

Аггравация эпилепсии при терапии леветирацетамом: наблюдение 28 клинических случаев, факторы риска и профилактика

А.А. Холин^{1,2}, И.Д. Федонюк², Л.М. Колпакчи², Е.С. Ильина², К.Ю. Мухин³

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

²отделение психоневрологии № 2 ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва;

³ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки», Москва

Контакты: Алексей Александрович Холин drkholin@mail.ru

Авторами подробно проанализировано 28 клинических случаев аггравации эпилепсии на фоне введения в терапию леветирацетамом (кеппра, UCSB) в наблюдаемой педиатрической популяции пациентов ($n = 183$). Частота аггравации составила 15,3 % ($n = 28$), включая возникновение эпилептического статуса в 3,3 % случаев ($n = 6$). Леветирацетам способен агgravировать следующие типы эпилептических приступов: тонические спазмы и миоклонические приступы, атипичные абсансы с присоединением негативного эпилептического миоклонуса *de novo*, реже — фокальные приступы и генерализованные тонико-клонические приступы. А также в отдельных случаях этот препарат способен агgravировать эпилептический статус атипичных абсансов, миоклонических гемиконвульсивных, тонико-вегетативных и генерализованных тонико-клонических приступов. Таким образом, леветирацетам в популяции детей младенческого, раннего детского и дошкольного возраста (до 7 лет) следует назначать с соблюдением мер предосторожности с учетом риска возможной аггравации.

Ключевые слова: аггравация эпилепсии, леветирацетам (кеппра), эпилептический статус

AGGRAVATION OF EPILEPSY ON LEVETIRACETAM THERAPY: 28 CLINICAL OBSERVATIONS, RISK FACTORS AND POSSIBILITY OF PROPHYLACTIC

A.A. Kholin^{1,2}, I.D. Fedonyuk², L.M. Kolpakchi², E.S. Ilina², K.Yu. Mukhin³

¹Department of Child Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Psycho-Neurology Department N 2, Russian Children Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia, Moscow;

³Svt. Luka's Institute of Child Neurology & Epilepsy, Moscow

The authors had properly analyzed 28 clinical cases of epilepsy aggravation on levetiracetam therapy in pediatric patients receiving levetiracetam ($n = 183$). Risk of aggravation was 15,3 % ($n = 28$), including aggravation of epileptic status in 3,3 % of cases ($n = 6$). Levetiracetam could aggravate the following types of epileptic seizures: predominantly tonic spasms and myoclonic seizures, atypical absences with addition of negative epileptic myoclonus *de novo*, rarely — focal seizures and generalized tonic-clonic seizures and in some cases could aggravate status epilepticus of atypical absences, myoclonic, hemiconvulsive, tonic-autonomic and generalized tonic-clonic seizures. So, levetiracetam in population of infancy, early childhood and pre-school age children (before 7 years) must be used very carefully in consideration of potential risk of epilepsy aggravation.

Key words: aggravation of epilepsy, levetiracetam (keppra), status epilepticus

Введение

В последние годы в нашей стране все чаще для альтернативной монотерапии или комбинированного лечения эпилепсии у детей применяется новый антиэпилептический препарат (АЭП) — леветирацетам (кеппра, UCSB). Этому способствует широкий спектр терапевтической активности данного препарата, который может применяться практически при всех фокальных и генерализованных формах эпилепсии, как идиопатических, так и симптоматических [1, 2, 6, 11, 30]. Существуют многочисленные исследования, доказывающие эффективность леветирацетама в лечении фармакорезистентных форм эпилепсии у детей [10, 15, 19, 26, 28]. Ле-

ветирацетам обладает уникальным механизмом действия: связывает с гликопротеином SV2A синаптические везикулы, регулирует выброс нейротрансмиттеров и снижает эпилептическую активность нейронов. Препарат обладает также другими дополнительными механизмами действия: усиление торможения гамма-аминомасляной кислоты, стабилизации мембран нейронов, блокирование эпилептических разрядов, вызванных активацией NMDA-рецепторов, глицинергического торможения и торможения высоковольтных каналов Ca^{2+} и K^{+} , ограничение эксайтотоксического действия активации NMDA-рецепторов (нейропротективный эффект), и даже предполагается механизм блокирова-

ния экспрессии генов, связанных с эпилепсией, в нейронах [14, 30]. Леветирацетам не вызывает колебаний концентрации других АЭП [29]. Существуют исследования, свидетельствующие о позитивном влиянии леветирацетама на познавательные функции пациентов с эпилепсией [17, 22]. Также позиционируется низкая вероятность побочных эффектов и аггравации эпилепсии на фоне терапии леветирацетамом.

Тем не менее, наряду с наличием различных побочных эффектов, существуют данные о способности леветирацетама вызывать аггравацию эпилептических приступов [7, 10, 34]. Мы проанализировали собственный опыт назначения леветирацетама (кеппра) на базе эпилептологического отделения младшего детского возраста с подробным анализом случаев аггравации эпилепсии на фоне применения препарата.

Цель исследования — изучить случаи аггравации эпилепсии у детей на фоне применения леветирацетама как в монотерапии, так и в сочетании с другими АЭП.

Материалы и методы

В популяции педиатрических пациентов, проходивших стационарное лечение на базе отделения психоневрологии № 2 РДКБ и наблюдавшихся амбулаторно за 2005–2010 гг., выделена группа пациентов ($n = 183$), получавших леветирацетам (кеппра). В данной группе были подробно изучены факты клинической и электроэнцефалографической (ЭЭГ) аггравации эпилепсии на фоне применения леветирацетама как в монотерапии, так и в качестве дополнительного препарата при комбинированном лечении. Зарегистрировано 28 случаев аггравации эпилепсии на фоне терапии леветирацетамом.

Следует подчеркнуть, что все пациенты младше 4 лет получали леветирацетам (кеппра) исключительно на основании коллегиального решения, принятого в ходе консилиума, и информированного согласия со стороны родителей пациентов.

Дети, включенные в исследование, на фоне аггравации эпилептических приступов не страдали инфекционными заболеваниями, сопровождавшимися высокой лихорадкой, у них не отмечалось какой-либо острой соматической симптоматики. Также оценивалось не субъективное отношение родителей к течению заболевания и переносимости препарата, а реальное объективное ухудшение клинко-ЭЭГ-картины, зафиксированное в ходе видео-ЭЭГ-мониторинга (ВЭМ). Учащение эпилептических приступов менее чем в 2 раза не расценивалось как объективный факт. Смена антиэпилептической терапии носила последовательный характер, не отмечалось параллельного введения или отмены двух и более АЭП.

Всем пациентам был проведен ВЭМ до назначения леветирацетама, на фоне терапии данным препаратом и после коррекции антиэпилептической тера-

пии. ВЭМ проводился в состоянии бодрствования и по ходу сна с длительностью записи от 2 до 10 ч. ВЭМ в отделении психоневрологии № 2 РДКБ осуществлялся посредством системы портативного ВЭМ «ЭНЦЕФАЛАН-ВИДЕО» на базе мобильного регистратора ЭЭГ РМ-ЭЭГ-19/26 «ЭНЦЕФАЛАН-РМ» (НПКФ «Медиком МТД», Таганрог). Компьютерная томография (КТ) проводилась с применением аппарата Somatom CR (Siemens) отделения КТ, а магнитно-резонансная томография выполнялась на аппарате Sigma Infinity GE 1,5 Тл в отделении лучевой диагностики РДКБ.

Результаты

Мы зарегистрировали 28 случаев аггравации эпилепсии на фоне назначения нового АЭП — леветирацетама (кеппра), отраженных в сводной таблице.

Пациенты распределились по полу следующим образом: 12 мальчиков и 16 девочек. Таким образом, гендерное соотношение М/Ж = 1/1,3 (незначительное преобладание девочек).

