии в течение от 6 до 12 месяцев (с 18.12.2022 по 25.12.2023). Целевая доза составила от 200 мг/сут до 400 мг/сут. Группой сравнения были

17 пациентов (средний возраст $65,8 \pm 7,2$ лет; 53% женщины), перенесших ОНМК без последующего развития эпилепсии. По клинко-демографическим характеристикам, включая период от начала инсульта до момента включения в исследование, тяжесть инсульта, стратификацию по сосудистым рискам, базовую терапию, группы не различались. На протяжении всего периода тщательно оценивались все сердечно-сосудистые события, раз в три месяца проводилось ЭКГ с расчетом скорректированного интервала QT по формуле Friderici. Коморбидная депрессия оценивалась по шкале депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI).

Результаты. Через 6–12 месяцев приема Сейзара у 13 (68,4%) пациентов был достигнут контроль эпилептических припадков (6 и более месяцев свободных от приступов), у 6 (31,6%) пациентов приступы сохранялись с различной частотой от одного приступа в 3–6 месяцев (4 пациента) до ежемесячных (2 пациента). В группе постинсультной эпилепсии за период наблюдения не было зафиксировано ни одного летального исхода, в группе сравнения была одна смерть от повторного инсульта ($p > 0,05$). Количество серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (нефатальный инсульт, ТИА, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, госпитализация по поводу сердечной недостаточности) у пациентов с постинсультной эпилепсией не отличалось от группы сравнения (15,8% против 17,6% $p > 0,05$). Медианные значения скорректированного интервала QT в период приема Сейзара не превышали нормативные значения и не демонстрировали отрицательной динамики.

У пациентов с постинсультной эпилепсией общий счет по шкале BDI снизился с 20,2 баллов на визите включения до 15,6 баллов спустя шесть месяцев лечения ($p < 0,001$). При этом в группе сравнения уровень депрессии спустя шесть месяцев наблюдения практически не претерпел изменения и был значительно выше, чем в группе пациентов, получавших Сейзар (21,4 против 15,6, $p < 0,001$).

Заключение. Сейзар продемонстрировал высокую эффективность, более 65% пациентов с постинсультной эпилепсией достигли лекарственной ремиссии. В отличие от традиционных антиконвульсантов Сейзар не оказывал долговременного негативного эффекта на сердечно-сосудистые риски у пациентов этой уязвимой группы. Тщательное исследование динамики интервала QT продемонстрировало безопасность Сейзара в отношении желудочковой проводимости и соответственно

отсутствие влияния на риск аритмии у пациентов с постинсультной эпилепсией. Сейзар показал протективный эффект в отношении аффективных нарушений. Стабилизация эмоционального статуса может способствовать повышению порога стрессодоступности пациентов и соответственно снизить уязвимость пациентов

в отношении триггеров припадков. Принимая во внимание, что депрессия является независимым фактором риска постинсультной летальности, антидепрессивный эффект Сейзара можно рассматривать как важный показатель пользы при выборе препарата для терапии постинсультной эпилепсии.

Применение «Сейзара» в практике эпилептолога

ТИМУР РИФОВИЧ ГАЛИУЛЛИН

Заведующий отделением неврологии с функцией Регионального сосудистого центра Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, невролог-эпилептолог (Уфа)

Введение. Эпилепсия у женщин представляет собой проблему исключительной важности, поскольку сопряжена с влиянием, как самого заболевания, так и антиэпилептических препаратов (АЭП) на репродуктивное здоровье женщины, с реализацией, прежде всего, ее материнской функции и влияния на плод. По мнению большинства исследователей, репродуктивные эндокринные расстройства чаще встречаются среди женщин, страдающих эпилепсией, чем в общей популяции. Эпилептические припадки нарушают кортикальную регуляцию высвобождения гормонов гипоталамусом и могут расстраивать целостность гипоталамо-гипофизарно-половой системы. В свою очередь, антиэпилептические препараты посредством индукции или ингибирования микросомальных ферментов печени вмешиваются в метаболизм половых гормонов. В этой ситуации встает вопрос о выборе противоэпилептического препарата, обладающего высокой эффективностью и минимальным количеством нежелательных воздействий. Экспертами Российской противоэпилептической лиги 26 июня 2021 г. «золотым стандартом» для лечения эпилепсии у женщин был назван ламотриджин (Сейзар).

Материалы и методы. За период с 18.12.2022 по 17.04.2023 Сейзар был назначен 67 пациентам, соотношение женщин/ мужчин – 3,8/1 (53 женщины, 14 мужчин). Нежелательных явлений в связи с приемом препарата за отчетный период выявлено не было. По формам эпилепсии: 23 пациента с идиопатической генерализованной эпилепсией (21 женщина, 2 мужчин, соотношение 10,5:1), 44 с фокальной эпилепсией (32 женщины, 12 мужчин, соотношение 2,7:1). Соотношение мужчин и женщин наиболее резко выражено среди пациентов с идиопатическими формами эпилепсии, у женщин в этой группе препаратом выбора с большим отрывом являлся «Сейзар».

За отчетный период в качестве стартового препарата в монотерапии фокальной формы эпилепсии Сейзар назначен 27 пациентам (21 женщина, 6 мужчин), переведены на «Сейзар» с другого препарата 9 пациентов (7 женщин (с вальпроевой кислоты 2, с леветирацетамом 2, с окскарбазепином 3), 2 мужчин (с карбамазепином)), 8 пациентам в составе комплексной терапии (4 женщины (в комбинации с леветирацетамом 2, топираматом 2), 4 мужчин (в комбинации с вальпроевой кислотой 2, леветирацетамом 1, топираматом 1)). Таким

образом, в группе пациентов с фокальной эпилепсией препарат чаще назначался женщинам в монотерапии.

Среди 67 пациентов в течение периода наблюдения (300 дней) ремиссия была достигнута у 62 пациентов. На дозировке 100 мг/сут – 18 пациентов, на дозировке 150 мг/сут – 16 пациентов, 200 мг/сут – 21 пациент, 300 мг/сут – 7 пациентов (рис. 4). Средняя дозировка препарата «Сейзар», в том числе у пациентов не достигших ремиссии, составила $168 \pm 91,6$ мг/сут (min 100, max 400). Стартовала терапия, как правило, с дозировки 100 мг/сут, а средняя поддерживающая была у женщин $145 \pm 70,8$ мг/сут (min 100, max 300), у мужчин $180 \pm 82,3$ мг/сут (min 100, max 300).

За период наблюдения в группе с фокальной эпилепсией (44 человека) ремиссия была достигнута у 39 пациентов (30 женщин, 9 мужчин). На дозировке 100 мг/сут – 6 пациентов (6 женщин), на дозировке 150 мг/сут – 10 пациентов (7 женщин, 3 мужчин), 200 мг/сут – 16 пациентов (14 женщин, 2 мужчин), 300 мг/сут – 7 пациентов (3 женщины, 4 мужчин). Стартовала терапия, как правило, с дозировки 100 мг/сут, а средняя дозировка препарата «Сейзар» у женщин, достигших ремиссии, составила $178,3 \pm 56,8$ мг/сут (min 100, max 300). У 5 пациентов (2 женщины, 3 мужчин) ремиссия на данный момент не достигнута. Оптимальной является дозировка 200 мг/сут. Ремиссия у женщин достигается на более низких дозировках «Сейзара», чем у мужчин.

Заключение. Таким образом, «Сейзар» эффективен в лечении как идиопатических, так и фокальных форм эпилепсии как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Кроме того, Сейзар наиболее предпочтителен в лечении девочек, девушек и женщин пубертатного возраста ввиду его высокой эффективности, хорошей переносимости, отсутствия влияния на женскую половую систему, отсутствия нежелательных косметических эффектов, а также положительного влияния на когнитивную сферу и психоэмоциональный фон.

Подтвердилось несколько тезисов:

- Препарат чаще назначается женщинам.
- Чаще в монотерапии.
- Ремиссия у женщин достигается на более низких дозировках Сейзара, чем у мужчин.
- Дозировка препарата в лечении фокальной эпилепсии выше, чем при генерализованной.

Оптимальной являлась дозировка 150–200 мг/сут.

Хотелось бы отметить благоприятный исход применения Сейзара и у возрастных пациентов с эпилепсией и коморбидной патологией, отраженный в клиническом случае.

Клинический случай. Пациентка А., 69 лет. Жалобы на приступы с потерей сознания, судорогами, с частотой до 1–2 в мес – ночью во сне внезапно хрип, отве-



дение головы вправо, судороги тонико-клонического характера. После приступа сон, утром приступ амнезии. Со слов сына, около 6–8 мес. назад стала «какой-то возбужденной», «ворчливой», принимала лечение «для сосудов». Приступы продолжались. По совету знакомой начала прием вальпроевой кислоты 250 мг на ночь – без динамики. Наследственность не отягощена. ЧМТ отрицает. Неврологически: вестибулотактический синдром.

Из хронических заболеваний: ЦВЗ. Хроническая ишемия головного мозга 2. Гипертоническая болезнь 2 ст., ст. 2, риск 4. ИБС, ХСН II б, ФК 2. Хронический эрозивный гастрит, эзофагит вне обострения. Хронический панкреатит, вне обострения. Хронический пиелонефрит, вне обострения.

Обследование: МРТ головного мозга: очаги хронической ишемии головного мозга. ЭКГ: синусовый ритм. Снижение реполяризации желудочков. ЭЭГ: патология в

височно-теменно-центральных сообщать. УЗИ сосудов шеи: атеросклероз, стенозирование у бифуркации ОСА бляшкой справа 38%, слева 36%. Видео-ЭЭГмониторинг (2 часа с депривацией): во сне низким индексом региональная эпиактивность височно-теменной локализации слева.

Выставлен диагноз: Фокальная эпилепсия неуточненного генеза с билатеральными тонико-клоническими приступами. Лечение: увеличение дозировки вальпроевой кислоты до 750 мг/сут. Через 2 недели пришел сын: мама стала менее подвижной, апатичной, чаще лежит, не хочет ничего делать. Вальпроевую кислоту самостоятельно отменили. Рекомендовано: начать прием препарата ламотриджин (Сейзар), медленно титруя до 100 мг/сут. Контроль через 4 мес – приступов нет. Пациентка стала более подвижной, готовит, убирается дома, выходит на прогулки.

Опыт переключения с оригинального ламотриджина на Сейзар при лечении фокальных форм эпилепсии у женщин

ЛАУРА ГЕЙБАТОВНА ГЕЙБАТОВА

Доцент кафедры неврологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО ДГМУ, эпилептолог, к. м. н. (Махачкала)

Общее количество наблюдений за пациентами, получающими Сейзар, составляет 324 человек. Сейзар был введен в терапию 123 пациентам в период с 18.02.2022 по 17.04.2023, из которых 87 женщин. Из них 52 (59,8%) пациентки, ранее принимавшие ламотриджин, были переведены на Сейзар. 21 женщина (24,1%) проходила лечение в режиме комбинированной терапии, а 14 пациенткам (16,1%) Сейзар назначен первично.

Материалы и методы. В данное клиническое исследование: «Опыт переключения с оригинального ламотриджина на Сейзар при лечении фокальных форм эпилепсии у женщин» вошли 52 пациентки с установленным диагнозом: фокальная эпилепсия. В таблице 1

представлено распределение пациенток по форме эпилепсии.

На момент старта исследования все пациентки принимали оригинальный ламотриджин (ОЛ), как в моно-, так и в комбинированной терапии. Суточные дозы ОЛ варьировали от 150 до 400 мг в сутки. Возраст пациенток: от 18 до 57 лет (средний возраст 29,3 лет). Время наблюдения: с 18.12.22 по 11.02.24 включительно (300 дней). Всем пациенткам проводился лекарственный мониторинг; концентрация ламотриджина в крови варьировала от 6,5 до 10 мкг/мл. Всем пациенткам предложено информированное добровольное участие в исследовании и получено информированное согласие. Далее, каждой было предложено заполнение короткой анкеты, в которой женщины отмечали причины, по которым она решается на переключение с ОЛ на Сейзар, субъективная оценка настоящей терапии и ее ожидания при переключении.

Причины переключения:

- Экономические причины указали 39 женщин, что составило 75% всех опрошенных.
- 8 пациенток (15,4%) указали на социальные причины переключения (возможность получать Сейзар бесплатно).
- Терапевтические причины: 5 пациенткам (9,6%) требовалось повышение доз ОЛ. С целью уменьшения количества принимаемых таблеток женщины решились на переключение на эквивалентный дженерик.

33 пациентки (63,5%) принимали оригинальный ламотриджин (ОЛ) в монотерапии, комбинированная терапия использовалась в 19 случаях (36,5%). В таблице 2 представлены схемы лечения пациенток исследуемой группы до начала исследования.

На фоне проводимой терапии полная ремиссия приступов достигнута у 32 женщин (61,5%), полный контроль над БТКП с сохранением фокальных моторных и/или не моторных приступов с/без нарушения осознанности у 15 пациенток (28,8%); урежение приступов на 50% и более – у 3-х (5,8%); сохранение прежней частоты приступов у 2-х женщин (3,9%).

Таблица 1

Распределение пациенток по форме эпилепсии

Форма эпилепсии	n	%
Структурная фокальная эпилепсия с фокальными моторными приступами с нарушением осознанности и трансформацией в БТКП	27	51,9
Неуточненная фокальная эпилепсия с асинхронными БТКП	15	28,8
Синдром Леннокса – Гасто	2	3,8
Фотосенситивная затылочная эпилепсия	1	1,9
Мезиальная височная эпилепсия с гиппокампальным склерозом	3	5,8
Гипермоторная эпилепсия, связанная со сном	4	7,7
Всего:	52	99,9

Таблица 2

Схемы лечения пациенток исследуемой группы до начала исследования

Терапия	n	%
Монотерапия ОЛ	33	63,5
ОЛ + ЛТЦ	7	13,5
ОЛ + ОКЗ	2	3,8
ОЛ + ПМП	5	9,6
ОЛ + ВК	2	3,8
ОЛ + ТПМ + ЛТЦ	1	1,9
ОЛ + ЛКС	2	3,8

Переключение на Сейзар проводилось сразу на эквивалентные дозы ранее принимаемого ОЛ и варьировали от 150 до 400 мг в сутки. Результат переключения оценивался через 3 недели от старта приема Сейзара и далее каждые 3 месяца (через 3, 6, 9 месяцев). Всем пациенткам проводился лекарственный мониторинг ЛТЖ в крови через 3 недели и 6 месяцев после переключения.

Результаты. По результатам наблюдения через 3 недели после переключения пациенток с ОЛ на Сейзар, полный контроль приступов сохранился у 32 женщин, что составило 61,5%. Полный контроль БТКП при сохранении редких фокальных приступов у 14 (26,9%). У 5-х (9,6%) пациенток запланированное увеличение суточной дозы Сейзара до 400 мг не привело к уменьшению частоты приступов. 1 пациентка (1,9%) имела аггравацию БТКП, что потребовало пересмотра терапии и последующей полной отмены препарата. При оценке переносимости, субъективных ощущений и качества жизни наших пациенток через 3 недели и 3 месяца после переключения на Сейзар не было выявлено значимых изменений у 30 пациенток (57,7%), 11 (21,2%) отмечали улучшение качества жизни и общего самочувствия, у 5-х (9,6%) отмечалась некоторая неуверенность и нарастание тревоги в первые недели переключения, а у 6-х (11,5%) – ухудшение самочувствия и проявления нежелательных побочных реакций. Среди нежелательных побочных реакций кожных высыпаний не наблюдалось ни у одной пациентки, даже на наращивании доз Сейзара. Преимущественно, основные жалобы, расценива-

емые как плохая переносимость, имели субъективный характер. Так, устойчивая головная боль и головокружения наблюдалась у 3-х (5,8%), что послужило причиной отмены ЛТЖ у одной пациентки и возвращению к ОЛ у двух других. Тошнота отмечалась у 1 пациентки (1,9%), жалобы были преходящими и не требовали изменения доз. Жалобы на сонливость/бессонницу, утомляемость и тремор предъявляли двое (3,8%) пациенток, несмотря на терапевтическую концентрацию ламотриджина в крови (7–9 мкг/мл), данные жалобы сохранялись, обе пациентки вернулись к приему ОЛ.

По результатам наблюдения через 6 и 12 месяцев после переключения пациенток с ОЛ на Сейзар удержание на терапии с полным контролем приступов составило 86,5% – 45 пациенток, 3-м (5,8%) из которых дозы Сейзара были постепенно повышены. 7 пациенток (13,5%) выбыли из исследования, из них 4 (7,7%) вернулись к приему ОЛ, а 3-м (5,8%) ЛТЖ был отменен.

Сравнение эффективности ОЛ и Сейзара у пациенток исследуемой группы за период наблюдения 300 дней представлено на рисунке.

Обсуждение. Благодаря возможностям современной нейрофармакологии большинство больных эпилепсией могут достигать устойчивой ремиссии или излечения, иметь достаточно высокую степень социальной адаптации, трудоспособности и качества жизни. Потеря эффективного контроля над приступами может иметь серьезные последствия для больного – медицинские, социальные, материальные и психологические. Любая такая потеря увеличивает риск травматизации во время припадков, декомпенсации хронических, особенно сердечно-сосудистых заболеваний, ухудшения общего здоровья, утраты трудоспособности и инвалидизации. Среди наиболее значимых и актуальных причин потери эффективного контроля над эпилептическими приступами, следует признать мотивируемую экономическими и иными соображениями замену эффективных АЭП, как правило, оригинальных брендовых форм на их дженериковые аналоги.

По результатам нашего наблюдения, в которое добровольно вошли 52 женщины, основной мотивацией к переключению является именно социально-экономическая причина, а именно удешевление стоимости лечения и возможность получения лекарственного

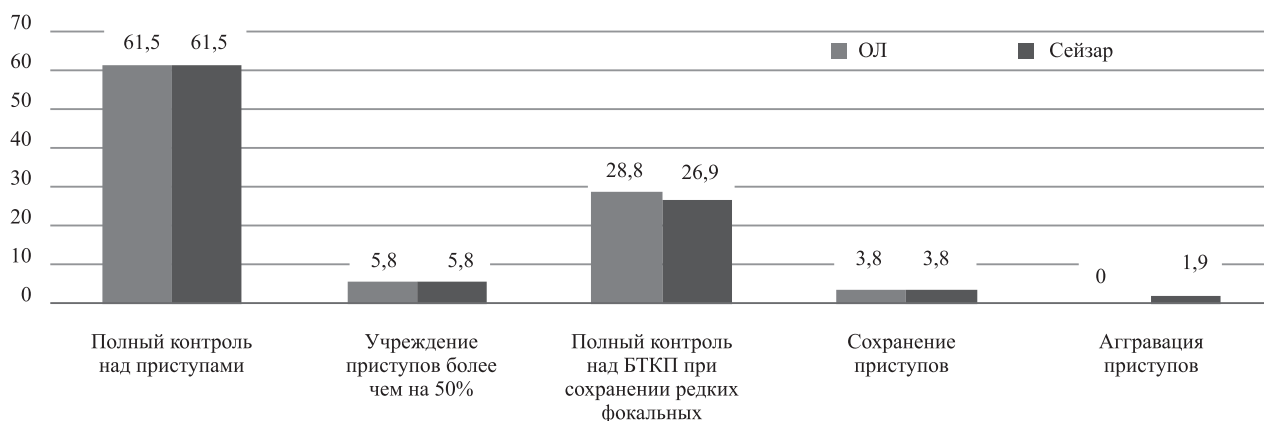


Рисунок. Сравнение эффективности ОЛ и Сейзара у пациенток исследуемой группы за период наблюдения 300 дней



обеспечения бесплатно. Это вполне ожидаемо, так как женщины, имеющие семьи, часто стараются сократить расходы за счет «экономии на себе». 61,5% пациенток имели устойчивую медикаментозную ремиссию на фоне принимаемого ранее ОЛ, а полный контроль БТКП при сохранении редких фокальных приступов у 15 (28,8%). При переключении пациенток с ОЛ на Сейзар устойчивая медикаментозная ремиссия сохранилась у всех пациенток в течение всего времени наблюдения (300 дней). Лишь одна (1,9%) пациентка с редкими фокальными приступами имела аггравацию приступов БТКП, что послужило причиной сначала возобновления приема ОЛ, а затем и полной отмены ЛТЖ. У 5-х (9,6%) пациенток запланированное увеличение суточной дозы Сейзара до 400 мг не привело к уменьшению частоты и тяжести приступов.

Среди нежелательных побочных реакций кожных высыпаний не наблюдалось ни у одной пациентки, даже на наращивании доз Сейзара. Это можно объяснить тем, что все пациентки, вошедшие в исследование, ранее уже принимали ОЛ, а переход на Сейзар также не вызвал аллергической реакции со стороны кожи. Другие симптомы плохой переносимости, такие как устойчивая головная боль и головокружения, нарушения сна и утомляемость, тремор, появились в первые недели после переключения наблюдались у 5-х (9,6%). Эмоциональная составляющая терапии и комплаентность, созданный тандем «врач – пациент и его семья», очень важны в работе с людьми, имеющими эпилепсию, а в особенности с женщинами. Жалобы на трудности переносимости обсуждались неоднократно на повторных приемах, и решение принималось в

пользу желания женщины: возвращение к ОЛ или отмена ЛТЖ. По результатам дальнейшего наблюдения в течение 300 дней после переключения, Сейзар показал высокий процент удержания на терапии с полным контролем приступов 86,5%, что свидетельствует об его эквивалентности ОЛ.

Выводы

- У женщин с фокальными формами эпилепсии, принимающих оригинальный ламотриджин и находящихся в ремиссии, возможно переключение на Сейзар как эквивалентный препарат.
- Чтобы избежать возобновления приступов, возникновения нежелательных явлений и социальных последствий для пациента, он должен быть полностью проинформирован врачом о возможных последствиях замены.
- При переключении важно более частое динамическое наблюдение epileптологом и контроль плазменной концентрации ламотриджина с целью коррекции доз при необходимости, возвращения к прежней схеме терапии, выявления нежелательных побочных реакций.
- По результатам нашего исследования Сейзар позволяет удерживаться на терапии ЛТЖ достаточно долго и устойчиво, что, в свою очередь, положительно влияет на экономические и социальные аспекты жизни женщин.
- По полученным нами данным, при отсутствии ремиссии по приступам на фоне приема оригинального ламотриджина, переключение на Сейзар с целью повышения дозы до максимальной терапевтической не эффективно и не целесообразно.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении фокальной эпилепсии у пациенток с приступами по типу дежа вю

ТЕА МЕРАБОВНА ГОГУАДЗЕ

Врач-психиатр, epileптолог СПбГКУЗ ПБН^{№ 6}, Городской epileптологический центр (Санкт-Петербург)

Введение. В данном исследовании, хотелось бы уделить особое внимание пациентам с фокальной эпилепсией с приступами по типу дежа вю. Феномен дежа вю (франц. «уже виденное») – это ощущение, при котором незнакомая, совершенно новая обстановка, на мгновение или краткий промежуток времени кажется знакомой, уже когда-то виденной. Дежа вю в виде ауры встречается у 10% пациентов с височной эпилепсией. Часть пациентов, испытывает дежа вю в начале фокальных приступов, как предвестник, то есть иктальное дежа вю.

Цель исследования. В данном исследовании оценивалась эффективность и безопасность Сейзара в различных возрастных группах, в рамках моно- и политерапии, у пациенток с фокальной эпилепсией с приступами по типу дежа вю.

Материал и методы. Отбор группы (n = 108) исследуемых пациенток женского пола состоялся в период с

24.01.2023 по 11.02.2024. Продолжительность наблюдения составила до 10 месяцев.

Сейзар назначался в моно-, дуо- и политерапии, пациенткам от 20 до 71 года. Все пациентки были обследованы с использованием клинично-anamnestического, клинично-катамnestического и клинично-психопатологического методов. Всем пациенткам было проведено рутинное ЭЭГ исследование, МРТ головного мозга 1,5 Тл, психологическое тестирование (многопрофильная личностная методика ММРІ сокращенная; госпитальная шкала тревоги и депрессии; шкала Бека).

Критерии включения в исследование: информированное согласие пациентов на проведение исследования и лечения, наличие диагноза «фокальная эпилепсия»; регулярный прием противоэпилептической терапии, наличие приступов по типу дежа вю.

Критерии невключения: пациенты, не давшие добровольного согласия; неустановленный диагноз эпилепсия, нерегулярный прием противоэпилептической терапии. Полученные результаты обрабатывались посредством стандартных методов статического анализа.

Сейзар был назначен 54 пациентам мужского пола. В рамках монотерапии получали 36 (67%) и в политерапии получали 18 (34%) пациентов соответственно. Распределение у женщин представлено в табл. 1.

Распределение по формам эпилепсии и приступов у пациентов женского пола

Формы эпилепсии и типы приступов	n (%) = 108
Структурная фокальная эпилепсия с фокальными дисмнестическими приступами по типу дежа вю	6 (5,4%)
Структурная фокальная эпилепсия с фокальными дисмнестическими приступами по типу дежа вю, с билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным дебютом	23 (21%)
Структурная фокальная эпилепсия с фокальными дисмнестическими приступами по типу дежа вю, с фокальными приступами с нарушением осознанности, с билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным дебютом	3 (2,7%)
Фокальная эпилепсия неуточненной этиологии с фокальными дисмнестическими приступами по типу дежа вю	15 (13,8%)
Фокальная эпилепсия с фокальными дисмнестическими приступами по типу дежа вю, с билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным дебютом	44 (40,7%)
Фокальная эпилепсия неуточненной этиологии с фокальными дисмнестическими приступами по типу дежа вю, с фокальными приступами с нарушением осознанности, с билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным дебютом	10 (9%)
Фокальная эпилепсия неуточненной этиологии с фокальными дисмнестическими приступами по типу дежа вю, с фокальными приступами с нарушением осознанности	7 (6,4%)

62 пациенткам Сейзар был назначен в стартовой монотерапии. 16 пациенткам осуществлен переход с другого антиконвульсанта на Сейзар. В рамках дуо- и политерапии Сейзар был назначен 30 (27%) пациенткам: Сейзар + топирамат 6 (20%); Сейзар + леветирацетам 13 (43,5%); Сейзар + перампанел 2 (6,6%); Сейзар + вальпроевая кислота 5 (16,7%); Сейзар + карбамазепин 1 (3,3%); Сейзар + лакосамид + топирамат 1 (3,3%); Сейзар + леветирацетам + окскарбазепин 2 (6,6%).

Самая частая и популярная комбинация, по данным исследования, Сейзар + леветирацетам – 43,5%.

Как известно, нежелательно назначать вальпроевую кислоту пациенткам детородного возраста, однако, комбинация Сейзара и вальпроевой кислоты включена в исследование, так как оба препарата обладают не только противосудорожным, но и тимостабилизирующим эффектом, что очень важно при наличии коморбидных психических расстройств.

Значимой патологии в интериктальный период не было выявлено у 27 (25%) исследуемых.

Суточная дозировка Сейзара в монотерапии составляла: 75 мг 4 (5%), 100 мг 7 (9%), 150 мг 15 (19%), 200 мг 24 (31%), 250 мг 11 (14%), 300 мг 17 (22%).

Эффективность использования Сейзара у лиц женского пола в монотерапии (n = 78) такова: полная клинико-энцефалографическая ремиссия – 8 (10%), клиническая ремиссия 49 (63%), снижение частоты приступов на 50% и более 12 (15,5%), снижение частоты приступов менее, чем на 50% или отсутствие эффекта 9 (11,5%).

Соответственно, полная клинико-энцефалографическая ремиссия была достигнута в 23% случаев, клиническая ремиссия – 53%, т.е. положительный результат был достигнут у 76% исследуемых.

Клиническое наблюдение. Пациентка Д., 2002 г. р. Жалобы на момент первичной консультации:

1) с 2019 г. развились состояния внезапной тошноты, сопровождающиеся ощущением уже виденного («будто знакомый сон», но не могу вспомнить), с волной вверх из эпигастрия, общей слабостью, длительностью до 10–15 секунд, с несинхронной периодичностью – от 1 раза в несколько недель до 3-х раз за сутки; 2) реци-

дивирующие эпизоды потери сознания с судорогами, с прикусами языка; 3) перепады настроения, раздражительность, плаксивость; 4) нарушения ночного сна – трудности засыпания. Без лекарственной терапии на момент обращения.

