

Юношеская миоклоническая эпилепсия: акцент на применение топирамата (обзор литературы и собственные данные)

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;
Россия, 108808 Москва, пос. Первомайское, дер. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) представляет собой генетическую форму эпилепсии в рамках идиопатических генерализованных эпилепсий (ИГЭ). Характеризуется дебютом в подростковом возрасте с появлением массивных миоклонических приступов, которые часто сочетаются с генерализованными судорожными приступами и типичными абсансами у большинства пациентов, характерными изменениями на электроэнцефалограмме в виде коротких генерализованных разрядов быстрой эпилептиформной активности полиспайк — волна с частотой 3–6 Гц. ЮМЭ — одна из наиболее частых форм эпилепсии и наиболее распространенная форма ИГЭ. Несмотря на высокий показатель ремиссии (75–85 %) при стартовой терапии ЮМЭ правильно подобранным препаратом, проблема данных пациентов заключается в том, что, в отличие от многих форм ИГЭ, нарушения режима сна, пропуск в приеме антиэпилептических препаратов (АЭП) или отказ от терапии приводят к рецидиву приступов у подавляющего большинства больных ЮМЭ даже при многолетней ремиссии. В связи с высокой частотой рецидивов при ЮМЭ терапия обычно проводится длительно, поэтому вопросы ее эффективности и переносимости, а также выбор стартовой терапии особенно актуальны при ЮМЭ. В том числе имеет большое значение влияние АЭП на репродуктивную функцию женщин, так как активный период заболевания и антиэпилептическая терапия приходятся на зрелый (нередко также и подростковый) возраст.

Для лечения ЮМЭ ранее широко назначались вальпроаты, однако теперь они применяются реже (особенно у девушек и женщин) в связи с потенциальным негативным влиянием на репродуктивные функции и тератогенным действием. Поэтому очень важен выбор альтернативного препарата с высокой эффективностью и хорошей переносимостью при ЮМЭ. Авторы представляют собственный опыт применения топирамата в лечении ЮМЭ. На основании результатов исследования сделан вывод об эффективности топирамата в лечении ЮМЭ, его хорошей переносимости и отсутствии значительного влияния на репродуктивные функции пациентов женского пола.

Ключевые слова: эпилепсия, идиопатическая генерализованная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия, диагноз, лечение, топирамат, ремиссия

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-08-20

JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY: FOCUS ON THE USE OF TOPIRAMATE (LITERATURE REVIEW AND OWN DATA)

K. Yu. Mukhin, O. A. Pylaeva

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy;

6 Svetlaya Str., Puchkovo Village, Pervomayskoe Settlement, Moscow 108808, Russia

Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is an inherited genetic syndrome within the group of idiopathic generalized epilepsies (IGE). The disease is characterized by an adolescence-onset with massive myoclonic seizures often combined with generalized convulsive seizures and absence seizures and by typical changes in the electroencephalogram appearing as short generalized polyspike-and-wave epileptiform discharges with a frequency of 3–6 Hz. Despite the high rate of remission (75–85 %) in patients receiving adequate therapy, this form of epilepsy brings more significant inconveniences for patients than many other forms of IGE. Such factors as violation of sleep hygiene, missing the doses of antiepileptic drugs (AED) or discontinuing the therapy cause recurrence of seizures in the vast majority of patients with JME, even in those with long-term remission. Due to the high recurrence rate in patients with JME, the treatment is usually lengthy; thus, the issues of its efficacy and tolerability, as well as the choice of starting therapy are particularly important in the case of JME. The impact of AED on the reproductive functions in women is a subject of major concern, since the active period of the disease and antiepileptic therapy covers the adult (and often adolescent) age.

Valproic acid was widely used for treatment of JME, but now this drug is prescribed less frequently (especially in girls and women) due to the possible negative impact on reproductive function and its teratogenic effect. So, choosing an alternative drug with high efficacy and tolerability is crucial for patients with JME. The authors present their own experience of JME treatment with topiramate. Our results suggest that topiramate is a highly effective well-tolerated drug that can be used for JME therapy without a significant impact on the reproductive functions in female patients.

Key words: epilepsy, idiopathic generalized epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy, diagnosis, treatment, topiramate, remission

Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) была описана D. Janz и W. Christian 60 лет назад, в 1957 г., и с тех пор признается широко распространенной формой эпилепсии во всем мире [51]. ЮМЭ представляет собой генетическую форму эпилепсии в рамках идиопатических генерализованных эпилепсий (ИГЭ). Характеризуется дебютом в подростковом возрасте с появлением массивных миоклонических приступов (МП), частым сочетанием МП с генерализованными судорожными приступами (ГСП) и типичными абсансами (ТА) у большинства пациентов, характерными изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в виде коротких генерализованных разрядов быстрой эпилептиформной активности полиспайк — волна с частотой 3–6 Гц. По Проекту классификации эпилепсии 2001 г. ЮМЭ относят к группе ИГЭ с вариабельным фенотипом [19]. По проекту новой классификации ЮМЭ, как и все идиопатические эпилепсии, относят к генетическим эпилепсиям [38].

Эпидемиология. ЮМЭ — одна из самых распространенных форм эпилепсии и наиболее частая среди ИГЭ. Частота ее составляет от 5 до 11 % среди всех форм эпилепсии, с некоторым преобладанием у женщин [3, 14, 41, 49]. По результатам анализа данных (исследования, включавшего 106 пациентов с ЮМЭ в возрасте от 10 до 49 лет (средний возраст — 20,8 года), наблюдавшихся в Институте детской неврологии и эпилепсии (ИДНЭ) им. Святителя Луки не менее 3 лет (К.Ю. Мухин и соавт., 2015) ЮМЭ была второй (после «роландической» эпилепсии) по частоте формой среди всех идиопатических эпилепсий [6].

Генетические основы. Предполагается двухлокусная модель наследования ЮМЭ (доминантно-рецессивная), причем доминантный ген локализован на коротком плече хромосомы 6. Молекулярно-генетические исследования, выполненные в последние годы, установили наличие по крайней мере 2 локусов, ответственных за развитие ЮМЭ: 6p11–12 (EJM1) и 15q14 (EJM2) с дефектом одного из генов, называемого миоклономин [41, 49]. В настоящее время появляются новые данные о генетических основах ЮМЭ: так, в основе фенотипических проявлений этого заболевания может лежать мутация в гене *GABRA1* (описаны единичные случаи) [34].

Дебют. Заболевание начинается в возрасте от 5 до 20 лет, чаще — 10–16 лет [3, 30, 41], в некоторых случаях возможен более поздний дебют. Хотя только МП возмещают о начале ЮМЭ, по нашим данным, они являются дебютным типом приступов менее чем у половины (40,5 %) больных ЮМЭ. В остальных случаях дебютными приступами являлись ГСП (33 % случаев), ТА (17 % случаев), фебрильные приступы (ФП) (7,5 % случаев), эпилептический миоклонус век (ЭМВ) (2 % случаев). При этом в нашем исследовании

средний возраст дебюта первого приступа составил 11,7 года (1–27 лет), а средний возраст дебюта МП — на 1 год позже — 12,6 года (7–27 лет) [6]. По данным литературы, ТА и ГСП присутствуют в клинической картине заболевания у 50–80 % пациентов с ЮМЭ [51]. По нашим данным, у больных детского возраста с типичными ФП, ТА (пикнолептического или непикнолептического типа), ЭМВ (с абсансами или без них) и ГСП в подростковом возрасте могут присоединиться МП с развитием ЮМЭ [6]. Данный сценарий наблюдается чаще (59,5 % случаев), чем начало заболевания с МП (40,5 % случаев) [6].

