

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозпилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2018 Том 10 №2



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2018 Vol. 10 №2

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@igbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Существует ли универсальный препарат для лечения эпилепсии?

Бурд С. Г.¹, Лебедева А. В.¹, Рублева Ю. В.¹,
Миронов М. Б.², Красильщикова Т. М.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия)

² Детский медицинский центр неврологии и педиатрии, Москва
(Проспект Андропова, 13/32, Москва 119021, Россия)

Резюме

В статье представлен литературный обзор применения противозепилептических препаратов при различных формах эпилепсии. Показан сложный диагностический случай юношеской миоклонической эпилепсии и подбора противозепилептической терапии. Результаты данного исследования, а также других авторов показали высокую эффективность и переносимость препаратов вальпроовой кислоты, низкий уровень аггравационного потенциала при всех типах эпилептических приступов.

Ключевые слова

Эпилепсия, противозепилептическая терапия, вальпроаты, Депакин, Депакин-Хроносфера.

Статья поступила: 20.04.2018 г.; в доработанном виде: 22.05.2018 г.; принята к печати: 21.06.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Бурд С. Г., Лебедева А. В., Рублева Ю. В., Миронов М. Б., Красильщикова Т. М. Существует ли универсальный препарат для лечения эпилепсии? *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018; 10 (2): 95-103. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.095-103.

Is there a universal drug for epilepsy?

Burd S. G.¹, Lebedeva A. V.¹, Rubleva Yu. V.¹, Mironov M. B.², Krasilshikova T. M.¹

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

² Medical Center for Pediatric Neurology and Pediatrics (13/32 Andropov Avenue, Moscow 101100, Russia)

Summary

The article reviews the use of antiepileptic drugs in various forms of epilepsy. We present a complex case of juvenile myoclonic epilepsy, the diagnostic process and antiepileptic therapy. Our own data and the results of others demonstrated a high efficacy and tolerability of valproate drugs, and a low aggravation potential in all types of epileptic seizures.

Key words

Epilepsy, antiepileptic therapy, valproate, Depakin, Depakin-chronosphere.

Received: 20.04.2018; in the revised form: 22.05.2018; accepted: 21.06.2018.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Burd S.G., Lebedeva A.V., Rubleva Yu.V., Mironov M.B., Krasilshikova T.M. Is there a universal drug for epilepsy? *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (2): 95-103. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.095-103. (in Russian).

Corresponding author

Address: 13/32 Andropov Avenue, Moscow 101100, Russia.

E-mail address: mironovmb@mail.ru (Mironov M.B.).

В фармакотерапии эпилепсии пройден долгий путь, от появления бромидов до новейших антиэпилептических препаратов (АЭП). В настоящее время у неврологов-эпилептологов в арсенале более 24 АЭП [1]. Однако в связи с таким большим выбором противоэпилептических средств неврологи сталкиваются со сложной задачей правильного выбора первого препарата для стартового лечения эпилепсии. Международная противоэпилептическая лига (МПЭЛ, англ. – International League Against Epilepsy, ILAE) в 2013 г. опубликовала новые Рекомендации по выбору АЭП для стартового лечения эпилепсии [2]. Исследования показывают, что у 47% пациентов удается избавиться от эпилептических приступов при правильно подобранном первом препарате в адекватной возрастной дозировке для данной формы эпилепсии [2].

Вместе с тем, при выборе АЭП необходимо учитывать множество факторов, таких как индивидуальные особенности пациента, эмоциональный фон и психические расстройства, коморбидную соматическую патологию, принимаемые лекарственные препараты при сопутствующих заболеваниях и их возможные взаимодействия с противоэпилептическими средствами, биоэтические проблемы и другие аспекты [3].

Следует отметить, что основополагающим принципом в лечении эпилепсии является выбор противоэпилептического препарата строго в соответствии с формой эпилепсии и недопустимость назначения АЭП с высоким риском аггравации приступов [3]. Аггравация – разновидность нежелательных явлений антиэпилептических препаратов, выражающаяся в парадоксальном учащении, утяжелении приступов, и/или появлении новых типов приступов. Однако при первичном обращении к неврологу зачастую не представляется возможным достоверно установить форму эпилепсии (генерализованная, фокальная) и эпилептический синдром. Причинами этому могут быть противоречивые жалобы пациентов, недостаточное обследование, неverifiedированное эпилептогенное поражение головного мозга по данным нейровизуализационного и электроэнцефалографического обследования, стертая клиническая картина.

Идиопатические генерализованные эпилепсии (ИГЭ) представляют собой группу генетически детерминированных эпилепсий и проявляются типичными абсансами, миоклоническими приступами и генерализованными тонико-клоническими приступами как изолированно, так и в различных комбинациях. Препаратами первого ряда выбора в лечении идиопатических генерализованных эпилепсий являются вальпроаты (уровень доказательности А при детской абсансной эпилепсии (ДАЭ), уровень доказательности D при юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ)), этосуксимид (уровень А при ДАЭ), топирамат (уровень D при ЮМЭ) [2,4]. В настоящее время изучается безопасность и эффективность применения лacosамида и перампанела при ИГЭ [4]. Известно, что карбамазепин может вызывать учащение эпилептических приступов и утяжелять течение идиопатической генерализованной эпилепсии, вплоть до развития эпилептического статуса [5,6].