Анамнез заболевания: Впервые в феврале 2020 г., в метро потеряла сознание, со слов очевидца наблюда-

Таблица 2

Структурные изменения, выявленные у пациенток женского пола с дежа вю

Структурный дефект	n (%) = 47 (44%)
Менингиома	7 (14,8%)
Объемное образование, состояние после оперативного лечения	5 (10,6%)
Кортикальная атрофия	3 (6,7%)
Кавернозная ангиома	2 (4,2%)
Венозная ангиома	1 (2%)
Гетеротопия серого вещества	4 (8,5%)
Атрофия гиппокампов	12 (25,5%)
Ретроцеребеллярная киста	3 (6,7%)
Кистозно-глиозные изменения	10 (21%)

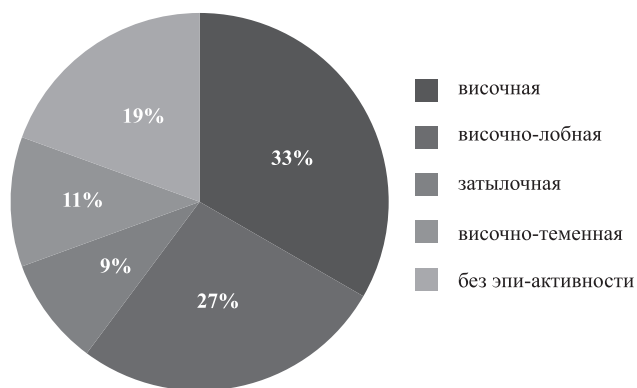
Таблица 3

Аффективные расстройства, выявленные у пациенток с фокальной эпилепсией с приступами по типу дежа вю

Психические расстройства	n (%) = 81
Депрессивное расстройство легкой степени	21 (26%)
Депрессивное расстройство средней степени	6 (7,4%)
Паническое расстройство	14 (17,5%)
Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	12 (14,8%)
Органическое тревожное расстройство	7 (8,6%)
Дисфории (эксплозивный вариант)	5 (6%)
Эмоциональная лабильность	16 (19,7%)



Локализация пароксизмальных изменений на ЭЭГ

**Рисунок. Локализация пароксизмальных изменений на ЭЭГ**

лись клонические подергивания. Прикусы, уринацию, пеноотделение отрицает. Летом 2020 г. проснулась с прикусанным языком. В марте 2021 г. произошел билатеральный тонико-клонический приступ, во время ночного сна, с прикусом языка, с уринацией. В конце апреля 2021 г. внезапно развилась сильная головная боль, сопровождавшаяся онемением правой руки, левосторонней гемианопсией, онемением левой половины лица. Состояние купировалось приемом НПВС.

Психический статус (на момент первичного обращения): контакту доступна, ориентирована всесторонне верно. Эмоциональные проявления выразительные, соответствуют содержанию общения. Обеспокоена состоянием здоровья. Отмечает раздражительность, слезы без причины, эпизодически – самопорезы с целью успокоения. Описывая характер, сообщает о стабильно низкой самооценке, трудностях в понимании своих эмоций. Настроение с преимущественно сниженного, периодически отмечает ощущение душевной боли, суицидные мысли (расценивает их как характерные на протяжении жизни). Критика к своему состоянию сохранна. В ходе осмотра сообщает, что воспитывалась в условиях неустойчивой привязанности (преимущественно бабушкой), была агрессия со стороны матери, в последующем – абьюзивные отношения с партнерами, в настоящее время – гармоничные, поддерживающие. Результаты экспериментально-психологического об-

следование: выявляется снижение аффективного фона до степени легкой депрессии с выраженной тревогой у личности с чертами пограничного типа.

МРТ головного мозга. В правой височно-затылочной области, вдоль стенок височного и заднего рогов правого бокового желудочка визуализируются множественные узелковые образования, неправильных округлых и овальных форм, с четкими неровными контурами, склонные к слиянию, характеризующиеся изоинтенсивным МР – сигналом во всех последовательностях, неравномерно суживающие просвет боковых желудочков. При проведении специальной последовательности T 1-TIR – зона гетеротопии серого вещества головного мозга (субэпендимарная форма). ЭЭГ. Выявляются умеренно выраженные диффузные изменения БЭА. В височно-лобном отделе правого полушария периодически регистрируются группы эпиплептиформной активности, иногда с тенденцией к кратковременной генерализации.

Диагноз: Структурная фокальная эпилепсия с приступами с фокальным дебютом в сознании, с билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным дебютом. G40 Эмоционально неустойчивое расстройство личности. Тревожно-депрессивный синдром. F60.3

В ГЭЦ рекомендован регулярный прием Сейзара с постепенной титрацией до 200 мг в сутки, алимемазин 2,5 мг на ночь до 2-х месяцев, сертралин 50 мг утром, не менее 6 месяцев.

Повторная ЭЭГ: основной ритм сформирован правильно. В фоновой записи, и при ФП выявляются умеренно выраженные изменения ирритативного характера (острые волны) в височных отделах обоих полушарий. Повторное ЭПО: аффективный фон нестойко снижен с ипохондрическим компонентом, раздражительностью (соответствует субдепрессии). В ГЭЦ рекомендовано продолжить регулярный прием ламотриджина 200 мг в сутки, снизить сертралин до 25 мг утром. Плановая повторная явка.

Выводы.

1. В данном исследовании отмечена высокая переносимость терапии Сейзаром. 108 пациентками Сейзар переносился без побочных эффектов.

2. Наиболее частая локализация пароксизмальных изменений на ЭЭГ при фокальной эпилепсии с присту-

Таблица 4

Эффективность использования Сейзара у лиц женского пола в политерапии (n = 30)

	Сейзар + топирамат 6 (20%)	Сейзар + леветир. 13 (43,5%)	Сейзар + перампанел 2 (6,6%)	Сейзар + вальпр. кислота 6 (16,7%)	Сейзар + карбамаз. 1 (3,3%)	Сейзар + лакосамид + топирамат 1 (3,3%)	Сейзар + леветирацетам + окскарбаз. 2 (6,6%)
Полная клинико-энцефалографическая ремиссия		3 (10%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)			1 (3,3%)
Клиническая ремиссия	3 (10%)	8 (26,6%)		4 (13,3%)			1 (3,3%)
Снижение частоты приступов на 50% и более	2 (6,7%)	2 (6,7%)		1 (3,3%)		1 (3,3%)	
Снижение частоты приступов менее, чем на 50% или отсутствие эффекта	1 (3,3%)				1 (3,3%)		

пами по типу дежа вю – височная 36 (33%) и височно-лобная 29 (27%) области.

3. Среди выявленных коморбидных аффективных расстройств наиболее часто встречались депрессивные расстройства легкой степени – у 21 (26%) пациентки. Смешанное тревожное и депрессивное расстройство наблюдалось у 12 (14,8%) пациенток, органическое тревожное расстройство в 8,6% (у 7 пациентов). Довольно часто выявлялась эмоциональная лабильность – 19,7: у исследуемых, сравнительно реже дисфорическое расстройство, а именно в 6% (у 5 исследуемых).

4. Наиболее часто встречалась комбинация Сейзара с антидепрессантом: флуоксетин 10 (18%), сертралин 12 (22%), пароксетин 8 (14,6%), эсциталопрам 6 (11%).

5. В общем, клиническая ремиссия и клинко-инструментальная ремиссия при приеме Сейзара (n = 108) была достигнута у 80 (74%) пациенток; уменьшение числа приступов на 50% и более наблюдалось у 18 (16,6%) пациенток. Эффект от лечения отсутствовал в 11 (10%) случаях. Не зарегистрировано ни одного случая аггравации приступов.

6. Клиническая ремиссия и клинко-инструментальная ремиссия при приеме Сейзара в монотерапии (n = 78) была достигнута у 57 (73%) пациенток; умень-

шение числа приступов на 50% и более наблюдалось у 12 (15,5%) пациенток; эффект от лечения отсутствовал в 9 (11,5%) случаях.

7. Полная (клинко-энцефалографическая) ремиссия в рамках политерапии была достигнута у 7 пациентов (23%), клиническая ремиссия – 16 пациентов (53%). Т. е. положительный результат был достигнут у 76% исследуемых.

8. Наиболее успешной комбинацией в политерапии оказался Сейзар + леветирацетам. Контроль над приступами и энцефалографическая ремиссия была установлена в 10% случаев, а клиническая ремиссия в 26,6%.

9. Сейзар является эффективным и безопасным препаратом выбора у пациентов с фокальной эпилепсией с приступами по типу дежа вю.

10. Высокую эффективность и хорошую переносимость подтверждает факт приверженности лечению – 108 пациентов, включенных в исследование, продолжают прием Сейзара.

Заключение. Таким образом, данное исследование подтвердило безопасность и эффективность Сейзара в различных возрастных группах пациенток с фокальной эпилепсией, в рамках моно-, дуо- и поли-терапии с приступами по типу дежа вю, в том числе с коморбидными аффективными расстройствами.

Эффективность и переносимость ламотриджина (Сейзара) у женщин и мужчин различных возрастных групп с фокальной эпилепсией

ДАРЬЯ АЛЕКСЕЕВНА ГОЛУБКОВА

Эпилептолог, МЦ «Жемчужина подолья» (Подольск)

Эпилепсия – хроническое заболевание, требующее индивидуального подхода к диагностике, подбору терапии и контролю лечения и качества жизни. Эпилепсия у женщины – еще более сложная задача, требующая оценки всех сфер жизни: взросление, гормональные изменения в разные периоды жизни, период беременности, родов и лактации, климактерический период, развитие косметических побочных эффектов (гирсутизм, акне, аллопеция, огрубение черт лица), изменений массы тела. Длительное применение некоторых АЭП может изменять концентрацию половых гормонов, нарушая репродуктивную функцию; изменять метаболизм андрогенов и эстрогенов, вызывая гипосексуальность, изменений массы тела, нарушение менструального цикла, поликистоз яичников.

В связи с этим, крайне важным является правильный выбор АЭП у девушек и женщин фертильного возраста и коморбидных пациенток средней и старшей возрастных групп. Сталкиваясь с необходимостью начать терапию, врач взвешивает множество факторов: способность выбранного препарата вызывать длительную стабильную ремиссию при определенной форме эпилепсии, хорошую переносимость, отсутствие негативного влияния на когнитивные функции, отсутствие отрицательного влияния на плод и последующее развитие ребенка, скорость наступления эффекта, улучшение качества жизни,

удобство применения, минимизация лекарственных взаимодействий, отсутствие влияния на имеющиеся коморбидные расстройства.

Исследование эффективности и переносимости противосудорожных препаратов при лечении фокальной эпилепсии изменило существующее представление об известных АЭП. Ламотриджин (Сейзар) оказался одним из лучших препаратов для лечения этой формы эпилепсии, опередив карбамазепин, вальпроат, топирамат, окскарбазепин и леветирацетам. Он также обладает широким спектром действия, являясь препаратом первой выбора. Сейзар зарегистрирован в Российской Федерации с 2009 г. Хорошо изучены его механизм действия, эффективность, безопасность и переносимость. Важным фактом является возможность применения препарата у женщин, планирующих беременность, и возможность переключения с препаратов других групп. Результаты многочисленных исследований определили преимущество его назначения в качестве первичной и альтернативной монотерапии в женской популяции больных эпилепсией.

Цель работы. Оценка эффективности и переносимости Сейзара в лечении женщин и мужчин с фокальной эпилепсией, основанная на длительном опыте применения препарата.

Материалы и методы. Проанализированы результаты применения Сейзара у пациентов, проходивших лечение в медицинском центре.

Критерии включения:

- верифицированный диагноз фокальной эпилепсии,
- возраст пациентов от 18 лет,
- регулярное посещение врача с проведением обследований,



– регулярный прием противоэпилептических препаратов,

– ведение дневника приступов.

Критерии исключения:

– недостаток данных для установления диагноза эпилепсии;

– нерегулярное посещение невролога-эпилептолога;

– нерегулярный прием АЭП,

– стойкие нежелательные явления при приеме препарата Сейзар,

– медикаментозная ремиссия на терапии иными АЭП.

Всего в исследование включено 186 пациента в возрасте от 17 до 75 лет (средний возраст – 54,5 лет): 56 пациентов мужского пола и 130 – женского. Период набора с 18.12.2022 по 17.04.2023. Под наблюдением с 17.04.2023 в исследовании находится 83 пациента, из них 55 пациентов (66%) женского пола и 28 пациентов (33%) мужского пола в возрасте от 18 до 75 лет, которым Сейзар был назначен впервые или произведена замена иного противоэпилептического препарата на Ламотриджин (Сейзар).

- 3 беременные женщины.
- 31 женщина фертильного возраста 19–40 лет.
- 21 женщина среднего и старшего возрастов (41–75 лет).
- 28 мужчин среднего и старшего возраста (41–75 лет).

Среди них:

- 62 пациентам (75%) была назначена первичная монотерапия препаратом Сейзар;
- 40 пациентов (64,5%) из них переключены с препаратов других групп (в настоящее время – монотерапия Сейзаром);
- 21 пациентом (25%) получают комбинированную терапию.

Сейзар применялся в дозах от 150 до 300 мг/сут в 1–2 приема.

Длительность наблюдения составила более 10 месяцев.

Распределение по формам эпилепсии среди женщин было следующим:

- фокальная эпилепсия неустановленной этиологии (23 пациента – 27,7%),
- структурная фокальная эпилепсия (60 пациентов – 72,3%).

По этиологии:

- следствие ЧМТ – 13 (21,6%),
- образования головного мозга (опухоли, каверномы, аневризмы) – 5 (8,3%),
- следствие ОНМК – 21 (35%),
- следствие воспалительных заболеваний ЦНС – 5 (8,3%),
- следствие перинатального поражения ЦНС – 15 (25%),
- мезиальный склероз – 1 (1,8%).

По локализации:

- височная – 30 (36%),
- лобная – 32 (38,6%),
- затылочная – 4 (4,8%),
- теменная – 4 (4,8%),
- лобно-височная – 9 (10,8%),
- другие – 4 (5%).

Всем пациентам было проведено обследование, включавшее подробный сбор анамнестических данных, оценку неврологического статуса, краткое нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций), видео-ЭЭГ-мониторинг, который включал исследование в состоянии активного и пассивного бодрствования с применением тестов на определение уровня сознания, функциональных проб: гипервентиляции, ритмической фотостимуляции в диапазоне частот 3–31 Гц, пробы открывания–закрывания глаз, с включением ночного или дневного сна.

Методы нейровизуализации включали проведение МРТ (не менее 1,5 Тл) во всех случаях. Для исключения побочных эффектов терапии на фоне лечения проводили клинический анализ крови (с определением уровня тромбодитов) и биохимический анализ крови (через 3 мес. после начала лечения и далее в среднем каждые 6 мес.), ультразвуковое исследование органов брюшной полости при необходимости. При применении Сейзара в комбинированной терапии (в сочетании с вальпроатами или препаратами карбамазепина) проводилось определение концентрации ламотриджина, вальпроевой кислоты или карбамазепина методом газо-жидкостной хроматографии. Так как Сейзар имеет линейную кинетику, необходимость в определении концентрации ламотриджина в крови возникает только в отдельных случаях (когда необходимо убедиться, что пациент принимает препарат в достаточной дозе и у беременных пациенток). Концентрацию ламотриджина в процессе лечения определяли у 8 пациентов.

Эффективность Сейзара оценивали по влиянию на частоту приступов: учащение приступов (аггравация), отсутствие эффекта или слабая эффективность (редукция частоты приступов менее чем на 50%), улучшение (снижение частоты приступов на 50% и более), ремиссия (клиническая ремиссия – отсутствие приступов в течение периода наблюдения; клиничко-электроэнцефалографическая ремиссия – отсутствие приступов в течение периода наблюдения в сочетании с блокированием эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ)).

Результаты. Клиническая ремиссия или урежение приступов более, чем на 50% при приеме Сейзара – в 74 случаях – 89% (клиническая ремиссия – 33 пациентов, урежение приступов более, чем на 50% – 44 пациента). Нежелательные явления наблюдались в виде кожных проявлений (сыпи) и диспепсических явлений у 6 пациентов (7,2%) в начале терапии; 2 пациентам (2,4%) пришлось провести замену препарата в связи с сохранением кожных проявлений даже при уменьшении дозы препарата и уменьшении скорости титрации; у 4 пациентов (4,8%) при уменьшении скорости титрации данная симптоматика регрессировала.

- Снижение частоты приступов менее, чем на 50% – 4 пациента (4,8%).
- Удовлетворенность пациентов – полная.
- Клиническая ремиссия – 33 (39,7%).
- Уменьшение частоты приступов на 50% и более – 4 (53%).
- Уменьшение частоты приступов менее 50% – 4 (4,8%).

- Замена препарата в связи с НЯ – 2 (2,4%).
- Агривация не выявлена.

Исследование подтвердило хорошую переносимость Сейзара. В 97,6% случаев Сейзар переносился без побочных эффектов. В 2 случаях (2,4%) отмечены нарушения в виде кожных проявлений и диспепсических явлений, которые не регрессировали после более медленного титрования препарата, что повлекло за собой замену препарата. У 3 пациенток детородного возраста при подготовке к беременности удалось оптимизировать терапию путем перевода на терапию препаратом Сейзар с других АЭП (вальпроевая кислота и карбамазепин и топирамат). 28 пациенток более старшего возраста переведены на монотерапию препаратом Сейзар с других противосудорожных препаратов по причине низкой эффективности или отсутствия препарата в аптечной сети. Высокую эффективность и хорошую переносимость подтверждает факт приверженности лечению: 83 (100%) из 83 пациентов, включенных в исследование.

Клинический пример № 1. Мигрень и/или эпилепсия?

Пациентка П., 32 года. Обратилась с жалобами на эпизоды мелькания, молний и кругов перед глазами, чаще слева, длительностью до 3–5 минут. Иногда данные эпизоды сменяются пульсирующей головной болью слева в лобно-височной области с напряжением перикраниальных мышц, продолжительность головной боли до 2–5 часов. Отмечается периодическая серийность данных эпизодов до 3 дней подряд. Для купирования головной боли пациентка принимала НПВС, иногда суматриптан – не всегда с положительной динамикой. По месту жительства наблюдалась с диагнозом мигрень. Проходила многочисленные обследования по месту жительства: ЭЭГ рутинная, УЗИ БЦА, МРТ головного мозга – патологии не выявлено. При обращении, подробном расспросе и анализе дневника головной боли удалось выяснить, что приступы начинаются с выпадения бокового зрения слева, затем появляются размытые круги («как будто камешек в воду упал»), затем могут появиться цветные молнии (но не всегда). После данного эпизода в ряде случаев развивается головная боль пульсирующего характера до 8–9 баллов по ВАШ. 2 раза после эпизода зрительных нарушений отмечалась потеря осознанности (пациентка описывает их как спутанность сознания, сонливость и трудности сосредоточиться и понимать происходящее вокруг), продолжительность до нескольких минут. Затем пациентка засыпает на несколько часов. Симптоматика полностью проходит после сна. Частота данных приступов до 15 в месяц.

Неврологический статус – без патологии. Ранее по месту жительства в качестве профилактического лечения мигрени назначался пропранолол, амитриптилин, топирамат – без положительного эффекта и плохой переносимостью. Учитывая «красные флаги» при детальном сборе анамнеза, принято решение о проведении дополнительного обследования: Видео-ЭЭГ-мониторинг 4 часа, и МРТ головного мозга по эпи-протоколу. МРТ головного мозга 1,5 Тл – без патологии; ВЭЭГ 9 часов – региональная эпилептиформная активность в левой затылочной области, представленная единичными спайками, амплитудой до 80 мкВ.

Диагноз: Фокальная эпилепсия неясной этиологии с немоторными фокальными приступами с нарушением осознанности. Сопутствующий диагноз: Хроническая мигрень со зрительной аурой. Пациентке назначен Сейзар по схеме с медленным титрованием с 12,5 мг до 150 мг в сутки в 2 приема. Пациентка отметила значительное снижение частоты приступов до 3 эпизодов в месяц, улучшение качества жизни. При увеличении дозы препарата до 200 мг в день – лекарственная ремиссия в течение 6 месяцев.

Клинический пример № 2. Планирование беременности у пациентки с невынашиванием (?)

Пациентка М., 29 лет. Диагноз: Фокальная эпилепсия неустановленной этиологии с фокальными моторными (тоническими) приступами без нарушения сознания, билатеральными тонико-клоническими приступами в анамнезе. Лекарственная клиничко-ээг-ремиссия с 2018 г. Обратилась на прием в декабре 2023 г. с вопросом о планировании беременности. На момент осмотра принимает Топирамат 150 мг в сутки. Анамнез: считает себя больной с 15 летнего возраста, когда после перенесенного гриппа с высокой температурой появились приступы тонического напряжения в правой руке без потери сознания и осознанности, 3 эпизода с развитием эпизода потери сознания и клонико-тоническими приступами. Наследственность по данному заболеванию не отягощена. Ранее развитие по возрасту. Наблюдалась у невролога по месту жительства в Брянской области с 15 летнего возраста, проходила регулярно обследования (МРТ головного мозга 1,5 Тл – без патологии, ЭЭГ рутинная – без патологической активности), принимала Топирамат в дозе 200 мг в сутки, затем дозу препарата снизили до 150 мг в сутки (принимает последние 6 лет). Замужем. За 4 года – 3 беременности: 2 самопроизвольных аборта на ранних сроках, 1 беременность – замершая на сроке 20 недель. Проходила многочисленные обследования по поводу невынашивания.

Совместно с пациенткой принято решение о смене противосудорожного препарата. Проведена постепенная замена топирамата на Сейзар в дозе 150 мг в сутки через период комбинированной терапии. С июня 2024 г. пациентка находится на монотерапии препаратом Сейзар 150 мг в сутки. В августе 2024 г. наступила долгожданная беременность, которая протекает без осложнений. Приступов у пациентки не отмечалось. В настоящее время срок беременности 26 недель. Развитие ребенка соответствует срокам. Пациентке проводится мониторинг концентрации Сейзара. Общее состояние оценивает, как хорошее.

Заключение. На сегодняшний день ламотриджин занимает одно из наиболее важных мест в лечении эпилепсии. Развитие препарата в контексте расширения клинического диапазона применения продолжается. Сейзар положительно влияет на когнитивные функции, нейроэндокринную сферу, на настроение и поведение пациентов. Оценивается экспертным сообществом и пациентами как наиболее эффективный и безопасный препарат. Само понятие эффективности лекарственного средства следует понимать, как комплекс свойств, оказывающих позитивное влияние на различные аспекты жизни пациента, стирающих восприятие им болезни.



Рекомендации. Сейзар может быть рекомендован как «золотой стандарт» в лечении фокальной эпилепсии у взрослых пациентов, в качестве препарата первого выбора при лечении лиц женского пола, особенно при

планировании беременности. Препарат обладает нормотимическим действием, что позволяет расширить его применение у пациентов с депрессиями и биполярным аффективным расстройством.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) у женщин с фокальной эпилепсией в кабинете эпилепсии МЦ «Семейная клиника»

ИРИНА ИГОРЕВНА ЖУРАВЛЕВА

Эпилептолог МЦ Семейная клиника (Москва)

Эпилепсия является одним из наиболее социально значимых заболеваний, которым страдают более 70 млн. человек во всем мире. Распространенность эпилепсии во всем мире выше среди мужчин, чем среди женщин. В результате проведенного популяционного исследования было выявлено, что в Российской Федерации соотношение среди мужчин и женщин составляет 3,93:2,07 (на 100000 населения) соответственно. Эпилепсия на современном этапе является курабельным заболеванием. При адекватной терапии до 70% пациентов достигают ремиссии или наблюдается снижение количества приступов до 50%. Эпилептология в последние 2 десятилетия достигла значительного прогресса в связи с появлением не только новых методов исследования и усовершенствования старых, но и благодаря появлению новых антиэпилептических препаратов (АЭП), которые позволяют достигать существенно более эффективного контроля над приступами, а также повышают качество жизни пациентов с эпилепсией. Значимость проблемы эпилепсии у женщин определяется тем, что до 40% больных эпилепсией женщин находятся в детородном возрасте и нуждаются в эффективном и безопасном лечении. При работе с женщинами, страдающими эпилепсией и находящимися в фертильном возрасте, эпилептологу приходится отвечать на вопросы: может ли семейная пара родить здорового ребенка? Есть ли риск для матери и плода, связанный с приступами и с приемом АЭП? Возможен ли тератогенный эффект АЭП? Оптимальный способ родовспоможения? Возможно ли грудное вскармливание? Влияет ли эпилепсия у матери и постоянный прием АЭП на развитие ребенка?

На сегодняшний день, среди других АЭП, ламотриджин занимает важное место в лечении эпилепсии, является стандартом терапии фокальной эпилепсии у женщин и мужчин, также рекомендован в качестве препарата первого выбора при лечении женщин с генерализованной эпилепсией, рекомендован советом экспертов РПЭЛ для активного внедрения в широкую

практику, согласно рекомендациям 2019 г. Помимо противозепилептического действия, ламотриджин оказывает выраженный нормотимический эффект.

В кабинете эпилепсии взрослого отделения нашего МЦ наблюдаются 280 пациентов, из них женщин – 177, мужчин – 103. Получают терапию ламотриджином 149 человек (м – 56, ж – 93). За период с 18.12.2022 по 17.04.2023 сделано 32 новых назначения препарата Сейзар пациенткам женского пола с фокальной эпилепсией. Период наблюдения составил от 10 месяцев.

Среди новых назначений:

- первичное назначение антиэпилептической терапии (Сейзар) – 24 пациентки;
- замена АЭП у 8 пациенток, из них: карбамазепина на ламотриджин (Сейзар) – 5, вальпроевой кислоты на ламотриджин (Сейзар) – 1, леветирацетам на ламотриджин (Сейзар) – 2.

Все пациентки, вошедшие в данное исследование, получали таб. Сейзар в монотерапии, в терапевтических дозах от 200 до 400 мг/сутки. Средняя терапевтическая доза составила 300 мг/сутки. При недостаточном контроле приступов, при достижении средней терапевтической дозы, пациенткам проводился лекарственный мониторинг с последующей коррекцией дозы Сейзара. В целом, отмечается хорошая переносимость терапии. У 2 пациенток отмечалось умеренное транзиторное повышение трансаминаз, что потребовало дополнительной терапии гепатопротекторами с ожидаемым терапевтическим эффектом, у 1 пациентки – умеренная тромбоцитопения, не потребовавшая снижения дозы ламотриджина, при контроле клинического анализа крови через 1,5 месяца – показатели улучшились. Других нежелательных эффектов в проведенном исследовании отмечено не было. Клиническая ремиссия приступов на фоне монотерапии Сейзаром за период исследования достигнута у 17 пациенток (53%). Уменьшение количества приступов на $\geq 50\%$ – у 10 пациенток (31%). Уменьшение количества приступов менее, чем на 50% у 4 пациенток (13%). Количество приступов не изменилось у 1 пациентки (3%).

Распределение групп пациентов представлено в таблице.

Клинический случай. Больная, 31 год. Жалобы: на приступы нарушения сознания с судорогами, прикусом щек, без уринации, чаще во время ночного сна, редко

Форма эпилепсии	Количество пациентов (n = 32)	Достигнута ремиссия, n (%)	Снижение приступов на > 50%, n (%)	Снижение приступов на < 50%, n (%)	Без изменений n (%)
Фокальная, первичное назначение АЭП (Сейзар)	24 (75%)	15 (63%) из 24	8 (33%) из 24	0	1 (4%) из 24
Фокальная, перевод с другого АЭП	8 (25%)	2 (25%) из 8	2 (25%) из 8	4 (50%) из 8	0

в бодрствовании. Постприступная дезориентация в течение нескольких минут, «говорит невнятные вещи», после чего появляется ощущение нехватки воздуха, одышка, сердцебиение, ощущение паники, страх смерти. Частота приступов 1 раз в 2 месяца. В бодрствовании, кроме вышеописанных, бывают приступы без изменения уровня сознания с чувством нехватки воздуха, одышкой, сердцебиением, ощущением паники, страхом смерти. Короткие эпизоды «потери мысли или нити разговора», эпизоды помнит, «мысль вспоминает». На момент обращения в клинику, принимала Леветирацетам 500 мг × 2 раза в день, эффекта от проводимой терапии не отмечала.

Анамнез morbi, vitae: родилась 2-м ребенком в семье, на 7 месяце беременности. В 6 лет перенесла черепную травму (падение с высоты 2-го этажа). В 10 лет появились короткие эпизоды, во время которых теряла нить разговора, мысли, однако, после напоминания собеседником, вспоминала. Чуть позже появились приступы с ощущением нехватки воздуха, сердцебиением, ощущением паники, сопровождавшиеся страхом смерти. По мере взросления, эпизоды «потери нити разговора и мысли» стали короче и легче, сама вспоминала мысль без напоминания. Родителям об этих эпизодах не сообщала. В 21 год, впервые в жизни, во сне, развился судорожный приступ с нарушением сознания, прикусом щек. Тогда впервые обратилась к врачу поликлиники, был назначен Конвулекс 300 мг однократно, вечером, судорожные приступы не повторялись в теч. 2-х лет, однако, продолжались дневные приступы без нарушения сознания, в структуре приступа: ощущение нехватки воздуха, сердцебиение, ощущение паники, страх смерти. Спустя 2 года, на фоне приема Конвулекса 300 мг/сутки, развился 2-й судорожный приступ во сне. После 2 приступа в течение 6 месяцев приступов не было, затем судорожные приступы возобновились, стали частыми, до 1 р/2 месяца. Однократно, во время бодрствования, был эпизод продолженной дезориентации в течение нескольких часов, в структуре которого были автоматизмы действий. Повторно обратилась к врачу поликлиники, была проведена замена Конвулекса на леветирацетам, однако, лечебный эффект достигнут не был, приступы продолжались с прежней частотой. В связи с этим, в январе 2023 г., пациентка обратилась в нашу клинику с целью коррекции терапии.