Диагностические критерии. Диагностика ЮМЭ в типичных случаях не вызывает сложностей. Заболевание обычно проявляется сочетанием МП (обычно в руках) и генерализованных клонико-тонико-клонических приступов, возникающих при пробуждении, — наиболее частый фенотип болезни, который наблюдается у 85 % пациентов с ЮМЭ [49]. Реже встречаются ТА и ЭМВ. По нашим данным, изолированные МП констатировались всего у 4,5 % пациентов с ЮМЭ; наиболее частым фенотипом болезни было сочетание МП с ГСП — 53 % всех случаев, а развернутая картина заболевания (МП + ГСП + ТА) наблюдалась в 29,5 % случаев [6]. Приступы четко провоцируются депривацией сна. Как и при других формах ИГЭ, неврологический статус пациентов соответствует норме, интеллектуальных нарушений не отмечается, методы нейровизуализации не выявляют эпилептогенных нарушений.

ЭЭГ-критерии. При ЭЭГ-исследовании основная активность фона всегда сохранена и хорошо модулирована. Эпилептиформная активность на ЭЭГ выявляется у 80–95 % пациентов с ЮМЭ в межприступном периоде. При ЮМЭ возможно появление на ЭЭГ следующих диффузных эпилептиформных паттернов: разряды полиспайков, быстрая пик-волновая активность, полипик-волновая активность, пик-волновая активность частотой 3 Гц. Наиболее характерный ЭЭГ-паттерн — короткие нерегулярные разряды диффузной быстрой полипик-волновой активности; частота комплексов достигает 3–6 Гц и выше; характерно их возникновение многократно в фоне при ритмической фотостимуляции (РФС) и закрывании глаз; короткие разряды (0,5–1,5 с) более характерны, чем продолжительные (3 с и более); разряды могут быть как интериктальными (чаще), так и сопровождаться миоклоническими пароксизмами. Этот паттерн хотя и встречается наиболее часто при ЮМЭ, но не является патогномоничным (возможно его появление при других формах эпилепсии с миоклонусом) [14]. При наличии в клинической картине ТА частота обнаружения на ЭЭГ полиспайковой активности уменьшается, и доминируют продолженные разряды генерализованной быстрой пик-волновой активности

(идентичной таковой при юношеской абсансной эпилепсии) или активности с частотой 3 Гц (характерной для детской абсансной эпилепсии).

Возникновение генерализованных эпилептиформных паттернов при РФС отмечается у 25–40 % пациентов с ЮМЭ. Среди фотосенситивных пациентов преобладают лица женского пола. Феномен Panayiotopoulos – fixation-off sensitivity (появление эпилептиформной активности в момент закрывания глаз) выявляется у 7–18 % пациентов с ЮМЭ, часть которых не являются фотосенситивными.

Несмотря на то, что ЮМЭ – классическая форма ИГЭ, фокальный компонент в структуре приступов и региональные паттерны на ЭЭГ встречаются не менее чем в 50 % всех случаев [32, 49, 50]. Амплитудная асимметрия пик-волновых комплексов с преобладанием в одной из гемисфер или бифронтально отмечается не менее чем у 1/5 пациентов с ЮМЭ [48], а начальная асинхрония комплексов в разряде – у большинства пациентов [31, 41, 49]. Это подтверждается результатами многих исследований, включая исследования последних лет. В том числе в исследовании G. Japaridze и соавт. (2016) из 168 пациентов с юношеской абсансной эпилепсией и ЮМЭ региональные изменения на ЭЭГ встречались с частотой 70,2 % (при этом приблизительно с равной частотой выявлялись региональное замедление и региональная эпилептиформная активность) [33]. По нашим наблюдениям, асинхрония полипик-волновых комплексов в начале разряда нередко приводит к ошибочной диагностике ЮМЭ как фокальной формы эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации. У 34 % всех обследованных пациентов в нашем исследовании при видео-ЭЭГ-мониторинге (ВЭМ) выявлялось сочетание диффузных и региональных (мультирегиональных) ЭЭГ-паттернов и/или региональное начало диффузных пик-волновых разрядов [6]. Региональное начало диффузных разрядов в большинстве случаев было не устойчивым, а вариабельным, и ни в одном случае не было констатировано исключительно региональной (без диффузной) эпилептиформной активности [6]. Высокая частота (до 1/3 всех случаев) региональных изменений на ЭЭГ у больных ЮМЭ не должна смущать врачей в диагнозе ИГЭ, если клиническая картина заболевания типична и основные критерии диагностики соблюдены [6, 33]. По мнению авторов, при правильном диагнозе и адекватной терапии региональные изменения на ЭЭГ при данных формах ИГЭ не влияют на терапевтический ответ и не снижают вероятность ремиссии [33].

Основными методами провокации эпилептиформной активности при ЮМЭ являются депривация сна, внезапное принудительное пробуждение и РФС, но не гипервентиляция. Стандартное

ЭЭГ-исследование при ЮМЭ должно обязательно включать запись ЭЭГ рано утром после ночи с депривацией сна.

Трудности диагностики и дифференциальный диагноз. По мнению P. Thomas и соавт. (2012) [49], при диагностике ЮМЭ следует учитывать 3 атипичных варианта течения заболевания, чаще всего приводящих к диагностическим ошибкам:

- наличие у больных только МП с возможностью развития эпилептического статуса МП;
- возможность возникновения рефлекторных приступов при ЮМЭ;
- возможность выраженной асимметрии в клинической картине МП и ГСП.

В отношении дифференциальной диагностики ЮМЭ не следует также забывать о прогрессирующих формах эпилепсии с миоклонусом. В начале заболевания клиничко-электроэнцефалографические картины ЮМЭ и болезни Унферрихта–Лундборга практически идентичны [3, 4, 6, 28].

Основные проблемы в лечении ЮМЭ. Несмотря на высокий показатель (75–85 %) ремиссии при стартовой терапии ЮМЭ правильно подобранным препаратом [3, 6, 28, 50, 51], проблема данных пациентов заключается в том, что, в отличие от многих форм ИГЭ, нарушения режима сна, пропуск в приеме антиэпилептических препаратов (АЭП) или отказ от терапии приводят к рецидиву приступов у подавляющего большинства больных ЮМЭ даже при многолетней ремиссии. Тенденция к возникновению приступов при ЮМЭ с их преобладанием в утренние часы сохраняется на протяжении всей жизни, и отмена АЭП становится возможной не более чем у 1/3 пациентов [51].

Данные литературы по результатам отмены АЭП противоречивы. Существует точка зрения, согласно которой больные ЮМЭ должны принимать АЭП пожизненно, а отмена терапии приводит к рецидиву приступов почти в 100 % случаев [50]. В связи со значительной длительностью терапии становятся особенно актуальными проблемы переносимости и безопасности терапии, в том числе влияние АЭП на репродуктивную функцию женщин, так как активный период заболевания и антиэпилептическая терапия приходится на зрелый (нередко также и подростковый) возраст.

Ремиссия, риск рецидива и факторы риска резистентности

Частота ремиссии. В подавляющем большинстве (75–85 %) случаев у больных ЮМЭ стойкая ремиссия наступает сразу же при правильном назначении стартовой монотерапии [3, 50]. Терапевтическая ремиссия при ЮМЭ достигается главным образом на монотерапии [29]. По нашим данным, клиническая ремиссия длительностью от 3 лет была достигнута

в подавляющем большинстве (89,6 %) случаев [6]. Однако клинико-электроэнцефалографическая ремиссия (купирование приступов и полное блокирование эпилептиформной активности на ЭЭГ) была констатирована лишь у 22 % пациентов. Полное отсутствие эффективности не было отмечено ни в одном случае. Это подводит нас к важному клиническому выводу: если у больного ЮМЭ при адекватной терапии не удастся добиться ремиссии или хотя бы существенного урежения приступов в течение 1 года с начала лечения, это означает либо неправильно установленный диагноз (чаще — фокальная эпилепсия с феноменом вторичной билатеральной синхронизации или прогрессирующая эпилепсия с миоклонусом, обычно — болезнь Унферрихта—Лундборга), либо наличие факторов, связанных с самим пациентом (нерегулярный прием АЭП или нарушения режима) [6]. По мнению S. Nantus (2015), у ряда пациентов с ЮМЭ, злостно нарушающих режим и не соблюдающих комплаенс, правильнее говорить о псевдорезистентности [29].