В 2004 г. российские исследователи опубликовали результаты наблюдения за 202 пациентами с идиопатической (генетической) генерализованной эпилепсией у детей и подростков, большинство (78%) из которых получали лечение препаратами вальпроевой кислоты (Депакин-хроно) в монотерапии. Продолжительность наблюдения составила 10 лет. Полная медикаментозная ремиссия наблюдалась в 85% случаях. Доказана высокая эффективность вальпроатов при всех формах генерализованных эпилепсий [7].

Фокальная эпилепсия проявляется различными типами эпилептических приступов, обусловленных локальными разрядами в нейронных сетях и включает в себя фокальные, мультифокальные расстройства, а также приступы, ограниченные одним полушарием [8].

При фокальной эпилепсии могут наблюдаться сенсорные, моторные приступы с нарушением и без нарушения сознания и вторично-генерализованные судорожные приступы (билатеральные тонико-клонические приступы).

Фокальная эпилепсия, в зависимости от этиологических факторов, подразделяется на идиопатическую, симптоматическую (структурную) и криптогенную (с неизвестной этиологией).

Структурная фокальная эпилепсия в своей основе имеет тот или иной структурный дефект головного мозга, приводящий к развитию эпилепсии и подтвержденный данными нейровизуализационных методов исследования. Диагноз структурной фокальной эпилепсии основывается на совпадении клинических проявлений приступов, данных ЭЭГ и выявляемых по результатам нейровизуализации патологических изменений головного мозга [9].

Диагноз криптогенной (с неизвестной этиологией) фокальной эпилепсии подразумевает наличие структурной патологии головного мозга, являющейся причиной развития заболевания. Считается, что криптогенная фокальная эпилепсия является симптоматической (структурной). Однако доступными методами нейровизуализации эпилептогенные патологические изменения головного мозга верифицировать не удается.

Согласно рекомендациям ILAE 2013 г., препаратами первого ряда выбора в лечении структурных фокальных эпилепсий у взрослых являются карбамазепин, фенитоин, леветирацетам и зонисамид (уровень А) и препараты вальпроевой кислоты (уровень В); у детей – окскарбазепин (уровень А); карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, топирамат, вальпроевая кислота и вигабатрин (уровень С) [2]. В Российском Национальном руководстве по неврологии [10] существуют рекомендации по лечению эпилепсии: так, у больного с впервые диагностированной эпилепсией лечение может быть начато как с традиционных (как правило, вальпроевая кислота или карбамазепин), так и с новых противоэпилептических препаратов, зарегистрированных для применения в режиме монотерапии (леветирацетам, топирамат, ламотриджин, зонисамид, окскарбазепин, габапентин). При парциальной эпилепсии (с парциальными приступами без вторичной генерализации или вторично-генерализованной) в качестве исходной монотерапии следует применять вальпроевую кислоту, карбамазепин, топирамат, леветирацетам, ламотриджин, окскарбазепин, зонисамид. При генерализованных приступах – первично-генерализованных тонико-клонических, абсансах (особенно в сочетании с генерализованными приступами в рамках синдромов идиопатической генерализованной эпилепсии), миоклонических – препаратом выбора считают вальпроевую кислоту; эффективен ламотриджин. Карбамазепины, окскарбазепин и фенитоин при абсансах и миоклонических приступах противопоказаны. При простых абсансах препаратами выбора считают вальпроевую кислоту или этосуксимид. При недифференцированных приступах следует применять вальпроевую кислоту [10].

При идиопатической (генетической) фокальной эпилепсии данные нейровизуализационных методов исследования не выявляют структурных эпилептогенных поражений, отсутствуют заболевания, которые могли послужить причиной развития эпилепсии.

В основе развития идиопатическая фокальная эпилепсия имеет наследственную предрасположенность к нарушениям созревания головного мозга. К группе доброкачественных фокальных эпилепсий относятся роландическая эпилепсия (РЭ), доброкачественная затылочная эпилепсия, а также другие, более редкие формы, удовлетворяющие двум основным критериям – благоприятный прогноз заболевания со спонтанной ремиссией в пубертатном возрасте, а также отсутствие нарушений в когнитивной сфере [11]. Кроме того, для идиопатических фокальных эпилепсий характерно наличие специфических изменений ЭЭГ – доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД), которые представляют из себя высокоамплитудный пятиточечный диполь с характерными особенностями – региональный и мультирегиональный, латерализованный и диффузный характер, нестойкость локализации эпилептиформной активности, нарастание индекса во время сна и отсутствие четкой корреляции с клиническими проявлениями эпилепсии [12]. Характерными типами приступов при идиопатической фокальной эпилепсии являются фокальные моторные пароксизмы, реже – вторично-генерализованные судорожные приступы (билатеральные тонико-клонические приступы) [13].

В настоящее время мировое эпилептологическое сообщество склоняется к мнению, что можно воздержаться от назначения длительной антиэпилептической терапии в лечении доброкачественной фокальной эпилепсии с центрально-темпоральными спайками и других идиопатических (генетических) фокальных форм эпилепсии. Доводами к этому утверждению может служить доброкачественное течение заболевания, спонтанное выздоровление с возрастом, отсутствие частых и тяжелых приступов у большинства пациентов. Однако в случаях частых и длительных приступов, приступов, возникающих в дневное время, а также, когда приступы пугают родителей и пациента, следует начинать медикаментозную терапию.

Liu M. J. с коллегами в 2017 г. провели сравнительное исследование эффективности антиэпилептической терапии в лечении РЭ. В обсуждении результатов работы авторы отмечают, что у китайских пациентов в лечении роландической эпилепсии наиболее часто назначаются окскарбазепин (ОХС), вальпроевая кислота (VPA) и леветирацетам (LEV), при этом, по их мнению, отмечено, что ОХС, LEV более эффективны, чем VPA [14].

