

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ТОМ VII ВЫПУСК 2 2012



Церебролизин®

нейропептидный препарат с доказанной нейротрофической активностью, обеспечивающий защиту и регенерацию нервной ткани*



Рег. ур. П N013827/01 от 08.07.2007

Церебролизин показан для лечения пациентов с:*

- ✦ Хронической цереброваскулярной недостаточностью
- ✦ Ишемическим инсультом
- ✦ Деменциями различного генеза
- ✦ Депрессивными расстройствами, резистентными к антидепрессантам
- ✦ Травматическими повреждениями головного и спинного мозга



«ЭВЕР Нейро Фарма ГмБХ» (Австрия)
Представительство компании:
127055 Москва,
ул. Бутырский Вал, д.68/70, стр.1
Телефон: (495) 933 87 02,
факс: (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
www.everpharma.com

Церебролизин® (Cerebrolysin®). Регистрационный номер: П N013827/01. Раствор для инъекций (ампулы и флаконы). 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Болезнь Альцгеймера, синдром деменции различного генеза, хроническая цереброваскулярная недостаточность, ишемический инсульт, травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей, гиперактивность и дефицит внимания у детей; в комплексной терапии – при эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Индивидуальная непереносимость препарата; острая почечная недостаточность; эпилептический статус. В период беременности и кормления грудью применять с осторожностью. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно, внутривенно капельно). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Для повышения эффективности лечения могут быть проведены повторные курсы. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: При чрезмерно быстром введении в редких случаях возможно ощущение жара, потливость, головокружение и др. Крайне редко отмечались аллергические реакции, проявляющиеся головной болью. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: ЭВЕР Нейро Фарма ГмБХ, А-4866 Унтерах, Австрия, Европа.

* Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ТОМ VII ВЫПУСК 2 2012

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Колонка редактора

**Уважаемые коллеги, дорогие друзья и читатели
Русского журнала детской неврологии!**

Перед Вами второй выпуск нашего журнала за 2012 год.

Традиционно, в этом номере, как и в предыдущих номерах журнала, представлены материалы, посвященные эпилепсии, в том числе, лечению резистентных форм этого заболевания.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные к медикаментозному лечению эпилепсии составляют примерно 30% среди всех форм, особенно, среди больных симптоматической фокальной эпилепсией. В случаях, резистентных к терапии традиционными АЭП, сохраняется надежда на успех нейрохирургического лечения или синтез новых антиэпилептических препаратов. По данным литературы, длительное наблюдение показывает, что у 20–30% пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в дальнейшем удается достичь ремиссии при смене режима терапии. В этой связи подробное изучение новых антиэпилептических препаратов приобретает высокую значимость и актуальность.

Журнал открывает статью сотрудников Института детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки (ИДНЭ), описавших случай успешного применения нового антиэпилептического препарата – вимпат (лакосамид) – у пациентки с резистентной криптогенной фокальной эпилепсией с фокальными аутомоторными и вторично-генерализованными судорожными приступами. Несмотря на многократные и не достаточно успешные попытки подбора терапии, и с учетом значительной длительности заболевания, введение в схему лечения вимпата привело к достижению ремиссии, сохраняющейся до настоящего времени. В этой статье также представлен подробный обзор литературы по применению лакосамида.

В разделе «Обзоры и лекции» сотрудники ИДНЭ предлагают вашему вниманию фундаментальный обзор современных исследований эффективности и безопасности другого нового антиэпилептического препарата – зонегран (зонисамид) – в лечении эпилепсии.

В этом номере журнала вы найдете материалы, рассматривающие другие аспекты неврологии. Д.А. Притько (Научно-практический центр медицинской помощи детям, Москва) представил обзорный материал по вопросам применения лазерной терапии в неврологии, что, однако, до настоящего времени является предметом дискуссии для практических врачей.