Резистентные случаи ЮМЭ. В одной из последних работ, посвященных оценке факторов резистентности при ИГЭ, включая и ЮМЭ (A. Gomez-Ibanez и соавт., 2017) [27], основными факторами были ранний возраст дебюта заболевания (до 13 лет), длительное сохранение приступов, сочетание нескольких типов генерализованных приступов, развитие эпилептического статуса, выраженная генерализованная и полиспайковая эпилептиформная активность на ЭЭГ, побочные эффекты АЭП, сопутствующие психические нарушения. Наиболее значимым фактором риска для ЮМЭ в этом исследовании являлись сопутствующие психические нарушения. По мнению J. Gesche и соавт. (2017), резистентность к вальпроатам при ИГЭ является неблагоприятным прогностическим признаком, в том числе и в отношении успешной социализации [25]. По мнению авторов, прежде чем констатировать медикаментозную резистентность при этих формах эпилепсии, необходимо провести курс терапии вальпроатами в терапевтической дозе [25]. По данным A. Chowdhury и M.J. Brodie (2016) на основании ретроспективного анализа 186 пациентов с ЮМЭ, прогноз был лучше у мужчин (так как у них в стартовой терапии применялся вальпроат), чем у женщин (у них в стартовой терапии применялись менее эффективные при этой форме эпилепсии левитирацетам и ламотриджин) [15].

Фокальный компонент в структуре приступов и региональные изменения на ЭЭГ не являются фактором риска резистентности при ЮМЭ (G. Japaridze и соавт., 2016), не влияют на терапевтический ответ и не снижают вероятность ремиссии [33].

Высокий риск рецидива после отмены АЭП. Основная проблема больных ЮМЭ заключается в высокой частоте рецидивов после отмены АЭП. Отмена препаратов даже спустя 4–5 лет ремиссии вызывает рецидив приступов не менее чем у 80 % больных ЮМЭ [1, 49].

По данным I. E. Martinez-Juares и соавт. (2006) [39], лишь 5 % больных ЮМЭ отменили АЭП без рецидива приступов; согласно наблюдениям В. Ваукап и соавт. (2008), этот показатель составил около 10 % [10]. В нашем исследовании (К. Ю. Мухин и соавт., 2015) [6] отмена терапии у 50 пациентов с ЮМЭ в интервале от 3 до 11 лет ремиссии вызвала рецидив приступов в 46 (92 %) случаях. При этом в 89 % случаев рецидив приступов наступил при снижении дозы АЭП более чем на 50 % или в течение 1 года после отмены терапии (чаще — в первые 6 мес). Принципиально важно, что только у 2 (4,5 %) пациентов с ЮМЭ при снижении дозы АЭП менее чем на 50 % и у 3 (6,5 %) пациентов приступы возобновились спустя более 1 года после полной отмены терапии. В связи с этим постепенное снижение дозы АЭП на 50 % (например, перед планируемой беременностью) в большинстве случаев является для пациентов безопасным. Попытка медленного снижения дозы АЭП должна осуществляться только по согласованию с пациентом и не ранее чем через 4 года отсутствия приступов. Необходимо проведение ВЭМ со сном для исключения феномена псевдоремиссии (наличия скрытых приступов) [2].

В литературе широко обсуждаются факторы риска рецидивов приступов у больных ЮМЭ, к которым относят женский пол, наличие фотосенситивности, ранний дебют приступов (до 8 лет) с абсансов пикнолептического типа, наличие на ЭЭГ генерализованной пик-полипик-волновой активности перед началом или в процессе отмены терапии [3, 39, 41]. По данным С. Р. Panayiotopoulos и соавт. (1994), факторы провокации приступов при ЮМЭ выявляются у 93 % больных ЮМЭ и включают депривацию сна (89,5 % случаев), усталость и сонливость (73,7 % случаев), фотосенситивность (36,8 % случаев), просмотр телевизора и компьютерные игры (8,8 % случаев), менструацию (24 % женщин), чрезмерную концентрацию внимания (22,8 % случаев) и стресс (12,3 % случаев) [42]. Основным фактором, которого следует избегать, является депривация сна. Эффективность лечения, особенно перед решением вопроса о постепенной отмене АЭП, обязательно контролируется методом ВЭМ с целью исключения феномена псевдоремиссии [2]. Перед началом отмены терапии пациентов необходимо предупредить о факторах, которые могут приводить к рецидиву приступов даже после многолетней ремиссии.

Мы выявили 2 основных фактора, которые достоверно вызывали возникновение приступов у больных ЮМЭ, находившихся в длительной ремиссии: недосыпание (23,5 % случаев) и самостоятельная (без согласования с врачом) отмена, снижение дозы или пропуск приема АЭП, а также замена на генерические препараты (21 % случаев). Согласно нашему исследованию, факторами риска рецидива приступов при ЮМЭ на ЭЭГ являются наличие феноменов

фотосенситивности и fixation-off sensitivity, наличие частых коротких пик-полипик-волновых разрядов, состоящих из большого количества полиспайков, предшествующих медленной волне, и возобновление эпилептиформной активности на фоне снижения дозы АЭП [4].

В настоящее время только 4 (8 %) из 50 пациентов с ЮМЭ в ИДНЭ им. Святителя Луки не принимают АЭП и не имеют приступов. Сроки наблюдения за ними с момента полной отмены терапии составляют от 1,5 до 13 лет (в среднем 6,4 года). Отмена терапии по рекомендации лечащего врача осуществлялась 1 раз у 50 пациентов, 2 раза — у 19 пациентов, 3 раза — у 6 пациентов и 4 раза (!) — у 1 пациентки.

Многие авторы рекомендуют больным ЮМЭ пожизненную терапию [39, 50]. Однако в большинстве исследований все-таки указывается на определенную группу пациентов, у которых приступы не возникают после отмены терапии даже при многолетнем катамнезе: 5–17 % больных ЮМЭ [6, 10, 14, 29]. По мнению В. Вайкан и соавт. (2008) [10], у больных ЮМЭ после 30-летнего возраста приступы имеют тенденцию к урежению и ослаблению даже без терапии. Однако это может быть связано и с более зрелым и серьезным отношением к жизни, в частности в том, что касается соблюдения режима и приема алкоголя. В катамнестическом исследовании С.С. Camfield и Р.Р. Camfield (2009) после отмены терапии 17 % пациентов с ЮМЭ продолжали находиться в ремиссии и 13 % пациентов с ЮМЭ имели изолированные МП, предпочитая не возобновлять прием АЭП [14]. Интересно, что среди обследованных нами пациентов с ЮМЭ также была небольшая (3,5 %) группа пациентов, которые предпочитали не принимать АЭП, несмотря на наличие приступов (в основном с изолированным миоклонусом и ЭМВ при отсутствии ГСП). У данных пациентов приступы возникали главным образом при нарушении режима [6].

В связи с тем что в среднем около 10 % больных ЮМЭ не имеют приступов после отмены АЭП, мы все-таки рекомендуем «давать пациентам шанс». Мы обсуждаем с пациентами возможность очень медленной (примерно в течение 1 года) постепенной отмены АЭП. Исходя из нашего исследования, мы предлагаем это не ранее, чем через 4 года отсутствия приступов.

Прогноз. Несмотря на высокую эффективность медикаментозной терапии и нормальный интеллект, больные ЮМЭ имеют большое количество социальных проблем. Необходимость строгого соблюдения режима и постоянного приема АЭП, вероятность возникновения МП и ГСП, психоэмоциональные проблемы приводят к тому, что адаптация больных ЮМЭ в обществе весьма затруднена. По данным исследования С.С. Camfield и Р.Р. Camfield (2009), среди пациентов с ЮМЭ в возрасте 25–43 лет 31 % пациентов

были безработными, 61 % пациентов принимали психотропные препараты и у 74 % пациентов был негативный социальный опыт [14].