Представляет интерес публикация коллег из Западно-Китайского госпиталя Синьчуаньского Университета в 2014 г., посвященная сравнительному изучению монотерапевтической эффективности LEV и VPA в когорте детей с первично установленной типичной доброкачественной детской эпилепсией с центротемпоральными спайками. Для терапии назначали низкие дозировки указанных

препаратов. В результатах отмечено, что монотерапия как VPA, так и LEV одинаково эффективна в купировании приступов, но VPA проявляли лучшую эффективность, чем LEV, в отношении блокирования эпилептиформной активности. Ни у одного из пациентов не отмечена отмена терапии из-за нежелательных эффектов, что, вероятно, связано с введением низких доз [15].

Сербские врачи в 2011 г. представили клинические случаи высокоэффективного с отсутствием побочных эффектов применения вальпроевой кислоты с быстрым достижением ремиссии у пациентов с роландической эпилепсией [16].

Hughes J. R. в 2011 г. в своей обширной обзорной статье обращает внимание на риски, связанные с негативными эффектами назначения карбамазепина, который может приводить к развитию эпилептического негативного миоклонуса, абсансам и генерализованной пик-волновой активности на ЭЭГ. В окончании статьи автор приходит к выводу, что если лечение планируется пациентам с роландической эпилепсией, то вальпроевая кислота может считаться препаратом выбора [17].

По мнению японского эпилептолога Oguni H. (2011) вальпроевая кислота, наряду с карбамазепином, может являться препаратом первой линии в лечении роландической эпилепсии [18].

Представляет интерес мнение авторитетных эпилептологов о том, что существуют отличия в предпочтениях врачей в выборе препарата первого выбора в лечении РЭ. Так, в Европе, по их мнению, чаще назначаются вальпроаты, тогда как в США более предпочитают карбамазепины [19].

В исследовании, посвященном изучению роландической эпилепсии, отечественные авторы показали, что при применении карбамазепина возникает необходимость более длительных сроков медикаментозной терапии для достижения ремиссии, по сравнению с вальпроатами [20]. В выводах ученые предлагают вальпроевую кислоту в качестве препарата первого выбора в лечении данного синдрома.

В тяжелых случаях течения доброкачественной затылочной эпилепсии первоописатель данной формы Р. Panayiotopoulos с соавт. предлагают препаратами выбора карбамазепин (CBZ) или производные вальпроевой кислоты. При этом отмечается возможность аггравации атонических приступов и абсансов на фоне приема CBZ при данной форме [21].

В настоящее время, согласно новой Международной классификации эпилепсии ILAE 2017 г., также выделяют формы «неуточненной эпилепсии» [22]. Данный термин используется в тех случаях, когда диагноз эпилепсии не вызывает сомнения, но врач не может установить тип эпилепсии (фокальная или генерализованная) вследствие ряда причин – отсутствия или неинформативности данных электроэнцефалографического исследования, недостаточный объем информации о пациенте. Кроме того, следует

учитывать возможность сочетания двух форм эпилепсии у одного пациента.

Проявлениями идиопатических эпилепсий могут быть как генерализованные приступы – типичные абсансы, миоклонические приступы, генерализованные тонико-клонические приступы, так и фокальные – изолированная зрительная аура, вегетативно-висцеральные пароксизмы, фокальные моторные и вторично-генерализованные приступы [13]. Большая разнородность пароксизмов при идиопатической эпилепсии объясняет сложности дифференциальной диагностики с криптогенной и симптоматической эпилепсией в ряде случаев. Ситуация усугубляется в случаях неуточненных форм эпилепсии и неуточненных приступах и при подозрении на сочетание нескольких форм эпилепсии у одного пациента.

Вместе с тем, следуя рекомендациям ILAE при возникновении двух и более неспровоцированных эпилептических приступов, особенно в случаях частых приступов, невролог становится перед проблемой по назначению стартовой противозепилептической терапии.

В связи с этим актуальным становится вопрос о выборе первого антиэпилептического препарата для лечения эпилепсии.

В практической деятельности неврологов широко профилю в РФ в большинстве случаев (до 70–90%) наиболее назначаемыми препаратами являются блокаторы натриевых каналов (карбамазепин) – препараты с узким спектром действия и высоким аггравационным потенциалом в отношении генерализованных приступов [3]. Мишенью воздействия карбамазепина являются фокальные и билатеральные тонико-клонические приступы (вторично генерализованные) [2], однако, при ошибочной дифференциальной диагностике с генерализованными приступами (абсансами, эпилептическом миоклонусе, генерализованными судорожными приступами) применение блокаторов натриевых каналов приводит к утяжелению течения эпилепсии и аггравации приступов [5,6].

Genton P. с соавт. (2000) проводили наблюдение за 28 пациентами с ювенильной миоклонической эпилепсией, которым в результате ошибочной дифференциальной диагностики с фокальной эпилепсией был назначен карбамазепин. У 19 (68%) из них отмечалось учащение эпилептических приступов, включая развитие эпилептического статуса у двух пациентов. У 4 (14%) отмечалась положительная динамика, из них в двух случаях в комбинированной терапии карбамазепина с вальпроатами, и вальпроатов с фенобарбиталом [5].