Возраст дебюта эпилепсии варьировал от 1 мес до 5 лет. Средний возраст дебюта эпилепсии составлял 1 год 8 мес ($19,9 \pm 18,4$ мес).

Возраст пациентов к моменту аггравации эпилепсии варьировал от 5 мес до 9 лет. Средний возраст пациентов к моменту установления факта аггравации составил 3 года 10 мес ($45,6 \pm 24,9$ мес). Следует отметить, что лишь двое из 28 детей к моменту фиксации аггравации были старше 7-летнего возраста.

Частота аггравации эпилептических приступов и эпилептиформной активности на ЭЭГ в наблюдаемой популяции пациентов ($n = 183$), принимавших леветирацетам, составила 15,3 % ($n = 28$), включая аггравацию эпилептического статуса (ЭС) в 3,3 % случаев ($n = 6$).

У детей с аггравацией эпилепсии на фоне применения леветирацетама были диагностированы следующие формы эпилепсии:

- 1) синдром Веста — 1 девочка;
- 2) синдром Марканда—Блюме—Отахара, или тяжелая эпилепсия с множественными независимыми фокусами спайков (SE-MISF) — 6 детей;
- 3) нейродегенеративное заболевание неуточненной этиологии с клиническими проявлениями в виде миоклонус-эпилепсии — 1 пациентка;
- 4) синдром псевдоленнокса — 2 мальчика;
- 5) роландическая эпилепсия — 1 мальчик;
- 6) идиопатические фокальные эпилепсии с псевдогенерализованными приступами — 3 девочки, включая один случай так называемой двойной патологии (dual pathology) — сочетание идиопатической эпилепсии с последствиями тяжелого гипоксически-ишемического поражения, с формированием детского церебрального паралича (тетрапаретическая форма) и явлениями когнитивной эпилептиформной дезинтеграции;

7) криптогенные и симптоматические мультифокальные эпилепсии (исключая SE-MISF) — 3 пациента;

8) криптогенные и симптоматические фокальные лобные формы эпилепсии — 5 детей;

9) криптогенные и симптоматические фокальные височные эпилепсии — 3 пациента;

10) криптогенная и симптоматическая фокальная затылочная эпилепсия — 2 ребенка;

11) однократный фебрильный приступ с персистированием эпилептиформной активности — 1 мальчик.

В 2 из 28 случаев отмечалась изолированная ЭЭГ-агgravация (в случае роландической эпилепсии и в случае однократного фебрильного приступа), в остальных случаях имела место клинико-ЭЭГ-агgravация. В 2 случаях отмечена селективная агgravация — существенное учащение одних типов приступов со значимым урежением других. Так, в случае симптоматической лобной эпилепсии, обусловленной фокальной корковой дисплазией 1-го типа с явлениями аутистического эпилептиформного регресса, отмечено учащение офтальмотонических приступов наряду с нарастанием амплитуды эпилептиформных разрядов на ЭЭГ, но с урежением миоклонических приступов. В одном из случаев идиопатической фокальной эпилепсии с псевдогенерализованными приступами на фоне терапии леветирацетамом отмечено учащение миоклонических приступов и атипичных абсансов с фотосенситивной провокацией, но с урежением вторично-генерализованных тонико-клонических и тонических приступов с апноэ.

Касательно семиологии эпилептических приступов на фоне применения леветирацетама, отмечалось учащение следующих их типов:

1) тонические спазмы — 9 пациентов;

2) миоклонические приступы — 6 пациентов;

3) негативный эпилептический миоклонус — 2 пациента (в том числе в одном случае возникший *de novo*);

4) вторично-генерализованные тонико-клонические — 4 пациента (в том числе в одном случае возникшие *de novo*);

5) атипичные абсансы — 2 детей;

6) диалептические приступы (псевдоабсансы) — 3 детей;

7) тонические версивные — 3 детей;

8) офтальмотонические — 2 детей;

9) офтальмоклонические — 1 девочка;

10) тонико-аутомоторные — 1 пациентка;

11) гемиклонические — 2 детей;

12) гемифациальные — 1 девочка.

Агgravация эпилептических приступов со статусным течением наблюдалась у 5 пациентов и включала следующие виды ЭС:

ЭС гемиконвульсивных приступов — 2 пациентки (при этом у одной из них отмечались как гемиконвульсивные статусные приступы, так и ЭС вторично-генерализованных тонико-клонических приступов);

ЭС генерализованных тонико-клонических приступов — 1 пациентка;

ЭС атипичных сложных абсансов (пик-волновой ступор с флуктуацией сознания и явлениями негативного эпилептического миоклонуса) — 1 пациент;

ЭС тонических версивных приступов с эпизодами апноэ и цианозом — 1 пациентка;

ЭС тонико-вегетативных приступов с гемиконвульсивным компонентом — 1 пациентка.

Следует подчеркнуть, что во всех 28 случаях в пользу агgravации на фоне леветирацетама свидетельствовал, в частности, и тот факт, что после отмены данного препарата отмечалось улучшение клинической и ЭЭГ-симптоматики (а в двух случаях дозозависимой агgravации — положительный эффект при снижении дозы).

Особенностями предагgravационной фоновой ЭЭГ в группе детей с агgravацией на фоне леветирацетама ($n = 28$) являлись высокая представленность диффузных эпилептиформных разрядов у 22 (78,6 %) пациентов и мультирегиональных разрядов у 12 (49,2 %) детей. Также следует отметить, что у 9 (32,1 %) пациентов отмечались полипик-волновые разряды, а у 8 (28,6 %) пациентов — комплексы по типу доброкачественных эпилептиформных разрядов детства (ДЭПД).

В 11 из 28 случаев наряду с леветирацетамом отмечалась агgravация на другой АЭП, а в 4 случаях у пациентов была зафиксирована агgravация на 3 и более АЭП. У 6 пациентов отмечалась также агgravация на препараты группы карбамазепина, у 2 из которых также была агgravация и на окскарбазепин (трилептал); в 3 случаях — на ламотриджин (ламиктал); у 3 пациентов — на этосуксимид (суксилеп), у одной девочки — на фенобарбитал и у одного мальчика — на топирамат (топамакс).

Обсуждение

В 2000 г. на основании двойного слепого плацебо-контролируемого мультицентрового исследования эффективности и переносимости леветирацетама из 460 взрослых пациентов с эпилепсией, получавших данный препарат, лишь у 5 (1,1 %) отмечалась агgravация эпилептических приступов [8, 9, 11]. Согласно данным E.R. Somerville (2002), полученным при анализе репрезентативной популяции пациентов разных возрастов, получавших леветирацетам ($n = 589$), любое субъективное ощущение ухудшения от терапии отмечалось у 27,5 % реципиентов, при этом клиническая агgravация в виде учащения приступов ≥ 50 % отмечалась у 6,6 % пациентов, ≥ 100 % — у 2,5 % пациентов [34].