Лечение. Со времени первого описания этого эпилептического синдрома D. Janz и W. Christian в 1957 г. и в последующей публикации D. Janz (1985) была показана высокая эффективность АЭП, включая как старые АЭП (фенобарбитал), так и вальпроаты и АЭП нового поколения, в купировании приступов у больных ЮМЭ [1, 23, 29–32]. Вопросы эффективности и переносимости терапии, а также выбор стартовой терапии особенно актуальны при ЮМЭ в связи с высокой частотой рецидивов при попытках отмены АЭП и, вследствие этого, большой продолжительностью терапии. Традиционно базовыми препаратами для лечения ЮМЭ являются производные вальпроевой кислоты (вальпроаты). Вальпроаты высокоэффективны в купировании всех 3 типов приступов при ЮМЭ, но в некоторых случаях могут быть недостаточно эффективны при частых ГСП. Однако применение вальпроатов ограничивают нередкие побочные эффекты (косметические, нейроэндокринные), а также доказанное потенциально тератогенное действие [5, 6, 40]. Данные побочные эффекты особенно опасны и неприятны для женщин детородного возраста. В связи с этим широко дискутируется возможность применения при ЮМЭ, прежде всего у женщин, альтернативных АЭП. Такими препаратами являются топирамат и леветирацетам. По мнению С.Р. Panayiotopoulos (2012), леветирацетам и топирамат являются достойной альтернативой вальпроатам в лечении ИГЭ с варибельным фенотипом [41]. А. Crespel (2013) считает, что к альтернативным препаратам в лечении ЮМЭ можно отнести леветирацетам, топирамат, зонисамид и ламотриджин [16]. Таким образом, в лечении ЮМЭ возможно применение следующих АЭП в монотерапии и комбинированной терапии: вальпроат в дозе 900–2000 мг/сут (20–40 мг/кг/сут) в 2 приема; топирамат (Топамакс) в дозе 100–300 мг/сут (3–5 мг/кг/сут), леветирацетам в дозе 1000–3000 мг/сут (30–60 мг/кг/сут) или ламотриджин в дозе 100–200 мг/сут (3–5 мг/кг/сут). С.Р. Panayiotopoulos (2001) рассматривает возможность применения ламотриджина у женщин во избежание нередкого побочного влияния вальпроатов на репродуктивную функцию. Однако он констатирует, что эффективность ламотриджина ниже эффективности вальпроата: ламотриджин способен контролировать ТА и ГСП у 50–60 % пациентов, однако может вызывать аггравацию МП (вальпроат контролирует ТА и МП у 75 % пациентов и ГСП — у 70 % пациентов); кроме того, ламотриджин часто вызывает кожную сыпь [43]. Леветирацетам и ламотриджин в целом менее эффективны в лечении ЮМЭ, чем вальпроаты (А. Chowdhury и М.М. Brodie, 2016) [15]. На основании ретроспективного анализа

терапии 186 пациентов с ЮМЭ авторы сделали вывод о значительно меньшей эффективности этих препаратов по сравнению с вальпроатами. В целом прогноз был хуже у женщин, и авторы считают, что это связано с тенденцией к более частому применению у женщин в стартовой терапии леветирацетама или ламотриджина, а не вальпроатов.

При резистентных к терапии абсансах применяются вальпроаты в комбинации с сукцинимидами. Этосуксимид назначается в дозе 500–1250 мг/сут (20–30 мг/кг/сут) в 2–3 приема. Резервной комбинацией остаются вальпроаты + бензодиазепины.

Препараты карбамазепина и окскарбазепин противопоказаны, так как вызывают аггравацию МП и ТА [22]. По данным P. Genton (2000), карбамазепин вызывал аггравацию приступов при ЮМЭ в 68 % случаев, включая развитие миоклонического статуса у 2 пациентов [24]. Описана и нередкая возможность аггравации при применении ламотриджина [7, 12, 17, 18, 43], что E. Регисса (1999) объясняет «физиологической гетерогенностью» ЮМЭ, так как ламотриджин может быть эффективен при этом заболевании [7, 45]. Ламотриджин вызывает преимущественно аггравацию ТА и ЭМВ; описан 1 случай, расцененный как аггравация ГСП. A. Crespel и соавт. (2009, 2013) считают, что риск аггравации при ЮМЭ наиболее высок при терапии карбамазепином, окскарбазепином и ламотриджином [7, 16, 18]. E. Ben-Menachem (2003) предполагает возможность учащения МП при ЮМЭ в случае назначения ламотриджина (а также карбамазепина, окскарбазепина, габапентина, фенитоина, тиагабина и вигабатрина) [11]. Фенобарбитал и фенитоин вызывают аггравацию ТА и МП (P. Genton, 2000) [24]. По данным P. Genton (2000), фенитоин вызывал аггравацию приступов при ЮМЭ у 38 % детей [24]. Также описана аггравация МП, в том числе в рамках ЮМЭ, при применении леветирацетама [7–9]. Описана возможность аггравации при ЮМЭ при применении лакосамида (вимпат) для лечения ГСП, в том числе дебют МП на фоне введения лакосамида. Авторы считают, что аггравация МП при ЮМЭ после введения лакосамида (например, в результате ошибочно диагностированной формы эпилепсии у пациентов с изолированными ГСП) может указывать на ошибочную диагностику и способствует правильному установлению диагноза. Лакосамид может вызывать аггравацию ЭМВ, как и другие блокаторы натриевых каналов, включая ламотриджин [13].

Наряду с медикаментозной терапией пациенту необходимо строго соблюдать режим сна и бодрствования (исключить депривацию сна), избегать факторов фотостимуляции в быту, приема алкоголя.

Применение топирамата в лечение ЮМЭ. Топирамат (Топамакс), применяемый в неврологической

практике с 1995 г., — АЭП последнего поколения, относящийся к классу сульфатзамещенных моносахаридов — 2,3:4,5-бис-О-изопропилиден-бета-D-фруктопиранозы сульфамат. Особенная химическая структура Топамакса отличает его и от традиционных АЭП, и от АЭП нового поколения. Топирамат — АЭП с множественным многокомпонентным механизмом действия, что обуславливает его высокую эффективность в лечении широкого спектра эпилептических приступов и эпилептических синдромов (см. таблицу). Выделяют 6 механизмов действия топирамата, которые обобщил в своей работе E. Faught (2007) [21]:

1) блокада вольтаж-зависимых натриевых каналов уменьшает вольтаж-зависимые потоки ионов натрия и подавляет длительные повторные разряды и спонтанные разряды нейронов;

2) блокада глутаматных рецепторов каинатного и АМРА-подтипов препятствует деполяризации и возникновению потенциала действия;

3) блокада вольтаж-зависимых кальциевых каналов L-типа препятствует деполяризации и возникновению потенциала действия;

4) потенцирование ГАМК_A-рецепторов посредством модуляции трансмембранного тока ионов хлора (повышение частоты раскрытия каналов для ионов хлора) вызывает гиперполяризацию и затрудняет возникновение потенциала действия;

5) ингибирование карбоангидразы вызывает внутриклеточный ацидоз в наиболее активных нейронах;

6) усиление калиевой проводимости.

Первые 3 механизма действия уменьшают нейрональную возбудимость, а последние 3 — усиливают процесс торможения, таким образом, топирамат оказывает противосудорожное действие, включающее влияние на процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе. Из них основными и хорошо изученными являются 3 механизма: модуляция вольтаж-зависимых ионных каналов (натриевых, кальциевых, калиевых), усиление ГАМКергической тормозной нейротрансмиссии и уменьшение возбуждающей (преимущественно опосредованной глутаматом) нейротрансмиссии [35].

Топамакс включен в международные рекомендации по лечению эпилепсии (International League Against Epilepsy — ILAE, National Institute for Health and Care Excellence — NICE, American Academy of Neurology — AAN, U.S. Food and Drug Administration — FDA) как препарат первого выбора для монотерапии парциальных и генерализованных форм эпилепсии.