Семейный анамнез по эпилепсии не отягощен. Представлены результаты ранее проведенного обследования, до обращения в клинику: МРТ ГМ (1,5 Тл) от 2017 г. – в правой височной доле определяется очаг глиоза 4,0S3,5S2,0 мм, вероятно, резидуального генеза. Умеренное расширение основной и нижней ретроцеребеллярных цистерн (вариант развития).

ЭЭГ – в записи регистрируются единичные о. волны альфа-диапазона, преимущественно в теменно-задневисочно-затылочных отведениях, А несколько выше фоновой, пароксизмальная активность усиливается при ГВ, появляется акцент в Т6 отведении. МСКТ ГМ + АГ + КУ – структурных изменений в-ва гол. мозга не выявлено. КТ-признаков аневризматических изменений интракраниальных артерий не выявлено. Неврологический статус: Черепные нервы интактны. Сухо-

жильные, периостальные рефлексy живые, симметричные с рук и с ног. Патологических знаков не выявлено. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Статика не нарушена.

Обследование: МРТ ГМ по эпилептоколу (3 Тл) – единственный неспецифический (резидуальный) очаг глиоза в правой височной доле, без динамики по ср. с МРТ ГМ от 2017 г. ВЭМ (9 часов) – основная активность по частотным характеристикам соответствует норме. Сон в ходе исследования не зарегистрирован (!). В бодрствовании регистрируется эпилептиформная активность низкого индекса в виде спайков, о.волн, комплексов пик-волна в лобно-центрально-височных отведениях высокой степени билатеральной синхронизации, А до 200 мкВ. ЭКГ – без патологии.

Диагноз: Структурная фокальная эпилепсия. Моторные билатеральные тонико-клонические приступы с нарушением сознания во сне и в бодрствовании. Псевдоабсансы. Фокальные приступы в бодрствовании без нарушения сознания по типу панических атак. Рекомендовано: замена леветирацетама на ламотриджин (Сейзар). На сегодняшний день пациентка получает таб. Сейзар 400 мг/сутки. Динамическое наблюдение (январь 2023 г. – февраль 2024 г.): судорожные приступы за весь период наблюдения не повторялись. Дневные приступы без нарушения сознания: отмечается полный регресс приступов с потерей мысли, значительно реже и легче стали приступы по типу ПА (из структуры приступа исчезли страх смерти, ощущение паники, сердцебиение), за весь период наблюдения было 2 коротких («секундных» по самооценке пациентки) эпизода с ощущением кратковременного затруднения дыхания.

Выводы.

- Опыт использования препарата Сейзар указывает на его высокую эффективность в лечении фокальной эпилепсии у женщин. Препарат позволяет достичь контроля над приступами (полного или не менее 50%), а также стабилизировать психоэмоциональное состояние пациенток.
- Отмечается хорошая переносимость как средних, так и высоких терапевтических доз.
- Важным преимуществом препарата Сейзар является наличие дозировки 200 мг/таб, что, определенно, повышает комплаентность лечения.
- Важным представляется фармакоэкономический аспект использования препарата Сейзар в практике эпилептолога.
- Полученные результаты позволяют с оптимизмом использовать в дальнейшей практике препарат Сейзар.

Рекомендации.

1. На основании результатов проведенного исследования, рекомендую выбор препарата Сейзар в качестве стартовой и альтернативной монотерапии у женщин с фокальной эпилепсией, в том числе находящихся в репродуктивном возрасте, как наиболее эффективный антиэпилептический препарат.

2. Для повышения эффективности и безопасности терапевтической дозы Сейзара целесообразно проведение лекарственного мониторинга.

3. Медленное титрование дозы Сейзара позволяет снизить риски нежелательных явлений в начале лечения.



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

ЗОЯ ВЕНИАМИНОВНА ИЛЬИНЫХ

Невролог ООО «МЦ Палладиум» (Ижевск)

Общее количество наблюдений за пациентами, которым был назначен Сейзар с 18.12.22 по 17.04.23 с периодом наблюдения не менее 300 дней, составляет 237 человек. Из них пациентов женского пола – 127 человек. В данной работе проанализированы пациенты женского пола с диагнозом фокальной эпилепсии (106 человек). Возраст пациенток варьировал от 13 до 74 лет (средний возраст 35,84 лет). Сейзар назначался в режиме первичной монотерапии у 39 человек, в составе комбинированной терапии у 67 человек (у 44 человек сочетание с 1 антиэпилептическим препаратом, у 23 человек – с двумя, опыта назначения Сейзара четвертым препаратом к уже имеющейся терапии – нет). При назначении препарата обязательным условием проговаривалось и фиксировалось письменно в рекомендациях применение одного и того же препарата одной и той же фирмы-производителя. Дозировка Сейзара варьировала от 100 до 500 мг в 2 приема, титрование дозировки проводилось согласно инструкции со стартовой дозировки 25 мг/сутки однократно с последующим повышением на 25 мг каждые 2 недели; при назначении в комбинированной терапии с вальпроатами в течение первых двух недель прием 1 таблетки 25 мг осуществлялся через 1 день. У лиц с отягощенным аллерго-анамнезом (3 человек в режиме начальной монотерапии) титрование дозировки производилось в 2 раза в медленнее рекомендуемой инструкцией: стартовая дозировка 12,5 мг ежедневно с повышением дозировки каждые 2 недели на 12,5 мг. Повышение дозировки проводилось до достижения клинического эффекта, либо развития побочных эффектов.

К сожалению, у 12 человек (11,32%) возникла аллергическая реакция. У 1 девушки (0,94%) 35 лет при повышении дозировки Сейзара с 200 мг до 225 мг/сутки на фоне одновременного приема вальпроевой кислоты 1000 мг в сутки в 2 приема развился синдром Стивенса-Джонсона. Пациентка по экстренным показаниям была госпитализирована в ожоговое отделение Республиканской клинической больницы, препарат одномоментно отменен. Тем не менее, следует отметить, что до развития аллергической реакции отмечался положительный эффект в виде сокращения частоты приступов с 1 раза в неделю до 1 раза в три месяца. У 3 человек (2,83% от общего количества) развилась аллергическая реакция по типу экземы, что послужило причиной отмены препарата, средняя суточная дозировка Сейзара составила 58,3 мг/сутки. У 8 человек развился кожный зуд (7,55% от общего количества пациенток с фокальной эпилепсией), средняя суточная дозировка Сейзара у данной группы составила 42,5 мг. При этом у одной женщины зуд прошел самостоятельно без приема антигистаминных препаратов, пациентка продолжила прием Сейзара, 5 человек резко одномоментно отменили препарат самостоятельно и сообщили об этом на приеме постфактум,

две пациентки последовали рекомендациям: снизили суточную дозировку на 25 мг и принимали супрастин 25 мг в день. У одной пациентки зуд прошел, пациентка продолжила дальнейшее титрование дозировки Сейзара в более медленном темпе (повышение на 1,25 мг 1 раз в три недели). Вторая пациентка не отметила улучшения состояния на фоне приема супрастина и снижения суточной дозировки Сейзара, препарат отменен одномоментно через 2 дня. От повторного введения Сейзара с более медленным темпом титрации после полного купирования аллергического зуда пациентка отказалась.

Таким образом, отмена препарата из-за аллергических реакций у 10 человек (9,43%). В дальнейшем при оценке эффективности препарата эти пациенты не учитывались. Аллергические реакции развивались не позже трех дней после очередного повышения дозировки Сейзара. Хочется отметить, что у группы пациенток с изначально отягощенным аллергоанамнезом, которым было рекомендовано более медленное повышение дозировки Сейзара, удалось достичь терапевтических дозировок, при этом избежав возникновения аллергических реакций.

У 2 пациенток (2,08%) из 96 человек, продолживших терапию Сейзаром, при повышении дозировки выше 100 мг/сутки наблюдалось парадоксальное учащение приступов. Тем не менее, чтобы сделать вывод об аггравации приступов необходимо повторное введение препарата после его отмены, от законных представителей получен отказ, поэтому соответствующие выводы не сделаны, данные пациентки оценивались в категории «без эффекта».

У 7 женщин (7,29%) Сейзар был добавлен к вальпроатам в связи с выраженными нарушениями менструального цикла, повышением веса, алопецией, что позволило уменьшить дозу вальпроата почти в 2 раза (до 750 мг/сутки) и улучшить переносимость препарата вальпроевой кислоты. У 11 пациенток (11,45%) совершен успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром: 4 пациентки – девушки репродуктивного возраста (средний возраст 29,47 лет), 9 – женщины в постменопаузе, 3 из которых с диагностированным остеопорозом. Несмотря на положительный эффект в виде сокращения частоты приступов в 2 и более раза в связи с развившимися нежелательными лекарственными явлениями (головокружение, дневная сонливость, повышенная утомляемость, снижение памяти и внимания, постоянные головные боли), у 5 пациенток (5,21%) был совершен успешный переход с препаратов карбамазепина, у 1 пациентки (1,04%) с окскарбазепина. В связи с развитием АВ-блокады 2 степени 2 пациентки (2,08%) переведены с лакосамида. Наблюдение за ними в течение 6 последующих месяцев срыва ремиссии не выявило. Клиническая ремиссия у 56 человек (58,33%). Уменьшение частоты приступов на 50% и более – у 25 (26,04%). Без значимого эффекта на частоту приступов – 15 (15,63%). Таким образом, отчетливый терапевтический эффект наблюдался у подавляющего количества – 84,37%. Вероятно, такой высокий показатель достигался в том числе благодаря использованию Сейзара в качестве стартовой терапии при установлении диагноза фокальной эпилепсии.

Хорошая переносимость препарата Сейзара отмечалась у подавляющего большинства пациентов – 83,96%. У 1 пациентки (1,04%) на фоне терапии Сейзаром усилились симптомы изначально имевшего место быть тревожного расстройства. С пациенткой проведена беседа, рекомендована когнитивно-поведенческая терапия. Лечение Сейзаром продолжено. У 1 пациентки (1,04%) на дозировке Сейзара 175 мг/сутки отмечалось транзитное повышение печеночных трансаминаз (АСТ 65 и АЛТ 70МЕ), которое не потребовало дополнительного лекарственного вмешательства. Развитие

аллергических реакций (11,32%) не всегда служило причиной для отказа (9,43%) от продолжения терапии Сейзаром. 3 пациентки (3,13%) жаловались на развитие тремора, из них 2 пациентки (2,08%) были вынуждены отказаться от терапии Сейзаром из-за страха осуждения окружающими. Других побочных эффектов, в том числе жалоб на снижение памяти и внимания, в процессе наблюдения не выявлено. Таким образом, Сейзар показывает высокую эффективность и хорошую переносимость. Приверженность лечению составляет 72,73%.

Анализ применения Сейзара у пациентов с эпилепсией и коморбидными состояниями

ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА ИНОЗЕМЦЕВА

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, «Невромед», к. м. н. (Москва)

Цель. Анализ эффективности и переносимости противоэпилептического препарата ламотриджин компании Алкалоид (Македония) «Сейзар» у взрослых пациентов с эпилепсией, оценка влияния препарата на коморбидные состояния, такие как тревога, нарушение сна, депрессия.

Материалы и методы. В группу наблюдения вошли пациенты в количестве 82 человек, из них 62 женщин и 20 мужчин, в возрасте от 18 до 65 лет, получавшие препарат «Сейзар» как в монотерапии, так и в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами. Период наблюдения составил 8–10 месяцев (с 04.2023 года по 02.2024 года).

Среди 42 женщин фертильного возраста наблюдались: 2 пациентки с диагнозом: юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ); 1 пациентка с диагнозом: генетическая эпилепсия (ГЭ) с ГТКП; 2 пациентки с юношеской миоклонической эпилепсией (ЮМЭ); 23 человек с диагнозом: неизвестной причины фокальная эпилепсия (НПЭ); 14 пациентов с диагнозом: структурная фокальная эпилепсия (СЭ).

26 пациентам в этой группе, в связи с первичным обращением был назначен «Сейзар» в монотерапии с начальной дозы 25 мг в сутки и последующим титрованием по 25 мг раз в неделю к каждому приему, доведя до дозы от 150 мг в сутки до 300 мг в сутки в 2 приема. 16 пациентам препарат «Сейзар» добавлен вторым противоэпилептическим препаратом в связи с неэффективностью первого АЭП, с целью полного перехода на «Сейзар» в монотерапии или политерапии при планировании беременности.

Среди 20 пациентов среднего и старшего возраста наблюдались: 11 пациентов с диагнозом: структурная фокальная эпилепсия; 9 пациентов с диагнозом: неизвестной этиологии эпилепсия. 7 пациентов в данной группе получали «Сейзар» в составе монотерапии при первичном обращении, 13 пациентов препарат «Сейзар» добавлен вторым или третьим препаратом, 4 пациентов в последствии полностью переведены на «Сейзар» с полной отменой первого противоэпилептического препарата.

В группе пациентов мужского пола, состоящей из 20 человек в возрасте от 23 и до 60 лет наблюдались: 8 пациентов с диагнозом: структурная фокальная эпилепсия; 8 пациентов с диагнозом: неизвестной этиологии эпилепсия; 4 пациента с генерализованной эпилепсией (ГЭ) с ГТКП.

Из 20 пациентов представленной группы 7 препарат «Сейзар» добавлен при первичном обращении, 13 пациентам препарат «Сейзар» добавлен в составе политерапии, при неэффективности монотерапии.

Результаты. Эффективность, наличие побочных эффектов оценивалась при повторном амбулаторном посещении пациентов раз в 2–4 месяца.

Эффективность и переносимость оценивалась по 4-м критериям:

1. Снижение частоты приступов (как генерализованных, так и фокальных) с их полным прекращением.
2. Уменьшение тяжести течения приступов и постприступного периода.
3. Улучшалась динамика ЭЭГ или ЭЭГ видео мониторинга (уменьшение индекса эпилептиформной активности до полной нормализации ЭЭГ).
4. Пациенты опрашивались на наличие таких побочных эффектов как: кожные проявления, головная боль, сонливость, головокружение.
5. Проводилось нейропсихологическое тестирование пациентов с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS.

У пациентов на монотерапии препаратом «Сейзар» при первичном обращении, отмечалось относительно благоприятное течение эпилепсии с частотой билатеральных тонико-клонических приступов от 1 до 3 приступов в месяц (в среднем 2 приступа в месяц). За обозначенный период наблюдения отмечено значительное уменьшение среднего количества фокальных и генерализованных приступов при стартовой терапии препаратом «Сейзар» уже через 2 месяца наблюдений с полным прекращением приступов через 4 месяца и положительной динамикой на ЭЭГ после 6 месяцев наблюдения. Спустя 6 месяцев наблюдения приступы отмечались редкие, чаще провоцируемые.

В группе пациенток женского пола фертильного возраста «Сейзар» был назначен вторым препаратом в случаях, когда:

1. Пациенты получали вальпроевую кислоту в высоких (потенциально тератогенных) дозах и планировали беременность.



2. Неэффективность и побочные эффекты первого противоэпилептического препарата (леветирацетам, топирамат, вальпроевая кислота, карбамазепин).

У 13 пациенток, планировавших беременность в клинической ремиссии, получавших вальпроевую кислоту в дозах, превышающих 900 мг в сутки, при добавлении «Сейзара» в дозе от 150 мг – 200 мг в сутки удалось снизить вальпроевую кислоту до 500 мг в сутки без возобновления приступов и отрицательной динамики ЭЭГ. У 11 пациенток при многолетней клинической ремиссии имелись побочные эффекты вальпроевой кислоты: выпадение волос, нарушение менструального цикла, повышенную массу тела.

В группе пациентов (у 24 человек) как мужчин, так и женщин среднего и старшего возраста препаратом выбора был ламотриджин – «Сейзар», т.к. имелись указания на сопутствующие соматические заболевания: патологию сердечно-сосудистой системы, цереброваскулярное заболевание, артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушение ритма сердца, инсульты и инфаркты в анамнезе. 15 пациентам добавлен «Сейзар» при неэффективности первого противоэпилептического препарата, 9 пациентов полностью переведены на «Сейзар» с препаратов: карбамазепин, топирамат, вальпроевая кислота из-за их плохой переносимости и побочных эффектов.

При назначении препарата «Сейзар» у 5 пациентов (не были включены в исследование) отмечались нежелательные эффекты: аллергическая реакция в виде сыпи, также отмечалась головная боль, голово-

кружение. У 27 пациентов из общей группы (82 человек) при тестировании с использованием шкалы HADS был выявлен повышенный уровень тревоги от 8 до 14 баллов. При добавлении ламотриджина (Сейзар) у данных пациентов через 6 месяцев отмечено значительное улучшение показателей уровня тревожности от субклинических значений до нормы. 9 пациентов отметили нормализацию фона настроения и улучшения сна.

Выводы.

1. Препарат ламотриджин «Сейзар» обладает широким спектром действия, эффективен при всех типах приступов, следовательно, может использоваться как при фокальных, так и при генерализованных формах эпилепсии.

2. С учетом низкого тератогенного эффекта «Сейзар» является альтернативным препаратом у пациенток женского пола фертильного возраста при планировании и вынашивании беременности и может быть использован, как в моно, так и в политерапии.

3. Препарат «Сейзар» показал свою эффективность и хорошую переносимость у пациентов среднего и пожилого возраста с поздним дебютом эпилепсии. С учетом сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, может назначаться в качестве стартовой монотерапии у данной категории пациентов.

4. Препарат ламотриджин «Сейзар», обладает нормотимическим свойством, следовательно, предпочтителен пациентам, имеющим такие коморбидные состояния как, нарушение сна, аффективные нарушения.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении фокальной эпилепсии у женщин и девочек старше 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» (Белгород)

Распространенность эпилепсии в мире составляет около 1%. Приблизительно от 60% до 70% людей с эпилепсией достигают длительной ремиссии после начала лечения противоэпилептическими препаратами. В настоящее время эффективность лекарственного средства определяется как комплекс свойств, оказывающих позитивное влияние на различные аспекты жизни пациента, стирающих восприятие болезни. Важны способность препарата удерживать пациента в длительной стабильной ремиссии, отсутствие влияния на коморбидные расстройства, минимизация лекарственных взаимодействий, особенности пациентов и социо-экономических/культуральных факторов [1].

Ламотриджин применяется в Европе с 1991 г., а с 1994 г. используется в США, в России ламотриджин (ЛТД) стал первым представителем последней генерации антиэпилептических препаратов [1]. В 1997 году ламотриджин лицензирован к широкому применению

в России. К настоящему времени во всем мире накоплен опыт использования ЛТД у нескольких миллионов больных эпилепсией [2]. Препарат обладает линейной фармакокинетикой и существенно не влияет на концентрацию одновременно назначаемых АЭП. При длительном приеме ламотриджина отсутствует влияние на гормональный статус женщин и девушек [3]. ILAE (2019) рекомендует принять во внимание тератогенные риски в момент начала лечения маленьких пациентов женского пола [2]. Последние мета-анализы лечения фокальной эпилепсии показали, что ламотриджин оказался лучшим ПЭП, опередив карбамазепин, вальпроат, топирамат, окскарбазепин и леветирацетам [4], в том числе при впервые диагностированной эпилепсии [5], (SANAD II). В последних рекомендациях NICE от апреля 2022 г. ламотриджин рекомендуется как препарат первой линии в монотерапии впервые диагностированной эпилепсии. Ламотриджин оказывает благоприятное действие на больных с коморбидными психическими расстройствами, положительно влияя на эмоциональную сферу и имеет длительный период полувыведения.

Цель исследования. Определение эффективности и безопасности препарата Сейзар (ламотриджин) в группе женщин и девочек старше 12 лет с фокальной эпилепсией.

Материалы и методы. За период с 19.10.2019 года по 17.04.2023 года 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 декабря 2022 года по 17.04. 2023 года в исследование были включены 22 пациентки, которые наблюдались нами в течение 300 дней. Из них 13 женщины и девочки старше 12 лет с фокальной эпилепсией, 2 с генерализованной эпилепсией. 84,6% составили женщины и девочки с 12 лет со структурной эпилепсией. Из них большинство были пациентки с 19 до 50 лет.

В режиме комбинированной терапии лечение получают 8 пациенток, что составило 53%. У двух пациенток старше 50 лет планируется переход на вторую монотерапию. Первым препаратом Сейзар был назначен 3 пациенткам в возрастной группе с 19 до 35 лет. У всех проводилась медленная титрация по 25 мг 1 раз в 2 недели. Побочные действия не зарегистрированы.

Переход на вторую монотерапию проводился у пациенток в возрастной группе с 12 до 18 лет (1 со структурной – с вальпроевой кислоты и 2 с генетической эпилепсией с окскарбазепина) и у одной пациентки в группе с 35 до 50 лет с вальпроевой кислоты. Наиболее часто у наших пациентов встречались комбинации с вальпроатом и леветирацетамом. У одной пациентки из группы с 19 лет до 35 лет на дозе ламотриджина (Сейзар) 350 мг/сут отмечался рецидив приступов (дефект приема и нарушение режима дня), невролог назначил вторым препаратом окскарбазепин. На этом фоне отмечалась кожная сыпь. После отмены препарата окскарбазепин и назначения десенсибилизирующих кожа очистилась. Увеличена доза Сейзара до 400 мг/сут в 2 приема. В плане ЭЭГ видеомониторинг и контроль плазменной концентрации.

Эффективность препарата Сейзар оценивалась по его влиянию на частоту приступов: учащение (аггравация), снижение частоты приступов на 50% и более – улучшение; ремиссия – отсутствие приступов в течение 12 месяцев; клинко-электроэнцефалографическая ремиссия – отсутствие приступов в течение 12 месяцев и нормализация ЭЭГ (таблица).

Ни у одной из пациенток не отмечалось побочных явлений. Отмечена хорошая комплаентность, улучшение в психоэмоциональном статусе, хорошая переносимость препарата.

Клинический пример 1. Пациентка Г., 1978 год рождения (46 лет). Клинический диагноз: Эпилепсия фокальная с моторными тонико-клоническими приступами с сохраненной и нарушенной осознанностью и билатерально синхронными приступами, структурная. Жалобы на момент обращения – на приступы тонико-клонических судорог с фокальным началом, приступы с частичным нарушением сознания.

Анамнез заболевания: Больна с 2018 года, когда на фоне лечения опухоли (меланома с MST в головной

мозг) появились эпилептические приступы. В неврологическом статусе: психоэмоциональное состояние адекватное. Очаговой неврологической симптоматики нет. МРТ головного мозга (17.10.2023): состояние после комбинированного лечения Mts меланомы (КПТЧ в правой теменной области по поводу удаления опухоли (Mts меланомы) правой лобно-теменной доли от 13.09.2016, удаления двух метастазов из правой лобной и теменной областей от 06.04.2017; радиохирургии на аппарате «Кибер-нож» 3 фракции с 07–08.12.2016; неадекватная стереотаксическая радиохирургия на область 2-х метастазов в правых лобной и затылочной областях от 05.04.2017; химиотерапии). Объемное образование правой лобной доли без динамики. ЭЭГ рутинная (17.10.2023) – на фоновой записи и функциональных пробах регистрируется усиление активности бета-диапазона, с акцентом в правых центрально-височных отведениях. Эпизоды регионального замедления в правых лобно-центральных отведениях.

Получала вальпроат с частичным эффектом. В декабре 2022 года предложена вторая монотерапия ламотриджином (Сейзар). В настоящее время получает Сейзар 200 мг утром. Самочувствие удовлетворительное.

Клинический пример 2. Пациентка С., 2008 год рождения (16 лет). Клинический диагноз: Эпилепсия с изолированными ГТКП и продолженной эпилептической активностью вовремя МС на резидуальном фоне, вероятно генетическая. Когнитивная эпилептическая дезинтеграция. IQ – 68. Жалобы на момент обращения приступы судорог с падением, потерей сознания вызваны заменой препарата Сейзар на ламотриджин Канон. Анамнез болезни: Впервые приступ судорог в возрасте 1 год 8 месяцев – при подъеме температуры до фебрильных цифр (40°). Повторный приступ через 6 месяцев. После приступа, со слов родственников, ребенок перестал говорить. В возрасте 5 лет обнаружена продолженная эпилептическая активность во время медленного сна занимающая более 70% медленного сна. Получала депакин хроносфера 30 мг/кг в сутки с частичным эффектом. При попытке перехода на вторую монотерапию леветирацетамом отмечены выраженные нарушения сна.

С декабря 2023 года в терапию добавлен ламотриджин (Сейзар) с медленной титрацией. По достижению дозы 300 мг/сут, начато снижение дозы депакина. В сентябре 2023 года была проведена автозамена на ламотриджин канон, чем был вызван рецидив приступов. ЭЭГ видеомониторинг – во время сна на фоне физиологических паттернов регистрируется эпилептиформная активность в виде ДЭРД в лобно-центро-височных отведениях в преобладании справа.

Решение ВК: учитывая вид эпилепсии, сложность в подборе адекватной противосудорожной терапии, срыв контроля приступов и ухудшение когнитивных

Без эффекта	Улучшение	Ремиссия	Клинко-электроэнцефалографическая ремиссия	Отменен вследствие неэффективности или непереносимости	Аггравация
0%	5 (38,5%)	3 (23%)	5 (38,5%)	0%	0%



функция, необходимо получение ребенком препарата Сейзар по торговому наименованию. «Сейзар» является жизненно-необходимым для данного пациента, и замене другие аналоги не подлежит. В настоящее время получает Сейзар 200 мг 2 раза в день в монотерапии.

Выводы.

1. Подтверждена высокая эффективность и хорошая переносимость Сейзара в монотерапии и комбинированной терапии у пациенток с фокальной эпилепсией от 12 лет и старше. Ламотриджин является безопасным средством лечения различных форм эпилепсии.

2. Преимущество монотерапии ламотриджином – это его хорошая переносимость, отсутствие негативного влияния на когнитивные функции, отсутствие тератогенности, эмбрио- и фето-токсичности.

3. Длительный период полувыведения ламотриджина с возможностью однократного дозирования спо-

собствуют формированию высокой приверженности лечению.

Литература

1. Moosa AN. Antiepileptic drug treatment of epilepsy in children. *Continuum (Minneapolis)*. Apr. 2019. Vol. 25, № 2. P. 381–407.
2. Резолюция заседания экспертов Российской Противозэпилептической Лиги по вопросам терапии женщин с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019. Т. 11, № 2. С. 195–9.
3. Морозова Т.В. Ведение беременных женщин с эпилепсией в Ульяновской области. Материалы заседания Совета Экспертов эпилептологического сообщества региона Волга. Самара. 15 ноября 2022.
4. Campos MS, Ayres LR, Morelo MR, et al. Efficacy and tolerability of antiepileptic drugs in patients with focal epilepsy: systematic review and network meta-analyses. *Pharmacotherapy*. 2016. Vol. 36, № 12. P. 1255–71.
5. Marson A, Al-Kharusi A, Alwaidh M, Appleton R, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007. Vol. 369. P. 1000–15.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении фокальной эпилепсии у взрослых пациентов. Эффективность и переносимость

ИГОРЬ СЕРГЕЕВИЧ КАМЕНСКИЙ

Невролог-эпилептолог МОПС № 2 (Москва)

Материалы и методы. За период 18.12.22–11.02.24 общее количество наблюдений за пациентами, принимающих воспроизведенный препарат ламотриджина «Сейзар» и обратившихся на консультацию в межкрупное отделение пароксизмальных состояний № 2 (Москва), составило 27 человек: 17 (63%) женщин и 10 (37%) мужчин. Средний возраст составил 46,4 лет (20–74 лет).

Наиболее часто встречаемой формой эпилепсии в данном исследовании была структурная фокальная (19 (70,4%) пациентов), реже – пациенты с фокальной эпилепсией неуточненного генеза – 3 (11,1%) пациента. Также под наблюдение взяты 5 (18,5%) пациентов с эпилепсией неуточненной этиологии, предположительно фокальной, но не подтвержденной по данным ЭЭГ (сюда отнесены пациенты с последствиями ЧМТ, а также с поражением электрическим током).

Наиболее часто встречаемые типы приступов: билатеральные тонико-клонические (в 24 случаях); фокальные без нарушения уровня сознания (8); фокальные с нарушением уровня сознания (17); значительно реже – миоклонии (2); у одной пациентки в числе прочих отмечались психогенные неэпилептические приступы (ПНЭП). Наиболее часто встречалось сочетание БТКП и фокальных приступов с нарушением уровня сознания.

Для 10 (37%) исследуемых Сейзар впервые был назначен в монотерапии, а у 12 (44,4%) пациентов стал использоваться в составе комбинированной терапии. Также у 5 (18,5%) пациентов, уже принимающих Сейзар, продолжалось наблюдение. В данном исследовании использовались дозы Сейзара от 125 до 400 мг/сут. При этом пациенты, достигшие медикаментозной ремиссии, принимали препарат в дозе 150–400 мг/сут. Наиболее часто используемыми препаратами в комбинации

с Сейзаром: левитирацетам (9 случаев), вальпроевая кислота (4), карбамазепин (4), перампанел (3), топирамат (2), бензобарбитал (1), фенобарбитал (1), лакосамид (1) и прегабалин (1).