М.Ю. Бобылова и коллеги из Российской детской клинической больницы (Москва) описали случай хронического сфеноидита у девочки 9 лет, клинически проявившийся глазодвигательными нарушениями (птоз, расходящееся косоглазие, диплопия, слезотечение). В связи с неврологическими и офтальмологическими осложнениями синусита, выходящими на передний план в клинической картине заболевания, правильный диагноз был установлен лишь через 1,5 года после начала заболевания (в этот период без эффекта проводились многочисленные исследования и терапевтические мероприятия). Подобные случаи часто встречаются в клинической практике врачей разных специальностей и представляют большой практический интерес.

Понятишин А.Е. и соавт. (группа докторов из г. Санкт-Петербург) представили другое интересное клиническое наблюдение – случай доброкачественной миоклонической эпилепсии младенчества у ребенка с детским церебральным параличом. В данном случае речь может идти о сочетании идиопатической эпилепсии со структурными изменениями в мозге.

Традиционно для вас подготовлены тестовые задания, с помощью которых вы можете проверить свои знания по разным разделам неврологии.

Уважаемые коллеги! Мы приглашаем вас к сотрудничеству, обсуждению актуальных вопросов детской неврологии на страницах нашего журнала. Информацию о нашем журнале вы можете получить на сайте www.epileptologist.ru, а направлять статьи — по адресу RJC@epileptologist.ru.

С глубоким уважением, руководитель клиники Института детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки, профессор К.Ю. Мухин.

УЧРЕДИТЕЛИ:

**Андрей Сергеевич Петрухин
Константин Юрьевич Мухин**

Издатель:

**ООО Редакция «Русский журнал детской неврологии»,
117647, г. Москва, ул. Островитянова, д. 32 кв. 284.**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Петрухин А. С. главный редактор	Россия, Москва
Мухин К. Ю. заместитель главного редактора	Россия, Москва
Алиханов А. А.	Россия, Москва
Белопасов В. В.	Россия, Астрахань
Белоусова Е. Д.	Россия, Москва
Гузева В. И.	Россия, Санкт-Петербург
Заваденко Н. Н.	Россия, Москва
Зыков В. П.	Россия, Москва
Карлов В. А.	Россия, Москва
Кравцов Ю. И.	Россия, Пермь
Мальмберг С. А.	Россия, Москва
Миронов М.Б. (ответственный секретарь)	Россия, Москва
Прусаков В. Ф.	Россия, Казань
Шоломов И. И.	Россия, Саратов
Шатенштейн А.А.	Россия, Москва
Dulac O.	Франция, Париж
Holthausen H.	Германия, Фохтеройд
Ohtahara Sh.	Япония, Окаяма
Suzuki Y.	Япония, Токио

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА:

Карпова В. И.	заведующий редакцией
Пылаева О. А.	выпускающий редактор
Асадчев С. М.	технический директор
Асадчева Е. С.	компьютерная верстка

Журнал зарегистрирован в Федеральном агентстве по печати и массовым коммуникациям
12 января 2006 года № 12-23 345

Редакция не несет ответственности за содержание и достоверность рекламных материалов.

Воспроизведение опубликованных материалов разрешается по согласованию с редакцией

Мнение Редакционной коллегии может не совпадать с мнением авторов
ISSN 2073-8803 10002

Номер подписан к печати 15 июня 2012 года
Отпечатано: Типография «ПринтСервисГрупп»
Тираж – 2000 экз.

Адрес редакции:
Москва, ул. Борисовские пруды, дом 13, корпус 2.
Телефон/Факс: (495) 394 8252, 936 9418, 8 926 290 5030
E-mail: RJC@epileptologist.ru
center@epileptologist.ru
web: www.epileptologist.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Колонка редактора	1
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
<i>Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Пылаева О.А.</i>	
Эффективность вимпата (лакосамид) у пациентки с резистентной формой криптогенной фокальной эпилепсии с фокальными аутомоторными и вторично-генерализованными судорожными приступами (описание случая)	3
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ	
<i>Пылаева О.А., Мухин К.Ю.</i>	
Применение нового антиэпилептического препарата — зонегран (зонисамид) — в лечении эпилепсии (обзор литературы)	13
<i>Притыко Д.А.</i>	
Лазерная терапия в детской неврологии	35
НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ	
<i>Бобылова М.Ю., Алиханов А.А., Демушкина А.А., Мельникова М.Б., Дунаевская Г.Н.</i>	
Случай хронического сфеноидита с неврологическими и офтальмологическими осложнениями	41
<i>Понятишин А.Е., Березин В.Н., Бессонова Л.Б.</i>	
Доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества у ребенка с детским церебральным параличом: реальность или ошибка диагностики? Клиническое наблюдение	47
ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ	
Тесты (проверьте свои знания)	55
Требования для авторов	56