В РФ Топамакс зарегистрирован для монотерапии эпилепсии у детей начиная с 2 лет и взрослых (в том числе у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией) и в составе комплексной терапии у взрослых и детей старше 2 лет с парциальными или

Современные рекомендации Международной противэпилептической лиги по инициальной монотерапии антиэпилептическими препаратами при различных типах эпилептических приступов и различных эпилептических синдромах (T. Glauser и соавт., 2013) [26]
Current recommendations of the International League Against Epilepsy for the initial monotherapy with antiepileptic drugs in patients with different types of epileptic seizures and various epileptic syndromes (T. Glauser et al., 2013) [26]

Тип приступов или эпилептический синдром Type of seizures or epileptic syndrome	Исследования класса I (количество исследований) Class I studies (the number of studies)	Исследования класса II (количество исследований) Class II studies (the number of studies)	Исследования класса III (количество исследований) Class III studies (the number of studies)	Доказательный уровень эффективности препарата (перечисление в алфавитном порядке) Level of evidence for the efficacy of antiepileptic drugs (listed in alphabetical order)
Фокальные приступы у взрослых Focal seizures in adults	4	1	34	A: CBZ, LEV, PHT, ZNS B: VPA C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB D: CZP, PRM
Фокальные приступы у детей Focal seizures in children	1	0	19	A: OXC B: нет (none) C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA, VGB D: CLB, CZP, LTG, ZNS
Фокальные приступы у пожилых Focal seizures in elderly people	1	1	3	A: GBP, LTG B: нет (none) C: CBZ D: TPM, VPA
Генерализованные тонико-клонические приступы у взрослых Generalized tonic-clonic seizures in adults	0	0	27	A: нет (none) B: нет (none) C: CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA D: GBP, LEV, VGB
Генерализованные тонико-клонические приступы у детей Generalized tonic-clonic seizures in children	0	0	14	A: нет (none) B: нет (none) C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA D: OXC
Абсансы у детей Absence seizures in children	1	0	7	A: ESM, VPA B: нет (none) C: LTG D: нет (none)
«Роландическая» эпилепсия «Rolandic» epilepsy	0	0	3	A: нет (none) B: нет (none) C: CBZ, VPA D: GBP, LEV, OXC, STM
Юношеская миоклоническая эпилепсия Juvenile myoclonic epilepsy	0	0	1	A: нет (none) B: нет (none) C: нет (none) D: TPM, VPA

Примечание. CBZ — карбамазепин; LEV — леветирацетам; PHT — фенитоин; ZNS — зонисамид; VPA — вальпроат; GBP — габапентин; LTG — ламотриджин; OXC — окскарбазепин; PB — фенобарбитал; TPM — топирамат; VGB — вигабатрин; CZP — клоназепам; PRM — примидон; STM — сультиам; ESM — этосуксимид.

Note. CBZ — carbamazepine; LEV — levetiracetam; PHT — phenytoin; ZNS — zonisamide; VPA — valporic acid; GBP — gabapentin; LTG — lamotrigine; OXC — oxcarbazepine; PB — phenobarbital; TPM — topiramate; VGB — vigabatrin; CZP — clonazepam; PRM — primidon; STM — sultiam; ESM — ethosuximide.

генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП), а также для лечения синдрома Леннокса—Гасто.

В таблице представлены современные показания к применению топирамата и других АЭП в качестве инициальной монотерапии при различных

эпилептических приступах и эпилептических синдромах, основанные на принципах доказательной медицины.

В отчете ILAE (International League Against Epilepsy — Международная противоэпилептическая лига) говорилось о том, что окончательный выбор АЭП для пациента с недавно диагностированной или нелеченной эпилепсией в каждом индивидуальном случае должен проводиться с учетом силы терапевтического действия и общей эффективности лечения каждым АЭП вместе с другими факторами, такими как безопасность и переносимость АЭП, фармакокинетические свойства, лекарственные формы и стоимость лечения [26].

Таким образом, в соответствии с современными рекомендациями ILAE топирамат имеет наиболее высокий доказательный уровень при инициальной монотерапии фокальных приступов у детей, взрослых и пожилых, в монотерапии ГТКП у детей и взрослых и при ЮМЭ (равный уровень с вальпроатом).

В соответствии с рекомендациями Национального института здоровья и качества клинической помощи (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) Великобритании (2004, 2012, последняя редакция — февраль 2016 г.) [20] одобрено назначение Топамакса в монотерапии или политерапии при различных типах эпилептических приступов (генерализованных и парциальных):

- при ГТКП;
- при МП;
- при парциальных приступах с вторичной генерализацией или без нее.

Ни при одном из указанных в рекомендациях NICE типов приступов топирамат не входит в число АЭП, не рекомендованных к применению, назначения которых следует избегать в данном случае (Epilepsy NICE guideline 2004, 2012 (2016 ред.) [20]. В то же время в данные рекомендации включены важные дополнения в отношении применения вальпроата у девочек и женщин. В январе 2015 г. Агентство по контролю за качеством лекарств и медицинских препаратов (Великобритания) усилило предупреждение о рисках, связанных с применением вальпроата у женщин детородного возраста: «Вальпроаты не должны назначаться девочкам, девушкам и женщинам детородного возраста, а также беременным, за исключением тех случаев, когда другие АЭП неэффективны или непереносимы» [20]. «Важно иметь в виду потенциальные неблагоприятные эффекты вальпроата во время беременности», — это предупреждение указывается в Рекомендациях NICE при каждом упоминании вальпроатов.

Рекомендации, основанные на данных доказательной медицины, введены в практику в 1991 г. и представляют собой наиболее рациональный

и перспективный терапевтический подход. Они создаются и пересматриваются в результате интеграции знаний, полученных на основе наиболее достоверных результатов современных научных исследований и клинической экспертизы. Цель применения доказательной медицины в медицинской практике — выбор оптимальных методов лечения на основании наилучших, доступных в настоящее время доказательств, а также защита пациента от методов лечения, основанных на непроверенных предположениях. Стратегией определения наилучшего метода лечения обычно является проведение правильно спланированных рандомизированных клинических испытаний (как правило, с дизайном двойного слепого исследования). Если надежных доказательств недостаточно или они не могут быть непосредственно применимы к конкретному пациенту, доказательная медицина объявляет более низкий доказательный уровень. В таких ситуациях особое значение имеют фундаментальные клинические навыки, логика клинического мышления и накопленный опыт врача (С.Р. Panayiotopoulos, 2007, 2010) [40]. Ориентиром для выбора первого АЭП служат международные и национальные рекомендации (прежде всего рекомендации ILAE), рекомендации экспертов в области эпилептологии и личный опыт врача. Окончательный выбор АЭП всегда является ответственностью и прерогативой лечащего врача (S. Shorvon, 2006) [47]. Врач всегда может полагаться на свой опыт и принимать собственное решение при выборе АЭП, наиболее подходящего для каждого конкретного пациента (Т. Glauser и соавт., 2006) [26]. Однако принятие подобного решения требует большого опыта и обширного запаса знаний в разных областях, постоянно обновляемого и совершенствуемого, и обладать этими качествами может только эксперт в области клинической эпилептологии. Поэтому врач должен быть информирован о наиболее перспективных и эффективных доказательных подходах к применению АЭП в клинической практике, разработанных в настоящее время.

Результаты многочисленных исследований подтверждают высокую эффективность и хорошую переносимость топирамата в лечении ЮМЭ (прежде всего в монотерапии). По мнению С.Р. Panayiotopoulos (2012) и других экспертов, топирамат является достойным препаратом выбора в лечении ЮМЭ [41].

По данным многонационального мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования с параллельными группами по сравнению эффективности и переносимости монотерапии топираматом, карбамазепином и вальпроатом в качестве стартовой монотерапии (М.Д. Privitera, 2003) [46] с участием 613 пациентов разного возраста (не младше 6 лет) с различными (парциальными и генерализованными) типами приступов, значительное улучшение

контроля над приступами было выявлено для всех типов, включая МП. Результаты показали отсутствие статистически значимых различий между вальпроатом, карбамазепином и топираматом по исследуемым параметрам эффективности: время до выхода из исследования, время до первого приступа и количество пациентов, не имеющих приступов в последние 6 мес лечения. Наименьший показатель отмены препарата в связи с плохой переносимостью был получен при приеме топирамата в дозе 100 мг/сут. Авторы сделали вывод о том, что у пациентов с недавно диагностированной эпилепсией топирамат в инициальной монотерапии в целевой дозе 100 мг/сут не менее эффективен, чем карбамазепин и вальпроат в терапевтических дозах, и отличается наилучшей переносимостью.