Отмечено, что попытки замены противозэпилептических препаратов приводили как к положительным, так и к отрицательным эффектам, значительно влияющим на качество жизни пациентов, что согласуется с мнением ИАЕ и РПЭЛ по этому вопросу. Зарегистрировано 9 (33,3%) случаев переключения с других препаратов ламотриджина на Сейзар – наиболее частой причиной была недостаточная эффективность другого воспроизведенного препарата ламотриджина (7 случаев). В редких случаях нежелательные явления – головная боль (1 случай), аллергическая реакция (1 случай).

Основной причиной для перехода с других противозэпилептических препаратов на Сейзар являлась их недостаточная эффективность в отношении приступов. В единичных случаях проводилась замена по причине недоступности ранее принимаемого препарата на территории Российской Федерации.

В ряде случаев при попытке назначения Сейзара также регистрировалась недостаточная эффективность в отношении приступов (6 случаев) или побочные эффекты, такие как сонливость (1) или диплопия (1), кроме того, отмечался однократный случай аллергического дерматита. На фоне терапии Сейзаром отмечено отсутствие приступов более 1 года у 5 (18,5%) пациентов. 12 (44,4%) пациентов рассказали о снижении частоты приступов на фоне введения в терапию Сейзара. К сожалению, у 6 (22,2%) пациентов было зарегистрировано увеличение частоты приступов, что привело к необходимости перевода на препараты других групп или аналогов группы ламотриджина. В 3 (11,1%) случаях назначение Сейзара в терапевтической дозе не оказало значимого эффекта в отношении частоты приступов.

Выводы. С учетом вышеизложенного можно сделать выводы о клинической эффективности Сейзара в отношении различных типов приступов при фокальной эпилепсии, включая фармакорезистентные формы. Известно, что препарат с широким спектром действия, благо-

приятным профилем переносимости для пациентов как с генерализованной, так с фокальной эпилепсией, как в монотерапии, так и в качестве дополнительного препарата в политерапии. Сейзар обладает минимальным риском межлекарственных взаимодействий, что особенно важно для пациентов с эпилепсией и коморбидными патологиями, оказывает положительное влияние на регулирование эмоционального фона. Также, по отзывам некоторых пациентов, отмечается удобство приема препарата в дозах кратных 100–200 мг/сут, в

сравнении с препаратами группы ламотриджина других производителей. При условии хорошей переносимости и эффективности, следует избегать замен одного воспроизведенного препарата на другой (даже в рамках одной группы) в связи с тем, что они могут иметь существенные фармакокинетические отличия. У больного в ремиссии следует избегать любой замены препарата. Замена может повлечь за собой возобновление приступов, нежелательные явления и социальные последствия для больного.

Оценка эффективности и переносимости Сейзара (ламотриджина) в лечении фокальной эпилепсии у женщин (опыт эпилептологического центра БУЗ ВО ВОКБ № 1 г. Воронеж)

ОЛЕСЯ ЮРЬЕВНА КАРПОВА

Врач невролог эпилептологического центра консультативной поликлиники БУЗ ВО ВОКБ № 1, к. м. н (Воронеж)

Эпилепсия продолжает оставаться важной медицинской и социально-значимой проблемой. На современном этапе в лечении эпилепсии помимо задачи по достижению терапевтического эффекта, стоит важный вопрос о сохранении качества жизни пациентов с минимизацией побочных эффектов на фоне терапии противоэпилептическими препаратами. Особенно актуальна данная задача среди женского контингента больных эпилепсией. На сегодняшний день ламотриджин занимает лидирующие позиции по эффективности и безопасности его применения, как у взрослых, так и у детей, страдающих эпилепсией. Ламотриджин является референтным препаратом для дальнейших сравнительных исследований, что соответствует понятию «золотого стандарта» лечения фокальной эпилепсии у пациентов разного пола и возраста.

Цель исследования. Проанализировать эффективность и переносимость ламотриджина (Сейзара) у лиц женского пола в лечении фокальной эпилепсии.

Материалы и методы. В анализ были включены 60 пациентов женского пола с диагнозом «Эпилепсия фокальная», наблюдающихся на базе эпилептологического центра (ЭЦ). Набор пациентов осуществлялся с 18.12.2022 по 17.04.2023. Период наблюдения составил 300 дней. Возраст пациентов варьировал от 18 до 64 лет. В зависимости от этиологического фактора фокальные формы эпилепсии в данном наблюдении были разделены на 2 подгруппы: структурная эпилепсия ($n = 38$) и эпилепсия фокальная неуточненного этиологического фактора ($n = 22$). В качестве стартовой монотерапии Сейзар был назначен 40 пациентам с впервые диагностированной эпилепсией. И в виде дополнительной терапии (только вторым препаратом) был применен у 20 пациентов в связи с неэффективностью или побочными эффектами предшествующей схемы лечения. Применяемые дозы Сейзара составили от 100 мг до 400 мг в сутки в 2 приема в день с интервалом 12 часов или однократно в сутки.

Критериями исключения явились: мужской пол, детский возраст до 18 лет, беременность, идиопатические генерализованные формы эпилепсий, фармакорезистентные эпилепсии, нерегулярный прием антиэпилептических препаратов. Всем пациентам было проведено обследование, включающее подробный сбор анамнеза, оценку неврологического, соматического статуса, нейропсихологическое тестирование для оценки когнитивных функций и психо-эмоционального фона пациента. Также наблюдаемым пациентам было выполнено нейрофизиологическое обследование в виде рутинной ЭЭГ, дополняемое в большинстве случаев проведением ЭЭГ-видеомониторинга сна и бодрствования. Визуализация структур головного мозга осуществлялась с помощью МРТ на аппарате с напряженностью 1,5 Т. Для контроля побочных эффектов антиконвульсантной терапии по необходимости, проводился мониторинг концентрации противоэпилептических препаратов в крови, контроль общего анализа крови и биохимического анализа крови (1 раз в 4 месяца), ЭКГ, по показаниям назначалась консультация психотерапевта, психолога.

Эффективность Сейзара оценивалась по влиянию на частоту приступов: учащение приступов (агравация), отсутствие эффекта или слабая эффективность (редукция частоты приступов менее чем на 50%), улучшение (снижение частоты приступов на 50% и более), ремиссия (отсутствие приступов в течение периода наблюдения).

Результаты и обсуждение. За весь период наблюдения снижение частоты приступов на 50% и более в исследуемой группе наблюдалось у 44 пациентов (73,3%). Полное прекращение приступов наблюдалось у 13 человек (21,7%). Слабая эффективность Сейзара зафиксирована в 3 наблюдениях (5%). Случаев агравации эпилепсии в исследуемой группе пациентов не зарегистрировано.

В подгруппе пациентов со структурной эпилепсией в качестве стартовой монотерапии Сейзар назначен 25 пациентам с впервые диагностированной эпилепсией и 13 пациентам проводилась коррекция противоэпилептической терапии ввиду неэффективности предшествующих схем лечения и оптимизации терапии у женщин детородного возраста. Этиологическими факторами структурной эпилепсии в данной подгруппе пациентов являлись врожденные пороки развития головного мозга ($n = 7$), перинатальное поражение ЦНС ($n = 8$), нарушение мозгового кровообращения ($n = 11$), объемные образования головного мозга ($n = 12$). Выбор стартовой терапии или альтернативы ранее получаемо-



му лечению эпилепсии в текущей подгруппе пациентов основывался на детородном потенциале женщин молодого возраста, учете межлекарственных взаимодействий у пациентов сосудистого профиля и пациентов с отягощенным онкологическим анамнезом, получающих химиотерапевтическое лечение.

В подгруппе пациентов с эпилепсией фокальной неуточненного этиологического фактора монотерапия Сейзаром назначена 15 пациентам и в качестве дополнительной терапии – 7 пациентам. В зависимости от клинической семиотики приступов, локализации патологического очага и фокуса эпилептиформной активности, выявленной при проведении ЭЭГ, все пациенты условно распределились на 3 подгруппы. В подгруппе пациентов с локализацией патологического фокуса в лобной доле Сейзар получали 26 человек (из них 18 в монотерапии), в височной доле – 27 человек (из них 15 в монотерапии), в затылочной доле – 7 человек (все получали Сейзар в монотерапии).

В подгруппе пациентов с фокальной эпилепсией с патологическими изменениями в лобной доле изолированные фокальные приступы отмечались у 6 пациентов, билатеральные тонико-клонические приступы – у 4-х пациентов, и сочетание фокальных и билатеральных тонико-клонических у 16 человек. На фоне лечения Сейзаром (как в монотерапии, так и в качестве дополнительной терапии) редукция фокальных приступов более чем в 2 раза зафиксирована у 12 пациентов, билатеральных тонико-клонических приступов – у 9 пациентов. У 5 пациентов отмечено полное прекращение приступов.

В подгруппе пациентов, страдающих эпилепсией, с локализацией патологических изменений в височной доле, фокальные приступы отмечались у 8 пациентов, билатеральные тонико-клонические приступы – у 3 пациентов, и сочетание фокальных и билатеральных тонико-клонических у 16 человек. В данной подгруппе фиксировались случаи наиболее тяжелого течения заболевания, серийное течение эпилептических приступов. При добавлении Сейзара в лечение у 5 пациентов отмечено полное прекращение приступов. У 19 пациентов фиксировался регресс как фокальных, так и билатеральных тонико-клонических приступов, более чем в 2 раза, отсутствовала серийность. В 3-х случаях, в которых этиологическим фактором эпилепсии послужил врожденный порок развития мозга (шизэнцефалия) и перинатальное поражение ЦНС при назначении Сейзара в качестве дополнительной терапии отмечалась слабая эффективность по влиянию на частоту приступов, но фиксировалось более легкое течение приступов, отсутствие их серийности.

В подгруппе пациентов с «затылочной» фокальной эпилепсией наблюдались случаи сочетанного проявления фокальных и билатеральных тонико-клонических приступов. У 3-х пациентов на фоне терапии Сейзаром в течение 10 месяцев наблюдения отмечено полное прекращение приступов, у 4-х пациентов – снижение их количества более чем на 50%. Наиболее стойкий клинический эффект и положительная динамика при проведении электроэнцефалографического обследования отмечались у пациентов, принимающих Сейзар в дозе 200–400 мг/сутки в качестве монотерапии. В качестве

дополнительной терапии Сейзар проявлял свою эффективность на более низких дозах, равных 100–200 мг/сутки. 23 пациента из наблюдаемой группы принимали Сейзар однократно в сутки, при этом ухудшения течения эпилепсии зафиксировано не было. В большинстве случаев, пациентам, получающим препарат в дозе выше 200 мг/сутки, проводился мониторинг на концентрацию ламотриджина в крови, и в данном наблюдении показатель не выходил за рамки нормативных значений. В качестве дополнительной терапии вторым препаратом Сейзар добавлялся к препаратам вальпроевой кислоты (8 пациентов), леветирацетаму (10 пациентов), лакосамиду (2 пациента). С учетом спектра побочных действий препаратов вальпроевой кислоты у лиц женского пола, проводилась оптимизация терапии с возможным переходом на монотерапию Сейзаром, что во всех наблюдаемых случаях осуществлялось успешно.

Комбинированная терапия Сейзара с леветирацетамом выявила наиболее высокую клиническую эффективность, улучшение функциональных показателей при проведении ЭЭГ, а также хорошую переносимость, без усиления спектра побочных действий леветирацетама. Дуотерапия Сейзара и лакосамида продемонстрировала высокую эффективность в лечении фокальных приступов, при этом, с учетом схожего механизма действия препаратов, побочных действий, в особенности кардиогенных, не зафиксировано, что подтверждалось регулярным ЭКГ-контролем.

Во всей наблюдаемой группе пациентов отмечена хорошая переносимость Сейзара. Не выявлено ни одного случая наиболее частого осложнения в виде аллергической кожной сыпи. Учитывая то, что в данное наблюдение были включены женщины детородного возраста, следует отметить отсутствие негативного влияния Сейзара на эндокринную и половую системы, что является важным аспектом для данной категории пациентов. У 11 пациенток при назначении Сейзара удалось оптимизировать терапию при подготовке к беременности. Следует отметить положительное влияние Сейзара на психоэмоциональный фон наблюдаемой группы пациентов. Уровень тревоги и депрессии в группе оценивался по шкале HADS. В начале наблюдения у 49 пациентов (81,6%) уровень тревоги превышал 11 баллов, у 9 пациентов (15%) составил 8–10 баллов. Уровень депрессии у 29 человек (48%) превысил 11 баллов, у 11 пациентов (18%) составил 8–10 баллов. 20 пациентам потребовалась помощь психотерапевта. В остальных случаях только на фоне противосудорожной терапии с приемом Сейзара и работы с психологом положительная динамика в виде снижения уровня тревоги и депрессии на 3–4 балла от исходного уровня наблюдалась у большинства пациентов к концу периода наблюдения.

Клинический пример 1. Пациентка Д. (24 г). Обратилась в наш центр в январе 2023 г. с жалобами на приступы без нарушения сознания, сопровождающиеся перекосом лица влево, напряжением и подергиванием левой руки, иногда с распространением на левую ногу, длительностью 2–3 минуты; выпадение волос, нарушение менструального цикла. Больна с сентября 2022 г., когда впервые развился билатеральный тонико-клонический приступ.

При проведении МРТ головного мозга диагностирована менингиома правой лобной доли, проведено оперативное лечение по удалению менингиомы в нейрохирургическом отделении. В условиях стационара пациентке назначена вальпроевая кислота хроно формы 1250 мг/сутки. На фоне лечения билатеральных тонико-клонических приступов не повторялось, но с декабря 2022 г. присоединились фокальные без нарушения сознания моторные приступы, с тенденцией к учащению до 1 раза в неделю. Также беспокоила прибавка массы тела на 8 кг за 4 месяца, нарушение менструального цикла, выпадение волос. Пациентка замужем, не исключено планирование беременности.

Наследственность по эпилепсии не отягощена. ЧМТ, нейроинфекции, хронические заболевания в анамнезе отрицает. В неврологическом статусе отмечается положительная проба Барре слева, атаксия при выполнении координаторных проб слева. МРТ головного мозга (январь 2023 г.), заключение: состояние после КППЧ, удаления менингиомы правой лобной доли, участок послеоперационных глиозных изменений в правой лобной доле. Данных за продолженный рост не выявлено. На ЭЭГ рутинной в январе 2023 г. на фоновой ЭЭГ и при гипервентиляции зафиксирована региональная эпилептиформная активность в правых лобных отведениях. Анализ крови на концентрацию вальпроевой кислоты составил – 86,4 мкг/мл (референсные значения 50–100 мкг/мл).

Диагноз: Структурная эпилепсия с фокальными моторными осознаваемыми приступами, билатеральными тонико-клоническими приступами по анамнезу.

В январе 2023 г. в лечение добавлен Сейзар, учитывая схему титрации с препаратами вальпроевой кислоты. На дозе Сейзара 100 мг/сутки в сочетании с вальпроевой кислотой хроно формы 1250 мг/сутки отмечился регресс фокальных приступов, нивелирование эпилептиформной активности на ЭЭГ рутинной. С учетом детородного возраста пациентки, планирования беременности был рекомендован переход с вальпроатов на монотерапию ламотриджином (Сейзаром). Последняя консультация в ЭЦ – 02.02.2024. Пациентка отмечает значительное улучшение самочувствия: фокальные моторные приступы отсутствуют с марта 2023 г., билатеральные тонико-клонические приступы не повторялись с сентября 2022 г. Также отмечает нормализацию массы тела, менструального цикла, улучшение фона настроения. Принимает Сейзар 350 мг/сутки, препараты вальпроевой кислоты полностью отменены с октября 2023 г. На ЭЭГ-видеомониторинге 4 часа со сном эпилептиформная активность в бодрствовании не зарегистрирована; в 1–2 стадиях сна зарегистрирована редуцированная региональная эпилептиформная активность в правых лобных отведениях, эпизодическая встречаемость разрядов (в среднем 1 за 40 минут). Концентрация ламотриджина в крови – 7,6 мкг/мл (утром, до приема препарата) (нормативные значения – 4–10 мкг/мл). В связи с хорошим терапевтическим эффектом, но сохранении эпилептиформной активности на ВЭЭГ со сном, рекомендовано повышение дозы Сейзара до 400 мг/сутки.

Клинический пример 2. Пациентка С. (37 л). Обратилась в ЭЦ в феврале 2023 г. с жалобами на впервые

развившийся приступ во сне, с тонико-клоническими судорогами, прикусом языка, слюной изо рта, с постиктальным сном, мышечными болями. При сборе анамнеза выяснилось, что с 2021 г. стали появляться приступы с нарушением сознания, ощущением «будто улетает», могли появляться запахи, «всегда разные, но приятные», со слов очевидцев могла наблюдаться остановка деятельности, без автоматизмов, длительностью 1–2 минуты, после приступа – кратковременная дезориентация в пространстве. За месяц до развития билатерального тонико-клонического приступа фокальные приступы участились до 2–3-х раз в неделю. Пациентка связывала приступы с психоэмоциональными переживаниями и перегрузкой на работе, за медицинской помощью не обращалась.

Наследственность по эпилепсии не отягощена. ЧМТ, нейроинфекции, отрицает. В анамнезе киста левого яичника, наблюдается у гинеколога, принимает оральные контрацептивы. В неврологическом статусе очаговой неврологической симптоматики не получено. Астенизирована, тревожна, предъявляет жалобы на прерывистый сон.

При проведении МРТ головного мозга высокого разрешения 1,5 Т патологических изменений не выявлено. На ЭЭГ-видеомониторинге со сном ночном: эпилептиформная активность в бодрствовании не зарегистрирована; в 1–2 стадиях сна зарегистрирована региональная эпилептиформная активность в левых лобно-височных отведениях с вторичной латерализацией и диффузным распространением, эпизодическая встречаемость разрядов (в среднем 1 за 3 минуты).

Диагноз: Эпилепсия фокальная неуточненной этиологии с фокальными неосознаваемыми приступами, билатеральным тонико-клоническим приступом по анамнезу.

В марте 2023 г. после установления диагноза рекомендована терапия Сейзаром. При выборе стартовой терапии эпилепсии учитывался отягощенный гинекологический анамнез и психоэмоциональное состояние пациентки. В настоящее время пациентка принимает Сейзар 300 мг/сутки двукратно по 150 мг утром и вечером. На фоне лечения фокальные неосознаваемые приступы отмечаются с частотой 1 раз в 2 месяца, билатеральный тонико-клонический приступ не повторился. Переносимость терапии хорошая, улучшился эмоциональный фон, восстановился сон. По результатам последнего ЭЭГ-видеомониторинга ночного со сном отмечается значительная положительная динамика: во время сна зарегистрированы билатеральное (лобно-височные отведения) и диффузное замедление с амплитудным преобладанием слева и включением острых волн. Концентрация ламотриджина в крови – 6,4 мкг/мл (нормативные значения – 4–10 мкг/мл). В связи с сохраняющимися фокальными приступами и патологическими изменениями на ВЭЭГ со сном, рекомендовано повышение дозы Сейзара до 350 мг/сутки.

Заключение. Проведенный анализ продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость Сейзара у взрослых лиц женского пола разного возрастного диапазона, как в монотерапии, так и в комбинированной терапии. Отмечена высокая эффек-



тивность Сейзара, как при фокальных, так и при билатеральных тонико-клонических приступах вне зависимости от топической локализации эпилептогенного очага. У женщин детородного возраста на фоне терапии Сейзаром не отмечалось негативного влияния на репродуктивную и эндокринную системы, что повышает комплаенс к лечению, сохраняя качество жизни с безопасным

планированием беременности. Нормотимический эффект Сейзара позволил снизить уровень тревоги и депрессии у наблюдаемых пациентов с эпилепсией без дополнительной психофармакологической коррекции. Полученные наблюдения позволяют рекомендовать Сейзар как препарат первого выбора в моно- и политерапии при фокальной эпилепсии у женщин.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении постинсультной эпилепсии

КОНСТАНТИН ЮРЬЕВИЧ КАШЕХЛЕБОВ

Невролог КДО ГБУЗ «ОКЛРЦ» (Тверь)

Актуальность. Хроническое состояние мозга, которое характеризуется устойчивой предрасположенностью вызывать эпилептические приступы и нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями. Определение эпилепсии требует возникновения хотя бы одного эпилептического приступа [1]. Под эпилептическим приступом понимают появление преходящих признаков (симптомов), которые возникают в результате аномальной чрезмерной и синхронной нейрональной активности головного мозга. Согласно проекту новой классификации эпилептических приступов выделяют три группы – с фокальным или генерализованным началом или с неизвестным началом [2].

Цереброваскулярные заболевания являются одним из самых частых факторов риска развития структурной эпилепсии. Около 30–50% впервые диагностированных эпилептических приступов у пациентов старше 60 лет возникают после перенесенного инсульта [3, 4]. Наиболее драматическим типом эпилептических приступов являются генерализованные судорожные приступы. Данный тип приступа может быть первично-генерализованным (с генерализованным началом, по новой классификации) или вторично-генерализованным (начавшись как фокальный приступ). Генерализованные судорожные приступы являются наиболее травматичным типом приступа, так как, в большинстве случаев, пациент не успевает принять горизонтальное положение с целью предотвращения травматизации.

Согласно критериям установления инвалидности при эпилепсии, генерализованные судорожные приступы относятся к тяжелым приступам. Количественная оценка частоты тяжелых приступов выделяет редкие 1–2 раза в месяц, средней частоты 3 раза в месяц, частые 4 и более раз в месяц [5].

Цель исследования. Перед нами была поставлена задача определить количество пациентов со структурной эпилепсией, возникшей после перенесенного инсульта мозга, у которых основным типом приступов являются генерализованные судорожные приступы (как первично-, так и вторично-генерализованные), определить количественную оценку частоты этих приступов, а также проследить изменение частоты приступов в течение 1 года наблюдения на фоне коррекции антиэпилеп-

тической терапии (в виде переключения антиэпилептической терапии на препарат Ламотриджин (Сейзар) и проводимых реабилитационных мероприятий).

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе кабинета эпилепсии. Отбор пациентов происходил в период с 18.12.2022 по 17.04.2023, пациенты находились под динамическим наблюдением с 18.12.2022 по 11.02.2024 (период наблюдения каждого пациента в группе не менее 300 дней). Диагностика основывалась на анализе клинической картины и результатах инструментальных методов исследования (данные МРТ головного мозга, ЭЭГ, дуплексное обследование экстракраниальных артерий). За этот период был обследован 571 пациент, перенесших инфаркт мозга, среди них 81 пациент с эпилепсией. Согласно критерию отбора, в группу обследования включены пациенты, имеющие преимущественно генерализованные судорожные приступы. Критериями исключения были: пациенты, у которых эпилептические приступы присутствовали до развития инфаркта мозга; пациенты с эпилептическими приступами, которые имели сочетание инфаркта мозга с другими актуальными факторами риска эпилепсии (черепно-мозговая травма, объемное образование головного мозга, нейроинфекция).

Результаты. По итогам выборки в исследование были включены 66 пациентов, из них 24 (36,4%) женщины и 42 (63,6%) мужчины. Средний возраст 59,07 лет (от 26 до 84 лет), достоверных различий по возрасту среди мужчин и женщин не выявлено.

28 (42,42%) пациентов перенесли инфаркт мозга в левом каротидном бассейне, 23 (34,85%) – в правом каротидном бассейне и 15 (22,73%) в вертебро-базилярном бассейне.

По патогенетическому типу инсульта пациенты разделились следующим образом: атеротромботический подтип был у 41 (62,1%) пациента, кардиоэмболический – у 16 (24,2%), лакунарный подтип перенесли 7 пациентов (10,6%), у 2 (3,03%) пациентов подтип не уточнен.

Проводился анализ факторов риска развития инфаркта мозга у группы обследования. Основными факторами риска являлись гипертоническая болезнь – 59 (89,4%), сахарный диабет – 11 (16,57%), нарушение ритма сердца – 17 (25,75%), ишемическая болезнь сердца – 19 (28,78%), дислипидемия – 41 (62,12%), облитерирующий атеросклероз краниальных и экстракраниальных артерий – 49 (74,24%).

Среди группы интереса преобладали пациенты с вторично-генерализованными судорожными приступами – 49 (74,3%). При оценке частоты приступов было установлено, что у большинства пациентов имели редкие приступы (n = 48, 72,73%), приступы со средней ча-

стотой наблюдались у 13 пациентов (19,70%), частые приступы – 5 пациентов (7,58%).

Был произведен анализ антиэпилептической терапии до коррекции эпилептологом. Преобладали пациенты, принимающие карбамазепин ($n = 22, 33,3\%$) и вальпроаты ($n = 21, 31,82\%$) в режиме монотерапии. Пациенты, находящиеся на терапии карбамазепином, принимали в основном непродолжительные формы препарата. Значительную группу ($n = 11, 16,67\%$) составили пациенты, находящиеся в режиме политерапии антиэпилептическими препаратами. Основные комбинации политерапии представляли сочетание вальпроатов с карбамазепином и барбитуратов (фенобарбитал, бензобарбитал) с карбамазепином.

В течение периода наблюдения пациенты проходили курс реабилитационного лечения (фармакотерапия, кинезиотерапия, механотерапия и т.д.) и коррекцию антиэпилептической терапии. По окончании периода наблюдения была вновь произведена оценка частоты приступов и характеристика антиэпилептической терапии.

Среди препаратов доминирует препарат ламотриджин (Сейзар) в режиме монотерапии ($n = 54, 81,8\%$), сократилось количество пациентов в режиме политерапии ($n = 8, 12,1\%$). Кроме уменьшения пациентов на политерапии, произошли качественные изменения – политерапия представлена комбинацией вальпроатов с группой «новых» [6] антиэпилептических препаратов (леветирацетам, окскарбазепин, ламотриджин (Сейзар)). По частоте приступов также преобладали редкие приступы ($n = 57, 86,36\%$), приступы средней частоты – у 8 (12,12%) пациентов, частые приступы сохранились только у 1 пациента (1,51%).

Обсуждение результатов. По результатам нашего исследования частота развития постинсультной эпилепсии составляет 15,54% (с генерализованными судорожными приступами – 12,67%), что несколько выше данных других российских исследований [7]. В обследованной группе преобладали лица мужского пола, что соответствует мировым данным [8]. По локализации поражения преобладали левополушарные очаги, что чаще связано с развитием первично- и вторично-генерализованных приступов [9], а также большей эпилептогенностью левого полушария [10].

При анализе количественной оценке генерализованных судорожных приступов выявлено, что преобладали пациенты с редкими приступами, однако коррекция антиэпилептической терапии и проведенные реабилитационные мероприятия привели к достоверному увеличению количества пациентов с редкими приступами ($p < 0,05$).

Антиэпилептическая терапия у пациентов, перенесших инфаркт мозга, имеет ряд особенностей. При выборе АЭП следует учитывать их влияние на печеночный метаболизм. Так карбамазепин, барбитураты, фенитоин индуцируют цитохром P450, что приводит к ускорению метаболизма многих лекарственных препаратов (например, антикоагулянты). В связи со сходством патогенеза ишемии и эпилепсии (развитие глутаматной эксайтотоксичности, оксидантного стресса, внутриклеточного накопления кальция) особый интерес при терапии эпилепсии вызывают АЭП, обладаю-

щие нейропротективными свойствами (ламотриджин, топирамат, леветирацетам) [11].

В ходе проведенной коррекции антиэпилептической терапии карбамазепин переведен на препарат ламотриджин (Сейзар), так как карбамазепин может приводить к развитию гипонатриемии и нарушению ритма сердца. Пациентам на вальпроатах не производилось увеличение дозировок с целью уменьшению гепатотоксичного эффекта вальпроатов. Взамен производился перевод пациентов на политерапию (добавление к вальпроату ламотриджина (Сейзар)), что является необходимым при недостаточной эффективности монотерапии [12].

Выводы

1. Частота пациентов с постинсультной эпилепсией, имеющих генерализованные судорожные приступы, составляет 12,67%.

2. Среди обследованной группы пациентов преобладают мужчины (63,60%).

3. Коррекция антиэпилептической терапии в соответствии с международными рекомендациями привела к урежению частоты приступов, кроме того, переключение пациентов на препарат ламотриджин (Сейзар) имеет потенциальный нейропротекторный эффект, что имеет большое значение у пациентов, перенесших инфаркт мозга.