Сводная таблица пациентов с эффектом аггравации эпилептических приступов и эпилептиформной активности на фоне применения левитирацетама

№	Пол пациента	Возраст*	Форма эпилепсии	Возраст дебюта	Виды приступов	Фоновая ЭЭГ
1	Женский	4,5 года	SE-MISF	3 мес	Серийные тонические экстензорные асимметричные спазмы с версивным компонентом; диалептические; тонико-аутомоторные; вегетативно-висцеральные	Мультирегиональные и диффузные пик-волновые разряды на фоне диффузного высокоамплитудного замедления биоэлектрической активности
2	Мужской	4 года 10 мес	Роландическая эпилепсия	3,5 года	Ночные гемифациальные и вторично-генерализованные приступы с правосторонним постприступным парезом	Эпилептиформные разряды типа ДЭПД в центрально-темпоральных регионах, чаще слева
3	Мужской	1 год 7 мес	Симптоматическая фокальная затылочная эпилепсия	1 год 3 мес	Миоклонические; диалептические	Региональная эпилептиформная активность в правой затылочно-задне-височно-теменной области в виде высокоамплитудных комплексов острая—медленная волна в структуре продолженного замедления и по типу ДЭПД. Диффузные полипик-волновые разряды
4	Мужской	7 лет	Синдром псевдоленнокса	3 года 4 мес	Атипичные абсансы; миоклонические билатеральные; миоклонически-астатические; фрагментарный миоклонус; ночные фокальные тонические в правой руке; вторично генерализованные тонико-клонические	Региональная эпилептиформная активность в виде комплексов пик—волна по морфологии типа ДЭПД, а также высокоамплитудные остро-медленно-волновые разряды в правой центрально-теменно-височной (доминирующий очаг) и левой фронто-центральной областях независимо, склонные к диффузному распространению; диффузные разряды полиспайк-волновых комплексов
5	Мужской	4,5 года	Симптоматическая фокальная лобная эпилепсия с явлениями аутистического эпилептиформного регресса	4 года 5 мес (вероятно, ранее, но родители не замечали приступов)	Аксиальные тонические спазмы; офталмотонические; миоклонические	Диффузная и регионально-акцентуированная во фронто-центрально-темпоральных отделах (чаще D > S) эпилептиформная активность в виде высокоамплитудных разрядов диффузных медленных комплексов острая—медленная волна, пик—волна и даблпик—волна высокого индекса
6	Мужской	6 лет	Однократный фебрильный приступ. Последствия острого нарушения мозгового кровообращения. Логоневроз	10 мес	Фебрильный атонический приступ с цианозом	Эпилептиформные комплексы острая—медленная волна в правой лобно-центрально-височной области во время сна
7	Мужской	3,5 года	Синдром псевдоленнокса	3 года	Атонические; тонические гемифациальные; генерализованные тонические с клониями в руках; миоклонические	Региональная эпилептиформная активность в левой центральной и правой центрально-теменной областях независимо, а также склонная к диффузному распространению, по морфологии соответствующая ДЭПД, а также в виде комплексов острая—медленная волна в сочетании с региональным замедлением

Данные нейровизуализации	Терапия АЭП**	Характер аггравации	Аггравация на другие АЭП
Зона лейкопатии (вероятно, дисциркуляторной природы) в области белого вещества правой теменной доли	Депакин хроно + фенobarбитал + кеппра	Учащение серийных тонических спазмов; на ЭЭГ – нарастание индекса и амплитуды диффузных разрядов	Карбамазепин, окскарбазепин
Без патологии	Кеппра	Нарастание индекса и амплитуды разрядов типа ДЭПД на ЭЭГ	Карбамазепин
Умеренная корково-подкорковая атрофия, перивентрикулярная лейкомаляция, вторичная вентрикуломегалия, ретроцереbellарная киста	Депакин (сироп) + кеппра	Учащение миоклонических приступов, а также увеличение длительности диалептических приступов (с 8 до 25 с); на ЭЭГ – нарастание индекса и амплитуды диффузных разрядов	
Без патологии	Депакин + ламиктал + реланиум + кеппра	Учащение миоклонических приступов; на ЭЭГ – нарастание индекса и амплитуды диффузных разрядов. Дозозависимый эффект (> 20 мг/кг/сут)	Этосуксимид
Фокальная кортикальная дисплазия 1-го типа в правой лобной доле	Кеппра	Селективная аггравация – учащение офтальмотонических и урежение миоклонических приступов; на ЭЭГ – нарастание амплитуды эпилептиформных разрядов	
Кистозно-глиозная зона в перивентрикулярных отделах левой гемисферы с реактивным расширением тела левого бокового желудочка	Кеппра	Нарастание индекса и амплитуды эпилептиформных разрядов на ЭЭГ	
Умеренная кортикальная субатрофия в лобных и теменных регионах	Депакин + кеппра	Учащение миоклонических приступов во время сна; на ЭЭГ – нарастание индекса и амплитуды диффузных разрядов	Карбамазепин

№	Пол пациен- та	Возраст*	Форма эпилепсии	Возраст дебюта	Виды приступов	Фоновая ЭЭГ
8	Жен- ский	5 мес	SE-MISF	2 мес	Серийные асимметричные тонические спазмы; миоклонические билате- ральные; версивные офтальмоклони- ческие; офтальмотонические; фокальные миоклониче- ские в левой руке	Мультирегиональные и диффузные пик-волновые разряды на фоне диффузного высокоамплитудного замедления биоэлектрической активно- сти
9	Жен- ский	7 мес	Синдром Веста	3,5 мес	Одиночные и серийные флексорные и экстензор- ные тонические спазмы, офтальмотонические приступы	Модифицированная гипсаритмия с региональными акцентами в левой задневисочной и правой теменно-заты- лочной областях
10	Жен- ский	2 года	Идиопатическая эпилепсия с псевдоге- нерализованными приступами (dual pathology). Когнитив- ная эпилептиформная дезинтеграция. Детский церебраль- ный паралич. Спастический тетрапарез	1 год	Миоклонические	Два независимых очага эпилептиформ- ной активности в виде комплексов острая—медленная волна и по типу ДЭПД в левой и правой теменно-височ- ных областях независимо, склонных к диффузному распространению
11	Жен- ский	2 года 10 мес	SE-MISF	1 год 8 мес	Аксиальные тонические спазмы; генерализованные тонические; атипичные абсансы с педалирующими автоматизмами; генерализованные тоники-клонические	Мультирегиональная эпилептиформная активность в виде комплексов пик—вол- на и острая—медленная волна, чаще в левой центрально-теменно-височной, левой затылочно-задневисочной и правой височно-центральной областях, в структуре продолженного замедления, с диффузным распростра- нением, а также группы полиспайков в правой центрально-височной области
12	Жен- ский	7,5 года	Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализо- ванными приступами	5 лет	Вторично-генерализован- ные тоники-клонические с тоддовским правосторон- ним гемипарезом, постприступной моторной афазией; гемифациальные приступы; атипичные абсансы	Региональная эпилептиформная активность в левой фронто-центральной области в виде комплексов пик—волна по типу ДЭПД. На фоне сна — диффуз- ное распространение
13	Жен- ский	3 года	Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализо- ванными приступами	8 мес	Атипичные абсансы с миоклоническим компонентом; миоклонус век, ретропульсивные миокло- нии; правосторонние версив- ные с гемифациальным и гемиклоническим компонентом; тонические приступы с апноэ; вторично-генерализован- ные тоники-клонические приступы	Мультирегиональная эпилептиформная активность в виде комплексов пик—вол- на (типа ДЭПД) и полипик—волна в левой теменной, левой височной и правой теменно-затылочной областях независимо, а также в виде диффузных разрядов с акцентом на лобно-височных областях альтернативной латерализации

Продолжение таблицы

Данные нейровизуализации	Терапия АЭП**	Характер аггравации	Аггравация на другие АЭП
Выраженная диффузная корково-подкорковая атрофия, вторичная вентрикуломегалия	Конвулекс (сироп) + кеппра	Учащение миоклонических и офтальмических приступов; на ЭЭГ — нарастание индекса и амплитуды диффузных разрядов	Фенобарбитал
Умеренная корково-подкорковая атрофия, киста в области дистальных отделов заднего бедра внутренней капсулы слева	Депакин Хроносфера + кеппра	Учащение серийных тонических спазмов; на ЭЭГ — нарастание амплитуды разрядов	
Умеренная корково-подкорковая атрофия, перивентрикулярная лейкомаляция	Конвулекс + кеппра	Учащение миоклонических приступов; на ЭЭГ — нарастание индекса и амплитуды диффузных разрядов	
Диффузная корково-подкорковая атрофия, вторичная вентрикуломегалия. Ретроцеребеллярная киста	Депакин (сироп) + топамакс + кеппра	Дозозависимое (> 30 мг/кг/сут) учащение тонических аксиальных приступов и появление генерализованных тонико-клонических приступов <i>de novo</i>	
Церебеллярная субатрофия	Энкорат хроно + бензонал + кеппра	Учащение приступов (гемифациальных и вторично-генерализованных), появление дневных приступов; на ЭЭГ — нарастание индекса эпилептиформных разрядов	
Без патологии	Депакин хроно + топамакс + кеппра	Селективная аггравация — учащение миоклонических приступов и атипичных абсансов с фотосенситивной провокацией, но урежение вторично-генерализованных приступов и тонических с апноэ	