Группа французских ученых в ретроспективном анализе выявили 14 пациентов в возрасте 15–46 лет с зарегистрированным эпилептическим статусом в анамнезе, которым ошибочно диагностировали криптогенную фокальную эпилепсию [6]. Все боль-

ные данной группы получали лечение карбамазепином, из них семеро в режиме монотерапии, семеро – в политерапии в сочетании с фенитоином (PHT), вигабатрином (VGB) или габапентином (GBP). При дальнейшем обследовании у всех пациентов диагностирована идиопатическая эпилепсия, из них в шести случаях – юношеская абсансная эпилепсия, в четырех – юношеская миоклоническая эпилепсия, в двух – эпилепсия с grand mal при пробуждении (EGMA), и детская абсансная эпилепсия – у двух пациентов. У всех исследуемых данной группы отмечалось обострение приступов после назначения карбамазепина и полный контроль над приступами после отмены карбамазепина и коррекции противоэпилептической терапии.

У пациентов пожилого возраста необходимо учитывать влияние карбамазепина на кардиальную функцию и возможное усугубление имеющихся нарушений сердечного ритма и проводимости [23,24]. Также следует принимать во внимание потенциальные фармакокинетические взаимодействия между противоэпилептическими препаратами с механизмом действия блокады натриевых каналов и лекарственными препаратами, назначенными в связи с сопутствующей соматической патологией у лиц пожилого возраста.

Bruun E. с соавт. (2017) провели исследование по выявлению частоты возможных клинически значимых межлекарственных взаимодействий (класса C и D) у 529 пожилых пациентов (старше 65 лет) с недавно диагностированной эпилепсией и стартовым назначением одного из трех наиболее часто применяемых противоэпилептических препаратов в монотерапии у данной группы исследуемых – карбамазепина, окскарбазепина, вальпроевой кислоты [25]. Кроме того, проанализированы данные у 1081 пациента старше 65 лет, кому выписывался противоэпилептический препарат в режиме монотерапии. Учитывалась сопутствующая соматическая патология (артериальная гипертензия, дислиппротеинемия, коронарная недостаточность, ишемический инсульт). Отмечен факт полипрагмазии у 27% исследуемых пациентов (одновременный прием более 10 препаратов). При стартовой терапии карбамазепином у 52 пациентов (32%) было одно взаимодействие класса C или класса D, а у 51 (31%) выявлено два или более взаимодействия C или D. Только у 2% исследуемых со стартовой терапией препаратами вальпроевой кислоты возникло взаимодействие класса C. При использовании окскарбазепина в качестве базового препарата не зарегистрировано взаимодействия класса C или класса D. Наибольший риск клинически значимых фармакокинетических взаимодействий (класс C и D) показал карбамазепин с препаратами из группы дигидропиридиновых кальциевых блокаторов, статинов, варфарина и психотропными препаратами (рисперидоном) и диазепамом. Таким образом, назначе-

ние карбамазепина нежелательно при приеме вышеуказанных лекарственных препаратов.

Следует отметить, что зачастую поводом для обращения к epileптологу является впервые возникший генерализованный судорожный приступ, при этом миоклонии и абсансы остаются нераспознанными, так как пациент и родственники пациентов могут не уделять им внимания или относить данные состояния к неэпилептическим. И только при дальнейшем детальном дообследовании с проведением видео-ЭЭГ-мониторинга удается установить эпилептический генез пароксизмальных состояний.

В связи с этим в случаях сомнения в форме эпилепсии при подозрении сочетания структурных фокальных и генерализованных форм эпилепсии, при отсутствии адекватной электро-клинической и нейровизуализационной картины, а также при неклассифицируемых приступах, лечение следует назначать с препаратов с широким спектром действия с наименьшим риском обострения, к которым относятся вальпроаты [3].

Препараты вальпроевой кислоты эффективны при всех типах приступов, обладают широким спектром действия и не вызывают обострения генерализованных приступов. Механизм действия вальпроатов связан с увеличением содержания в головном мозге тормозного нейромедиатора – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), преимущественно путем ингибирования фермента ГАМК-трансферазы, метаболизирующего ГАМК. Вальпроаты ингибируют цитохром P450 и повышают уровень АЭП, которые метаболизируются через эту систему (в частности карбамазепина и ламотриджина). Одним из представителей препаратов вальпроевой кислоты является Депакин производства французской фармацевтической компании Sanofi. Депакин доступен в различных формах – таблетированной, в форме гранул, в форме сиропа для приема внутрь.

Клинический пример 1.

Пациент И., 18 лет, при первом обращении к неврологу epileптологу предъявлял жалобы на приступы с потерей сознания, судорогами, прикусом языка, преимущественно утром после пробуждения, провоцирующиеся депривацией сна с нерегулярной частотой – от 1-2 раз в месяц до нескольких раз в неделю.

Анамнез: роды от 2-й беременности, протекавшей без особенностей. Роды срочные, по шкале Апгар – 8-9 баллов. Наследственность по эпилепсии отягощена – у двоюродной сестры эпилепсия. Фебрильные судороги, ЧМТ, нейроинфекции в анамнезе отрицает.