Литература

1. Fisher RS, Boas WV, Blume WT, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definition proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46 (4): 470–2.1.
2. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010; 51 (4): 676–85.2.
3. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, et al. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population based study. *Epilepsia* 1996;37:224–9.
4. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975; 16: 61–6.
5. Примечание к подпункту 7.7 «Приложение к классификациям и критериям, используемым при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы, утвержденным приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 17 декабря 2015 г. № 1024н».
6. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. – 720 с.
7. Данилова Т.В. Хасанова Д.Р., Камалов И.Р. Постинсультная эпилепсия: предикторы, факторы риска, клинические варианты, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2012. – Т. 4. № 1. – С. 82–87.
8. Guekht A, Hauser WA, Michalcova L, et al. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy res.* – 2010. – Vol. 92 (2-3). – P. 209–218.
9. Карлов В.А., Гнездицкий В.В., Гейбатова Л.Г. Латерализация эпилептических очагов и компонентов спайк-волнового комплекса у пациентов с префронтальной эпилепсией и проблема функциональной асимметрии больших полушарий головного мозга. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2012. – № 4. – С. 32–39.
10. Муромцева Е.К., Повереннова И.Е. Особенности формирования и течения постинсультной эпилепсии. Информационные технологии в медицине и фармакологии: Сб. науч. тр. по итогам междунар. науч.-практ. конф. – Ростов-на-Дону, 2014. – С. 65–68.
11. Roivainen, R. Young adult ischaemic stroke related acute symptomatic and late seizures: risk factors / R. Roivainen, E. Naapaniemi, J. Putaala et al. *Eur j neurol.* – 2013. – № 20 (9). – P. 1247–1255.
12. Ferrendelli JA. Relating pharmacology to clinical practice: the pharmacologic basis of rational polypharmacy. *Neurology.* 1995; 45: 12–16.



Наблюдательное исследование эффектов терапии препаратом Сейзар при фокальной эпилепсии в популяции женщин разного возраста с 18 лет

АЛЕКСАНДРА ВЛАДИМИРОВНА КОНОВАЛОВА

Врач-невролог эпилептолог, высшей категории, ГБУЗ ЯО Областная клиническая больница (Ярославль)

Эпилепсия – заболевание, известное со времен глубокой древности. Термин «священная болезнь» впервые упоминается в сочинениях Гераклита и Геродота. А термин «эпилепсия» был введен врачом Авиценной в XI веке. Благодаря развитию медицины, сегодня это заболевание не является приговором, при своевременном выявлении и правильном лечении оно – курабельное! Эпилепсия – хроническая болезнь, которую важно вовремя диагностировать. Кроме того, эпилептические приступы могут быть маркером и других заболеваний, порой очень опасных.

Представленное в данной работе наблюдательное исследование и его результаты являются продолжением практического внедрения принципов терапии, декларируемых РПЭЛ в положении Экспертного Совета от 26 июня 2021 года. Это: выбор стартовой терапии, тактика ведения, коррекция лечения (с учетом многообразия факторов здоровья женщины: гормональных, репродуктивных, возрастных, социальных и т.д.). Необходимость этого очередного наблюдательного исследования вызвана тем, что отличные результаты с применением ламотриджина остаются уделом меньшего числа пациенток. Большая же их часть – продолжают получать препараты 60-х годов прошлого века.

С учетом того, что за последние годы стали известны новые данные о влиянии других АЭП на липидный обмен и на продолжительность жизни, что особенно значимо в старшей возрастной группе, у пациентов после нейрохирургического лечения, после нарушений мозгового кровообращения, терапия Сейзаром должна быть более преобладающей на всех этапах оказания медицинской помощи пациентам врачами разных специальностей. Главное – не навреди!

Материалы и методы. Проанализированы результаты применения Сейзара у пациентов женского пола, проходивших лечение и наблюдение в амбулаторных условиях ГБУЗ ЯО областная клиническая больница и Медицинского центра «Томоград». В группу включались пациентки, начиная с 18.12.2022, период наблюдения составил не менее 300 дней.

Особенную группу составили пациентки после нейрохирургического стационарного лечения и старшей возрастной группы (что обусловлено особенностями организации медицинской помощи в нашем лечебном учреждении). Все пациентки были обследованы с использованием клиничко-анамнестического, клиничко-катамнестического методов, для оценки терапии на разных этапах пациенткам проведено ЭЭГ исследование, МРТ головного мозга. Полученные результаты обрабатывались посредством стандартных методов статистического анализа.

В исследование включено 45 пациенток женского пола в возрасте от 18 до 72 лет: возраст 18–40 лет – 11 пациенток; 41–55 лет – 18 чел.; 56–72 лет – 16 больных.

- Фокальная структурная эпилепсия – 36 человек.
- Фокальная эпилепсия неустановленной этиологии – 9 человек.
- Структурная фокальная эпилепсия с фокальным началом и с билатеральными тонико-клоническими приступами – 28 человек.

- Структурная фокальная эпилепсия с фокальным началом и с нарушением сознания – 3 человека.

- Структурная фокальная эпилепсия с фокальным моторным началом в сознании – 5 человек.

- Фокальная (неустановленной этиологии) эпилепсия с приступами с фокальным немоторным началом – 4 человека.

- Фокальная (неустановленной этиологии) эпилепсия с приступами с фокальным моторным началом – 5 человек.

Терапия: монотерапия Сейзаром – 31 пациентка; Сейзар в комбинации с 1 ПЭП – 12 человек; Сейзар в комбинации с 2 ПЭП – 2 больных.

Титрование проводилось со скоростью 25 мг с «шагом» в 1–2 недели, средний период титрации составил 12 недель.

1. В стартовой терапии (при первичном обращении без анамнеза приема ПЭП) – Сейзар применялся у 31 пациентки.

2. Переключение на Сейзар с другого ПЭП при обращении пациентки уже находящейся на терапии (от 1 месяца до более 4-х лет), на котором не был достигнут полный контроль приступов или отмечались нежелательные явления – 9 клинических случаев.

3. Добавление Сейзара к терапии, если на фоне применяемой терапии не было достигнуто ожидаемого эффекта – 5 клинических случаев.

Достигнутые результаты применения Сейзара у пациенток исследуемой группы (n = 45)

- Ремиссия (в том числе и по ЭЭГ) 33 (73,3%);
- Снижение частоты приступов более чем на 50% – 10 (22,2%);
- Без значимого эффекта (уменьшение частоты приступов менее чем на 50%) – 2 (4,5%).

Ни в одном случае Сейзар не был отменен в связи с недостаточной эффективностью, так как наблюдение пациенток, оценка и корректировка терапии для достижения полной ремиссии продолжается. В группе стартовой терапии Сейзаром – отмечена эффективность 90%, так как эти пациенты были без анамнеза антиэпилептической терапии. Следовательно, вероятность успеха терапии достоверно выше в начале лечения и резко снижается при каждой следующей попытке (Brodie et al., 2012).

Как было отмечено выше, особую группу составили пациентки в возрасте 56–72 года – 16 пациенток. В данной группе пациентов отмечалась 92,3% эффективности. 10 пациенток (62,5%) из 16 страдали структурной фокальной эпилепсией вследствие острого нарушения мозгового кровообращения. По этой причине у этих пациентов был прием лекарственных препаратов для лечения основной соматической патологии: антигипер-

тензивные препараты (из 2–4 групп), препараты, влияющие на липидный спектр, антикоагулянты.

В течение последних 2-х лет вышли данные о пятилетней выживаемости после острого инсульта у пациентов с постинсультной эпилепсией в зависимости от принимаемого АЭП (Lamotrigine Linked to Lowest Mortality Risk in Poststroke Epilepsy Batya Swift Yasgur MA, LSW January 07, 2022), где наивысшие показатели выживаемости – у ламотриджина, а наихудшие – у вальпроевой кислоты. Что же касается совместного применения пероральных антикоагулянтов с ПЭП – здесь наибольшее межлекарственное взаимодействие проявлял карбамазепин (Jan Steffel et al, 2018). Также по данным Katsiki Niki et al, 2014, ламотриджин не влияет на метаболические эффекты на липидный обмен, а карбамазепин и вальпроевая кислота напротив – нарастают инсулинорезистентность, отмечено повышение уровня триглицеридов и липопротеидов НП.

Эти данные не могли остаться незамеченными и учитывались при бесспорном выборе именно Сейзара (ламотриджина) в вышеуказанной группе пациенток в возрасте 56–72 лет (а также в группе 41–55 лет, если также был прием базовых препаратов для лечения соматической патологии). Сейзар в этом случае стал идеальным препаратом выбора для терапии фокальной эпилепсии в силу минимального риска межлекарственных взаимодействий, отсутствие влияния на метаболические процессы и сопутствующую соматическую патологию.

Нежелательные явления. Исследование подтвердило хорошую переносимость Сейзаром, позволяющую оставаться на терапии без отмены препарата, а значит сохранять длительную и стабильную ремиссию. Нежелательные явления в группе, где Сейзар назначался в качестве первичной терапии:

– 1 пациентка – усиление тремора рук (пациентка 62 лет, эссенциальный тремор был) при достижении дозы 250 мг Сейзара. При снижении Сейзара на 50 мг – тремор стал слабее по амплитудности, но полного исчезновения добиться не удалось. По согласованию с пациенткой и информирования о пользе сохранения ремиссии на фоне приема дозировки 250 мг – принято решение о сохранении этой дозы, в два приема.

– 2 пациентки – жалобы на появление сыпи типа акне (1 пациентка (25 лет) на дозе 150 мг, 1 пациентка (22 года) на дозе 200 мг). У обеих пациенток – это также был дозозависимый эффект, сыпь типа акне исчезла в течение 1–2 месяцев от достижения дозы 200 мг.

Нежелательные явления в группе пациентов, переведенных с других противосудорожных препаратов: 1 пациентка (41 год) – ухудшение сна в виде возникновения ночных пробуждений.

В данном случае было принято решение о приеме 200 мг Сейзара в утренние часы (до этого прием был по 100 мг 2 раза в день, так как это была стадия титрации/подбора терапии в комбинации с леветирацетамом). В итоге нежелательные явления отмечены у 3 пациенток (6,7% при $n = 45$).

Дополнительно в наблюдаемой группе при опросе на повторных консультациях велась оценка динамики качества жизни, то при терапии пациенты фиксирова-

ли дополнительные положительные эффекты приема Сейзара: в группе, где Сейзар назначался в качестве первичной терапии: 5 пациенток – улучшение фона настроения, 3 пациенток – уменьшение тревоги, 2 пациентки – снижение частоты приступов головной боли.

В группе пациентов переведенных с других противосудорожных препаратов: 1 пациентка – улучшение фона настроения, 3 пациентки – снижение массы тела (после повышения веса на препаратах вальпроевой кислоты), 2 пациентки – снижение тревожности (политерапия с леветирацетамом).

Клинический случай. Пациентка Е., 1997 г. р.

Жалобы при первичном обращении в январе 23 года: на кратковременные приступы отключения сознания по типу «замирания» до 3 раз в неделю. Анамнез: приступы с 15 лет. Диспансерное наблюдение у детского невролога с 15 лет. Постоянный прием вальпроевой кислоты 750 мг 2 раза в день. Данных ЭЭГ не было. По МРТ от декабря 2022 года: МР-картина множественных очагов гетеротопии лобных, теменных и височных долей.

Status neurologicus: В сознании. Движения обоих глаз в полном объеме, нистагма нет, зрачки D = S. реакция на свет живая прямая и содружественная. Лицо симметрично. Глотание и речь не нарушены. Язык по средней линии. Рефлексы с рук: живые D = S, патологических кистевых рефлексов нет. Рефлексы с ног живые D = S. Сила в руках: 5 баллов D и S. Сила в ногах 5 баллов D и S. Мышечный тонус в руках и ногах не снижен. Координация не нарушена.

Диагноз: Эпилепсия структурная, фокальная, фокальные приступы с утратой сознания, билатеральные тонико-клонические приступы. Аномалия головного мозга: Множественные очаги гетеротопии лобных, теменных и височных долей.

Назначение: Сейзар 25 мг на ночь 1–2 недели, 25 мг 2 раза в день – 3–4 неделя.

Динамика: урежение приступов до 1-го раза в неделю. Консультация нейрохирурга – лечение консервативное, продолжать. ЭЭГ от февраля 2023 года: При ГВ – низкоамплитудная в виде эпилептиформности в виде единичных заостренных комплексов в правом полушарии.

Рекомендации при повторном приеме через 4 недели (4 я неделя введения в терапию Сейзара): Сейзар 25 мг утром и 50 мг на ночь в течение 2 недель, далее 75 мг 2 раза в день. При третьем обращении на прием через 4 недели (9я неделя введения в терапию Сейзара): значимое урежение приступов отключения сознания по типу «замирания» – до 1 раза в месяц. Принято решение о постепенном снижении дозы вальпроевой кислоты и пошаговом увеличении дозы Сейзара до 200 мг.

Четвертый визит данной пациентки был в мае 2023 года. По ЭЭГ – Легко выраженная дезорганизация БЭА головного мозга. Эпилептиформности не выявлено. Приступов нет в течение 1 месяца. Принимает Сейзар в дозе 200 мг. Принято решение об отмене вальпроевой кислоты.

Выводы на основании клинического случая:

1. Препарат вальпроевой кислоты НЕ оказал полного терапевтического эффекта, хотя ассоциируется, воспринимается неврологами как более эффективный.



2. Сейзар в отличие от препаратов вальпроевой кислоты в данном случае не только привел к полной ремиссии, но и с учетом возраста пациентки (27 лет) должен был изначально быть препаратом выбора, так как бережно относится к женскому здоровью.

Заключение и выводы.

1. Наблюдательное исследование подтвердило высокую эффективность Сейзара (90%) в группе именно стартовой терапии. Следовательно, это в очередной раз подтверждает тот факт, что вероятность успеха терапии достоверно выше в начале лечения и резко снижается при каждой следующей попытке. Сейзар при различных видах фокальной эпилепсии не уступает большинству применяемых при эпилепсии препаратов, что особенно значимо в группе пациентов, переведенных с других противоэпилептических препаратов.

2. Как и ожидалось, ни в одном случае Сейзар не был отменен в связи с недостаточной эффективностью.

3. Нежелательные явления были только у 3-х пациенток из общей группы (n = 48) и НЕ привели к отмене Сейзара.

4. В данном исследовании Сейзар продемонстрировал, что может рассматриваться как «идеальный» препарат для терапии фокальной эпилепсии у пациентов старшего возраста (или – начиная с возраста приема препаратов для лечения соматической патологии), так как не влияет на метаболизм; имеет самый низкий (изученный) риск межлекарственных взаимодействий.

5. Для увеличения качества оказания противоэпилептической помощи необходимо рассмотреть возможность проведения междисциплинарных региональных мероприятий с привлечением ВСЕХ неврологов, нейрохирургов и всех смежных специалистов, которые осуществляют наблюдения за пациентами с эпилепсией на всех этапах.

6. Необходимо работать над снятием стереотипных представлений, что эпилепсия – это удел эпилептологов! Это, прежде всего, неврологическая нозология и необходимо соблюдать преемственность и единый подход выбора Сейзара для стартовой терапии на всех этапах наблюдения пациенток.

Опыт применения антиэпилептического препарата Сейзар с оценкой влияния терапии на когнитивные функции больных фокальной эпилепсией

СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА КОРОВИНА,
ВЛАДИМИР АЛЕКСЕЕВИЧ МИХАЙЛОВ

Заведующий отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, к. м. н. (Санкт-Петербург)

Введение. Ламотриджин – противоэпилептическое лекарственное средство, обладающее множественными механизмами действия, которые лежат в основе его разнообразных фармакологических эффектов, в т.ч. не характерных для других антиконвульсантов. Основным механизмом действия ламотриджина считается блокада вольтажзависимых натриевых каналов, приводящая к угнетению выброса в синаптическую щель возбуждающих аминокислот, таких как глутамат и аспартат. Другие механизмы действия препарата включают блокаду потенциалзависимых кальциевых каналов, приводящую к снижению гиперактивности нейронов в зоне CA1 гиппокампа, отвечающей за регуляцию эмоциональной сферы и когнитивные функции. При длительном применении он также повышает содержание в головном мозге тормозного медиатора γ -аминомасляной кислоты (ГАМК). Существенным преимуществом ламотриджина перед традиционными антиконвульсантами является отсутствие у него выраженного отрицательного влияния на когнитивные функции. Он редко ассоциируется с когнитивным дефицитом, а при его применении в качестве дополнительной терапии при эпилепсии наблюдается уменьшение когнитивных проблем. Фокальная форма эпилепсии характеризуется большей степенью снижения когнитивных функций по сравнению с больными с генерализованной эпилепсией, что требует

подбора антиэпилептической терапии с минимальным негативным действием на когнитивные функции.

Цель исследования. Изучение эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзар), оценка динамики когнитивных функций больных эпилепсией на фоне терапии.

Материал исследования. 85 пациентов с фокальной эпилепсией в возрасте от 18 до 75 лет, получавших терапию препаратом Сейзар в средней дозе 200 мг/сутки (максимальная суточная доза 400 мг/сут). Набор пациентов проходил с 18.12.2022 по 17.04.2023. Период наблюдения составил не менее 300 дней. В исследовании принимали участие 52 женщины и 33 мужчины. Большинство пациентов (40) Сейзар был назначен в качестве первичной монотерапии, 26 пациентов были переведены на прием Сейзара с других АЭП (альтернативная монотерапия), 19 больным Сейзар был назначен в качестве дополнительной терапии.

Методы: клиническое наблюдение, оценка неврологического и психического статуса, МР-томография для выявления структурных изменений головного мозга, электроэнцефалографическое исследование для изучения биоэлектрической активности головного мозга, психологическое тестирование.

Результаты. Распределение по полу: женщин – 52 (61,2%), мужчин – 33 (38,8%). Средний возраст больных составил $38,6 \pm 9,0$ лет. Средняя длительность заболевания на момент обращения составила 8,7 лет. Наследственная отягощенность имела место в 10% случаев. Большинство пациентов страдали редкими эпилептическими приступами (74%), у 26% наблюдались частые приступы (в основном фокальные приступы без вторичной генерализации). Частые билатеральные тонико-клонические приступы, особенно с серийным течением, были ограничением для назначения ламотриджина с учетом медленной скорости титрации препарата. Жалобы на снижение памяти были заре-

гистрированы у 36 пациентов, которым был назначен ламотриджин. При проведении психологического тестирования снижение когнитивных функций выявлено у 57 пациентов.

В процессе проведения медикаментозного противозепилептического лечения Сейзаром снижение частоты приступов более чем на 50% было получено у 13 пациентов (15,3%), приступы купированы у 56 больных (65,8%). У 11 пациентов частота приступов снизилась менее, чем на 50%, у 5-ти больных частота приступов осталась без изменений на фоне терапии. У 1 пациента терапию ламотриджином пришлось отменить из-за развившейся аллергической реакции. Терапия Сейзаром не оказала значимого влияния на когнитивные функции пациентов, в том числе у больных пожилого возраста.

Клинический случай. Пациентка Д., 56-летняя женщина. Жалобы: приступы отключения сознания, во время которых совершает автоматические действия (причмокивает, перебирает руками одежду, продолжает начатое действие и т.п.) – до 3 р/мес. Кроме того беспокоит снижение памяти, внимания, иногда – трудности в формулировании мыслей. Анамнез: Наследственность по Э – не отягощена. Рождена в 1 срочных родах. Раннее развитие – по возрасту. В 2019 г. – операция по поводу менингиомы левой лобной области.

С сентября 2022 г. – фокальные приступы с нарушением осознанности, частота постепенно увеличивалась до 3 р/мес. Неврологический статус: без грубой неврологической симптоматики.

Данные инструментальных обследований: МРТ ГМ: последствия КППЧ, состояние после удаления менин-

гиомы левой лобной области. ЭЭГ: эпилептиформная активность в левой височной области. МоСА 23 балла.

Установлен диагноз: Структурная эпилепсия с частыми фокальными приступами с нарушением осознанности. Состояние после КППЧ, удаления менингиомы в левой лобной области. Пациентке назначен ламотриджин (Сейзар) с титрацией дозы до 100 мг 2 р/день (200 мг/сут).

Результат: Приступы купированы. Пациентка отметила улучшение памяти, внимания. МоСА 25 баллов.

Выводы.

1. Сейзар (ламотриджин) является высокоэффективным и безопасным противозепилептическим препаратом для больных с фокальной эпилепсией.

2. Сейзар может улучшить когнитивные функции больных на фоне снижения частоты приступов.

3. Когнитивные функции динамичны, степень их выраженности возрастает при прогрессивном течении заболевания и сглаживается при улучшении самочувствия пациента и достижения ремиссии припадков.

Рекомендации.

1. Назначать Сейзар (ламотриджин) для лечения фокальной эпилепсии у пациентов различного возраста в средней терапевтической дозе 200 мг/сут, в том числе пациентам с нарушением когнитивных функций, так как препарат обладает благоприятным нейрокогнитивным профилем.

2. Когнитивный скрининг при установленном диагнозе эпилепсия должен стать рутинной оценкой. У больных эпилепсией с помощью диагностического психологического исследования выявляются нарушения когнитивной сферы.

Преимущественная эффективность Сейзара у пациентов с фокальными формами эпилепсии в монотерапии, а также политерапии

**НАДЕЖДА ЮРЬЕВНА КОРОЛЕВА,
ПАВЕЛ ВЛАДИМИРОВИЧ ПУШНОЙ**

Руководитель Центра эпилептологии, сомнологии и видео-ЭЭГ мониторинга МИБС (Санкт-Петербург)

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности лечения Сейзаром (ламотриджин) преимущественно в первичной монотерапии, а также политерапии при фокальных формах эпилепсии у пациентов с 12 лет.

Материалы и методы. Было проведено обследование 78 пациентов в возрасте от 12 до 82 лет с фокальными формами эпилепсии. Пациенты женского пола составляли группу из 41 пациента, мужского пола – 37 пациентов. Пациенты получали назначение препарата Сейзар (ламотриджин) с 18.12.2022 по 17.04.2023, период наблюдения после назначения препарата составил 300 дней. Пациенты имели стаж заболевания на момент включения в исследовательскую группу от 2-х месяцев до 42-х лет и 7-и месяцев. Средний возраст обследованных составил 27 лет и 4 месяца. Все пациенты были европеоидной расы с верифицированными фокаль-

ми формами эпилепсии. Всем пациентам назначался Сейзар (ламотриджин) в дозе от 150 до 300 мг в сутки, разделенной на 2 приема в монотерапии (n = 53) и политерапии (n = 25). Препарат титровался согласно инструкции в монотерапии по следующей схеме: стартовая терапия 25 мг/сут – 2 недели, 50 мг/сут – 2 недели, 100 мг/сут – 2 недели, 150 мг/сут – 2 недели, 200 мг/сут – 2 недели и доводился до дозы оптимального удержания приступа – 200–250 мг/сут.

В политерапии схема титрации препарата зависела от условий: назначается ли Сейзар с препаратами, не влияющими на концентрацию Сейзара (n = 24) или препарат назначался с индукторами печеночных ферментов (n = 1). Титрация Сейзара с неиндукторами печеночных ферментов проводилась по аналогичной схеме и дозой оптимального удержания приступов, как и в монотерапии. Титрация Сейзара в политерапии на фоне индукторов печеночных ферментов имела другой характер с учетом влияния на концентрацию Сейзара: 50 мг/сут – 2 недели, 100 мг/сут – 2 недели, 150 мг/сут – 2 недели, 200 мг/сут – 2 недели, 250 мг/сут 2 недели и доводилась до оптимальной дозы удержания приступов 200–400 мг/сут (в нашем случае 300 мг/сут). В политерапии Сейзар комбинировался с перампанелом, левитирацетамом, зонисамидом, топираматом и в одном случае с бензоилфенилбарбитуловой кислотой.



Средняя суточная доза в группе всех исследованных составила 213,8 мг/сут. Доза препарата рассчитывалась на кг веса пациента с учетом возраста и сопутствующих заболеваний с последующим контролем содержания препарата в плазме крови при выходе на терапевтическую дозу. Средняя цифра содержания препарата в плазме крови составила – 7,9 мкг/мл \pm 1,1 мкг/мл. В период дальнейшего наблюдения всем пациентам назначался повторный контроль содержания Сейзара в плазме крови. Для достижения поставленной цели исследования использовались клинические, нейропсихологические и инструментальные методы.

Клинические методы включали в себя сбор анамнеза болезни и жизни, семиологии приступов, анализ неврологического, психологического и соматического статуса пациента. Нейропсихологическое исследование по Лурии, тестологическое психодиагностическое обследование (текст Векслера), патопсихологическое обследование, тестологическое психодиагностическое обследование (психодиагностика личности).

Инструментальные исследования включали в себя:

- МРТ на аппаратах Siemens Magnetom Vida 3T по эпилептоколу ЭпиМИБС-I и ЭпиМИБС-II (модификация МИБС протокола HARNESS со срезами 1/0,6 мм);
- МРТ 3T и 1.5 T головного мозга – рутинные протоколы; позитронно-эмиссионной томографии с определением метаболизма 18 ФДГ;
- 12-ти, 8-ми (ночной), 4-х часовые Видео-ЭЭГ мониторинги;
- генетические исследования: полноэкзомное секвенирование, хромосомный микроматричный анализ;
- ЭхоКГ – сердца, холтеровское мониторирование сердца;
- УЗИ малого таза и брюшной полости, а также клинические анализы мочи, крови и биохимические анализы крови.

Обсуждение. Безопасность препарата Сейзар. Ни в одном из представленных клинических случаев не прослежена аллергическая реакция при назначении Сейзара. Анализ полученных данных показал хорошую кардиобезопасность, в том числе у пациентки в возрасте 82-х лет. Пациенты ни разу не предъявляли жалобы на ухудшение работы сердечно-сосудистой системы (например, боли в сердце, одышка, появившиеся отеки, повышение АД после введения Сейзара в терапию и т.д.), а проведенное в динамике в 68 случаях ЭКГ и в 15 случаях (группа риска) повторного холтеровское мониторирование сердца не показали ухудшение у исследуемых пациентов.

В одном случае при назначении Сейзара наблюдалось головокружение и однократная рвота при титрации препарата на дозе 100 мг в сутки на фоне присоединившейся коронавирусной инфекции, которое купировалось самостоятельно через сутки на фоне лечения инфекционного заболевания.

При проведении повторных лабораторных анализов, ни в одном случае не прослежено влияние Сейзара на показатели клинического и биохимического анализа крови за весь период наблюдения. Только в 1 случае у пациентки, получавшей Сейзар в политерапии, имелись изменения в моче инфекционного характера, которые

зафиксированы при первичном обследовании до назначения терапии и далее двукратно фиксировались в виде появления лейкоцитов в моче и изменения pH во время на фоне лечения инфекционного процесса. Во всех остальных исследованных нарушениях клинического анализа мочи не наблюдалось.

Эффективность препарата Сейзар. Сейзар показал наибольшую эффективность в отношении приступов при монотерапии (n = 53). В 33 случаях, преимущественно при первичной монотерапии, наблюдалась полная клиническая ремиссия. У 14 пациентов частота и выраженность приступов снизилась более, чем на 50%. У остальных пациентов прослежен эффект снижения приступов менее, чем на 50% (рис. № 1), однако из-за хорошей переносимости и низкой частоты приступов, пациентами было принято решение продолжить Сейзар с дальнейшим решением вопроса о необходимости комбинированной терапии.

При политерапии в 25 случаях эффективность препарата была ниже, чем в монотерапии, что подтвердили многочисленные исследования, показывающие, что каждый следующий назначенный препарат при подборе терапии теряет свою эффективность и что требуется с первой монотерапии назначать наиболее эффективный препарат, рекомендуемый экспертами и международными протоколами. 7 пациентов имели полную ремиссию приступов, у 13-ти пациентов прослежено снижение приступов на 50% и более, у 5-и пациентов не было прослежено выраженного терапевтического эффекта или наблюдалось снижение приступов менее, чем на 50%. В общей группе пациентов с моно- и политерапией (n = 78), эффективность Сейзара составила 86% (n = 67), что ниже, чем в монотерапии, но является высоким показателем эффективности в эпилептологии.

Только в 3-х случаях потребовалась коррекция дозы препарата при динамическом контроле содержания Сейзара в плазме крови с увеличением на 50 мг суточной дозы препарата. В 2-х случаях у подростков и в 1-м случае у мужчины 28 лет, который активно занимался спортом с приемом добавок для наращивания мышечной массы (название препаратов не удалось выяснить). Во всех остальных случаях колебание содержания препарата в крови не превышало 0,7 мкг/мл от первоначальной средней дозы препарата и не требовало коррекции принимаемых доз Сейзара.

Динамика результатов видео-ЭЭГ мониторинга: В группе лечения Сейзаром в монотерапии (n = 53) прослежена положительная динамика на видео-ЭЭГ мониторинге в независимости от градации эффективности препарата в виде улучшения различных параметров биоэлектрической активности. Положительный эффект прослежен в виде уменьшения представленности комплексов «ОВ-МВ» на протяжении всего исследования или уменьшение количества медленных волн в фоновой активности, уменьшение представленности регионального замедления, изменение структуры сна с сокращением периодов 1–2 фазы медленного сна и появлением более длительных периодов 3-й фазы медленного сна. При этом у 23 пациентов прослежена полное исчезновение эпилептиформной активности, в том числе в виде замедления, что не полностью кор-

релирировало с полной ремиссии эпилепсии, т.к. полная «санация» активности наблюдалась и у пациентов, которые сохраняли приступы. В 7 случаях в динамическом исследовании прослежено ухудшение биоэлектрической активности в виде появления диффузных разрядов во второй фазе медленного сна, при этом изменения не повлияли на положительный эффект в отношении приступов и наблюдались как в группе с полной ремиссией, так и в уменьшении частоты приступов на 50%.