№	Пол пациен- та	Возраст*	Форма эпилепсии	Возраст дебюта	Виды приступов	Фоновая ЭЭГ
14	Муж- ской	5 лет	Криптогенная фокальная лобная эпилепсия. Синдром эпидермального невуса	4 года	Генерализованные тонико-клонические; генерализованные тонические с уриацией; тонические версивные; диалептические; миоклонические во время сна; негативный эпилептиче- ский миоклонус; аксиальные тонические с вокализацией	Отсутствие эпилептиформной актив- ности во время бодрствования. По ходу сна — разряды комплексов пик—волна и полипик—волна в левой фронто-цент- ральной области, склонные к диффуз- ному распространению, а также независимые разряды в правой фронто-центрально-темпоральной области
15	Муж- ской	9 лет	Криптогенная фокальная лобная эпилепсия	4 года	Атипичные абсансы; негативный эпилептиче- ский миоклонус	Диффузная и регионально-акцентуиро- ванная в лобных D > S отделах полуша- рий эпилептиформная активность в виде комплексов пик—волна и острая—медленная волна в структуре регионально-акцентуированного дельта-замедления
16	Муж- ской	3 года	SE-MISF	8 мес	Серийные аксиальные тонические флексорные; диалептические с феноменом staring	Диффузная синхронизированная и мультирегиональная эпилептиформная активность в виде комплексов пик—волна и острая—медленная волна с акцентом в лобных отделах бисинхронно и мигрирующей латерализации, чаще D > S, а также в правой височной и левой затылочно-теменно-задневисочной областях независимо
17	Муж- ской	3,5 года	SE-MISF	2 мес	Генерализованные тонические с апноэ и цианозом; одиночные и серийные тонические флексорные и экстензорные спазмы; офтальмотонические приступы	Мультирегиональная эпилептиформная активность в виде комплексов пик—вол- на в левой и правой затылочной, левой и правой заднелобно-височной и левой центральной областях
18	Жен- ский	2 года	Симптоматическая фокальная затылочная эпилепсия	7 мес	Левосторонние гемиклони- ческие; вторично-генерализованные со статусным течением; версивные тонические; диалептические; тонико-вегетативные; приступы с вероятным галлюцинаторным компонентом	Региональная эпилептиформная активность в виде комплексов острая— медленная волна в правой затылочно- задневисочно-теменной и левой затылочно-височной областях незави- симо
19	Муж- ской	5,5 года	Криптогенная фокальная височная эпилепсия	3 года	Генерализованные тонико-клонические; диалептические; тонические аксиальные	Отсутствие эпилептиформной актив- ности во время бодрствования. Во время сна — появление комплексов пик—волна и острая—медленная волна в правой височной области в сочетании с региональным замедлением, а также трипик-волновой диффузный разряд с правополушарной лобно-центрально- височной акцентуацией

Продолжение таблицы

Данные нейровизуализации	Терапия АЭП**	Характер аггравации	Аггравация на другие АЭП
Без патологии	Конвулекс ретард + кеппра	Присоединение негативного эпилептического миоклонуса во время бодрствования <i>de novo</i> и тонических аксиальных спазмов с вокализмами; на ЭЭГ — нарастание индекса и амплитуды диффузных разрядов	Топирамат
Незначительно расширен височный рог правого бокового желудочка	Кеппра	Учащение атипичных абсансов до пик-волнового ступора с возникшим <i>de novo</i> негативным эпилептическим миоклонусом, приобретенный лобный дизэксекутивный синдром	
Постгипоксическое субатрофическое расширение конвекситальных субарахноидальных пространств больших полушарий. Зоны задержки миелинизации в перивентрикулярном белом веществе теменно-затылочных регионов	Депакин хроно + кеппра	Учащение серийных аксиальных тонических приступов; на ЭЭГ — нарастание индекса и амплитуды диффузных разрядов	
Ликворная киста в правой парагиппокампальной области	Депакин хроно + кеппра	Учащение серийных тонических спазмов; на ЭЭГ — нарастание индекса и амплитуды диффузных разрядов	
Диффузное атрофическое расширение боковых желудочков и субарахноидальных пространств в лобно-теменных отделах коры. Объем обоих гиппокампов атрофически редуцирован, больше справа	Депакин (сироп) + бензонал + кеппра	Учащение тонико-вегетативных приступов с гемиконвульсивным компонентом со статусным течением; на ЭЭГ — нарастание индекса и амплитуды региональных и диффузных разрядов	Карбамазепин, окскарбазепин, этосуксимид
Субатрофические изменения в лобно-височных отделах	Топамакс + кеппра	Учащение диалептических и тонических аксиальных приступов; на ЭЭГ — нарастание индекса и амплитуды эпилептиформных разрядов	Ламотриджин

№	Пол пациен- та	Возраст*	Форма эпилепсии	Возраст дебюта	Виды приступов	Фоновая ЭЭГ
20	Жен- ский	3,5 года	Симптоматическая фокальная височная эпилепсия. Последст- вия перенесенного герпетического энцефалита	2 года 1 мес	Фебрильные фокальные клонические судороги в левой ноге; вторично-генерализован- ные тонико-клонические с левосторонним преобла- данием; ЭС левосторонних гемиконвульсивных приступов с постприступным гемипарезом; миоклонии гемифаціаль- ные и в левой руке; билатеральные миоклонии с аудиогенной провокацией; миоклонически-астатиче- ские приступы	Региональные комплексы пик—волна в правой височной области, схожие по морфологии с ДЭПД и в виде остро- медленноволновых в сочетании с продолженным замедлением, а также склонные к диффузному распростране- нию.
21	Муж- ской	3,5 года	Криптогенная мультифокальная эпилепсия	1,5 мес	Тонические с фаринго- оральным компонентом и цианозом; диалептические с феноменом staring; версивные; вегетативные; гемифациальные; тонико-аутомоторные с правосторонним клоническим компонентом	Мультирегиональные и диффузные одиночные и сгруппированные разряды, комплексы острая—медленная волна и пик—волна в левой теменно-височ- ной, височной, теменно-центральной и лобной областях, а также правополу- шарной лобной и лобно-височной локализаций
22	Жен- ский	5 лет	Симптоматическая фокальная лобная эпилепсия	1 год 3 мес	Диалептические с вегетативным компонен- том; тонические аксиальные; тонико-аутомоторные и гипермоторные; психомоторные	Острые волны и спайки лобной локализации бисинхронно и альтерна- тивной латерализации на фоне замедления
23	Жен- ский	1 год 2 мес	SE-MISF	1 мес	Левосторонние гемикло- нические; серийные флексорные тонические спазмы; геластические с вегетатив- ным компонентом	Диффузная и мультирегиональная эпилептиформная активность в виде комплексов пик—волна и острая—мед- ленная волна с акцентом в левой височной области, а также в правой и левой теменно-затылочных областях независимо
24	Жен- ский	3 года 9 мес	Криптогенная фокальная лобная эпилепсия	3 мес	Гемиконвульсивные правосторонние; версивные; гемифациальные; вторично-генерализован- ные тонико-клонические приступы	Диффузные разряды полипик-волновых комплексов с левополушарным лобным акцентом