Дебют эпилепсии – в 17 лет, когда возник первый генерализованный судорожный приступ утром после пробуждения; второй приступ – через 2 недели. По СМП госпитализирован в стационар, на ЭЭГ эпилептиформной активности не выявлено. Проведено КТ головного мозга – патологических изменений не выявлено. Диагностирована криптогенная фокаль-

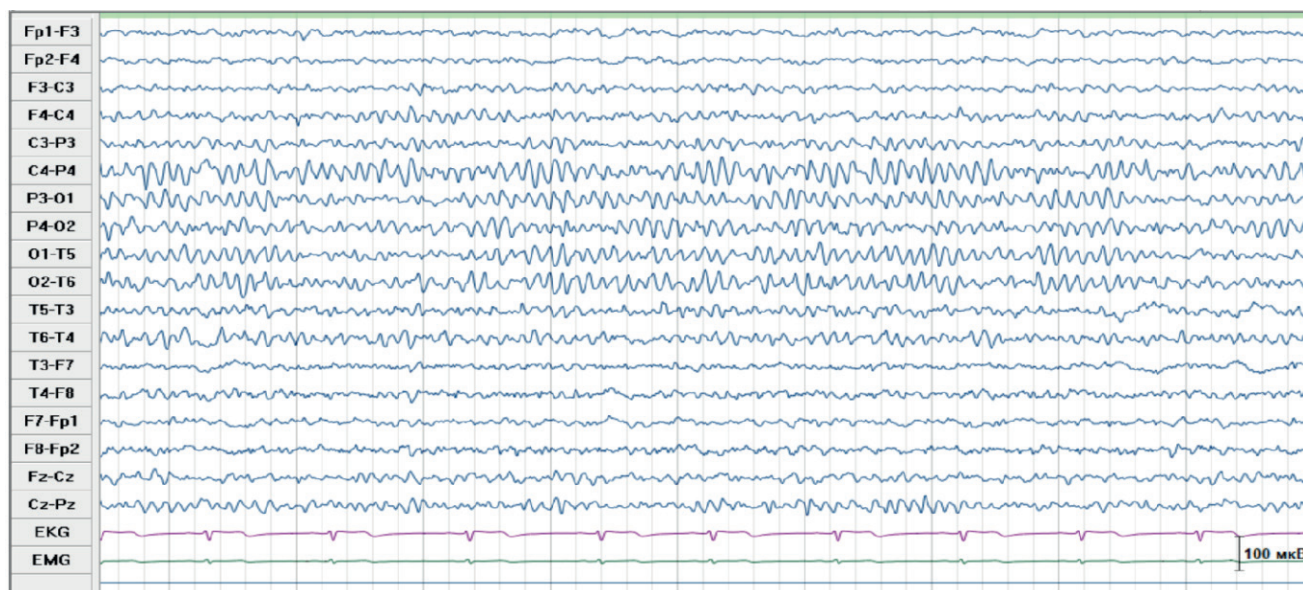


Рисунок 1. В состоянии пассивного бодрствования регистрируется альфа-ритм частотой 10 Гц. Эпилептиформной активности не выявлено.

Figure 1. In the passive waking state, an alpha rhythm with a frequency of 10 Hz is recorded. No epileptiform activity was detected.

ная эпилепсия, назначен карбамазепин в дозе 200 мг 3 раза в день. После выписки из стационара отмечалось учащение генерализованных судорожных приступов до нескольких раз в неделю.

Пациент обратился к неврологу-эпилептологу по месту жительства для коррекции терапии. При осмотре – соматический статус без особенностей. В неврологическом статусе: очаговой неврологической

симптоматики не выявлено. При проведении рутинного ЭЭГ-исследования эпилептиформных изменений не выявлено (рис. 1).

При проведении ночного видео-ЭЭГ-мониторинга:

В состоянии бодрствования регистрируется эпилептиформная активности в виде спайков, острых волн, комплексов пик-, полипик-волна, острая-медленная волна, представленная короткими диффузными

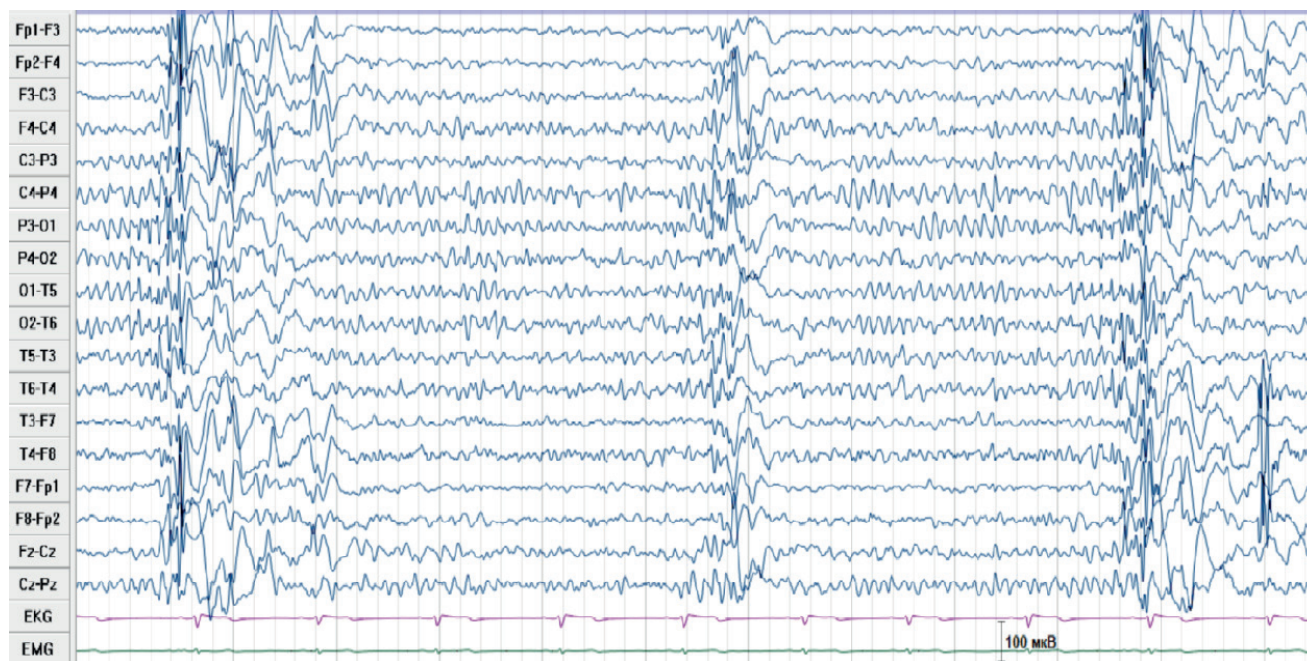


Рисунок 2. В состоянии бодрствования регистрируются диффузные разряды комплексов пик-, полипик-волна.