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИМПАТА (ЛАКОСАМИД) У ПАЦИЕНТКИ С РЕЗИСТЕНТНОЙ ФОРМОЙ КРИПТОГЕННОЙ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ С ФОКАЛЬНЫМИ АУТОМОТОРНЫМИ И ВТОРИЧНО-ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ СУДОРОЖНЫМИ ПРИСТУПАМИ (ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ)

М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

EFFICACY OF VIMPAT (LACOSAMIDE) IN THE TREATMENT OF DRUG-RESISTANT CRYPTOGENIC FOCAL EPILEPSY WITH FOCAL AUTOMOTOR AND SECONDARILY GENERALIZED SEIZURES (A CLINICAL CASE)

M.B. Mironov, K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva

Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, Москва

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30% среди всех форм эпилепсии. Представлено описание случая применения нового антиэпилептического препарата лакосамид (вимпат) и достижения ремиссии приступов у пациентки 31 года с резистентной формой криптогенной фокальной эпилепсии с фокальными аутомоторными и вторично-генерализованными судорожными приступами. Представлен обзор литературы, посвященной эффективности и переносимости лакосамида при резистентной эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, резистентная к терапии эпилепсия, лакосамид, эффективность, переносимость.

Despite the considerable advances of epileptology drug-resistant epilepsies consist about 30% among all forms of epilepsy. A case of successful using of a new antiepileptic drug lacosamide (vimpat) in the treatment of 31 years old patient with the resistant form of cryptogenic focal epilepsy with focal automotor and secondarily generalized seizures is presented. Authors represent the review of the literature devoted to efficacy and tolerability of lacosamide in the treatment of drug-resistant epilepsy.

Key words: epilepsy, drug-resistant epilepsy, lacosamide, efficacy, tolerability.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и лечении эпилепсии в последние десятилетия и высокую вероятность достижения ремиссии или значительного урежения частоты приступов на фоне применения эффективных антиэпилептических препаратов (65–70%), доля резистентных к медикаментозному лечению форм эпилепсии остается достаточно большой. По данным Kwan P., Brodie M.J. (2006), Gil-Nagel A., Marin H. (2011), не менее чем у 30% пациентов не удается добиться полного прекращения приступов на фоне антиэпилептической терапии.

К резистентной эпилепсии относят те случаи заболевания, при которых приступы сохраняются после двух последовательных курсов монотерапии правильно подобранными

базовыми АЭП в максимально переносимых дозах, а также одного курса комбинированной терапии с включением добавочных АЭП (Glauser T. и соавт., 2006; Kwan P., Brodie M.J., 2006; Hao X.T., Wong I.S., Kwan P., 2011). Выделяют объективные и субъективные («псевдорезистентность») причины резистентности приступов к терапии. К объективным причинам относятся формы эпилепсии, возникающие у больных с тяжелым поражением мозга: пороками развития головного мозга, фокальными кортикальными дисплазиями, при наследственно-дегенеративных заболеваниях и др. Субъективные причины многообразны и включают: неправильно установленный диагноз эпилепсии (например, конверсионные приступы); неправильный выбор препарата (например, карбамазепин при абсансах и мио-

клонических приступах); неадекватная возрастная доза АЭП; невыполнение пациентами назначений врача и др. (Мухин К.Ю. и соавт., 2008).

По данным Glauser T. и соавт. (2006), к возможным причинам резистентности эпилепсии относятся: (1) неправильно установленный диагноз эпилепсии (по данным Johannessen S.I., Ben-Menachem E. (2006), у 20% пациентов, поступающих в центры по лечению эпилепсии с труднокурабельными эпилептическими приступами, в дальнейшем были диагностированы псевдоэпилептические приступы); (2) неправильный выбор АЭП в зависимости от эпилептического синдрома; (3) неправильное выполнение назначений врача (низкая комплаентность — пациент не принимает или неправильно принимает назначенный препарат); (4) в основе эпилепсии — тяжелое прогрессирующее заболевание мозга; (5) сочетание эпилепсии с наркоманией или алкогольной зависимостью.