Продолжение таблицы

Данные нейровизуализации	Терапия АЭП**	Характер аггравации	Аггравация на другие АЭП
В правой теменной области определяется зона нарушения демиелинизации с неровными нечеткими контурами, распространяющаяся на правую височную долю в область таламуса	Депакин (сироп) + кеппра	Учащение фокальных и билатеральных миоклоний; на ЭЭГ — нарастание индекса и амплитуды эпилептиформных разрядов	
Без патологии	Финлепсин ретард + кеппра	Учащение диалептических приступов с феноменом staring и вегетативным компонентом. На ЭЭГ — нарастание индекса и амплитуды диффузных разрядов	
Фокальная кортикальная дисплазия — в базальных отделах правой лобной доли отсутствует четкая дифференцировка белого и серого вещества с утолщением коркового слоя и сглаженностью извилин и борозд	Вальпарин + финлепсин + кеппра	Учащение тонических аксиальных и тонико-аутомоторных приступов	
Грубые атрофические изменения вещества мозга, более выраженные в лобно-височно-теменных отделах, S > D, с вторичной вентрикуломегалией, атрофической каллезопатией, парасагитальным некрозом Шугани. Ретроцеребеллярная киста	Депакин Хроносфера + кеппра	Учащение серийных тонических спазмов; на ЭЭГ — нарастание индекса и амплитуды диффузных разрядов	Карбамазепин, этосуксимид
Без патологии	Депакин (сироп) + кеппра	Нарастание длительности приступов и их склонность к статусному течению гемиконвульсивных и генерализованных тонико-клонических приступов	Карбамазепин, ламотриджин

№	Пол пациен- та	Возраст*	Форма эпилепсии	Возраст дебюта	Виды приступов	Фоновая ЭЭГ
25	Жен- ский	1,5 года	Криптогенная мультифокальная эпилепсия	5 мес	Миоклонии в левой руке; вторично-генерализован- ные тонико-клонические приступы (нередко с фотосенситивной провокацией); тонические версивные с цианозом; аксиальные тонические; правосторонние гемикло- нические со статусным течением	Диффузные эпилептиформные разряды полиспайк-волновой активности с непостоянным акцентом в левых лобно-центральных и правых затылоч- но-задневисочных отделах, провоцируе- мые ритмической фотостимуляцией
26	Жен- ский	3 года 8 мес	Симптоматическая генерализованная эпилепсия. Нейроде- генеративное заболевание, неуточ- ненная форма	2 года 3 мес	Генерализованные тонические; тонические аксиальные; билатеральные миоклониче- ские; фрагментарный миоклонус	Диффузные синхронизированные пик- и полипик-волновые разряды с лобным и височным акцентом, альтернативной латерализации
27	Жен- ский	4,5 года	Криптогенная фокальная височная эпилепсия	1 год 11 мес	Диалептические; правосторонние гемифа- циальные с кистевыми автоматизмами; тонические версивные; фебрильный статус; генерализованные тонико-клонические	Региональная эпилептиформная активность в левой височной области в виде комплексов острая—медленная волна, пик—волна и даблпик—волна, в сочетании с продолженным замедле- нием
28	Жен- ский	3 года 8 мес	Криптогенная мультифокальная эпилепсия	4 мес	Генерализованные тонико-клонические со статусным течением; атипичные абсансы с миоклониями век; левосторонние гемикон- вульсивные; психомоторные	Группы диффузных синхронизирован- ных пик- и полипик-волновых разрядов, с региональным акцентом в левой лобной, правой лобно-цент- рально-височной, центрально-теменно- височной областях, а также с затылоч- ным, чаще S > D инициальным акцентом

Примечание. * — возраст на момент фиксации факта аггравации на фоне применения леветирацетама; ** — терапия АЭП в момент фиксации аггравации при назначении леветирацетама.

В нашем же исследовании случаи количественных изменений иктальных показателей менее чем в 2 раза расценивались как сомнительные и не учитывались. Таким образом, показатели аггравации эпилепсии под влиянием леветирацетама в нашем исследовании (15,3 %) более чем в 6 раз превышают данные E.R. Somerville. Данный факт возможно объяснить лишь особенностями популяции эпилептических пациентов в нашем исследовании — дети в возрасте преимущественно до 7 лет с высокой долей фармакорезистентных форм эпилепсии и эпилептических энцефалопатий. Хотя, безусловно, критерии доказательной медицины для объективной оценки эффективности и аггравационного риска требуют проведения двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности и переносимости леветирацетама у детей младенческого, раннего детского и дошкольного возрастов.

Самую большую нозологическую группу среди нашей популяции детей с аггравацией эпилепсии на фоне назначения леветирацетама составили 6 пациентов с синдромом Марканда—Блюме—Отахара, который относится к эпилептическим энцефалопатиям. У 5 детей из данной группы отмечалась аггравация тонических спазмов, а у 1 девочки помимо тонических аксиальных приступов отмечалось появление генерализованных клонико-тонических приступов *de novo*. Аггравирующий эффект носил дозозависимый характер (>30 мг/кг/сут), в то время как при приеме низких доз леветирацетама (20 мг/кг/сут) отмечался умеренный позитивный эффект на фоне комбинации с вальпроатами и топираматом. У самой младшей пациентки из наблюдаемой группы детей при приеме леветирацетама в возрасте 5 лет отмечалось учащение офтальмических приступов, как офтальмотонических, так и офтальмоклонических, а также билатеральных мио-

Окончание таблицы

Данные нейровизуализации	Терапия АЭП**	Характер аггравации	Аггравация на другие АЭП
Субатрофия медиобазальных отделов левой височной области	Депакин + топамакс + кеппра	Статусное течение тонических версивных приступов с цианозом	Ламотриджин
Субатрофия височных отделов S > D	Кеппра	Учащение фрагментарного миоклонуса статусного характера и билатеральных миоклонических приступов; на ЭЭГ — нарастание индекса и амплитуды диффузных разрядов	
Без патологии	Финлепсин + кеппра	Учащение версивных приступов кластерного характера, с тошнотой и рвотой, тонические версивные приступы стали сопровождаться падением	
Умеренно выраженные диффузные субатрофические изменения	Депакин хроно + кеппра	ЭС левосторонних гемиконвульсивных приступов; на ЭЭГ — нарастание индекса и амплитуды диффузных разрядов	

клонических приступов. Объективные данные об эффективности леветирацетама при синдроме Марканда—Блюме—Отахара отсутствуют, однако данная форма эпилепсии нередко проявляется именно как «синдром инфантильных спазмов», а также клинически схожа и часто расценивается в рамках вариантов синдрома Веста и синдрома Леннокса—Гасто. При этом данные некоторых зарубежных исследований свидетельствуют о хорошей эффективности леветирацетама при синдроме инфантильных спазмов [24, 27] и синдроме Леннокса—Гасто [12]. Помимо случаев SE-MISF в нашем исследовании отмечалось также учащение серийных тонических спазмов у пациентки с синдромом Веста в возрасте 7 мес, при этом на ЭЭГ отмечался паттерн гипсаритмии с нарастанием амплитуды разрядов, а также представленности иктальных паттернов быстрой низкоамплитудной эпилептиформной активности.

В двух случаях синдрома псевдоленнокса наблюдалась аггравация миоклонических приступов, при этом в одном случае имел место дозозависимый эффект. Так, при введении кеппры в низких дозах (20 мг/кг) отмечался положительный эффект в виде урежения атипичных абсансов и явлений миоклонуса, но на фоне наращивания дозы до 25 мг/кг отмечалась аггравация эпилептических миоклоний и астатических приступов. Данный эффект нивелировался на фоне снижения дозы леветирацетама (кеппра).