В исследовании P.M. Levisohn и K.D. Holland (2007) топирамат в средней дозе 250 мг/сут был несколько более эффективен в лечении, чем вальпроат в средней дозе 750 мг/сут, и при этом лучше переносился [36]. Эти данные были подтверждены в последующих исследованиях.

К.М. Park и соавт. (2013) провели проспективное открытое рандомизированное обсервационное исследование по сравнению эффективности и переносимости топирамата и вальпроата у пациентов с ЮМЭ. В исследование были включены пациенты с недавно диагностированной эпилепсией, а также пациенты с ранее установленным диагнозом ЮМЭ и недостаточной эффективностью или плохой переносимостью предшествующей антиэпилептической терапии. Основным параметром эффективности было процентное количество пациентов с ремиссией МП через 24 нед терапии. Шестнадцать пациентов были рандомизированы для приема топирамата, 17 пациентов — для приема вальпроата. В группе пациентов, получавших топирамат, 11 (68,9 %) из 16 пациентов завершили 24-недельный этап поддерживающей терапии, и у 7 (64 %) из них была достигнута ремиссия. Шестнадцать (94,1 %) из 17 получавших вальпроат пациентов завершили 24-недельный период, и у 9 (56 %) из них была достигнута ремиссия. Различия показателей ремиссии (64 % — при приеме топирамата и 56 % — при приеме вальпроата) не достигали статистически достоверных значений ($p = 0,08$, точный тест Фишера). Однако были выявлены значительные различия по выраженности побочных эффектов. Только в 1 (10 %) из 10 случаев побочный эффект при приеме топирамата был расценен как среднетяжелый, в то время как в 10 (59 %) из 17 случаев побочные эффекты при приеме вальпроата расценивались как тяжелые ($p = 0,018$, точный тест Фишера). Таким образом, топирамат и вальпроат имели сопоставимые показатели эффективности в лечении ЮМЭ, однако топирамат имел значительные преимущества по переносимости.

Авторы сделали вывод о том, что топирамат может рассматриваться как серьезная альтернатива вальпроату в лечении ЮМЭ [44].

В одном из последних исследований J. Liu, L.N. Wang и Y.P. Wang (2016) проанализировали эффективность топирамата в монотерапии ЮМЭ [37]. Авторы провели анализ основных баз данных и регистров, включая Cochrane Epilepsy Group Specialized Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE и ClinicalTrials.gov. В систематический обзор авторы включили 3 рандомизированных исследования, в рамках которых проводилось сравнение эффективности и переносимости монотерапии топираматом, плацебо и другими АЭП у пациентов с ЮМЭ. В данных исследованиях участвовали 83 пациента. Топирамат имел достоверные преимущества над плацебо по уменьшению частоты ГТКП на 50 % и более по сравнению с группой плацебо. Отсутствовали достоверные различия между группами пациентов, получавших топирамат и вальпроат, по таким критериям эффективности, как уменьшение на 50 % и более ГТКП либо МП или частота достижения ремиссии. Таким образом, в лечении ЮМЭ топирамат не уступал по эффективности вальпроату, одновременно имея над ним преимущество по переносимости: по степени тяжести побочные эффекты, ассоциированные с приемом топирамата, оценивались как среднетяжелые, а при приеме вальпроата в 59 % случаев побочные эффекты оценивались как тяжелые. Кроме того, показатели системного токсического действия в группе вальпроата были выше, чем в группе топирамата. По мнению авторов, результаты систематического обзора показали преимущество топирамата по переносимости и отсутствию существенных различий в эффективности по сравнению с вальпроатом в монотерапии ЮМЭ.

В ИДНЭ им. Святителя Луки топирамат (Топамакс) получал 21 пациент с диагнозом ЮМЭ. Из них 4 (19 %) пациента мужского пола и 17 (81 %) пациентов женского пола; таким образом, в нашем исследовании отмечено значительное преобладание женщин. Возраст пациентов в настоящее время составляет от 18 до 40 лет (средний возраст — 21,6 года). Все пациенты наблюдались на протяжении более 2 лет, продолжительность периода наблюдения составила от 2 до 16 лет.

Топирамат применялся в монотерапии в дозе от 100 до 400 мг/сут у 17 пациентов и в политерапии в дозе от 150 до 200 мг/сут — у 4 пациентов. Среди 4 пациентов, получавших топирамат в сочетании с другими препаратами, в 3 случаях политерапия топираматом проводилась в комбинации с вальпроатом и в 1 случае — в комбинации с левитирацетамом. В 9 случаях топирамат был назначен как препарат стартовой монотерапии (во всех случаях достигнута ремиссия

на стартовой терапии топираматом). В остальных 8 случаях до назначения топирамата пациенты получали 1 АЭП (2 пациента), 2 АЭП (2 пациента), 3 АЭП (1 пациент) или многочисленные комбинации АЭП в моно- или политерапии (3 пациента). До назначения топирамата в этих случаях применялись вальпроаты, барбитураты (фенобарбитал, бензонал), карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин. Следует отметить, что препараты карбамазепина и окскарбазепина были назначены в связи с предположением о фокальной форме эпилепсии (региональные изменения на ЭЭГ в сочетании с преобладанием в клинической картине ГСП). В 3 случаях аггравация приступов при применении карбамазепина в дальнейшем способствовала установлению верного диагноза.

Во всех случаях (100 %) отмечена хорошая переносимость топирамата. Побочных эффектов у обследованных нами пациентов не наблюдалось.

В 19 (90 %) из 21 случая при применении топирамата достигнута ремиссия продолжительностью не менее 1 года. В 2 случаях (10 %) топирамат был недостаточно эффективен. Однако картина заболевания в этих случаях была атипичной, в том числе отмечалась резистентность к многочисленным АЭП, включая и вальпроаты. В 1 случае в дальнейшем топирамат был отменен. В 1 случае пациент продолжал принимать топирамат в комбинации с вальпроатом, однако ремиссия достигнута не была. В большинстве случаев — у 14 (73,6 %) из 19 пациентов — ремиссия при приеме топирамата была клинической. На ЭЭГ сохранялись диффузные разряды пик-полипик-волновой активности, однако эпилептиформная активность была зарегистрирована не на каждой записи ЭЭГ (ВЭМ со сном проводился в среднем каждые 4–6 мес). В 5 (26,3 %) из 19 случаев зарегистрирована стойкая электроэнцефалографическая ремиссия.

В настоящее время у 16 (84 %) из 19 пациентов ремиссия сохраняется (длительность ремиссии составляет от 6 мес до 10 лет). Из них в 2 случаях топирамат был успешно отменен (длительность ремиссии в настоящий момент составляет более 1 года). В 3 случаях при попытке постепенной отмены топирамата спустя 5 лет ремиссии возник рецидив МП, и терапия была возобновлена; при возобновлении терапии приступы прекратились. Один пациент выбыл из-под наблюдения, и данные о сохранении ремиссии отсутствуют.

Важно отметить, что большинство пациентов в нашем исследовании составили молодые девушки и женщины, для которых особенно актуальными были побочные эффекты ранее принимаемых АЭП (вальпроат, реже карбамазепин) со стороны нейроэндокринной и репродуктивной функций.

Приводим клинические примеры больных ЮМЭ, находившихся под наблюдением в ИДНЭ им. Святителя Луки.