При правильно установленном диагнозе неэффективность первого курса правильно выбранного и хорошо переносимого АЭП в терапевтической дозе — важный прогностический фактор резистентной эпилепсии. При неэффективности двух курсов АЭП в монотерапии вероятность достижения ремиссии на монотерапии следующим АЭП очень низка, улучшение может быть достигнуто при политерапии в комбинации 2 базовых АЭП или 1 базового и 1 дополнительного (Glauser T. и соавт., 2006).

Kwan P., Brodie M.J. (2006) выделили четыре паттерна фармакорезистентности: (1) резистентность *de novo*: пациент никогда не достигает ремиссии, начиная с дебюта заболевания; (2) прогрессирующая резистентность: вначале удается достичь ремиссии, но в дальнейшем приступы возобновляются и носят неконтролируемый характер; (3) «волнообразный паттерн» резистентности: чередование периодов с хорошим контролем и с отсутствием контроля над приступами; (4) эпилепсия, исходно резистентная к лечению, однако, в дальнейшем контроль над приступами достигается.

Фокальные эпилептические приступы встречаются чаще, чем генерализованные; по данным O'Brien T.J. и соавт. (2008), их доля в структуре всех форм эпилепсии достигает 60%. Симптоматические и предположительно симптоматические фокальные эпилепсии — самая большая группа фокальных эпилепсий у взрослых. В целом у 30% больных с фокальной эпилепсией формируются фармакорезистентные формы заболевания (Elger C.E., Schmidt D., 2008).

В связи с высокой распространенностью фокальных форм эпилепсии, а также со значительной долей резистентных случаев заболевания в этой популяции особенно актуальным становится выбор эффективных методов лечения и создание новых антиэпилептических препаратов (АЭП), которые позволят решить проблему фармакорезистентности и снизить частоту приступов (а, значит, и повысить качество жизни) у пациентов, относящихся к этой категории (Panayotopoulos C.P., 2007). Однако, по данным Elger C.E., Schmidt D. (2008), в 60% случаев пациентам с резистентной эпилепсией помогает нейрохирургическое лечение, и лишь в 5% — можно надеяться на успех новых АЭП. Еще один из подходов — рациональные комбинации существующих АЭП с супра-аддитивным и синергичным эффектом (Kwan P., Brodie M.J., 2006). Длительное наблюдение показывает, что у 20–30% пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в дальнейшем удается достичь ремиссии при смене режима терапии (Elger C.E., Schmidt D., 2008).

Одним из таких новых и перспективных АЭП, на который возлагаются большие надежды в отношении преодоления фармакорезистентности у пациентов с фокальными эпилепсиями, является лакосамид (вимпат; «ЮСБ Фарма») — препарат с принципиально иным механизмом действия (отличным от механизма действия других АЭП). Лакосамид был одобрен для применения FDA и EMEA в 2008 году и недавно зарегистрирован в России для дополнительной терапии у пациентов 16 лет и старше с неконтролируемыми фокальными приступами с вторичной генерализацией или без нее. Лакосамид представляет собой функционализированную аминокислоту. Точный механизм действия лакосамида в настоящее время не изучен; однако, известно, что препарат избирательно снижает патологическую гиперактивность нейронов, не влияя на их физиологическую активность, уменьшает аномальную возбудимость нейронов в эпилептогенном очаге, селективно усиливает медленную инактивацию натриевых каналов, не влияя на быструю инактивацию в отличие от других АЭП (Errington A.C., 2006, 2008; Kellinghaus C., 2009). Кроме того, лакосамид взаимодействует с белком-медиатором коллапсина-2 (*collapsin-response mediator protein-2*; CRMP-2), фосфопротеином, который экспрессируется, главным образом, в нервной системе и участвует в процессах нейрональной дифференциации и контроле аксонального роста. Предполагается, что при эпилепсии

экспрессия этого белка нарушена (Freitag J.M. и соавт., 2007; Harris J.A., Murphy J.A., 2009; Kellinghaus C., 2009).