Figure 2. In the waking state, diffuse discharges of the spike- and polyspike-wave complexes are recorded.

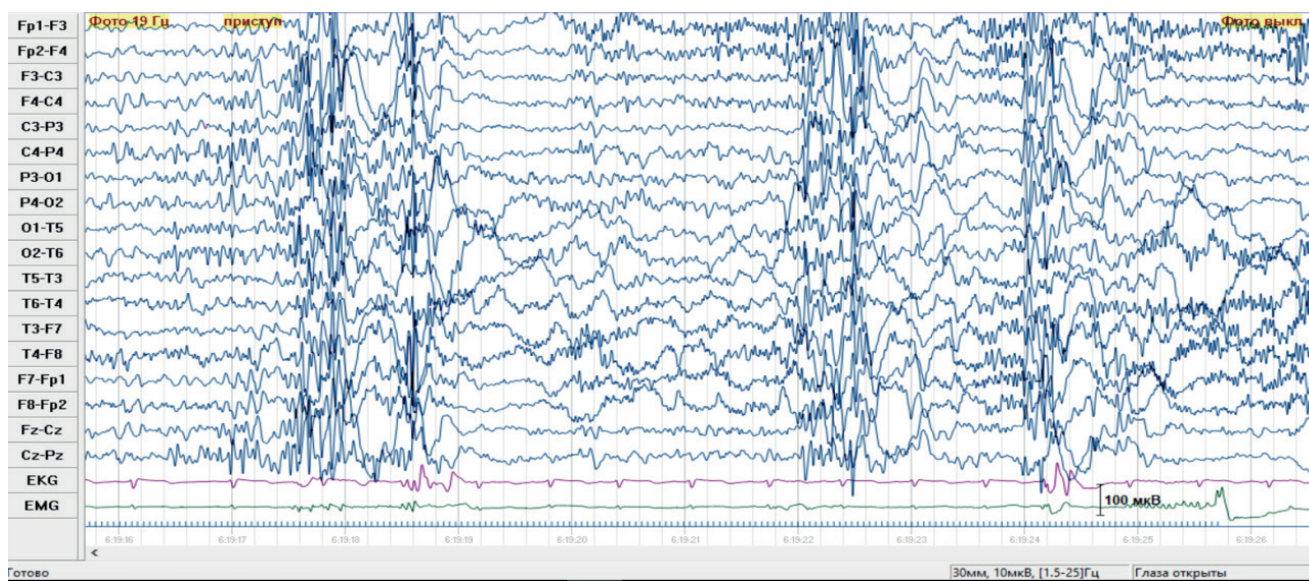


Рисунок 3. В ходе записи утреннего бодрствования зарегистрированы миоклонические приступы, сопровождавшиеся на ЭЭГ появлением диффузных разрядов комплексов пик-, полипик-волна, острая-медленная волна.

Figure 3. During the morning waking, myoclonic seizures and EEG-recorded diffuse discharges of the spike-, polyspike-wave, and acute-slow wave complexes were detected.

ми разрядами различной степени билатеральной синхронизации, амплитудой до 300 мкВ, отмечается региональное начало в задних отделах и амплитудное преобладание в лобно-центральных областях (**рис. 2**).

В ходе записи утреннего бодрствования зарегистрированы эпизоды в виде внезапных коротких аритмичных вздрагиваний туловища и конечностей (больше выраженных в верхних конечностях).

На ЭЭГ в данный момент отмечалось появление диффузных разрядов спайков, острых волн, комплексов пик-, полипик-волна, острая-медленная волна, амплитудой до 300 мкВ.

С учетом клинко-электроэнцефалографических коррелятов данное событие можно расценить в рамках эпилептического миоклонуса (**рис. 3**).

На основании полученных данных выставлен диагноз: «идиопатическая генерализованная эпилепсия. Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ)».

При детальном расспросе выяснено, что миоклонические приступы в виде внезапных вздрагиваний в руках, туловище пациент впервые стал отмечать в возрасте 15 лет. Однако поводом для обращения к специалисту и начала противоэпилептической терапии стало появление генерализованных судорожных приступов более чем через 2 года от начала возникновения миоклонических приступов.

Была проведена отмена карбамазепина и назначена вальпроевая кислота в гранулах (Депакин-Хроносфера) в дозе 1000 мг в сут., вследствие чего был достигнут частичный эффект в виде урежения частоты генерализованных судорожных приступов до 1 раза в 2 месяца. После увеличения дозы Депакина-Хроносферы до 1500 мг в сут. отмечалось купирование приступов при удовлетворительной переносимости терапии.