Пациентка Т.Е., 30 лет, страдает ЮМЭ с 14 лет. На фоне приема комбинации вальпроата и ламотриджина была достигнута ремиссия, однако пациентка предъявляла жалобы на ожирение и нарушение менструального цикла. При попытке отмены ламотриджина после длительной ремиссии возник рецидив, и пациентка была постепенно переведена на монотерапию топираматом в дозе 300 мг/сут. Ремиссия на данный момент составляет более 5 лет. Побочные эффекты предшествующей терапии значительно уменьшились: восстановился менструальный цикл, снизилась выраженность ожирения.

Пациентка А.Н., 25 лет, длительно получала вальпроат в дозе 1000 мг/сут с хорошим эффектом, однако отмечались выраженные нейроэндокринные нарушения, включающие гирсутизм, нарушение менструального цикла, прибавку массы тела, бесплодие. В связи с этим она была переведена на топирамат в дозе 200 мг/сут, что привело к постепенному уменьшению выраженности данных побочных эффектов, в том числе уменьшению массы тела.

Пациентка Д.А., 32 года, получала карбамазепин в монотерапии (в клинической картине заболевания на тот период были изолированные ГСП). На фоне терапии карбамазепином пациентка предъявляла жалобы на стойкую аменорею. В связи с плохой переносимостью терапии была переведена на окскарбазепин (предполагалась фокальная форма эпилепсии), что, однако, привело к возникновению эпилептического миоклонуса. Диагноз был пересмотрен и изменен на ЮМЭ. В дальнейшем пациентка была переведена на монотерапию топираматом в дозе 75 мг/сут, была достигнута ремиссия, переносимость терапии оценивалась как хорошая.

У пациентки С.С., 33 года, была достигнута ремиссия на комбинации вальпроата в дозе 1200 мг/сут и топирамата в дозе 300 мг/сут, однако отмечалось ожирение. На политерапии возникла беременность с неблагоприятным исходом (мертворожденный ребенок с множественными пороками развития). Пациентка была постепенно переведена на монотерапию топираматом в дозе 300 мг/сут и через 3 года родила здорового мальчика. Приступы в настоящее время отсутствуют более 1 года.

У пациентки С.А., 33 года, ремиссия была достигнута на монотерапии вальпроатом в дозе 900 мг/сут. Во время беременности пациентка самостоятельно уменьшила дозу до 600 мг/сут, при этом приступы возобновились, в течение беременности было зарегистрировано 4 ГСП. Исход беременности неблагоприятный (мертворожденный ребенок с пороками развития скелета и легких). Пациентка была переведена на монотерапию топираматом в дозе 200 мг/сут и через 2 года родила здоровую девочку.

Пациентка Г.К., 30 лет, родила здорового ребенка на дозе топирамата 200 мг/сут. В настоящее время сохраняется ремиссия более 5 лет. Пациентка планирует второго ребенка. Приводим подробную историю болезни этой пациентки.

Пациентка Г.К., 30 лет, наблюдается в ИДНЭ им. Святителя Луки с 2006 г. Диагноз: юношеская миоклоническая эпилепсия. Генерализованные судорожные и миоклонические приступы. Ремиссия с 2006 г. Перинатальный анамнез не отягощен, раннее развитие по возрасту. Дебют ГСП в 15 лет. В большинстве случаев приступы пациентка связывает с менструальным циклом (приступы возникают за несколько дней до менструации или сразу после). Частота приступов: 1 раз в месяц — 1 раз в 2 месяца. Получала финлепсин, ламиктал — без существенного эффекта. При 1-й консультации в ИДНЭ им. Святителя Луки в 2006 г. переведена на монотерапию Топамаксом в дозе 300 мг/сут. Сразу на фоне лечения Топамаксом была достигнута стойкая ремиссия, сохраняющаяся до настоящего времени. В неврологическом статусе: очаговые симптомы отсутствуют. На ЭЭГ в начале заболевания регистрировались постоянные диффузные субклинические полипик-волновые разряды продолжительностью до 4 с при гипервентиляции, РФС, в фоне с акцентом в лобных отведениях, во сне и в бодрствовании. В настоящее время на ЭЭГ сохраняются редкие диффузные разряды с началом в лобных отведениях продолжительностью до 2 с. При попытке снижения дозы Топамакса отмечено значительное усиление диффузных разрядов. МРТ: потенциально эпилептогенных изменений не выявлено.

У данной пациентки первая беременность наступила практически сразу после замужества. Беременность протекала физиологически на фоне терапии

Топамаксом в дозе 200 мг/сут (доза была медленно снижена с 300 мг/сут в связи с планируемой беременностью). Роды (01.03.2012 г.) первые, в срок, проведено кесарево сечение в связи с эпилепсией по требованию гинеколога (по нашему мнению, неврологических показаний к проведению кесарева сечения не было). Родилась здоровая девочка, проводилось грудное вскармливание в течение 6 мес на фоне терапии Топамаксом. В настоящее время (2014 г.) доза Топамакса постепенно снижена до 150 мг/сут. Пациентка планирует второго ребенка.

Таким образом, из представленной истории болезни можно сделать следующие выводы: пациентка с ЮМЭ получала финлепсин и ламиктал без эффекта. Финлепсин первоначально назначен в связи с диагностическими сложностями: проводился дифференциальный диагноз с симптоматической фокальной эпилепсией. В ИДНЭ им. Святителя Луки диагностирована ЮМЭ, назначен Топамакс в монотерапии. На фоне монотерапии Топамаксом достигнута ремиссия приступов и улучшение на ЭЭГ. Нейроэндокринные нарушения отсутствуют. Пациентка родила здорового ребенка. В настоящее время планирует вторую беременность. Качество жизни высокое.

Данные литературы и результаты нашего исследования показывают высокую эффективность и хорошую переносимость топирамата в лечении ЮМЭ, в том числе у женщин детородного возраста. Топирамат эффективен в отношении всех типов приступов, встречающихся в рамках ЮМЭ, и хорошо переносится, не вызывая нейроэндокринных нарушений и не влияя на репродуктивную функцию женщин и мужчин, что особенно важно в связи со значительной длительностью антиэпилептической терапии при данном заболевании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карлов В.А., Фрейдкова Н.В. Юношеская миоклоническая эпилепсия. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. С. 244—248. [Karlov V.A., Freidukova N.V. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Epilepsy in children and adult women and men. Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 244—248. (In Russ.)].
2. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Контроль эффективности лечения пациентов с юношескими формами идиопатической генерализованной эпилепсии и состояние «псевдоремиссии». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005;105(8):24—8. [Mironov M.B., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Control of the efficacy of the treatment of juvenile idiopathic generalized epilepsy and «pseudoremission». Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2005;105(8):24—8. (In Russ.)].
3. Мухин К.Ю. Юношеская миоклоническая эпилепсия (синдром Янца). В кн.: Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. С. 120—135. [Mukhin K.Yu. Juvenile myoclonic epilepsy (Janz syndrome). In: Idiopathic epilepsy: systematics, diagnosis, treatment. Moscow: Art-Business-Center, 2000. Pp. 120—135. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Глухова Л.Ю. Клинико-электроэнцефалографические изменения при юношеской миоклонической эпилепсии (лекция). Русский журнал детской неврологии 2014;9(3):30—5. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Glukhova L.Yu. Clinical and electroencephalographic changes in patients with juvenile myoclonic epilepsy (a lecture). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(3):30—5. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Безопасность и переносимость антиэпилептических препаратов у женщин с эпилепсией (данные Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки). Русский журнал детской неврологии 2015;10(1):16—23. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Safety and tolerability of anti-epileptic drugs in women with epilepsy (the data of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). Russkiy zhurnal dets-