Биодоступность лакосамида при пероральном приеме достигает около 100%. После перорального введения препарат достигает пиковой концентрации в течение 0,5–4 ч. Пища не оказывает влияния на абсорбцию препарата, поэтому возможен его прием как вместе с едой, так и вне приема пищи. Элиминация препарата из системного кровотока происходит преимущественно посредством почечной экскреции и биотрансформации. Период полувыведения составляет приблизительно 13 ч, что позволяет назначать препарат 2 раза в день. Равновесная концентрация достигается через 3 дня при двукратном приеме в сутки. Внутривенные инфузии длительностью 15 и 60 мин биоэквивалентны таблетированной форме при пероральном приеме (доза препарата при переходе с перорального приема на внутривенное введение и наоборот не изменяется). Лакосамид имеет линейную кинетику, и концентрация препарата в плазме пропорциональна принимаемой дозе, поэтому проведения терапевтического лекарственного мониторинга не требуется. Другие очень важные фармакокинетические преимущества лакосамида — препарат не индуцирует и не ингибирует большинство изоформ цитохромов печени (CYP) и поэтому не изменяет метаболизм других АЭП, а также незначительно связывается с белками плазмы (менее 15%). Для вимпата характерна низкая вероятность аггравации эпилепсии (Simoen S., 2011). Отсутствуют доказательства, что лакосамид вступает в лекарственные взаимодействия с другими АЭП (включая карбамазепин, леветирацетам, ламотриджин, топирамат, вальпроат, зонисамид, габапентин и фенитоин), применяющимися в лечении фокальных приступов, а также с препаратами других групп (включая оральные контрацептивы), что имеет особое значение при политерапии, а также в лечении женщин (Errington A.C., 2006, 2008; Harris J.A., Murphy J.A., 2009; Harris J.A., 2010).

Вимпат выпускается в различных лекарственных формах — таблетки (по 50 мг, 100 мг, 150 мг и 200 мг), сироп (15 мг/1 мл) и раствор для инфузионного введения (200 мг/20 мл). Раствор лакосамида для инфузий стабилен при комнатной температуре, не требует дополнительного разведения и может применяться у пациентов, для которых пероральный путь введения препарата временно невозможен. Лакосамид

был первым АЭП, получившим одобрение к применению одновременно в форме для перорального и инфузионного введения (в 2008 году) (Rosenow F., Knake S., 2008). Наличие различных лекарственных форм, особенно инфузионной формы — важное преимущество препарата, позволяющее применять его у разных категорий больных. Рекомендуемая доза лакосамида — 100–200 мг 2 раза в день (200–400 мг/сут). Лечение необходимо начинать с дозы 50 мг 2 раза в день (100 мг/сут) и повышать дозу с еженедельными интервалами по 100 мг/сут до достижения терапевтической дозы 200–400 мг/сут.

В целом 1294 взрослых пациентов с неконтролируемыми фокальными приступами получили лечение лакосамидом в дополнительной терапии в рамках клинических исследований. Harris J.A. и соавт. провели обзор всех опубликованных к настоящему времени исследований лакосамида в лечении резистентных к терапии фокальных эпилептических приступов (Harris J.A., Murphy J.A., 2009; Harris J.A., 2010). Согласно требованиям доказательной медицины, было проведено два открытых исследования и три рандомизированных контролируемых исследования, оценивающих эффективность и безопасность перорального применения лакосамида, а также одно открытое и одно рандомизированное контролируемое исследование внутривенного применения лакосамида. Лакосамид был эффективен и достоверно уменьшал частоту приступов в дозах 400–600 мг в день (доза 600 мг не является официально зарегистрированной к применению в ЕС и в России). В целом, открытые исследования продемонстрировали снижение частоты приступов на 14–47%; в плацебо-контролируемых исследованиях этот показатель составил 26–40%. Доля пациентов с уменьшением частоты приступов на 50% варьировала от 32,7% до 41,2% в зависимости от дозы лакосамида (Harris J.A., Murphy J.A., 2009).