В 2 из 3 случаев эпилепсии с псевдогенерализованными приступами отмечена аггравация миоклонических и в 1 случае учащение гемифациальных и вторично-генерализованных приступов с их появлением во время бодрствования (до введения леветирацетама в состоянии бодрствования отмечались лишь атипичные абсансы). В одном из случаев идиопатической фокальной эпилепсии с псевдогенерализованными

приступами на фоне терапии леветирацетамом отмечена селективная аггравация в виде учащения миоклонических приступов и атипичных абсансов с фотосенситивной провокацией, но с урежением вторично-генерализованных тонико-клонических приступов и жизнеугрожающих тонических приступов с апноэ (данный факт в целом играл более позитивную роль, чем негативную) [3]. Следует отметить, что во всех случаях на ЭЭГ отмечено учащение эпилептиформных комплексов по типу ДЭПД и их склонности к диффузному распространению. У 1 пациентки наличие детского церебрального паралича не являлось критерием исключения идиопатической формы эпилепсии — данный случай был расценен в рамках концепции «двойной патологии» [4]. На фоне введения в терапию суксилепа отмечалась клиническая ремиссия — прекращение миоклонических приступов (в то время как на фоне леветирацетама наблюдалась их аггравация) и неполная ЭЭГ-ремиссия — снижение индекса разрядов типа ДЭПД и их склонности к диффузному распространению.

Следует отметить, что одним из показаний к назначению леветирацетама являются идиопатические фокальные эпилепсии, сопровождающиеся так называемыми эпилептиформными комплексами по типу ДЭПД [2, 3, 6, 22, 35, 36], а также эпилепсии, сопровождающиеся явлением электрического статуса медленноволнового сна [37]. Однако у 8 (28,6 %) из 28 пациентов с аггравацией на фоне леветирацетама на ЭЭГ отмечались именно комплексы по типу ДЭПД (случай роландической эпилепсии, 2 случая синдрома псевдоленнокса, 3 случая идиопатической фокальной эпилепсии с псевдогенерализованными приступами и 2 случая «идиопатических масок» симптоматических фокальных форм).

Леветирацетам также считается эффективным препаратом для лечения симптоматических фокальных эпилепсий у детей [16], в том числе показавших факт фармакорезистентности при применении других АЭП [28], а также у детей до года [32]. Тем не менее в отдельных случаях криптогенной и симптоматической фокальной лобной эпилепсии в нашем исследовании отмечалось учащение атипичных абсансов с возникновением негативного эпилептического миоклонуса *de novo* у 2 пациентов (включая случай статусного их течения), селективной аггравацией офталмотонических приступов в сочетании с урежением миоклонических приступов у пациента с фокальной кортикальной дисплазией 1-го типа и картиной аутистического эпилептиформного регресса, а также учащением тонических аксиальных и тонико-аутомоторных приступов и статусного течения гемиконвульсивных и вторично-генерализованных тонико-клонических приступов ($n = 1$). R. N. Caraballo et al. (2010) также сообщают о двух случаях эпилепсии (криптогенная фокальная эпилепсия

и синдром Драве) с аггравацией атипичных абсансов и явлений негативного эпилептического миоклонуса на фоне назначения леветирацетама, а также с формированием ЭЭГ-паттерна продолженной спайк-волновой активности в фазу медленноволнового сна. При этом отмечалось значительное улучшение клинической и ЭЭГ-картины на фоне отмены леветирацетама [10].

При фокальных височных формах эпилепсии отмечалась аггравация фокальных и билатеральных миоклонических приступов ($n = 1$), диалептических (псевдоабсансов) и тонических аксиальных приступов ($n = 1$), а также серийных версивных приступов с присоединением падений на фоне терапии леветирацетамом ($n = 1$). Интересен тот факт, что за счет феномена вторичной билатеральной синхронизации и распространения эпилептиформной активности на лобные отделы при височной эпилепсии появляются характерные клинические черты лобной эпилепсии.

Фокальные затылочные эпилепсии сопровождались учащением миоклонических приступов и увеличением длительности диалептических приступов (псевдоабсансов) в одном случае (рис. 1) и тяжелыми тонико-вегетативными приступами статусного характера в другом.

Следует отметить, что наиболее драматическая аггравация эпилептических приступов с развитием ЭС наблюдалась у 6 (3,3 %) из 183 пациентов, получавших леветирацетам: у 2 пациенток с криптогенной мультифокальной эпилепсией, у 2 — с криптогенной лобной и у 1 — с фокальной затылочной эпилепсией. Вызывает интерес тот факт, что именно у детей с отсутствием четкого материального субстрата эпилептогенеза от-

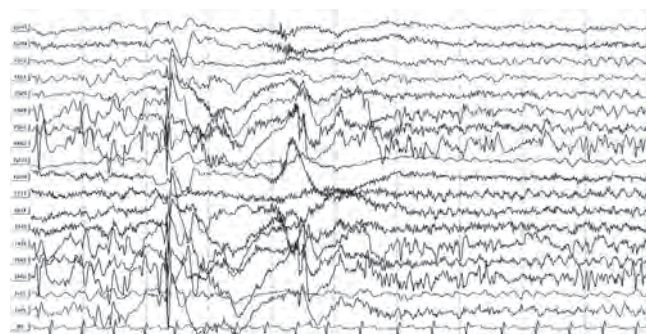


Рис. 1. ЭЭГ бодрствования (пациент в возрасте 1 год 7 мес). Региональная эпилептиформная активность в правой затылочно-задневисочной области в виде высокоамплитудных комплексов острая—медленная волна и пик—волна в структуре продолженного замедления и по типу ДЭПД. Иктальный паттерн в виде диффузного полипик-волнового разряда (миоклонический компонент приступа) с последующим диалептическим компонентом (выключение двигательной активности и замирание) на фоне диффузного уплощения биоэлектрической активности с появлением быстрой активности и регионально-акцентуированными в правой затылочной области продолженными спайками, острыми волнами и быстрыми комплексами

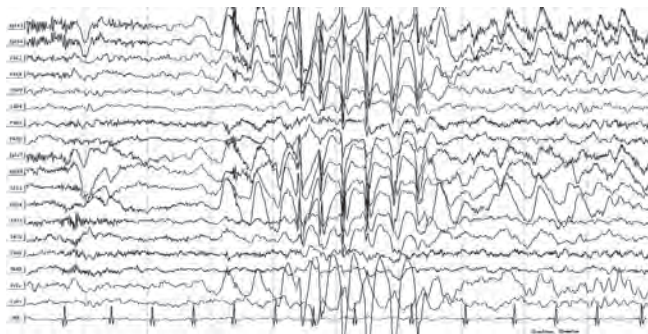


Рис. 2. ЭЭГ бодрствования (пациент в возрасте 8,5 года). Запись до введения в терапию кеппры. Отмечается ЭЭГ-паттерн фантомного абсанса лобного генеза

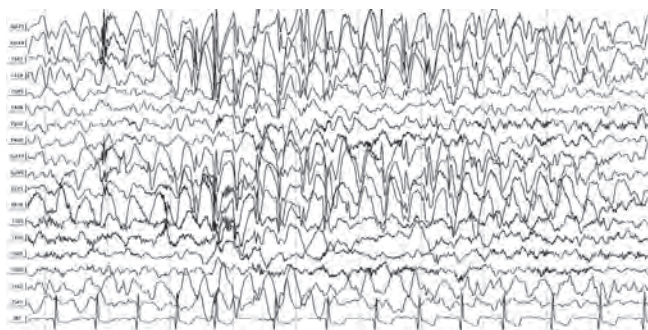


Рис. 3. ЭЭГ бодрствования (пациент в возрасте 9 лет). Запись на фоне терапии кепрой. Выраженное нарастание индекса эпилептиформных разрядов с явлениями пик-волнового ступора. Отмечаются множественные атипичные абсансы с явлениями флуктуации сознания, а также появление негативного эпилептического миоклонуса *de novo*

мечена наиболее тяжелая форма аггравации эпилептических приступов — развитие ЭС. Не исключено, что в данных случаях играли роль скрытые метаболические дефекты или наследственные нарушения нейронального рецепторного аппарата.