- koy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2015;10(1):16–23. (In Russ.).
6. Мухин К.Ю., Фрейдкова Н.В., Глухова Л.Ю. и др. Юношеская миоклоническая эпилепсия: фокус на эффективность терапии и частоту рецидивов по данным длительного катамнеза. Русский журнал детской неврологии 2015;10(4):7–16. [Mukhin K.Yu., Freidkova N.V., Glukhova L.Yu. et al. Juvenile myoclonic epilepsy: a focus on the efficacy of therapy and the rate of relapses according to long-term follow-up data. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2015;10(4):7–16. (In Russ.).]
7. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: Гранат, 2016. 236 с. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Side effects of antiepileptic drugs. Moscow: Granat, 2016. 236 p. (In Russ.).]
8. Холин А.А., Федонюк И. Д., Колпакчи Л.М. и др. Агравация эпилепсии при терапии леветирацетамом: наблюдение 28 клинических случаев, факторы риска и профилактика. Русский журнал детской неврологии 2013;8(4)–2014;9(1):5–22. [Kholin A.A., Fedonyuk I. D., Kolpakchi L.M. et al. Aggravation of epilepsy during therapy with levetiracetam: clinical observation of 28 cases, risk factors and prevention. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2013;8(4)–2014;9(1):5–22. (In Russ.).]
9. Auvin S., Chhun S., Berquin P. et al. Aggravation of absence seizure related to levetiracetam. Eur J Paediatr Neurol 2011;15(6):508–11. DOI: 10.1016/j.ejpn.2011.05.007.
10. Baykan B., Altindag E.A., Bebek N. et al. Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. Neurology 2000;70(22):2123–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000313148.34629.1d.
11. Ben-Menachem E. Levetiracetam: treatment in epilepsy. Expert Opin Pharmacother 2003;4(11):2079–88. DOI: 10.1517/14656566.4.11.2079.
12. Biraben A., Allain H., Scarabin J.M. et al. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. Neurology 2000;55(11):1758. PMID: 11113246.
13. Birnbaum D., Koubeissi M. Unmasking of myoclonus by lacosamide in generalized epilepsy. Epilepsy Behav Case Rep 2016;7:28–30. DOI: 10.1016/j.ebcr.2016.09.006.
14. Camfield C.S., Camfield P.R. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. Neurology 2009;73(13):1041–5. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b9c86f.
15. Chowdhury A., Brodie M.J. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: support for sodium valproate. Epilepsy Res 2016;119(1):62–6. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.11.012.
16. Crespel A., Gelisse P., Reed R.C. et al. Management of juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsy Behav 2013;28(1):S81–6. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.01.001.
17. Crespel A., Genton P., Berramandane M. et al. Lamotrigine associated with exacerbation or de novo myoclonus in idiopathic generalized epilepsies. Neurology 2005;65(5):762–4. DOI: 10.1212/01.wnl.0000174517.21383.36.
18. Crespel A., Vélizarova R., Genton P. et al. Juvenile myoclonic epilepsy with recurrent myoclonic status: efficacy of valproate. Therapie 2009;64(5):321–3. DOI: 10.2515/therapie/2009033.
19. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia 2001;42(6):796–803. PMID: 11422340.
20. Epilepsies: diagnosis and management: clinical guideline. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance> (last access date: 10.05.2017).
21. Faught E. Topiramate in the treatment of partial and generalized epilepsy. Neuropsychiatr Dis Treat 2007;3(6):811–21. PMID: 19300616.
22. Gelisse P., Genton P., Kuate C. et al. Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia 2004;45(10):1282–6. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.19704.x.
23. Genton P., Gelisse P., Thomas P. Juvenile myoclonic epilepsy today: current definition and limits. In: Juvenile myoclonic epilepsy: the Janz syndrome. Petersfild and Philadelphia: WMP, 2000. Pp. 11–32.
24. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. Brain Dev 2000;22(2):75–80. PMID: 10722956.
25. Gesche J., Khanevski M., Solberg C., Beier C.P. Resistance to valproic acid as predictor of treatment resistance in genetic generalized epilepsies. Epilepsia 2017;58(4):e64–e69. DOI: 10.1111/epi.13702.
26. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. The ILAE Subcommittee on AED Guidelines Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2013;54(3):551–63. DOI: 10.1111/epi.12074.
27. Gomez-Ibanez A., McLachlan R.S., Mirsattari S.M. et al. Prognostic factors in patients with refractory idiopathic generalized epilepsy. Epilepsy Res 2017;130:69–73. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.01.011.
28. Grunewald R.A. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Atlas of Epilepsies. Ed. by C.P. Panayiotopoulos. London: Springer, 2010. Pp. 1033–1040.
29. Hantus S. Idiopathic generalized epilepsy syndromes of childhood and adolescence. In: Wyllie's treatment of epilepsy. Principles and practice. 6th edn. Ed. by E. Wyllie. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015. Pp. 248–258.
30. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). Acta Neurol Scand 1985;72(5):339–59. PMID: 3936330.
31. Janz D. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Comprehensive epileptology. Eds. by M. Dam, L. Gram. New York: Raven Press, 1991. Pp. 171–185.
32. Janz D., Christian W. Impulsiv – petit mal. J Neurol 1957;176:346–86.
33. Japaridze G., Kasradze S., Lomidze G. et al. Focal EEG features and therapeutic response in patients with juvenile absence and myoclonic epilepsy. Clin Neurophysiol 2016;127(2):1182–7. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.11.048.
34. Johannesen K., Marini C., Pfeffer S. et al. Phenotypic spectrum of GABRA1: from generalized epilepsies to severe epileptic encephalopathies. Neurol 2016;87(11):1140–51. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003087.
35. Kwan P., Sills G.J., Brodie M.J. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. Pharmacol Ther 2001;90(1):21–34. PMID: 11448723.
36. Levisohn P.M., Holland K.D. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open-label comparison. Epilepsy Behav 2007;10(4):547–52. DOI: 10.1016/j.yebeh.2007.03.003.
37. Liu J., Wang L.N., Wang Y.P. Topiramate monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2015;(12):CD010008. DOI: 10.1002/14651858.CD010008.pub2.
38. Loddenkemper T., Berg A.T. Terminology for seizures and epilepsies. In: Wyllie's treatment of epilepsy. Principles and practice. 6th edn. Ed. by E. Wyllie. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015. Pp. 144–166.
39. Martinez-Juarez I.E., Alonso M.E., Medina M.T. et al. Juvenile myoclonic epilepsy syndromes: family studies and long-term follow-up. Brain 2006;129(5):1269–80. DOI: 10.1093/brain/awl048.
40. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. New York: Springer, 2010. Pp. 174–179.
41. Panayiotopoulos C.P. Idiopathic generalized epilepsies. New York: Springer, 2012. Pp. 41–44.
42. Panayiotopoulos C.P., Obeid T., Tahan A.R. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year pro-

- spective study. *Epilepsia* 1994;35(2):285–96. PMID: 8156946.
43. Panayiotopoulos C.P. Treatment of typical absence seizures and related epileptic syndromes. *Paediatr Drugs* 2001;3(5):379–403. PMID: 11393330.
44. Park K.M., Kim S.H., Nho S.K. et al. A randomized open-label observational study to compare the efficacy and tolerability between topiramate and valproate in juvenile myoclonic epilepsy. *J Clin Neurosci* 2013;20(8):1079–82. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.10.020.
45. Perucca E. The spectrum of the new anti-epileptic drugs. *Acta Neurol Belg* 1999;99(4):231–8. PMID: 10674140.
46. Privitera M.D., Brodie M.J., Mattson R.H. et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003;107(3):165–75. PMID: 12614309.
47. Shorvon S. We live in the age of the clinical guideline. *Epilepsia* 2006;47(7):1091–3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00584.x.
48. So G.M., Thiele E.A., Sanger T. et al. Electroencephalogram and clinical focalities in juvenile myoclonic epilepsy. *J. Child Neurol* 1998;13(11):541–5. DOI: 10.1177/088307389801301103.
49. Thomas P., Genton P., Gelisse P. et al. Juvenile myoclonic epilepsy. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5th edn. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 305–328.
50. Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Paris: John Libbey Eurotext, 1992. Pp. 316–327.
51. Yacubian E.M. Juvenile myoclonic epilepsy: challenges on its 60th anniversary. *Seizure* 2017;44:48–52. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.09.005.

Поступила: 21.04.2017. **Рецензирование:** 12.05.2017. **Принята в печать:** 27.05.2017

Received: 21.04.2017. **Reviewing:** 12.05.2017. **Accepted for publication:** 27.05.2017