В целом эффективность перорального применения лакосамида при неконтролируемых фокальных приступах с вторичной генерализацией или без нее была продемонстрирована в трех основных исследованиях по эффективности препарата (Ven-Menachem E. и соавт., 2007, 2008; Chung S. и соавт., 2010; Halasz P. и соавт., 2009). Эти базовые работы по дизайну представляли собой многоцентровые, рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые, параллельно групповые исследования перорального приема лакосамида в

дополнительной терапии у пациентов с неконтролируемыми фокальными приступами с вторичной генерализацией или без нее. Они проводились в США, Европе, России и Австралии. В исследования были включены пациенты с фокальными приступами, продолжающимися как минимум 2 года, несмотря на прием 1–2 или 1–3 АЭП, на фоне стимуляции блуждающего нерва или без нее. Большинство пациентов ранее получали более четырех АЭП в течение жизни (32,2% получали от 4 до 6 АЭП, и 45,2% получали 7 или более АЭП). На исходном уровне у 84% пациентов приступы не контролировались на фоне политерапии (прием 2–3 АЭП) или монотерапии (16%). Кроме того, 16,5% пациентов получали в качестве сопутствующего метода лечения стимуляцию блуждающего нерва.

В трех исследованиях были определены два основных критерия эффективности или первичные конечные точки: изменение частоты фокальных приступов каждые 28 дней от начала базового периода до периода поддерживающей терапии и доля респондеров с $\geq 50\%$ улучшением (терапевтический ответ со снижением частоты приступов не менее чем на 50% от исходного уровня).

В исследовании Ben-Menachem E., проведенном в США и Европе, изучались дозы лакосамида 200 мг, 400 мг и 600 мг (суточная доза лакосамида 600 мг не зарегистрирована в России и странах ЕС); продемонстрирована эффективность лакосамида в дозе 400 и 600 мг/сут: редукция частоты приступов в популяции пациентов, завершивших лечение в соответствии с протоколом — 46% и 49%, доля респондеров с 50%-ым улучшением — 49,4% и 49,2%. В группе, получавшей 200 мг лакосамида, было достигнуто значительное улучшение в сравнении с плацебо, однако различия были статистически значимыми не по всем оцениваемым критериям эффективности.

В исследовании Chung S., проведенном в США, изучались дозы лакосамида 400 мг и 600 мг в сутки. Результаты исследования также продемонстрировали эффективность лакосамида в дозе 400 и 600 мг/сут: редукция частоты приступов составила 39,6% и 50%, доля респондеров с 50% улучшением — 40% и 50,9% в группах лакосамида 400 мг и 600 мг соответственно. Показатели в обеих лечебных группах, получавших лакосамид, статистически достоверно отличались от группы плацебо.

В исследовании Halasz P., проводимом в Европе и в Австралии, продемонстрирована эффективность лакосамида в дозе 200 и 400 мг/сут

(по критерию редукции частоты фокальных приступов) и 400 мг/сут (при оценке доли респондеров с 50%-ым улучшением). Снижение частоты приступов составило 35,3% и 45%, доли респондеров с 50%-ым улучшением составили 35% и 46,3% в группах, получавших лакосамид в дозе 200 мг и 400 мг соответственно.

Нежелательные явления, зафиксированные в трех исследованиях, оценивались как побочные реакции легкой или средней тяжести и возникали в период титрования, в дальнейшем их частота снижалась. Чаще встречались нарушения со стороны центральной нервной системы (головокружение, головная боль, тошнота, усталость, атаксия, нарушение зрения, диплопия, сонливость, нистагм) или желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота) (Kellinghaus C., 2009). В большинстве случаев побочные реакции не требовали отмены препарата. По данным обзора Harris J.A., Murphy J.A., (2009), наиболее распространенные нежелательные явления, возникавшие более чем у 10% пациентов в клинических исследованиях, включали артралгию, атаксию, нечеткость зрения, диплопию, головокружение, усталость, головную боль, боль в месте инъекции (в исследованиях внутривенной формы препарата), тошноту, рвоту, тремор, инфекции верхних отделов дыхательных путей.