ЭС гемиконвульсивных приступов отмечен у 2 девочек: с криптогенной мультифокальной эпилепсией и с криптогенной фокальной лобной эпилепсией. При этом у второй пациентки наряду со статусными гемиконвульсиями отмечались также вторично-генерализованные тонико-клонические приступы со статусным течением на фоне терапии леветирацетамом.

ЭС атипичных сложных абсансов в виде пик-волнового ступора, проявляющегося многочисленными абсансами, эффектом флуктуации сознания и явлениями негативного эпилептического миоклонуса с «каскадными» оседаниями, развился у 1 пациента в возрасте 9 лет с криптогенной лобной эпилепсией и выраженным феноменом вторичной билатеральной синхронизации (рис. 2–4). Препарат кеппра был назначен в качестве монотерапии для купирования редких атипичных абсансов на фоне полностью сохраненных когнитивных функций ребенка (учился на «отлично» в гимназии). На фоне терапии леветирацетамом у пациента возникли серьезные проблемы с усвоением учебного материала, нарушение почерка,



Рис. 4. Рисунок (пациент в возрасте 9 лет), изображающий дом, забор и двух собак с несвойственной мальчику до введения леветирацетама небрежностью, примитивизмом, нарушением адекватного отображения форм и размеров; обращает также внимание псевдополмелия у первой собаки

навыков рисования, адекватного представления о предметах, наблюдался мориоподобный синдром с последующим развитием приобретенного лобного дизэкутивного синдрома (проявляется нарушением функции планирования целенаправленной деятельности, согласованности действий, «гибкости» в поведении и общении, а также расстройством рабочей памяти) [5]. При этом отмечалось прогрессирующее учащение атипичных абсансов с возникновением негативного эпилептического миоклонуса *de novo*. Данные явления постепенно нивелировались на фоне отмены кеппры, а клиническая ремиссия приступов была достигнута на фоне приема вальпроатов. В 2005 г. R. Atefy и B. Tettendorf впервые сообщили о провокации бессудорожных форм ЭС *de novo* у пациентов на фоне терапии леветирацетамом [7].

У 1 пациентки (3,5 года) с нейродегенеративным заболеванием неуточненной этиологии и клинической картиной прогрессирующей миоклонус-эпилепсии на фоне терапии леветирацетамом отмечалось выраженное нарастание представленности фрагментарного миоклонуса до статусного характера, а также учащение билатеральных миоклонических приступов (рис. 5, 6). Данный эффект является необычным и парадоксальным, так как международные исследования свидетельствуют об особой эффективности леветирацетама при миоклоническом ЭС и эпилептическом миоклонусе в целом [13, 23], и в частности, при прогрессирующих миоклонус-эпилепсиях [25, 31].

ЭС тонических версивных приступов с эпизодами апноэ и цианозом развился у 1 пациентки в возрасте 1,5 года с криптогенной мультифокальной эпилепсией на фоне добавления леветирацетама к комбинации депакина и топамакса и имел левополушарный лобный генез. За 2 мес до назначения кеппры у нее отмечалась аггравация серийных тонических спазмов

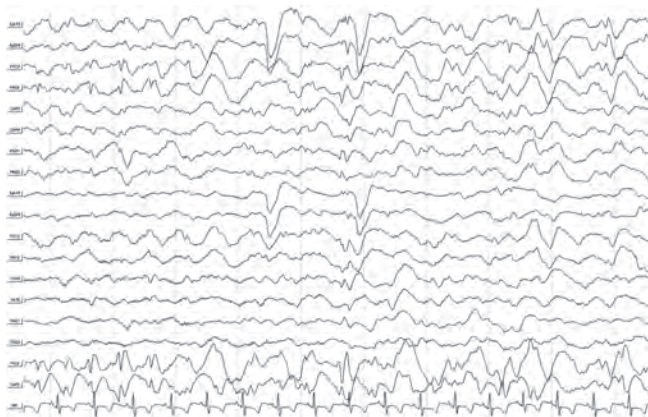


Рис. 5. Больная в возрасте 3 года 7 мес. Нейродегенеративное заболевание неуточненной этиологии. ЭЭГ бодрствования до назначения кеппры. Бифронтно-центральные разряды комплексов острая—медленная волна и пик—волна на фоне диффузного дельта-замедления с акцентом в лобных отделах

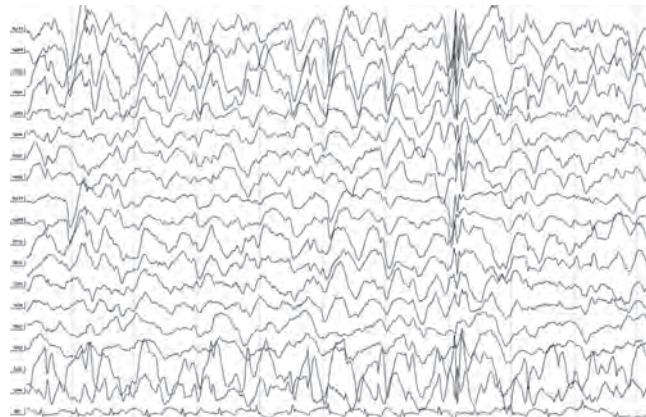


Рис. 6. Больная в возрасте 3 года 8 мес. ЭЭГ бодрствования после назначения кеппры. Выраженное нарастание индекса и амплитуды диффузных синхронизированных разрядов с акцентом в лобных отделах, включая полипик-волновые разряды с клинической аггравацией фрагментарного миоклонуса и билатеральных миоклонических приступов

на фоне введения ламиктала, его отмена привела к улучшению клинической симптоматики.

ЭС тонико-вегетативных приступов с гемиконвульсивным компонентом правополушарного затылочного генеза отмечался у 1 пациентки в возрасте 2 лет. Данные приступы могли провоцироваться ритмической фотостимуляцией, и впервые их учащение было отмечено на фоне введения в терапию суксилепа, что потребовало отмены препарата с положительной динамикой. При введении в терапию кеппры на фоне комбинации депакина (сиропа) и бензонала отмечалась реактивация подобных статусных приступов с фотосенситивной провокацией. Отмена леветирацетама способствовала существенному улучшению клинической симптоматики.

Следует отметить, что инъекционный леветирацетам в странах Западной Европы и США активно позиционируется как средство скоромощной терапии при судорогах и в лечении ЭС, в том числе в педиатрической популяции [18, 20, 21, 33]. Однако оценка эффективности и безопасности препарата требует проведения дальнейших расширенных мультицентровых исследований.

Заключение

Риск аггравации эпилептических приступов и эпилептиформной активности на ЭЭГ в наблюдаемой популяции пациентов ($n = 183$), принимавших леветирацетам, составил 15,3 % ($n = 28$), включая аггравацию ЭС в 3,3 % случаев ($n = 6$). Возраст пациентов к моменту аггравации эпилепсии варьировал от 5 мес до 9 лет, составляя в среднем 3 года 10 мес ($45,6 \pm 24,9$ мес). При этом лишь 2 из 28 детей к моменту появления аггравации были старше 7-летнего возраста. В ходе исследования было зафиксировано, что леветирацетам способен аггравировать следующие типы