В группе пациентов с политерапией (n = 25) выраженный положительный эффект на видео-ЭЭГ мониторинге прослежен только в 8 случаях и имел место, как при высокой эффективности препарата, так и в группе без изменения частоты приступов.

Тест Векслера и психодиагностика личности: При динамическом контроле теста Векслера 9 пациентов в промежутке от 8 месяцев лечения Сейзаром значимой динамики в коэффициентах интеллекта не прослежено. При повторном тестологическом обследовании (психодиагностики личности) в 9-ти случаях из 11 обследованных пациентов прослежена положительная динамика, при кардинальном сохранении типа личности, в виде снижения показателей по шкалам реактивной агрессии и уровня тревоги, что может говорить о нормотимических свойствах Сейзара, и требует дообследования в дальнейшем.

Выводы. Сейзар (ламотриджин) является высокоэффективным и безопасным препаратом у пациентов с фокальной формой эпилепсии. Препарат не только благоприятно влияет на частоту, длительность приступов, но также прослежено положительное влияние на уровень тревоги и агрессии, что требует дальнейшего подтверждения в исследованиях. При назначении Сейзара в большем проценте случаев прослежена положительная динамика биоэлектрической активности в дневное и

ночное время, как в группах с полной и не полной ремиссией эпилепсии, так и в группе малой эффективности. И не имеет прямой 100% зависимости от терапевтической эффективности.

Сейзар имеет высокий уровень безопасности, в том числе в отношении сердечно-сосудистой системы, что подтверждено инструментальными и лабораторными исследованиями. Также вывод о безопасности и эффективности Сейзара подтверждается полученными данными о высокой устойчивости кинетики Сейзара в период 300 дней при лечении, как в моно, так политерапии.

Рекомендации. Сейза должен назначаться, как препарат первого выбора при фокальной эпилепсии у пациентов с 12 лет с связи высокими показателями эффективности, высокой стабильности кинетики препарата и отличным профилем безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы и других систем. Целесообразно назначать Сейзар в монотерапии, где препарат показал свою наивысшую эффективность и еще раз подтвердил рекомендации Российской противоэпилептической Лиги, как препарата первого выбора при фокальных формах эпилепсии.

Многочисленные международные исследования и данная работа подтверждает, что эффективность Сейзара может снижаться при назначении вторым, третьим и т.д. препаратом. Данный вывод подтверждает рекомендации о необходимости введения Сейзара в терапию, как можно пациентам с эпилепсией. Учитывая многочисленные литературные данные, а также результаты представленного исследования на малой выборке пациентов, показывающие нормотимический эффект Сейзара, целесообразно назначение Сейзара как препарата выбора при фокальных формах эпилепсии, как в моно, так и политерапии из-за часто наблюдающихся нарушений в виде тревоги и агрессии при данных формах.

Опыт применения препарата Сейзар (ламотриджин) в лечении фокальной эпилепсии у женщин

КРЕМЕНЧУГСКАЯ МАРИНА РЕВДИТОВНА

Эпилептолог Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии имени Святого Луки, к. м. н. (Москва)

Диагноз фокальная (парциальная, локализационно обусловленная) эпилепсия устанавливается в тех случаях, когда имеются клинические и параклинические данные, указывающие на фокальный характер эпилептических приступов – асимметричные проявления симптомов приступа, региональная интериктальная эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) или региональное начало приступа по данным видео-ЭЭГ мониторинга, а также соответствующие очаговые структурные поражения головного мозга, выявляемые при нейровизуализации. При структурных формах фокальной эпилепсии (СФЭ) в основе эпилептогенеза лежат морфологические нарушения структуры головного мозга различного генеза: пороки развития, перинатальные повреждения, опухоли, черепно-моз-

говые травмы, нарушение мозгового кровообращения и другие. Эти нарушения подтверждаются данным неврологического осмотра и нейровизуализации. Дебют эпилепсии в этих случаях может быть ранним. Пациенты могут отставать в развитии, имеют умственную отсталость, нарушение моторных функций, что является причиной их инвалидизации и нарушения социальной адаптации. Данные формы фокальной эпилепсии имеют достаточно тяжелый прогноз. Терапевтический эффект у таких пациентов может потребовать применения нескольких антиэпилептических препаратов (АЭП). Среди больных симптоматической фокальной эпилепсией распространены случаи фармакорезистентности.

Помимо структурной, выделяют так называемую фокальную эпилепсию неустановленной этиологии – криптогенную – (КФЭ). От пациентов со структурными формами фокальной эпилепсии данные больные отличаются отсутствием видимых морфологических изменений вещества головного мозга при нейровизуализации. Уровень интеллекта пациентов с криптогенной фокальной эпилепсией может варьировать в пределах от умеренного снижения до полной сохранности, только часть больных социально дезадаптированы.



Результаты терапии при криптогенных формах фокальной эпилепсии могут значительно отличаться у разных больных. В ряде случаев длительная клиническая ремиссия может быть достигнута при применении одного антиэпилептического препарата, в других случаях требуется использование комбинированной противосудорожной терапии, не исключены также случаи фармакорезистентности. В ряду противосудорожных препаратов для лечения фокальных эпилепсий у женщин в настоящее время рекомендованным препаратом выбора является Сейзар (ламотриджин) [1–4].

Механизм действия ламотриджина связан с его способностью к блокированию потенциалзависимых натриевых каналов, что является важным в стабилизации нейрональных мембран. Препарат снижает патологическую активность нейронов без угнетения их функции. Кроме того, он блокирует избыточный выброс глутамата, не снижая его нормальное высвобождение. Ламотриджин имеет благоприятный профиль переносимости при применении в средних терапевтических дозах. Рекомендуется медленная титрация дозы препарата для уменьшения риска появления возможных побочных эффектов [3, 6, 7].

Ламотриджин быстро всасывается из кишечника, при этом его максимальная концентрация достигается приблизительно через 2,5 ч после перорального приема. Фармакокинетика имеет линейный характер при приеме однократной дозы до 450 мг (наибольшая исследованная доза). Ламотриджин связывается с белками плазмы приблизительно на 55%. В метаболизме ламотриджина принимает участие фермент уридиндифосфатглюкурозилтрансфераза (УДФ-глюкурозилтрансфераза). Ламотриджин в небольшой степени повышает свой собственный метаболизм в зависимости от дозы. Однако нет никаких данных, подтверждающих, что он влияет на фармакокинетику других противоэпилептических препаратов и между ламотриджином и другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450, возможно взаимодействие. Ламотриджин метаболизируется до глюкуронидов, которые выводятся почками. Менее 10% препарата выводится почками в неизменном виде, около 2% – кишечником. На период полураспада ламотриджина большое влияние оказывают совместно принимаемые лекарственные препараты. Средний период полураспада снижается при одновременном назначении с препаратами, стимулирующими глюкуронизацию, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается при совместном назначении с вальпроевой кислотой.

Препарат Сейзар противопоказан при повышенной чувствительности к ламотриджину или любому компоненту препарата. С осторожностью препарат назначается при хронической почечной недостаточности, аллергических реакциях или кожной сыпи, вызванных приемом других противоэпилептических препаратов в анамнезе [3–5].

Цель исследования. Определение эффективности и безопасности применения препарата Сейзар (ламотриджин) в лечении структурной фокальной эпилепсии и фокальной эпилепсии неустановленной этиологии (криптогенной) у лиц женского пола.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 58 пациенток с фокальными эпилепсиями, находящихся под амбулаторным наблюдением в Институте детской и взрослой неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки за период 18.02.2022 по 17.04.2023. Диагноз фокальной эпилепсии был выставлен на основании оценки анамнестических, клинических данных и результатов дополнительных методов обследования (длительного видео-ЭЭГ мониторинга, КТ, МРТ головного мозга).

Возраст пациенток, вошедших в группу, составлял от 18 до 37 лет, в среднем 26,5 лет. Структурные формы эпилепсии диагностированы 32 больным (55%), криптогенные 26 больным (45%). У пациенток исследуемой группы виды приступов были представлены исключительно вторично-генерализованными у 11 больных (19%), исключительно парциальными у 18 пациенток (31%), сочетанием парциальных и вторично-генерализованных приступов у 29 больных (50%). Всем пациенткам исследуемой группы назначался препарат ламотриджин – таблетки Сейзар в дозе от 100 до 400 мг/сут. В качестве монотерапии он был назначен 34 больным (59%). В комбинированной терапии вторым препаратом Сейзар использовался в тех случаях, когда эффективность других АЭП не была достаточной, таким образом, он был назначен 24 пациенткам (51%). Препарат комбинировался с препаратом вальпроевой кислоты у 9 больных (38%), топираматом у 7 пациенток (29%), лакосамидом у 8 женщин (33%). Сейзар назначался в стартовой дозе 25 мг/сут с дальнейшим постепенным повышением дозы на 25 мг/сут в 1–2 недели и последующей коррекцией в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости. Сейзар назначался после еды, суточная доза препарата распределялась равномерно на два приема (утро/вечер). При появлении побочных действий на начальных этапах терапии скорость наращивания дозы снижалась, применялся индивидуальный график титрования дозы. Оценка эффективности и безопасности применения Сейзара проводилась каждые 8 недель в течение 36 месяцев. Пациентки были обучены ведению дневников приступов, после чего самостоятельно заполняли их, фиксируя приступы, отмечая побочные эффекты препарата. Критерием клинической эффективности Сейзара являлось сокращение количества приступов, выраженное в процентах в течение наблюдаемого периода. Применение Сейзара считалось эффективным при снижении числа приступов на 50% и более; неэффективным – при отсутствии снижения или снижении числа приступов менее чем на 25%, за высокий терапевтический эффект принималось снижение числа приступов более чем на 75%. Отдельно учитывались случаи полной редукции приступов. Побочные эффекты действия Сейзара фиксировались по активным жалобам пациенток и дневникам приступов. Частота встречаемости выражалась в процентах.

Результаты исследования. При оценке эффективности Сейзара в группе монотерапии (34 пациентки) больные в зависимости от результатов терапии распределились следующим образом: Сейзар оказался неэффективным у 4 пациенток (12%), снижение числа приступов на 25% и более было зарегистрировано у 8 больных (24%), снижение числа приступов на 50% и более – у 4 пациенток (12%), снижение числа приступов на 75% и

более у 3 пациенток (9%), полная редукция приступов наблюдалась у 15 больных (44%). Таким образом, в группе монотерапии Сейзар был эффективен в 88% случаев, а неэффективен в 12%. Различие этих показателей было достоверным ($p < 0,05$).

В группе монотерапии у 32 пациенток (94%) переносимость Сейзара была удовлетворительной, каких-либо побочных эффектов не наблюдалось. У 2 пациенток (8%) отмечалось побочное действие препарата в виде кожной сыпи, при этом у одной из них отмечалась аггравация приступов, что стало причиной исключения Сейзара из схемы лечения; у другой больной побочный эффект удалось преодолеть путем назначения антигистаминных препаратов и коррекции графика титрования дозы. Таким образом, у достоверного большинства больных (94%) переносимость препарата была удовлетворительной ($p < 0,05$).

При оценке эффективности Сейзара в группе дуотерапии (24 женщины) препарат был неэффективным у 11 пациенток (46%), снижение числа приступов на 25% и более было зарегистрировано у 4 больных (17%), снижение числа приступов на 50% и более – у 5 пациенток (20%), снижение числа приступов на 75% и более у 4 пациенток (17%). Таким образом, при назначении Сейзара вторым противосудорожным препаратом эффективность составила 54%.

В группе дуотерапии у 18 пациенток (75%) переносимость Сейзара была удовлетворительной, каких-либо побочных эффектов не наблюдалось. У 4 пациенток (17%) отмечалось побочное действие препарата в виде раздражительности, дисфории, у 2 (8%) в виде кожной сыпи, при этом у обеих отмечалась аггравация приступов, что послужило причиной отказа от терапии Сейзаром. Таким образом, при назначении Сейзара вторым противосудорожным препаратом удовлетворительная переносимость наблюдалась в 75%.

В целом, у женщин с фокальной эпилепсией использование Сейзара было эффективным: снижение числа приступов на 50% и более наблюдалась у 43 пациенток (74%), из них полная редукция приступов была зарегистрирована у 15 пациенток (26% от общего количества больных).

В исследуемой группе применение Сейзара при лечении фокальной эпилепсии у женщин было безопасным.

Побочные эффекты препарата, степень выраженности которых явилась причиной его отмены, наблюдались у 3 больных (5%). Аггравация приступов была зарегистрирована у 3 больных (5% от общего числа пациенток).

Выводы.

1. Применение Сейзара (ламотриджина) для лечения фокальных эпилепсий у женщин в исследуемой группе показало его высокую эффективность и удовлетворительную переносимость.

2. Высокая эффективность и удовлетворительная переносимость Сейзара (ламотриджина) у пациенток со структурной и криптогенной фокальными эпилепсиями была продемонстрирована как в монотерапии, так и в дуотерапии при назначении его вторым антиэпилептическим препаратом.

Рекомендации.

Препарат Сейзар (ламотриджин) может успешно использоваться в клинической практике для лечения структурных и криптогенных форм эпилепсии у женщин как в монотерапии, так и в качестве дополнительного противоэпилептического средства в дуотерапии.

Литература

1. Дмитриев Г.В. Ламотриджин – препарат «нового поколения»: более 25 лет в клинической практике. Вестник эпилептологии. 2019; 1: 11–18.
2. Мухин К.Ю., Пылаева А.О., Петрухин А.С. Безопасность и переносимость антиэпилептических препаратов у женщин с эпилепсией (обзор литературы и собственные данные). Русский журнал детской неврологии. 2018; 13 (4): 7–22.
3. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Фрейдкова Н.В. Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 4-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки, Русский журнал детской неврологии. 2022; 17 (3): 8–36.
4. Рудакова И.Г. Ламотриджин в лечении фокальной эпилепсии: современный взгляд на известный препарат (обзор литературы). Вестник эпилептологии. 2021; 1: 30–35.
5. Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, et al: SANAD II collaborators. The SANAD II study of the effectiveness and costeffectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. Lancet. 2021, Apr 10; 397 (10282): 1363–1374.
6. Moosa ANV. Antiepileptic Drug Treatment of Epilepsy in Children Continuum (Minneapolis). 2019, Apr; 25 (2): 381–407.
7. Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, Marson AG, Tudur Smith C. Cochrane Database Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. Syst Rev. 2022, Apr 1; 4 (4).

Клинический опыт применения препарата Сейзар у пациентов с эпилепсией на фоне объемных образований головного мозга

АНАСТАСИЯ СЕРГЕЕВНА КУЗНЕЦОВА

Эпилептолог НМИЦ нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко (Москва)

Цель исследования. Оценка эффективности применения препарата Сейзар в режиме стартовой и комбинированной терапии у пациентов с эпилепсией на фоне объемных образований головного мозга.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты лечения 42 пациентов в возрасте от 20 до 68 лет (средний возраст 37,4 года), страдающих эпи-

лепсией, ассоциированной с объемным образованием головного мозга, которые обратились к врачу-эпилептологу НМИЦ нейрохирургии имени ак. Н.Н. Бурденко в период с 18.12.2022 по 17.04.2023. Все наблюдаемые пациенты были женского пола. Форма эпилепсии у всех пациентов была структурная и обусловлена объемными образованиями головного мозга различной гистологической структуры. У всех пациентов была успешно проведена операция по удалению объемных образований, однако, несмотря на хирургическое вмешательство, эпилептические приступы не прекратились. Важно отметить, что после операции 15 пациентов прошли курс радиотерапии. Среди типов приступов, фокальные приступы с сохранной или



нарушенной осознанностью преобладали, и только у 8 человек приступы могли трансформироваться в билатеральные тонико-клонические. Из 42 пациентов, 23 получали препарат Сейзар в режиме монотерапии, 12 пациентов получали комбинированную терапию из 2 препаратов, а у 7 пациентов терапия состояла из 3 противоэpileптических препаратов. Препарат Сейзар применялся в дозе от 150 до 400 мг в сутки, разделенных на 2 приема. Среди наблюдаемых пациентов, у 24 (57,1%) достигнута полная ремиссия по всем видам приступов, у 9 (21,4%) частота приступов сократилась более чем на 50%. 40 пациентов в данной группе описали хорошую переносимость препарата Сейзар, и только у 2 пациентов возникла аллергическая реакция, что привело к смене противоэpileптической терапии. Оценка эффективности приема Сейзара проводилась не ранее, чем через 2 месяца после начала его приема, а также у большинства пациентов проводилась оценка концентрации препарата ламотриджин в крови, что в некоторых случаях приводило к увеличению дозы препарата. Период наблюдения пациентов составил не менее 6 месяцев.

Оценка эффективности, безопасности и переносимости препарата Сейзар (ламотриджин) при фокальной эпилепсии у взрослых пациентов

ИЯ ВЛАДИМИРОВНА ЛУСНИКОВА

Эпилептолог КДО ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им Н.И. Пирогова (Москва)

Цель исследования. Целью данного исследования является анализ эффективности, безопасности и переносимости препарата Сейзар при фокальной эпилепсии у взрослых пациентов.

Материалы и методы. 84 пациента с различными формами фокальной эпилепсии, проходившие амбулаторное лечение в КДО ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, отобранные в период с 18.12.2022 по 17.04.23 и далее наблюдавшиеся в течение от 306 до 420 дней (10–14 месяцев). Еще 9 пациентов с диагнозом «Идиопатическая генерализованная эпилепсия», которым был также назначен Сейзар, в исследование не вошли. Возраст больных колебался от 20 до 83 лет. Средний возраст составил 40,1 лет. Преобладали пациенты в возрастном интервале от 20 до 39 лет – 54 пациента (64,3%). Возрастной интервал от 40 до 59 лет – 8 пациентов (9,5%); от 60 лет и старше – 22 человека (26,2%). Среди женщин эти показатели составили: 46 (66,67%) пациенток в возрастном интервале от 20 до 39 лет, 8 (11,59%) пациенток в возрастной группе 40–59 лет и 15 (21,74%) пациенток старше 60 лет. Среди мужчин эти показатели составили: 8 (53,3%) пациентов в возрастной категории от 20 до 39 лет и 7 (46,7%) пациентов – старше 60 лет. Средняя продолжительность заболевания составила 10,6 лет.

Результаты. Применение препарата Сейзар продемонстрировало благоприятный профиль эффективности и безопасности у пациентов с эпилепсией, страдающих структурной фокальной эпилепсией на фоне объемных образований головного мозга. Высокий процент (57,1%) пациентов достиг полной ремиссии, а 21,4% пациентов продемонстрировали значительное снижение частоты приступов при приеме Сейзара. Переносимость препарата Сейзар, имеющая большое значение для пациентов с объемными образованиями головного мозга, оказалась удовлетворительной, что способствовало длительному удержанию на терапии.

Выводы.

Данное исследование в очередной раз демонстрирует результат корректного подбора стартовой, а в некоторых случаях дополнительной противоэpileптической терапии, для такой специфической группы пациентов. Исходя из результатов данной работы можно сделать вывод о том, что Сейзар может являться препаратом выбора для стартовой и комбинированной терапии пациентов со структурной фокальной эпилепсией, в частности вызванной объемными образованиями головного мозга.

Диагноз устанавливался в соответствии типу приступов, критериев эпилептического синдрома и современного определения эпилепсии (согласно рекомендациям Международной Противоэpileптической Лиги 2017 года). Пациенты с установленной причиной развития эпилепсии, были отнесены к группе структурной фокальной эпилепсии (24 женщины (28,6%)), у оставшихся пациентов причина развития эпилепсии выявлена не была (МР-негативная фокальная эпилепсия). Этим пациентам был установлен диагноз фокальная эпилепсия неуточненной этиологии.

Среди причин структурной эпилепсии были диагностированы двухсторонняя субэпендимальная гетеротопия (1 пациент), полимикрогирия билатеральная с захватом перисильвиального региона (1 пациент), киста парагиппокампальной области (1 пациент), кистозно-глиозные изменения височной доли (2 пациента), кистозно-глиозные изменения лобной доли (3 пациента), склероз гиппокампа (4 человека), фокально-кортикальная дисплазия височно-теменной области (1 пациент), кистозно-глиозная трансформация лобно-теменно-височной области (4 человека), кистозные изменения лобной доли (2 человека), глиозные очаги лобных и височных долей (2 пациента), постхирургические кистозно-глиозные изменения височной доли (1 пациент), множественные глиозные очаги лобно-теменных областей (2 пациента). У включенных в исследование пациентов наиболее часто встречались изолированные билатеральные тонико-клонические приступы (у 42 пациентов), у равного количества пациентов (по 15 пациентов) встречались сочетание фокальных приступов без нарушения осознанности с билатеральными тонико-клоническими приступами и сочетание фокальных приступов с нарушением осознанности с билатеральными тонико-клоническими приступами, у оставшихся пациентов регистрировались фокальные приступы

с нарушением и без нарушения осознанности и билатеральные тонико-клонические приступы в различных комбинациях.

Всем пациентам проводилось клиническое обследование с тщательным сбором анамнеза, оценкой неврологического статуса, видеоЭЭГ мониторинг, МРТ (не менее 1,5 Т), ЭКГ. Для исключения нежелательных побочных эффектов терапии контролировались уровни тромбоцитов, печеночных ферментов, электролитов. При недостаточной клинической эффективности проводился лекарственный мониторинг ламотриджина. Интервалы визитов к врачу не были фиксированными, рекомендации составляли повторные визиты через 3 месяца.

Пациентам, включенным в наблюдение, был назначен препарат Сейзар в дозе от 100 до 400 мг в сутки (средняя доза 216 мг в сутки). Данные литературы об эффективной дозе ламотриджина противоречивы. А. Warshavsky с соавторами (2016) утверждает, что наибольшая эффективность терапии ламотриджином у взрослых пациентов с фокальными приступами с или без билатеральной генерализации возможна при применении не менее 250 мг в сутки [1]. По данным К.Ю. Мухина и О.А. Пылаевой (2020) эффективность лечения Сейзаром при фокальных формах эпилепсии была достигнута при применении доз 200 мг/сут и менее [2]. Оценка эффективности проводилась путем анализа динамики приступов. Безопасность оценивалась путем анализа частоты нежелательных явлений и случаев аггравации приступов. Переносимость оценивалась по индексу удержания на терапии в течение исследуемого периода.

Результаты. Группу пациентов, которым Сейзар был назначен в монотерапии, составили 50 человек (38 женщин и 12 мужчин). У 18 человек это была стартовая монотерапия Сейзаром. Согласно клиническим рекомендациям рекомендуется начинать лечение взрослым пациентам с фокальной формой эпилепсии с ламотриджином [3]. Рекомендации Российской противоэпилептической лиги также подтверждают эффективность и безопасность Сейзара при назначении его в качестве препарата первого выбора в частности у пациенток женского рода [4].

Целевая начальная доза была 200 мг в сутки. У 13 человек эта доза оказалась эффективной и достаточной для контроля над приступами. У 5 пациентов отмечалось более 50% урежения приступов, при удовлетворительной переносимости и невысокой сывороточной концентрации препарата. Этим пациентом было рекомендовано увеличение дозы до 300 мг в сутки. На увеличенной дозе еще у 2-х пациентов за оставшееся время наблюдения приступы не повторялись. В группе наблюдались 12 женщин и 6 мужчин. Большинство пациентов (83%) были с фокальной эпилепсией неуточненной этиологии.

Полный контроль над приступами удалось достичь у 83% пациентов, у 17% отмечалась более 50% уменьшение частоты приступов. Не было зарегистрировано ни одного случая аггравации приступов или возникновения нежелательных явлений. Группу больных, у которых Сейзар был назначен вторым или третьим препаратом в монотерапии составили 32 человека. Средняя доза

составила 245,5 мг в сутки. Перевод на терапию Сейзаром осуществлялся в связи с неэффективностью предыдущей терапии – у 24 пациентов (предшествующими препаратами были карбамазепины, левитирацетам) у 8 пациенток фертильного возраста – с вальпроатов (учитывая риски, связанные с приемом вальпроата [5]). У 15 пациентов переведенных из-за неэффективности предыдущей терапии на фоне применения Сейзара удалось достичь контроля приступов.

Эффективность монотерапии Сейзаром при переключении с других препаратов: полный контроль над приступами удалось достичь у 68,6% пациентов, у 6,3% отмечалась более 50% уменьшение частоты приступов. Не было зарегистрировано ни одного случая аггравации приступов. У одной пациентки наблюдалась возникновение головной боли, которая усилилась при увеличении дозы препарата, в связи с чем, была проведена коррекция лечения. Группу больных, у которых Сейзар был назначен в составе политерапии, составили 34 человека. Средняя доза составила 192.5 мг в сутки.

Эффективность Сейзара в качестве дополнительного препарата при политерапии: полный контроль над приступами удалось достичь у 17,6% пациентов, у 26,5% отмечалась более 50% уменьшение частоты приступов, у 44,1 % отмечалось менее 50% снижение частоты приступов, у 5,8% препарат на частоту приступов эффекта не оказал. Не было зарегистрировано ни одного случая аггравации приступов. Такая эффективность Сейзара рассматривается нами как хороший результат, учитывая тяжесть течения эпилепсии у данных пациентов. В данную группу вошли пациенты с субэпендимальной гетеротопией (1 пациент), билатеральной полимикрогирией (1 пациент), с кистозно-глиозными изменениями височной доли (2 пациента), кистозно-глиозными изменениями лобной доли (1 пациент), со склерозом гиппокампа (3 человека), с фокально-кортикальной дисплазией височно-теменной области (1 пациент), глиозные очаги лобных и височных долей (2 пациента). Двум пациентам скорректирована терапия в связи с развившейся сыпью.

Выводы.

1. Сейзар продемонстрировал высокую эффективность, безопасность (не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления) и хорошую переносимость у пациентов с фокальной эпилепсией (структурной и неуточненной этиологии) как при стартовой, так и при дополнительной терапии.

2. Более высокая эффективность препарата отмечена при стартовой монотерапии. Соответственно раннее назначение препарата позволяет быстрее добиться контроля над приступами у пациентов с фокальной эпилепсией.

3. Сейзар показал себя как эффективный препарат первого выбора при различных видах фокальных приступов.

Рекомендации.

1. Сейзар следует рассматривать как препарат первой линии терапии при фокальных формах эпилепсии.

2. Целесообразно рассматривать назначение Сейзара в качестве дополнительного препарата в политерапии фармакорезистентных форм фокальных эпилепсий, если он еще не использовался у данных пациентов.



Литература

1. Warshavsky A, Eilam A, Gilad R. Lamotrigine as monotherapy in clinical practice: efficacy of various dosages in epilepsy. Version 2. Brain Behav 2016; 6 (3): e00419.
2. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджин) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки). Русский журнал детской неврологии. 2020; 15 (2): 17–41.
3. Клинические рекомендации. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей – 2022–2023–2024 (15.08.2022).
4. Резолюция заседания экспертов Российской Противозлептической Лиги по вопросам терапии женского контингента больных эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (2): 195–9.
5. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М.: «Бином», 2020. 896 с.

Эффективность и безопасность Сейзара у женщин с фокальной эпилепсией в моно- и политерапии: анализ клинических параметров и побочных эффектов.

ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА МАКОДЗЕБА

Эпилептолог Медицинский центр «Лотос» (Челябинск)

Благодаря резолюции заседания экспертов Российской противозлептической лиги по вопросам терапии женщин с эпилепсией от 2019 г., ламотриджин занял прочное лидирующее место среди всех противосудорожных препаратов. Целью данного наблюдения является оценка эффективности, переносимости Сейзара у женщин с фокальной эпилепсией и его влияние в целом на качество жизни, как у женщин, так и у мужчин.

Материалы и методы. В период с 18 декабря 2022 по 1 февраля 2024 наблюдалось 120 пациентов, получающих Сейзар (Алкалоид, Македония), 89 женщин, 31 мужчина. Весь период наблюдения составил от 300 до 390 дней у всех пациентов. В период набора с декабря 2022 г. по апрель 2023 г. инициирована терапия Сейзаром у 68 пациентов (58 женщин и 10 мужчин), в монотерапии – у 45 (39 женщин и 6 мужчин), в политерапии – у 27 (19 женщин, 8 мужчин), в том числе, переключения с других антиэпилептических препаратов составили 15 назначений (11 у женщин и 4 у мужчин). Остальные пациенты получали Сейзар согласно более ранним назначениям. Среди пациенток женского пола у 20 (34,5%) наблюдались генерализованные формы эпилепсии (ювенильная абсансная, генерализованная эпилепсия с изолированными тонико-клоническими приступами, ювенильная миоклоническая эпилепсия). У 38 женщин (65,5%) – фокальная эпилепсия, структурная (посттравматическая, постинсультная, аномалии развития головного мозга – кортикальная гетеротопия, фокальная кортикальная дисплазия 2 типа) или с неуточненной этиологией. Средний возраст составил 32,2 года (от 15 до 88 лет). Стаж болезни составлял в среднем 11,6 лет (от 3 месяцев до 43 лет).