Литература:

- Sankaraneni R., Lachhwani D. Antiepileptic drugs – a review. *Pediatr Ann.* 2015; 44(2): e36-42. DOI: 10.3928/00904481-20150203-10.
- Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of AED efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizure and syndromes. *Epilepsia.* 2013; 54 (3): 551-563. DOI: 10.1111/epi.12074.
- Резолюция Национального Научного Совета Экспертов в «Определение возможностей повышения уровня ремиссии у пациентов с парциальной формой эпилепсии». *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2017; 9 (3): 73-76.
- Coppola G., Piccorossi A., Operto F.F., Verrotti A. Anticonvulsant drugs for generalized tonic-clonic epilepsy. *Expert Opin Pharmacother.* 2017; 18 (9): 925-936. DOI: 10.1080/14656566.2017.1328499.
- Genton P., Gelisse P., Thomas P., Dravet C. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology.* 2000; 55:1106-9. DOI:10.1212/WNL.55.8.1106.
- Thomas P., Valton L., Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain.* 2006; 129:1281-92. DOI:10.1093/brain/awl047.
- Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Мионов М.Б. Вальпроат натрия (Депакин) в достижении ремиссии у больных идиопатической генерализованной эпилепсией (долгосрочный катамнез). *Неврологический журнал.* 2004; 4: 34-39.
- Engel J. Jr. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia.* 2006; 47 (9): 1558-1568.
- Власов П.Н. Алгоритмы диагностики и терапии эпилепсии у взрослых в поликлинических условиях. *Фарматека.* 2006; (7): 96-104.
- Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. *Неврология. Национальное руководство, 2-е издание, переработанное и дополненное.* М. 2018; с. 414.

11. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Справочное руководство для врачей. М. 2008; 223 стр.
12. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Доброкачественные эпилептиформные нарушения детского возраста и их специфичность. Эпилепсия: атлас электро-клинической диагностики. 2004; М. 277-288.
13. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Частота встречаемости различных форм идиопатической фокальной эпилепсии у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 3: 33-37.
14. Liu M.J., Su X.J., Md X.S., Wu G.F., Zhang Y.Q., Gao L., Wang W., Liao J.X., Wang H., Mai J.N., Gao J.Y., Shu X.M., Huang S.P., Zhang L., Zou L.P. Clinical features of benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes in chinese children. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan; 96 (4): e5623. DOI: 10.1097/MD.00000000000005623.
15. Xiao F., An D., Deng H., Chen S., Ren J., Zhou D. Evaluation of levetiracetam and valproic acid as low-dose monotherapies for children with typical benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Seizure*. 2014 Oct; 23 (9): 756-61. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.06.006. Epub 2014 Jun 21.
16. Skrijelj F., Sokić D. Dilemmas in diagnostics and therapy of rolandic epilepsy. *Vojnosanit Pregl*. 2011; 68 (6): 526-8.
17. Hughes J.R. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): to treat or not to treat, that is the question. *Epilepsy Behav*. 2010 Nov; 19 (3): 197-203. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.07.018. Epub 2010 Aug 24.
18. Oguni H. Treatment of benign focal epilepsies in children: when and how should be treated? *Brain Dev*. 2011 Mar; 33 (3): 207-12. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.10.024. Epub 2010 Nov 20.
19. Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord*. 2007 Dec; 9 (4): 353-412. DOI: 10.1684/epd.2007.0144.
20. Хомякова С.П., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Алиханов А.А. Диагностика и лечение роландической эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999; 99 (3): 16-21.
21. Panayiotopoulos C.P., Bureau M., Caraballo R.H., Bernardina B.D., Valeta T. Idiopathic focal epilepsies in childhood. In: Bureau M., Genton P., Dravet C., et al (eds). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, 5 th with video*. Montrouge, France; John Libbey Eurotext; 2012; 217-254.
22. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г. др. Классификация эпилепсии Международной противозепилептической лиги: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
23. Saetre E., Abdelnoor M., Amlie J. P., Tossebro M., Perucca E., Taubøll E., Anfinson, J. Isojärvi O. G., Gjerstad L. Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: a comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. *Epilepsia*. 2009; 50 (8): 1841-9.
24. Svalheim S., Aurlien D., Amlie J.P., Gjerstad L., Taubøll E. Signal-averaged and standard electrocardiography in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2012; 25 (4): 543-5.
25. Bruun E., Virta L.J., Kälviäinen R., Keränen T. Co-morbidity and clinically significant interactions between antiepileptic drugs and other drugs in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017 Aug; 73: 71-76. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.05.022.

References:

1. Sankaraneni R., Lachhwani D. Antiepileptic drugs – a review. *Pediatr Ann*. 2015; 44(2): e36-42. DOI: 10.3928/00904481-20150203-10.
2. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of AED efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizure and syndromes. *Epilepsia*. 2013; 54 (3): 551-563. DOI: 10.1111/epi.12074.
3. Coppola G., Piccorossi A., Operto F.F., Verrotti A. Anticonvulsant drugs for generalized tonic-clonic epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2017; 18 (9): 925-936. DOI: 10.1080/14656566.2017.1328499.
4. Resolution of the National Scientific Council of Experts in "Determining the possibility of increasing remission in patients with partial epilepsy" *Epilepsy and paroxysmal conditions. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2017; 9 (3): 73-76.
5. Genton P., Gelisse P., Thomas P., Dravet C. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology*. 2000; 55:1106-9. DOI:10.1212/WNL.55.8.1106.
6. Thomas P., Valton L., Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2006; 129:1281-92. DOI:10.1093/brain/awl047.
7. Muhin K.Yu., Petruhin A.S., Mironov M.B. Valproate sodium (Depakin) in achieving remission in patients with idiopathic generalized epilepsy (long-term catamnesis). *The neurological journal / Neurologicheskii zhurnal* (in Russian). 2004; 4: 34-39.
8. Engel J. Jr. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia*. 2006; 47 (9): 1558-1568.
9. Vlasov P.N. Algorithms for the diagnosis and treatment of epilepsy in adults in outpatient conditions (in Russian). *Farmateka*. 2006; (7): 96-104.
10. Gusev E.I., Kononov A.N., Skvortsova V.I. Neurology. National leadership, 2nd edition, revised and supplemented [*Nevrologiya. Natsional'noe rukovodstvo, 2-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe* (in Russian)]. Moscow. 2018; s. 414.
11. Muhin K.Yu., Petruhin A.S., Mironov M.B. Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. Reference guide for doctors [*Epilepticheskie sindromy. Diagnostika i terapiya. Spravochnoe rukovodstvo dlya vrachev* (in Russian)]. Moscow. 2008; 223 s.
12. Muhin K.Yu., Petruhin A.S., Gluhova L.Yu. Benign epileptiform disorders of childhood and their specificity. *Epilepsy: atlas of electro-clinical diagnosis [Dobrokachestvennye epileptiformnye narusheniya detskogo vozrasta i ih spetsifichnost'. Epilepsiya: atlas elektro-klinicheskoy diagnostiki* (in Russian)]. 2004; Moscow. 277-288.
13. Muhin K.Yu., Mironov M.B. Frequency of occurrence of various forms of idiopathic focal epilepsy in children. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2011; 3: 33-37.
14. Liu M.J., Su X.J., Md X.S., Wu G.F., Zhang Y.Q., Gao L., Wang W., Liao J.X., Wang H., Mai J.N., Gao J.Y., Shu X.M., Huang S.P., Zhang L., Zou L.P. Clinical features of benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes in chinese children. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan; 96 (4): e5623. DOI: 10.1097/MD.00000000000005623.
15. Xiao F., An D., Deng H., Chen S., Ren J., Zhou D. Evaluation of levetiracetam and valproic acid as low-dose monotherapies for children with typical benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Seizure*. 2014 Oct; 23 (9): 756-61.

- DOI: 10.1016/j.seizure.2014.06.006.
Epub 2014 Jun 21.
16. Skrijelj F., Sokić D. Dilemmas in diagnostics and therapy of rolandic epilepsy. *Vojnosanit Pregl.* 2011; 68 (6): 526-8.
17. Hughes J.R. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): to treat or not to treat, that is the question. *Epilepsy Behav.* 2010 Nov; 19 (3): 197-203. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.07.018. Epub 2010 Aug 24.
18. Oguni H. Treatment of benign focal epilepsies in children: when and how should be treated? *Brain Dev.* 2011 Mar; 33 (3): 207-12. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.10.024. Epub 2010 Nov 20.
19. Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord.* 2007 Dec; 9 (4): 353-412. DOI: 10.1684/epd.2007.0144.
20. Homyakova S.P., Muhin K.YU., Petruhin A.S., Alihanov A.A. Diagnosis and treatment of Rolandic epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova / Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov* (in Russian). 1999; 99 (3): 16-21.
21. Panayiotopoulos C.P., Bureau M., Caraballo R.H., Bernardina B.D., Valeta T. Idiopathic focal epilepsies in childhood. In: Bureau M., Genton P, Dravet C., et al (eds). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, 5 th with video.* Montrouge, France; John Libbey Eurotext; 2012; 217-254.
22. Avakyan G.N., Blinov D.V., Lebedeva A.V., Burd S.G. et al. ILAE Classification of the epilepsies : the 2017 revision and update. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2017; 9 (1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
23. Saetre E., Abdelnoor M., Amlie J. P., Tossebro M., Perucca E., Taubøll E., Anfinson, J., Isojärvi O. G., Gjerstad L. Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: a comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. *Epilepsia.* 2009; 50 (8): 1841-9.
24. Svalheim S., Aurlien D., Amlie J.P., Gjerstad L., Taubøll E. Signal-averaged and standard electrocardiography in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2012; 25 (4): 543-5.
25. Bruun E., Virta L.J., Kälviäinen R., Keränen T. Co-morbidity and clinically significant interactions between antiepileptic drugs and other drugs in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017 Aug; 73: 71-76. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.05.022.

Сведения об авторах:

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебно-го факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ. E-mail: burds@yandex.ru.

Лебедева Анна Валерьяновна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова; «НИИОЗММ ДЗМ». E-mail: av_lebedeva@mail.ru.

Миронов Михаил Борисович – к.м.н., заведующий лабораторией видео-ЭЭГ-мониторинга Медицинского центра детской неврологии и педиатрии. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Рублёва Юлия Владимировна – аспирант ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва. E-mail: julia2105@rambler.ru.

Красильщикова Татьяна Михайловна – ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

About the authors:

Burd Sergey Georgievich – MD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: burds@yandex.ru.

Lebedeva Anna Valeryanovna – MD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University; Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management of the Moscow City Health Department. E-mail: av_lebedeva@mail.ru.

Mironov Mikhail Borisovich – PhD, Head of the Laboratory of Video EEG-Monitoring at the Medical Center for Pediatric Neurology and Pediatrics, Prospect Andropova, 13/32, Moscow, Russia, 125371. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Rubleva Yulia Vladimirovna – Postgraduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow. E-mail: julia2105@rambler.ru.

Krasilshchikova Tatyana Mikhailovna – Assistant, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.