эпилептических приступов: тонические спазмы и миоклонические приступы, атипичные абсансы с негативным эпилептическим миоклонусом (в том числе возникающим *de novo*), реже — фокальные и генерализованные тонико-клонические приступы. Также в отдельных случаях препарат способен аггравировать ЭС атипичных абсансов, генерализованных тонико-клонических, гемиконвульсивных и тонико-вегетативных приступов. Леветирацетам в популяции детей младенческого, раннего детского и дошкольного возраста (до 7 лет) следует назначать с соблюдением мер предосторожности с учетом риска возможной аггравации. С особой осторожностью леветирацетам следует применять у детей с эпилептическими энцефалопатиями, особенно с синдромом Марканда—Блюме—Отахара. Группу риска составляют дети до 7 лет с синдромом псевдоленнокса, с лобной эпилепсией в случаях выраженного феномена вторичной билатеральной синхронизации с наличием диффузных разрядов, а также пациенты с идиопатической фокальной эпилепсией с псевдогенерализованными приступами. Маленьким детям введение препарата желательно проводить в условиях эпилептологического стационара, поскольку леветирацетам, за исключением случаев дозозависимого эффекта, способен оказывать аггравирующее воздействие уже в первые недели его применения. Детям на фоне введения препарата необходим объективный контроль приступов и эпилептиформной активности методом ВЭМ с обязательным включением сна в первые 2 нед приема препарата, а также спустя месяц терапии в рекомендуемой дозе. В случае подозрения на аггравацию приступов рекомендовано проведение ВЭМ в наиболее быстрые сроки. При наличии объективных признаков клинической и ЭЭГ-аггравации (при увеличении в 2 раза и более частоты приступов, а также индекса и амплитуды эпилептиформных

разрядов, при появлении новых типов приступов, нарастании длительности имеющихся и их склонности к статусному течению) — решение вопроса о замене АЭП либо снижении дозы (если эффект дозозависимый). У пациентов, имеющих в анамнезе факт аггравации в ответ на какой-либо АЭП, необходима особая осторожность при назначении левитирацетама.

Также детям с фактом аггравации на фоне левитирацетама следует осторожно применять другие препараты с повышенным риском аггравации (такие как карбамазепин, а также окскарбазепин, ламотриджин и топирамат), отдавая предпочтение препаратам широкого спектра действия с низким риском аггравации (таким как вальпроаты).

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Е.Д. Кеппра в рациональной политерапии эпилепсии у детей. *Рус мед журн* 2008;16(4):192–4.
2. Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А., Холин А.С. Рациональная антиэпилептическая фармакология. Руководство для врачей. М.: Бином, 2008. 192 с.
3. Мухин К.Ю. Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами — особая форма эпилепсии в детском возрасте. *Рус журн дет неврол* 2009;4(2):3–19.
4. Мухин К.Ю. Доброкачественные эпилептиформные нарушения детского возраста и их специфичность. В кн.: Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия: атлас электро-клинической диагностики. М.: Альварес Паблишинг, 2004. С. 277–88.
5. Мухин К.Ю., Головтеев А.Л. Приобретенный эпилептический лобный синдром. *Рус журн дет неврол* 2008;3(1):21–9.
6. Мухин К.Ю., Пилюс С.В., Чадаев В.А. и др. Кеппра в лечении эпилепсии: эффективность и переносимость. *Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова* 2005;105(1):49–51.
7. Atefy R., Tettgenborn B. Nonconvulsive status epilepticus on treatment with levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2005;6(4):613–6.
8. Ben-Menachem E., Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *European Levetiracetam Study Group. Epilepsia* 2000;41(10):1276–83.
9. Betts T., Waegemans T., Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2000;9(2):80–7.
10. Caraballo R.H., Cersósimo R., De los Santos C. Levetiracetam-induced seizure aggravation associated with continuous spikes and waves during slow sleep in children with refractory epilepsies. *Epileptic Disord* 2010;12(2):146–50.
11. Cereghino J.J., Biton V., Abou-Khalil B. et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000;55(2):236–42.
12. De Los Reyes E.C., Sharp G.B., Williams J.P., Hale S.E. Levetiracetam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol* 2004;30(4):254–6.
13. Eue S., Grumbt M., Müller M., Schulze A. Two years of experience in the treatment of status epilepticus with intravenous levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2009;15(4):467–9.
14. French J.A., Tonner F. Levetiracetam. In: Shorvon S., Perucca E., Engel J.Jr. et al. *The treatment of epilepsy*. 3rd ed. Oxford: Willey-Blackwell, 2009:559–73.
15. Giroux P.C., Salas-Prato M., Théorêt Y., Carmant L. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: lack of correlation between plasma concentration and efficacy. *Seizure* 2009;18(8):559–63.
16. Glauser T.A., Ayala R., Elterman R.D. et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology* 2006;66(11):1654–60.
17. Gomer B., Wagner K., Frings L. et al. The influence of antiepileptic drugs on cognition: a comparison of levetiracetam with topiramate. *Epilepsy Behav* 2007;10(3):486–94.
18. Goraya J.S., Khurana D.S., Valencia I. et al. Intravenous levetiracetam in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2008;38(3):177–80.
19. Grosso S., Franzoni E., Coppola G. Efficacy and safety of levetiracetam: an add-on trial in children with refractory epilepsy. *Seizure* 2005;14(4):248–53.
20. Haberlandt E., Sigl S.B., Scholl-Buergi S. et al. Levetiracetam in the treatment of two children with myoclonic status epilepticus. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13(6):546–9.
21. Kirmani B.F., Crisp E.D., Kayani S., Rajab H. Role of intravenous levetiracetam in acute seizure management of children. *Pediatr Neurol* 2009;41(1):37–9.
22. Kossoff E.H., Los J.G., Boatman D.F. A pilot study transitioning children onto levetiracetam monotherapy to improve language dysfunction associated with benign rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;11(4):514–7.
23. Labate A., Colosimo E., Gambardella A. et al. Levetiracetam in patients with generalised epilepsy and myoclonic seizures: an open label study. *Seizure* 2006;15(3):214–8.
24. Lawlor K.M., Devlin A.M. Levetiracetam in the treatment of infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 2005;9(1):19–22.
25. Magaudo A., Gelisse P., Genton P. Antimyoclonic effect of levetiracetam in 13 patients with Unverricht-Lundborg disease: clinical observations. *Epilepsia* 2004;45(6):678–81.
26. Mandelbaum D.E., Bunch M., Kugler S.L. et al. Efficacy of levetiracetam at 12 months in children classified by seizure type, cognitive status, and previous anticonvulsant drug use. *J Child Neurol* 2005;20(7):590–4.
27. Mikati M.A., El Banna D., Sinno D., Mroueh S. Response of infantile spasms to levetiracetam. *Neurology* 2008;70(7):574–5.
28. Opp J., Tuxhorn I., May T. et al. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: a multicenter open label study in Germany. *Seizure* 2005;14(7):476–84.
29. Otoul C., De Smedt H., Stockis A. Lack of pharmacokinetic interaction of levetiracetam on carbamazepine, valproic acid, topiramate, and lamotrigine in children with epilepsy. *Epilepsia* 2007;48(11):2111–5.
30. Panayiotopoulos C.P. *The Epilepsies. Seizures, Syndromes and Management*. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing, 2005.
31. Papacostas S., Kkolou E., Papathanasiou E. Levetiracetam in three cases of progressive myoclonus epilepsy. *Pharm World Sci* 2007;29(3):164–6.
32. Peake D., Mordekar S., Gosalakal J. et al. Retention rate of levetiracetam in children with intractable epilepsy at 1 year. *Seizure* 2007;16(2):185–9.
33. Reiter P.D., Huff A.D., Knupp K.G., Valuck R.J. Intravenous levetiracetam in the management of acute seizures in children. *Pediatr Neurol* 2010;43(2):117–21.
34. Somerville E.R. Aggravation of partial seizures by antiepileptic drugs: is there evidence from clinical trials? *Neurology* 2002;59(1):79–83.
35. Verrotti A., Coppola G., Manco R. et al. Levetiracetam monotherapy for children and

adolescents with benign rolandic seizures
Seizure 2007;16(3):271–5.

36. von Stülpnagel C., Kluger G., Leiz S.,
Holthausen H. Levetiracetam as add-on

therapy in different subgroups of "benign"
idiopathic focal epilepsies in childhood.

Epilepsy Behav 2010;
17(2):193–8.

37. Wang S.B., Weng W.C., Fan P.C., Lee W.T.
Levetiracetam in continuous spike waves
during slow-wave sleep syndrome. Pediatr
Neurol 2008;39(2):85–90.