Стартовая монотерапия Сейзаром была назначена 39 женщинам (67,2%), в остальных случаях проводилось переключение с других противосудорожных препаратов (вальпроевая кислота – 9 (15,5%), леветирацетам – 4 (6,9%), карбамазепин 5 (8,6%), топирамат 1 (1,7%). Кроме того, 2 пациентки были переведены на Сейзар с других небрендируемых дженериков ламотриджина. Критериями назначения Сейзара у женщин в стартовой монотерапии были соответствующий тип приступов и форма эпилепсии (фокальная и генерализованная),

планирование беременности и фертильный возраст в целом, пожилой возраст, коморбидный фон, психоэмоциональные особенности, прием других лекарственных препаратов. Причинами переключения с других АЭп были планирование беременности – 11,1% (вальпроаты), нежелательные явления АЭТ 44,4% – (вальпроаты – изменение массы тела, выпадение волос, седация, леветирацетам – тревожность, агрессия, нарушения сна, топирамат – когнитивная дисфункция, карбамазепин – головокружение, сонливость, аллергическая реакция), ее недостаточная эффективность – 18,5%, наличие полиморбидного фона, требующего приема других лекарственных препаратов (карбамазепин). За время наблюдения беременность наступила у 8, и завершена у 5 женщин. Суточная доза Сейзара составляла от 150 до 550 мг.

У 6 мужчин (70%) – фокальная эпилепсия, структурная (ассоциированная с травмой головы, перенесенным инсультом, опухолью головного мозга) или с неуточненной этиологией. Средний возраст составил 28,8 лет (от 18 до 62 лет). Стаж болезни составлял в среднем 8 лет (от 3 месяцев до 17 лет). Стартовая монотерапия Сейзаром была назначена 6 мужчинам (60%), в остальных случаях проводилось переключение с других противосудорожных препаратов (вальпроевая кислота – 1 (10%), леветирацетам – 1 (10%), карбамазепин 2 (20%). Суточная доза Сейзара как у мужчин, так и женщин, составляла от 150 до 550 мг.

Результаты наблюдения. Из 68 пациентов в течение более 300 дней наблюдения удержано на терапии Сейзаром 67 (98,5%). У 1 пациента (1,5%) препарат отменен в связи с развитием острого ангионевротического отека. Реакция в виде острого ангионевротического отека развилась на 10 неделе приема Сейзара на дозе 200 мг в сутки в сочетании с приемом 1500 мг вальпроевой кислоты. Анамнез пациента включал оперированную глиобластому левой теменной доли, ассоциированную со структурной фокальной эпилепсией, редкими фокальными и билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным дебютом. Интересно, что в течение более 2 месяцев приема Сейзара приступы не рецидивировали. Развитию ангионевротического отека предшествовал шестой курс химиотерапии темозоломидом, который был завершен за неделю до развития реакции. Синдром не купировался на фоне медикаментозной терапии вплоть до полной отмены ламотриджина и разрешился только на фоне его элиминации. Нежелательные явления в виде сонливости, снижения работоспособности, транзиторной головной боли наблюдались у 4 (6,7%) пациенток на 2–5 неделе приема, не требовали отмены препарата. Мужчины, напротив, не отмечали подобных эффектов.

Эффективность и переносимость Сейзара в течение 300 дней терапии

n = 68	удержание	отмена	НЯ	Контроль над приступами	Снижение частоты на 50% и более	Срыв ремиссии
n	67	1	4	53	8	1
%	98,5	1,5	6,7	78	11,7	1,5

Ответ на терапию наблюдался у 65 из 68 (56 женщин и 9 мужчин) пациентов. Полный контроль над приступами достигнут у 53 пациента (78%). Снижение частоты приступов, как фокальных, так и билатеральных тонико-клонических, более, чем на 50%, отмечено у 8 пациентов (11,7%), у 5 пациентов (7,3%) частота приступов снизилась на 30%. Пациентов, у которых эффекта не было достигнуто, или имело место ухудшение, не отмечалось. При переключении 4 женщин с предшествующим применением вальпроевой кислоты, в 1 случае у пациентки с генерализованной генетической эпилепсией с изолированными билатеральными тонико-клоническими приступами, регистрировался срыв медикаментозной ремиссии, что потребовало перевода на дуотерапию (ламотриджин + леветирацетам). У женщин с фокальными формами эпилепсии после переключения на монотерапию Сейзаром утраты контроля над приступами не наблюдалось. При переключении с леветирацетама у 1 пациентки с ювенильной миоклонической эпилепсией сохранялся контроль над приступами в течение всего срока наблюдения, однако, было отмечено появление билатерально синхронных разрядов пик, полипик-медленная волна во время ЭЭГМ.

За время наблюдения беременность наступила у 8, завершена у 5 пациенток (8,6%) с эпилепсией фокальной структурной или с неуточненной этиологией. В 1 случае наблюдалось учащение фокальных немоторных приступов с нарушением сознания на фоне COVID 19 и в 1 на фоне нарушения комплайенса. Контроль плазменной концентрации проводился во всех 8 случаях беременности, на сроках гестации 5–12, 23–28 и 33–36 недель.

Отмечалось значимое снижение плазменной концентрации ниже значений терапевтического диапазона в 2 случаях (25%), во всех случаях проводилась коррекция суточной дозы Сейзара. Ранних репродуктивных потерь, а так же выявленных случаев развития патологии со стороны плода не зафиксировано. В результате оперативных родов родилось 2 детей и 3 в результате естественных, на сроках гестации от 37 до 39 недель. В настоящее время продолжается наблюдение еще 3 беременных женщин, в т.ч. 2 – многоплодные беременности, сроки родоразрешения которых выходят за границы оцениваемого срока наблюдения. Решение о длительном грудном вскармливании принято 2-мя женщинами (40%), 1 (20%) использовала смешанный формат, 2 (40%) – воздержались. Во всех 3 случаях применения грудного вскармливания на фоне приема Сейзара, патологических реакций со стороны новорожденных, включая кожные реакции, изменения развития, выявлено не было.

Выводы. Сейзар зарекомендовал себя в качестве эффективного, хорошо переносимого противосудорожного препарата у женщин с фокальной эпилепсией в разных возрастных группах. Наряду с эффективностью в отношении приступов, во время терапии Сейзаром не было отмечено значимых нежелательных явлений, в том числе, со стороны репродуктивной сферы и влияния на вынашивание беременности. Кроме того, Сейзар показал улучшения в эмоциональной сфере и улучшения качества жизни в целом, что дает возможность рекомендовать его в качестве препарата выбора у женщин разных возрастных групп с преморбидным психоэмоциональным фоном.

Антиэпилептический препарат Сейзар в терапии у женщин с фокальной эпилепсией с аффективными нарушениями

ВЛАДИМИР АЛЕКСЕЕВИЧ МИХАЙЛОВ,
СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА КОРОВИНА

Главный научный сотрудник, научный руководитель отделения интегративной терапии больных психоневрологического профиля и отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург)

Введение. Новая классификация эпилептических приступов (ILAE 2017) включает коморбидные состояния, в том числе коморбидные психические расстройства. Они различаются по типу и тяжести: от малозаметных трудностей в обучении до выраженных расстройств интеллектуальных и психических функций. Нередко

коморбидные состояния прогрессируют и по своему влиянию на здоровье, и качество жизни пациента становятся более значимыми по сравнению с эпилепсией. Наличие сопутствующих психических нарушений необходимо уделять должное внимание на раннем этапе диагностики и терапии заболевания. До 25% больных с эпилепсией имеют коморбидные аффективные нарушения. Ламотриджин показан больным эпилепсией с аффективными нарушениями, так как обладает нормотимическим действием.

Цели.

1. Изучение эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзар) при лечении эпилепсии у женщин с фокальными приступами различной степени осознанности и билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным началом.

2. Изучение влияния ламотриджина (Сейзар) на коррекцию аффективных нарушений у женщин с фокаль-



ными приступами различной степени осознанности и билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным началом.

Материалы и методы. 62 женщины с фокальной эпилепсией в возрасте от 18 до 75 лет, получавших терапию препаратом Сейзар в дозе от 100 до 400 мг/сут (средняя суточная доза 200 мг). Набор пациенток проходил с 18.12.2022 по 17.04.2023. Период наблюдения оставил не менее 300 дней. Большинству пациенток (46) Сейзар был назначен в качестве первичной монотерапии, 11 пациенток были переведены на монотерапию Сейзаром с других АЭП, 5 больным Сейзар был назначен в качестве дополнительной терапии.

Методы: клиническое наблюдение, оценка неврологического и психического статуса, МР-томография для выявления структурных изменений головного мозга, электроэнцефалографическое исследование для изучения биоэлектрической активности головного мозга, психологическое тестирование, осмотр психиатра при наличии показаний.

Результаты. По частоте и виду приступов больные распределились следующим образом: приступы с частотой 1–2 р/год – у 24,2% (15 пациенток), 1–3 раза в месяц – 51,6% (32 пациентки), 1 р/неделю – 12,9% (8 пациенток), ежедневные припадки – 11,3,9% (7 пациенток). Фокальные приступы без нарушения осознанности регистрировались у 23 пациенток (19,8%), фокальные приступы с нарушением осознанности – у 34 (54,8%), билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом – у 20 (32,2%, изолированно или в сочетании с фокальными приступами). Из этиологических факторов у лиц до 40 лет основную роль играли перенесенные черепно-мозговые травмы (в том числе родовая травма), врожденные аномалии развития головного мозга, у лиц старше 40 лет – черепно-мозговые травмы, а также острые и хронические нарушения мозгового кровообращения.

При объективном осмотре в межприступном периоде практически у большинства пациенток была выявлена различная органическая неврологическая симптоматика. Пароксизмальные изменения активности в фоновой записи регистрировали у 34 (54,8%) обследуемых, под действием функциональных нагрузок – у 54 (87%). Структурно-морфологические изменения при МРТ обнаружены у 90% обследованных. При проведении комплексного обследования у 17 пациенток были выявлены аффективные психические нарушения, включающие аффективную лабильность, дисфоричность.

В процессе проведения медикаментозного противоэпилептического лечения Сейзаром снижение частоты приступов более чем на 50% было получено у 35 (53%) больных, приступы удалось полностью купировать у 19 (30,6%) пациенток. Снижение частоты приступов менее чем на 50% наблюдалось у 6 пациенток (9,6%). Приступы протекали без изменений на фоне проводимой терапии у 4 больных (6,4%).

На фоне проводимой терапии Сейзаром очень редко наблюдались следующие побочные эффекты: в 3 случаях (4,8%) зарегистрирована аллергическая реакция в виде сыпи, что потребовало смены терапии. У 12 пациенток наблюдалась сонливость, замедленность скорости реакции, у 6 – головокружение незначительной степени,

что не привело к отмене препарата. У пациенток с выявленными аффективными нарушениями Сейзар снизил их проявления в большинстве наблюдений, что позволило избежать дополнительной психотропной терапии. В качестве иллюстрации приведем следующий клинический пример.

Клинический случай. Больная Т., 37 лет, обратилась на консультацию epileптолога с жалобами на: частые предвестники приступов – чувство страха («что я одна»), тревожность, звон в ушах, спазмы в мышцах, «трясутся руки»; клонические судороги в левой половине тела без утраты сознания, начинающиеся с лица, сопровождающиеся онемением руки, ноги, лица, длительностью до нескольких минут, частотой вплоть до ежедневных; редкие судорожные приступы, начинающиеся с судорог в левой половине тела, частота точно не известна; эмоциональную неустойчивость, раздражительность, иногда – агрессию по отношению к близким.

Анамнез заболевания: Больна эпилепсией с 9 лет, когда впервые произошел судорожный приступ, затем присоединились фокальные приступы. Длительное время подбирали терапию, принимала различные АЭП (карбамазепин до 600 мг/сут, вальпроевую кислоту до 1000 мг/сут, топирамат до 100 мг/сут) без существенного эффекта. На фоне приема вальпроевой кислоты наблюдались нежелательные явления – заторможенность, набор веса. Последние 12 мес. больная получала левитирацетам 2000 мг/сут. Приступы сохранялись, на фоне терапии пациентка отмечала появление эмоциональной неустойчивости, раздражительности, иногда – агрессии по отношению к близким. Постоянно находится в стрессовой ситуации в связи с детьми-инвалидами, питается нерегулярно, недосыпает.

Анамнез жизни: Рождена от 2 беременности, протекавшей на фоне повышенного АД, преэклампсии, во 2-х преждевременных родах путем экстренного кесарева сечения. Развивалась с отставанием – говорить начала позже, училась плохо. Гинекологический анамнез: Б-2, Р-2. В 25 лет – родила первого ребенка, путем экстренного КС, на 32 неделе, вес 900 гр. Беременность развивалась на фоне приема топирамата 100 мг в сутки. Беременность проходила с преэклампсией (АД 150/80), отмечала нарушение самочувствия, были приступы. У дочери диагностирована эпилепсия. В 2014 году – вторая беременность, протекала легче, также на фоне топирамата 100 мг в сутки. У второй дочери ДЦП + эпилепсия. Инвалидности не имеет.

Обследована: МРТ головного мозга от 25.02.23: МР картина участков улегирии в обеих затылочных долях и правой теменной доле (последствия кистозно-глиозных изменений).

ЭЭГ от 03.03.23: локальные нарушения активности в правой лобно-теменно-височной области, приобретающие на фоне функциональных нагрузок эпилептиформный характер.

Неврологический статус: Зрачки округлой формы, OD = OS. Фотореакции (прямая и содружественная) симметричны. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметрично. Язык по средней линии. Надбровный, корнеальный рефлекс живые, симметричные. Глотание не нарушено. Глоточные и небные рефлекс

живые, равные с обеих сторон. Симптомы орального автоматизма отсутствуют. Мышечный тонус в руках и ногах удовлетворителен. Мышечная сила 5 баллов. Глубокие рефлексы: D < S на руках, D < S на ногах. Нарушений поверхностной и глубокой чувствительности не определяется. Пальце-носовую и пяточно-коленную пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива. Менингеальных знаков нет. Функции тазовых органов контролирует.

Психический статус: в сознании. Фон настроения несколько снижен. Эмоционально-лабильна, беспокойна, раздражительна. Бывает аффективно неустойчива. Без бреда и опасных тенденций.

Диагноз: Структурная эпилепсия с частыми фокальными сенсо-моторными приступами без нарушения осознанности, редкими билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным началом. Фармакорезистентное течение. Резидуально-органическое поражение головного мозга перинатального генеза в виде МР картины участков улегиирии в обеих затылочных долях и правой теменной доле (последствия кистозно-глиозных изменений). Осложнение: Органическое эмоционально-лабильное расстройство в связи с эпилепсией. Синдром аффективной неустойчивости.

Рекомендовано ввести в терапию Сейзар с постепенной титрацией дозы до 200 мг/сут, отменить леве-

тирацетам. Частота приступов снизилась более чем на 50%, на контрольном осмотре через 3 мес. рекомендовано повысить дозу Сейзара до 400 мг/сут. Приступы были купированы. При этом аффективные нарушения существенно уменьшились, поведение стало упорядоченным. Пациентке не потребовалось добавлять к терапии другие корректоры поведения.

Выводы.

1. Сейзар (ламотриджин) является высокоэффективным и безопасным противоэпилептическим препаратом для женщин с фокальными приступами различной степени осознанности и билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным началом.

2. Сейзар оказывает положительное действие на коррекцию аффективных нарушений у женщин с фокальными приступами различной степени осознанности и билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным началом.

Рекомендации.

1. Назначать Сейзар (ламотриджин) для лечения фокальной эпилепсии у женщин с фокальными приступами различной степени осознанности и билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным началом в средней терапевтической дозе 200 мг/сут.

2. Назначать Сейзар больным эпилепсией с коморбидными аффективными психическими нарушениями.

Когнитивные нарушения при фокальной эпилепсии у детей и подростков. Возможности препарата ламотриджин (Сейзар)

ЮЛИЯ ВАЛЕРЬЕВНА НАУГОЛЬНЫХ

Заведующая неврологическим отделением МЦ «Кортексмед», к. м. н. (Москва)

Введение. Эпилепсия является одним из наиболее распространенных хронических неврологических заболеваний, дебют которой наблюдается в детском и подростковом возрасте у 70% пациентов [1, 14]. На долю фокальных приступов у детей с эпилепсией приходится до 40–50% от общего числа эпилептических приступов [2]. Существенное влияние на качество жизни и социальную адаптацию пациентов оказывают нарушения когнитивной сферы [7, 19]. К наиболее частым проявлениям когнитивного дефицита при эпилепсии относят нарушения памяти, внимания, брадифрению в межприступный период [3, 4, 10, 11, 19]. Структурные нарушения мозга, межприступная эпилептиформная активность, повторные эпилептические приступы являются основными причинами формирования когнитивного дефицита у больных эпилепсией [4, 12]. Не менее значимым может быть влияние на когнитивные функции длительный прием противоэпилептических препаратов [13].

Одним из методов контроля когнитивной сферы является метод P300 вызванных когнитивных потенциалов. Объективный контроль побочных эффектов при терапии антиконвульсантами с помощью P300 является одной из областей применения вызванных потенциалов при эпилептических приступах [9, 13].

Ламотриджин – противоэпилептический препарат нового поколения, применяемый в настоящее время в качестве монотерапии и комбинированной терапии фокальных и генерализованных приступов [16]. В РФ в 2009 г. был зарегистрирован препарат Сейзар (ламотриджин, «Алкалоид, АО» Северная Македония), который успешно используется в детской практике, начиная с 3 лет. Доказаны преимущества ламотриджина в лечении фокальных приступов у пациентов разных возрастных групп как в монотерапии, так и в виде дополнительной терапии приступов [16]. Отмечены благоприятные эффекты ламотриджина в отношении когнитивных функций у больных эпилепсией [5, 6].

Цель исследования. Изучить влияние препарата Сейзар на когнитивные функции у девочек школьного возраста с фокальными эпилептическими приступами.

Материалы и методы. Обследовано 46 пациенток (девочки) в возрасте от 12 до 17 лет с фокальными эпилептическими приступами, которые были диагностированы согласно классификации ILAE 2017 [17]. Набор пациенток для обследования осуществлялся с 18.12.2022 по 17.04.2023, срок наблюдения составил не менее 11 месяцев. Изучались анамнез заболевания, жалобы, неврологический статус. Инструментальные методы диагностики включали в себя проведение рутинной ЭЭГ/ЭЭГ-видеомониторинга, МРТ головного мозга.

При проведении нейропсихологического обследования использовались специальные методики. Устойчивость и переключаемость внимания оценивали с помощью таблицы Шульце – таблицы со случайно расположенными числами, служащих для проверки и развития быстроты их нахождения в определенном порядке [18].



Испытуемым в первом задании предлагалось найти среди расставленных без системы чисел красного и черного цвета черные числа от 1 до 25 по порядку, во втором задании – красные числа от 24 до 1. В норме выполнение заданий составляет 50 секунд. Умеренные нарушения внимания регистрировались при увеличении времени выполнения заданий по таблице Шульте до 55–60 сек, значительные – более 60 сек. Исследование памяти проводилось по методике заучивания 10 слов Лурии А.Р. В норме при первом предъявлении 10 слов пациент воспроизводит 3–5 слов, при пятом – 8–10, отсроченном воспроизведении 7–9 слов. Легкое снижение долговременной памяти наблюдается при отсроченном воспроизведении пациентом 6–7 слов, умеренное снижение – 5–6 слов, выраженное и грубое снижение – 3–4 слов [15].

Регистрация когнитивных вызванных потенциалов – метод P300 выполнялась на аппарате Нейрон-Спектр по стандартной методике [9]. Анализировали реакцию пациента на значимые стимулы (количество верных нажатий кнопки; норма 100%), латентность пика P300 (опознание стимула, принятие решений, счет; норма 320 мс для обследуемой возрастной группы) [9]. Шкала PedsQL 4,0 – простой, надежный, чувствительный метод исследования качества жизни здоровых и больных детей различного возраста (8–18 лет) [8]. На низкую оценку качества жизни указывала сумма баллов по каждой шкале < 50 баллов.

Монотерапия Сейзаром была рекомендована 41 пациентке, 5 были переведены с политерапии на монотерапию Сейзаром, средняя суточная доза препарата составила 100–200 мг/сутки. Лекарственный мониторинг концентрации ламотриджина в крови проводился до приема и через 2 часа после приема препарата.

Нейропсихологическое и нейрофизиологическое исследование выполнялось дважды: до назначения Сейзара и через 6 месяцев терапии Сейзаром. Полученные данные подвергнуты математической обработке с использованием пакета статистических программ Statistica-8 for Windows 8,0.

Обсуждение полученных результатов. Фокальные приступы без нарушения осознанности с немоторными симптомами в виде зрительных, обонятельных галлюцинаций, сенсорных нарушений (парестезии, жжение, онемение в конечностях) были диагностированы у 2 (4,3%) пациенток. Фокальные приступы с нарушением осознанности и развитием моторных феноменов в виде клонических подергиваний в мимической мускулатуре, верхней конечности, жестовых автоматизмов наблюдались у 10 (21,7%) девочек. Билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным дебютом регистрировались у 34 обследуемых (74%).

При анализе жалоб у 30 (65%) пациентов отмечалось снижение концентрации зрительного и слухового внимания; у 35 (76%) – снижение концентрации зрительного и слухового внимания сочеталось со снижением памяти. 15 пациентов (32%) испытывали трудности в обработке учебной информации, что приводило к ухудшению процессов чтения, письма, счета. Недостаточная возможность систематизации (упорядочивания) информации отражалась на составлении или пересказе текстов, написании изложений у 12 пациентов (26%). Нарушения речи в виде вербальной диспраксии, дисфазии, дизартрии наблюдались у 10 (21,7%) пациентов. Жалобы на снижение памяти, внимания, усвоение учебной программы отсутствовали у 11 (23,9%) пациентов.

На фоне монотерапии Сейзаром клиническая ремиссия была диагностирована у 54% (n = 25) паци-

Таблица

Динамика лабораторных, нейрофизиологических, клинических данных у пациентов (n = 46) с фокальными приступами на фоне терапии Сейзаром

Лабораторная диагностика	Концентрация Сейзара 25–50 мг/сутки		Концентрация Сейзара 100–200 мг/сутки	
	до приема	через 2 часа после приема	до приема	через 2 часа после приема
Лекарственный мониторинг	3,29 + 0,86	4,55 + 1,2	5,01 + 0,78	8,7 + 0,95
<i>Когнитивные вызванные потенциалы</i>				
n = 46	до лечения		через 6 мес. приема Сейзара	
Латентность P300 (мс) пр., Cz-M2	359,5 + 40,787		330,5 + 36,473*	
Латентность P300 (мс) лев., Cz-M1	353,0 + 36,148		329,0 + 23,664**	
% верных нажатий кнопки на значимые стимулы	74,8 + 9,93%		88,7 + 10,42%***	
<i>Концентрация внимания и зрительная память (время выполнения, сек)</i>				
Таблица Шульте n = 46	до лечения		через 6 мес. приема Сейзара	
норма (n = 9)				
– 1 задание	52,11 + 2,18		47,88 + 2,02****	
– 2 задание	54,46 + 3,04		50,61 + 2,19****	
умеренные нарушения (n = 30)				
– 1 задание	61,88 + 5,08		50,0 + 2,99***	
– 2 задание	60,63 + 3,71		50,63 + 3,33*	
значительные нарушения (n = 7)				
– 1 задание	73,13 + 4,9		66,88 + 5,25	
– 2 задание	78,13 + 6,6		69,38 + 6,22****	

Методика запоминания 10 слов (Лурия А.Р.)

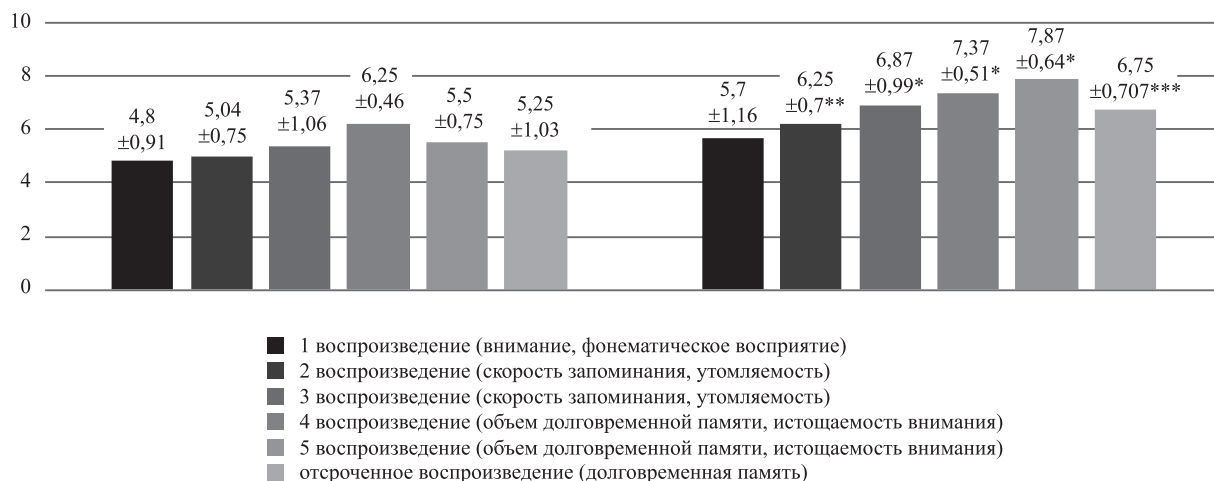


Рис. 1. Исследование слухоречевой памяти по методике запоминания 10 слов до проведения терапии и через 6 мес. терапии Сейзаром (n = 46); уровень значимости *p < 0,001, **p < 0,002, ***p < 0,01

Влияние препарата Сейзар на оценку качества жизни пациентами (PedsQL 4,0)

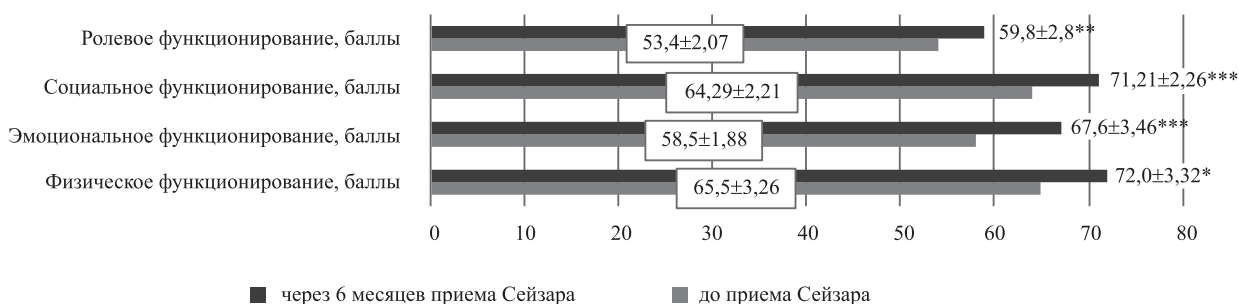


Рис. 2. Влияние препарата Сейзар на оценку качества жизни (PedsQL 4/0) (уровень значимости отличий до и после лечения * p < 0,01, ** p < 0,02, *** p < 0,05).

ентов, уменьшение приступов более, чем на 50%, – у 36,9% (n = 17), недостаточная эффективность с купированием приступов менее, чем 50%, наблюдалось у 8,7% (n = 4) обследуемых.

При проведении лабораторного мониторинга отмечалось увеличение концентрации препарата в сыворотке крови при повышении дозы Сейзара до 100–200 мг/сутки (табл. 1). Побочных явлений зарегистрировано не было.

В результате контроля над эпилептическими приступами, нормализации ЭЭГ/ЭЭГ-ВМ на терапии Сейзаром 54,3% (n = 25) пациентов отметили повышение концентрации внимания и памяти, 19,5% (n = 9) больных стали меньше испытывать трудности при чтении, счете, письме, 15,2% (n = 7) пациентов улучшили свои возможности при пересказе текстов и написании изложений, проявления вербальной диспраксии, дизартрии уменьшились у 8,7% (n = 4) пациентов. На фоне терапии Сейзаром в группе обследуемых больных эпилепсией отмечалось улучшение слухового внимания, скорости запоминания информации и уменьшение процессов утомляемости, увеличение объема долговременной памяти (p < 0,001, p < 0,002, p < 0,01) (рис. 1).

Увеличилась концентрация внимания и зрительная память при исследовании по таблице Шульте в группе

пациентов с умеренными (p < 0,02, p < 0,001) и значительными нарушениями (p < 0,05) (табл.).

Активация ассоциативных лобно-теменных зон коры на фоне лечения отражалась в уменьшении латентности пика P300 (p < 0,001, p < 0,01) и увеличении % верных нажатий кнопки при прослушивании значимых стимулов (p < 0,02) при исследовании когнитивных вызванных потенциалов (табл.).

Наиболее низкие баллы до лечения регистрировались по шкалам эмоционального и ролевого функционирования. На фоне терапии пациенты указали на повышение качества жизни по всем исследуемым параметрам, что выражалось в положительной динамике показателей физического (p < 0,01), эмоционального (p < 0,05), социального (p < 0,05) и ролевого (p < 0,02) функционирования в сравнении с исходными данными (шкала PedsQL 4,0) (рис. 2).

Выводы.

1. Когнитивные нарушения при фокальных эпилептических приступах обусловлены процессами снижения восприятия и переработки информации. Контроль над приступами на фоне терапии Сейзаром позволил достоверно улучшить концентрацию внимания, зрительную и долговременную слухоречевую память у больных эпилепсией.



2. Купирование/уменьшение частоты фокальных эпилептических приступов и положительное влияние на когнитивную сферу привело к значимому повышению оценки качества жизни пациентами в сферах физического, эмоционального, социального и ролевого функционирования.

3. Метод P300 не выявил побочного/отрицательного влияния Сейзара на когнитивные функции пациентов с фокальными эпилептическими приступами.

4. Увеличение концентрации Сейзара в сыворотке крови по данным лекарственного мониторинга не оказало негативного воздействия на когнитивную сферу у больных эпилепсией.

Рекомендации.

1. При клиническом обследовании больных с фокальными эпилептическими приступами для оценки когнитивных функций целесообразно проводить исследование концентрации внимания и зрительной памяти по таблице Шульте, слухоречевой памяти – по методике запоминания 10 слов Лурии А.Р.

2. Для изучения влияния фокальных эпилептических приступов на различные составляющие состояния здоровья детей и подростков и определения преимуществ/недостатков проводимой противоэпилептической терапии в клинической практике следует применять опросник оценки качества жизни PedsQL 4,0.

3. Метод P300 может быть использован для объективного наблюдения динамики когнитивных функций в процессе лечения эпилепсии и оценки фармакологических свойств антиэпилептических препаратов.

4. Больным с фокальными эпилептическими приступами правомерно в диагностических целях выполнять лекарственный мониторинг для определения терапевтической концентрации антиконвульсанта в крови с целью его рационального дозирования и достижения максимального лечебного воздействия.

5. В лечении фокальных эпилептических приступов с сопутствующими когнитивными нарушениями у детей с 3-х лет в комбинации с другими антиконвульсантами, и у детей и подростков с 12 лет в качестве монотерапии рекомендовано использовать Сейзар как наиболее рациональную, безопасную и эффективную фармакотерапию.

Литература

1. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, et al. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics*, 2017; 139: e20163908.
2. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, et al. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia*, 1999; т. 40: 445–52.
3. Bergin P, Nhomson P, et al. Remote memory in epilepsy. *Epilepsia*. – 2000. – V. 41. – P. 231–239.
4. Devisky O, D» Esposito M. *Neurology of Cognitive and Behavioral Disorders*. – Oxford; Univ. Press. 2004. – 451 p.
5. Gärtner M, Weigand A. Modulatory Effects of Ketamine and Lamotrigine on Cognition: Emotion Interaction in the Brain. *Neuropsychobiology*. 2023; 82 (2): 91–103.
6. Mojs E, Galas-Zgorzalewicz B, Steinborn B. Neuropsychological aspects of cognitive functioning in epileptic children and adolescents treated with lamotrigine. *Neurol Neurochir Pol*. 2000; 34, Suppl. 1: 153–64.
7. Perrine K, Kiolbasa T. Cognitive deficits in epilepsy and contribution in psychopathology. *Neurology*. – 1999. – V. 53, suppl. 2. – P. 39–48.
8. Quality of Life Scale (PedsQL 4.0 Generic Core Scales).
9. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалом головного мозга. – Иваново. – 2011 г. – 528 с.
10. Казаковцев Б.А. Психические расстройства при эпилепсии. М., 1999. 416 с.
11. Калинин В.В. Железнова Е.В., Земляная А.А. Когнитивные нарушения при эпилепсии. *Журн. Неврологии и психиатрии*. – 2006. – Т. 106, приложение 1. Эпилепсия. – С. 64–70.
12. Калинин В.В. Психические расстройства при эпилепсии и их коррекция препаратом ламотриджин. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2008. Т. 108, выпуск 2. Эпилепсия. – С. 85–90.
13. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М.: Бином, 2019. – 891 с.
14. Киссин М.Я. Клиническая эпилептология. Москва, 2011. – 252 с.
15. Лурия. А.Р. Методика запоминания 10 слов. Альманах психологических тестов. М., 1995.
16. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю. Русский журнал детской неврологии. Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 4-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки. 2022. 17: 3–31.
17. Белоусова Е.Д., Заваденко Н.Н., Холин А.А., Шарков А.А. Новые международные классификации эпилепсий и эпилептических приступов Международной лиги по борьбе с эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017; 7: 99–106.
18. Чуева З.В. Методическое пособие по использованию таблиц В. Шульте. Томск, 2019. – 27 с.
19. Шомахова М.М., Лебедева А.В., Ершов А.В. Предикторы нарушений когнитивной функции при эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2011. Т. 111, № 5, вып. 2. Эпилепсия. – С. 65–71.

Эффективность применения Сейзара (ламотриджина) в лечении фокальной эпилепсии у женщин репродуктивного возраста и в постменопаузе

ГАЛИНА ВЛАДИМИРОВНА ПИСКОВАТСКАЯ

Невролог Курской клинической психиатрической больницы (Курск)

26 июня 2021 г. состоялось заседание экспертов Российской Противоэпилептической Лиги, посвященное вопросам эффективности, безопасности и оценки результатов лекарственной терапии больных эпилепсией. При назначении стартового ПЭП врачу нужно учитывать множество факторов. И на первом месте стоит способность ПЭП вызывать длительную ремиссию, за ним идет эффективность. Вместе с переносимостью эти два

свойства определяют результат лечения и удержания ремиссии, что определяет качество жизни пациента [1].

Ламотриджин показал самую высокую вероятность получения результата «без приступов» (61%) в лечении генерализованных тонико-клонических, тонических и клонических приступов при сравнении с вальпроатом, леветирацетамом, топираматом [3]. При лечении фокальной эпилепсии ламотриджин оказался одним из лучших ПЭП для лечения этой формы эпилепсии, опередив карбамазепин, вальпроат, топирамат, окскарбазепин и леветирацетам [2]. По эффективности ламотриджин не уступает карбамазепину, обладая лучшим профилем безопасности и удержания на терапии. Его преимущества в лечении фокальных и некоторых типов генерализованных приступов у пациентов различных возрастных групп, как в виде дополнитель-

ной терапии, так и в монотерапии, получили подтверждение во многих работах (Т.Ф. Barron и соавт., 2000; А.Г. Marson и соавт., 2007; С.Р. Panayiotopoulos, 2007, 2010; S.J. Wallace, 1990) [7, 8, 11–16].

Российская противоэпилептическая лига по совокупности факторов эффективности и безопасности Сейзара при лечении женщин, больных эпилепсией, рекомендует его в качестве препарата первого выбора [17].

За период с 18.12.2022 по 17.04.2023 наблюдались 130 пациентов, получавших Сейзар в монотерапии или комбинированной с другими ПЭП. Из них: 10 мужчин от 26 до 46 лет (средний возраст – 35,1 года) и 120 женщин. Распределение женщин по возрастным группам проводилось с учетом возможных гормональных отличий у них в определенные возрастные периоды.

Цель исследования. Целью исследования было определение эффективности и переносимости препарата Сейзар при лечении фокальной эпилепсии у женщин репродуктивного возраста и в постменопаузе, поэтому анализ проводился в группе женщин.

Распределение по формам эпилепсии выглядело следующим образом (табл. 1).

Неуточненная фокальная – 60%	Структурная фокальная – 40%
лобной локализации – 12 пациенток	лобной локализации – 28 пациенток
височной локализации – 60 пациенток	височной локализации – 20 пациенток

Виды структурной фокальной эпилепсии:

- Артерио-венозные мальформации 16 пациенток
- Гетеротопия серого вещества 10 пациенток
- После удаления олигоастроцитомы 6 пациенток
- После ОНМК (постинсультные) 10 пациенток
- После ЧМТ (кистозно-глиозные изменения) 6 пациенток

Всего: 48 пациенток

У 108 пациенток Сейзар был назначен первым препаратом в виде монотерапии, у 12 проводилось переключение с другого АЭП, из них: в 8 случаях это был вальпроат, в 4 случаях – карбамазепин. 32 женщины принимали комбинированную терапию: или к Сейзару впоследствии был добавлен второй АЭП, либо к назначенному ранее АЭП был добавлен Сейзар. Наиболее распространенной была комбинация с левитирацетамом – 24 пациентки, а с топираматом и вальпроатом – по 4 пациентки.

Сейзар применялся в дозах от 100 до 400 мг/сут в 1–2 приема в день. В настоящее время 8 пациенток старше 18 лет получают Сейзар однократно в дозе 200 мг. Эффективность Сейзара оценивалась по влиянию на частоту приступов: учащение приступов (аггравация), снижение частоты приступов на 50% и менее, снижение частоты приступов на 50% и более, ремиссия (клиническая ремиссия – отсутствие приступов в течение 12 месяцев).

В целом, терапевтическая ремиссия при приеме Сейзара была достигнута у 28 (23%) пациенток; уменьшение числа приступов на 50% и более наблюдалось у 52 (44%)

пациентки, без эффекта или снижение частоты приступов менее чем на 50% – у 40 (33%). Не зарегистрировано ни одного случая аггравации приступов.

Таким образом, в целом положительный терапевтический эффект (наступление клинической ремиссии или снижение частоты приступов более, чем на 50%) достигнут у 80 (67%) пациенток из 120.

Эффективность Сейзара в зависимости от формы эпилепсии.

Структурные фокальные эпилепсии: в исследовании Сейзар получали 48 пациенток со структурной эпилепсией. В результате терапии у 16 (33%) пациенток – 50% снижение частоты приступов и у 32 (67%) – уменьшение частоты приступов менее, чем на 50%.

Фокальная эпилепсия неустановленной этиологии: в исследовании Сейзар получали 72 пациентки с эпилепсией неустановленной этиологии. В результате терапии у 26 (36%) пациенток достигнута клиническая ремиссия, у 36 (50%) пациенток – снижение частоты приступов более, чем на 50% и у 10 (14%) пациенток – без эффекта или уменьшение частоты приступов менее, чем на 50%.

Отмечена хорошая переносимость терапии Сейзаром: отмены Сейзара из-за побочных эффектов (кожная сыпь) или аггравации не было ни в одном случае. Применялся метод медленной титрации и осмотр кожных покровов в течение первых 8 недель.

Также отмечено благоприятное влияние препарата Сейзар на настроение, когнитивные функции и качество жизни у женщин всех возрастных групп.

Выводы и рекомендации.

1. Проанализированные результаты лечения пациенток показали высокую эффективность Сейзара, назначаемого как в монотерапии, так и в комбинированной терапии в отношении самого широкого спектра эпилептических приступов при различных формах фокальной эпилепсии.

2. Подтверждается высокий уровень безопасности и хороший профиль переносимости, большой процент удержания на терапии.

3. Дозировка в 200 мг удобна в приеме у взрослых пациентов, являясь экономически выгодной, а также повышающей комплаентность.

4. Отмечено благоприятное влияние Сейзара на настроение, когнитивные и поведенческие нарушения.

5. Препарат не влияет на гормональную сферу, не вызывает остеопороз, рекомендуется женщинам, как репродуктивного возраста, так и в менопаузе.

6. Сейзар является препаратом выбора для беременных женщин и может быть рекомендован перед планированием беременности.

Литература

1. Эффективность, безопасность и оценка результатов лекарственной терапии больных эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021; 13 (3): 306–310.
2. Сокова Е.А., Архипов В.В., Чилова Р.А., Демидова О.А., Проклова Г.Ф., Пикуза Т.В. Эффективность и безопасность противоэпилептических лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2018; 8 (2): 72–76.
3. Власов П.Н. Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. 39 с.



- Железнова Е.В., Калинин В.В. Эпилепсия у женщин (нейропсихогенно-эндокринный аспект). М.: ФантомПресс, 2010. 224 с.
- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М.: «Бином», 2020. 896 с.
- Максутова Э.Л., Железнова Е.В., Соколова Л.В. Ламиктал в лечении эпилепсии у женщин. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003; 2 (103): 28–33.
- Мухин К.Ю. Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами – особая форма эпилепсии в детском возрасте. Русский журнал детской неврологии. 2009; 4 (2): 3–19.
- Мухин К.Ю. Эпилепсия с миоклоническими-астатическими приступами (синдром Дозе). В кн.: Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-БизнесЦентр, 2000. С. 150–157.
- Chadwick D, Marson T. Choosing a first drug treatment for epilepsy after SANAD: randomized controlled trials, systematic reviews, guidelines and treating patients. Epilepsia. 2007; 48 (7): 1259–63.
- Faught E, Matsuo FU, Schachter S, et al. Long-term tolerability of lamotrigine: data from a 6-year continuation study. Epilepsy Behav. 2004; 5 (1): 1–6.
- Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Миронов М.Б. Эффективность и переносимость ламотриджина в лечении идиопатических фокальных и генерализованных форм эпилепсии в монотерапии и в политерапии у детей и подростков. Русский журнал детской неврологии. 2013; 8 (1): 3–12.
- Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Эффективность, безопасность и переносимость ламотриджина в лечении эпилепсии. Русский журнал детской неврологии. 2012; 7 (4): 41–54.
- Barron TF, Hunt SL, Hoban TF, Price ML. Lamotriginemonotherapy in children. Pediatr Neurol. 2000; 23 (2): 160–3.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblindedrandomised controlled trial. Lancet. 2007; 369 (9566): 1000–15.
- Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2-nd edn. Springer, 2010. Pp. 45–49; 325–335.
- Panayiotopoulos CP. Principles of therapy in the epilepsies. In: Clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Springer, 2007. Pp. 155–184.
- Резолюция заседания экспертов Российской Противоэпилептической Лиги по вопросам терапии женского контингента больных эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (2): 195.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении фокальной эпилепсии

НАТАЛЬЯ ВАДИМОВНА ПРОЗОРОВА

Зав. областным эпилептологическим центром ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева (Кемерово)

Материалы. Наблюдение пациенток женского пола с диагнозом эпилепсия проводилось на базе Областного эпилептологического центра (ОЭЦ) ГАУЗ Кузбасской клинической больницы им С.В. Беляева. Все беременные женщины наблюдались совместно с акушер-гинекологом на базе перинатального центра данной больницы. В период с 18 декабря 2022 года (дата рассылки информационного письма) по 17 апреля 23 года. Общее количество пациентов – 82, с эпилепсией женского пола получали Сейзар с возраста 14 лет до 74 лет – 72 пациентки, из них 41 пациенткам, ранее никогда не получавшим противоэпилептическую терапию (не лечившимся) Сейзар, назначен первично, 24 пациенткам, ранее получавшим противоэпилептическую терапию, произведен перевод на Сейзар, получали комбинированную терапию Сейзара с другими ПЭП. Распределение пациенток по генезу и формам эпилепсии представлено на рис. 1.

Клинический случай 1. Пациентка Л., 21 год. Наблюдается в ОЭЦ 8 лет. Первоначальное наблюдение у детского эпилептолога, с 18 лет переход во взрослую сеть. Приступы до 3-х раз в неделю, становится неадекватной, встает, куда-то идет, непроизвольное слезывание слюны, растирание рук, все события амнезирует, частая головная боль, нарушения сна.

Анамнез заболевания: Диагноз эпилепсии с 2010 г. В 2008 г. ЧМТ, УГМ тяжелой степени, развитие гидроцефалии, установлен ВП шунт. Обучение на дому. Операции – шунтирование по поводу ок-клюдозной гидроцефалии 2–3 ст., частичный блок, операция в 2009 г. – вентрикуло-перитонеальное шунтирование. Обследование: МРТ г.м. 2015 – посттравматическая зона глиозных изменений в правой лобной доле, кистозная деформация

мозолистого тела. МРТ г.м. 2017 – изменения прежние. ВЭЭГ мониторинг стационар КОКБ 2022 г. – эпиактивности нет. ВЭЭГ мониторинг 05.07.2023 2 часа – регионарная эпи-активность в правой лобно-височной области (одиночные КОМВ), в правой теменно-затылочной области. Консультация нейрохирурга 2022 г. – шунт работает.

Диагноз: Структурная фокальная (лобно-височная) эпилепсия на фоне остаточных явлений ЧМТ. Вентрикуло-перитонеальное шунтирование. Сложные фокальные моторные, когнитивные приступы, приступы с амбулаторными автоматизмами с изменением сознания и осознанности. Приступный период. Резистентное течение. Диссомния.

Лечение: ранее топирамат – снижение веса – отмена, вальпроевая кислота (депакин хроно) – тошнота – отмена, карбамазепин – сонливость.

Назначен Сейзар впервые, в монотерапии, т.к. пациентка отменила прием всех АЭП. На дозе 50 мг утром и 50 мг вечер отметила сыпь, зуд, не соблюдала режим дозирования, в дальнейшем при правильной дозировки и временного фактора приема, явления аллергии купированы. Принимает 125 мг утром и 125 мг вечер, приступов нет 6 мес., купированы явления диссомнии.

Клинический случай 2. Пациентка М., 18 лет. Наблюдение в ОЭЦ 10 лет. Переход из детской сети. Приступы во время сна как дневного, так и ночного, так и во время бодрствования: руки в стороны, ноги вытянуты, тонические судороги в конечностях, взгляд фиксирован вверх или прямо, речь отсутствует, тазовые функции не контролирует, в адсорбирующем белье, стереотипии в виде потирания рук друг о друга, продолжительность до 20 сек., за сутки до 26.

Анамнез заболевания: В возрасте 2,5 лет (2009 г.) после перенесенной ОРВИ, с повышением температуры тела до 38.0 появились пароксизмы в виде «полуприпаданий», далее стала падать навзничь, всегда после дневного и ночного сна по типу коротких серий (по 2) – 1 серия после пробуждения, ч/з 2–3 мес. стала падать

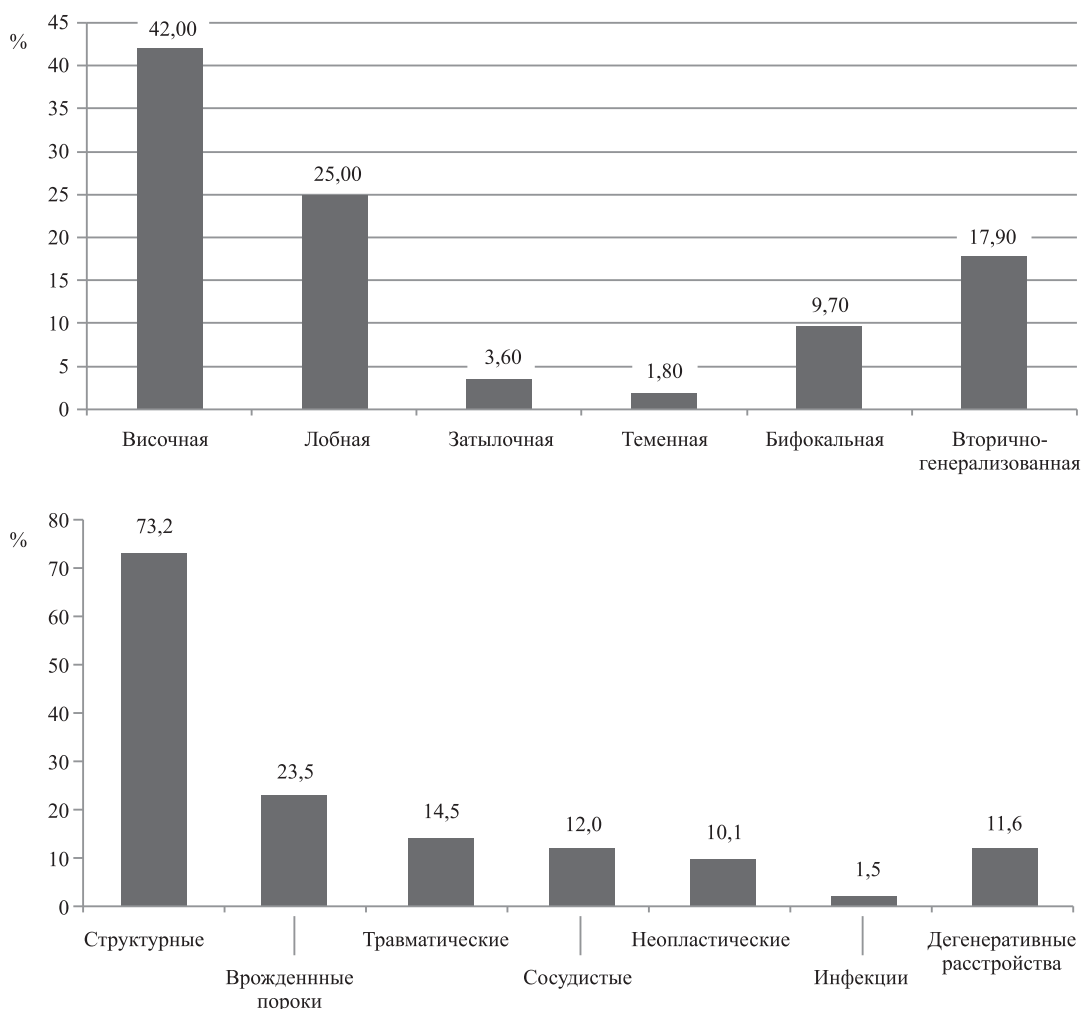


Рисунок. Распределение пациенток Областного эпилептологического центра по генезу и формам эпилепсии

на ягодицы, в навыках не теряла, с 8 лет утрата простых навыков, аутоподобное поведение. В 2022 г имплантация VNS.

Обследование: МРТ головного мозга-снижение дифференцировки м/у серым и белым веществом, левой височной доли. Мультиспиральная томография КТ головного мозга 22–23 г. Срединные структуры головного мозга не смещены. Полостная система головного мозга не расширена, симметрична. III желудочек 3 мм. Соотношение мозговых структур, плотностей серое/белое вещество обычное. КТ-признаков каких-либо органических макроскопических изменений очагового характера со стороны вещества головного мозга и его структур на момент настоящего исследования не выявлено. IV желудочек не расширен, обходная цистерна не деформирована. Область ММУ без особенностей. Костно-деструктивных изменений не выявлено. Патологии головного мозга не выявлено.

ВЭЭГ сна 2011 – гипсаритмия. На протяжении наблюдения на электроэнцефалограмме регистрируется эпи-активность в виде: спайк, полиспайк-волна, сгруппированные спайки биокципитально, индекс представленности варьирует от 30–40% до 75%. Периодически во время записи регистрируются ик탈тные события

генерализованные тонико-клонические приступы, микроклические приступы (2012 г.). ВЭЭГ сна и бодрствования 02.03.22, эпиактивность в виде разрядов КОМВ в лобно-височной области с низким индексом, больше слева. Сон – генерализованная эпиактивность из КОМВ и КПППМВ с редкой вторичной БСР (с-м GSVS).

Молекулярно-генетическое исследование, секвенирование 2021 г. по Сэнгеру: PIGV хромосомы 1 мутации с1022C>A(p/ Ala341Glu) в гетерозиготном состоянии характерная клинически к развитию гипофасатази с УО тип наследования аутосомно-рецессивный в гене GPR98 хромосомы 5 мутация с 11974G.A(pAs3992Asn) приводит к развитию семейных фебрильных судорог тип наследования аутосомно-доминантный.

Диагноз: Эпилептическая энцефалопатия генетическая (мутация PIGV хромосомы 1 мутации с1022C > A(p/Ala341Glu) в гетерозиготном состоянии в сочетании с мутацией в гене GPR98 хромосомы 5 мутация с11974G.A(pAsp3992Asn) частые билатерально-синхронные моторные клонико-тонические приступы с утратой сознания фармако-резистентные. Состояние после операции имплантации блуждающего нерва 2022 г. Приобретенный лобно-долевой синдром. Аутоподобный синдром.

Лечение: ранее депакин хронсофера, суклилеп, левитирацетам, фенобарбитал, топамакс. В настоящее время прием: фэйкомпа 4 мг через день, фенобарбитал 50 мг вечер; суксилеп 250 у 250 обед 500 н/н; нитрозепама 2,5 мг обед; 2 мес назад введен Сейзар, 200 мг днем однократно. Урежение приступов до нескольких раз в неделю, серийных нет.

Клинический случай 3. Пациентка М., 30 лет. Приступы утраты сознания с ТК судорогами. Начало приступа в виде внезапной остановки деятельности, «замирания», затем утрата сознания, падение, с последующими ТК судороги, уринация или приступы «остановки деятельности» до 2–5 секунд, затем слюноотделение, недоступна контакту, через 3–5 минут приходит в сознание. Полностью амнезирует свое состояние. или ГСП во сне. Частота приступов до нескольких раз в неделю.

Анамнез заболевания: С 10 до 18 лет проживала в детском доме, анамнез детского возраста не известен. Родителей не знает, но у них «были какие-то приступы». 14 лет участник ДТП (пассажира), теряла сознание, ЧМТ не фиксирована, за мед помощью не обращалась. Начало приступов с 25 лет. АЭП не принимала долгое время, самоотказ. Через 2 года после начала ГСП проведено МРТ программа эписканирования – 2022 г. до оперативного лечения: кистозно-солидное образование правой височной доли с вовлечением правого гиппокампа. МРТ 1, 5 ТСЛ + перфузия – кистозно-солидное образование правой височной доли – DNET (передне-задний 1,5; поперечный 2,7; кранио-каудальный 1,9 см). Оперативное лечение 2022 г. – ВМП. Микрохирургическое вмешательство с использованием операционного микроскопа, стереотаксической биопсии, интраоперационной навигации и нейрофизиологического мониторинга. Птериональная краниотомия справа. Удаление в. мозгового образования медиальных отделов правой височной доли и гиппокампа, амигдалогиппокампэктомия с применением операционной оптики, микрохирургической техники, нейронавигации. Гистология – субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома. Инвалидность 2 гр. после оперативного лечения. Соматически: МКБ. Хр. пиелонефрит. ГЭРБ. Язвенный гастрит.

Обследования: МРТ г.м. 2023 г. – Состояние после оперативного лечения с наличием кистозной полости и минимальной зоной структурных изменений контраст не накапливающим компонентом. Консультация онколога – специализированных методов лечения не требуется. Психолог – выраженные признаки органического патопсихологического симптомокомплекса: невысокий интеллект, снижение продуктивности психологических процессов, тенденция к повышенной истощаемости. Астено-невротический синдром. ЭЭГ рутинная – 2021 г. Регистрируется регионарная эпилептиформная актив-

ность высоким индексом представленности правой височной области, с редким распространением на левую височную область. ВЭЭГ 2022 г. – Регионарная эпилептиформная активность правой височной области КОМВ. ВЭЭГ 2023 г. – Паттерн эпилептиформности ОВ височной отведении справа.

Диагноз: Эпилепсия, фокальная височно-долевая, структурная, с частыми фокальными моторными приступами с утратой сознания, эволюцией в билатерально-синхронные и приступами с изменением осознанности. Астено-невротический синдром. Умеренно-выраженные когнитивные нарушения. ФОН: в. мозговое кистозно-солидное образование медиальных отделов правой височной доли с вовлечением стенки нижнего рога бокового желудочка и гиппокампа, правого миндалевидного тела. Оперативное лечение. Гигантская астроцитома височной области справа.

Лечение: в послеоперационном периоде назначен прием кеппра, пациентка отказалась от приема по необъяснимым причинам. Назначен прием Сейзара с медленным титрованием и окончательной дозой 150 мг утром и 150 мг вечер, частота приступов купирована полностью. Через 8 мес. после операции наступление незапланированной беременности, от прерывания по медицинским показаниям – отказ. За время беременности приступов не было, дважды обморочные состояния на фоне низких показателей гемоглобина крови, без судорог и падений. Все ВЭЭГ мониторинги – без эпилептиформности. В сроке 21 неделя, доза Сейзара увеличена до 200 мг 2 р.д., концентрация препарата в пределах допустимой нормы, в послеродовый период пациентка принимает по 150 мг утром и 150 мг вечер. Родоразрешение – путем кесарева сечения. Ребенок 2 мес., здоров.

Выводы.

1. Сейзар сохраняет гормональный фон стероидных половых гормонов; не влияет на формирование репродуктивной системы; не снижает показатели фертильности; не вызывает косметологических проблем; не изменяет массу тела; корректор настроения; улучшает когнитивные функции.

2. Сейзар – является «золотым стандартом» в лечении эпилепсии, с достаточно высокой эффективностью и отличной переносимостью, а также доверие врачей и пациентов основанное на клинической практике России и Европейском качестве.

3. У пациентов страдающих разными формами эпилепсии и находящихся в ремиссии, следует избегать замены препаратов в рамках одного международного непатентованного наименования, чтобы избежать возобновления приступов и возникновения нежелательных явлений.