Эффективность и безопасность длительного лечения лакосамидом оценивается в трех открытых исследованиях, продолжающихся в настоящее время. Данные промежуточного анализа (продолжительностью 2,5 года) продемонстрировали длительную эффективность и безопасность лакосамида для перорального введения.

Таким образом, клинические исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость лакосамида у пациентов с фокальными приступами в дозах 200–600 мг; доза препарата 400 мг/сут была расценена как оптимальная — она была также высоко эффективна, но переносилась лучше, чем доза 600 мг/сут (Ben-Menachem E. и соавт., 2007, 2008; Chung S. и соавт., 2010; Halasz P. и соавт., 2009). Безопасность и эффективность лакосамида у пациентов моложе 17 лет в настоящее время не установлена, хотя уже опубликованы результаты нескольких исследований, демонстрирующих предварительные данные по эффективности и хорошей переносимости препарата у детей и подростков (Gavatha M. и соавт., 2011; Guilhoto L.M. и соавт., 2011).

Первые постмаркетинговые исследования

лакосамида продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость вимпата у взрослых больных эпилепсией

Harden C.L. и соавт. (2011) опубликовали результаты постмаркетингового исследования дополнительной терапии лакосамидом у 67 взрослых пациентов с эпилепсией. У 46 из 67 пациентов (69%) отмечено уменьшение частоты приступов $\geq 50\%$ (респондеры). Не обнаружено достоверных различий по доле респондеров у пациентов, принимающих лакосамид в комбинации с другими АЭП, действующими на натриевые каналы (34 из 53 пациентов; 64%), и у пациентов, получавших лакосамид в комбинации с другими АЭП (12 из 14; 86%). Таким образом, лакосамид продемонстрировал эффективность в комбинации с другими АЭП, без зависимости от механизма их действия, у пациентов с резистентными формами эпилепсии.

Garcia-Morales I. и соавт. (2011) провели ретроспективное исследование и представили первый опыт постмаркетингового применения лакосамида в дополнительной терапии у пациентов с резистентными к терапии фокальными формами эпилепсии. В исследовании участвовало 60 пациентов (средний возраст — 38,3 лет, 54% женщин, средняя продолжительность эпилепсии — 27,2 лет, средняя частота приступов — 9,7 в месяц; 28% пациентов с преимущественно ночными приступами), получавших не менее двух АЭП (в среднем — 2,2 АЭП). Пациенты получали лакосамид в дозе 200, 300, 400 или 500 мг в сутки в 31, 16, 10 и 3 случаях соответственно. Катамнестическое наблюдение за пациентами продолжалось на протяжении 13–24 мес. У 28 пациентов (47%) получена $\geq 50\%$ -ая редукция частоты приступов. Уменьшение частоты приступов $\geq 50\%$ зарегистрировано в 65% и 40% случаях в подгруппах пациентов с ночными и дневными приступами соответственно ($p > 0,05$). Из 28 пациентов, у которых был получен выраженный положительный терапевтический ответ на лечение, в 2 случаях была достигнута ремиссия приступов, сохранявшаяся 6 и 11 мес. после назначения лакосамида. Среди побочных эффектов, зарегистрированных у 20 пациентов (33%), наиболее часто встречалось головокружение (16 пациентов); серьезных побочных эффектов не отмечено. Таким образом, результаты первых постмаркетинговых исследований показали высокую эффективность и хорошую переносимость лакосамида у пациентов с фокальными приступами.

Фармако-экономический анализ, проведенный в исследованиях Bolin K. и соавт.

(2010), Simoens S. (2011), Benhaddi H. и соавт. (2010), показал благоприятный показатель по критерию стоимость-эффективность лакосамида в лечении резистентных к терапии фокальных эпилептических приступов.

Полученные результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что лакосамид — перспективный препарат для комплексного лечения резистентных форм эпилепсии.

Представляем историю болезни наблюдаемой нами пациентки с резистентной к медикаментозной терапии формой криптогенной фокальной эпилепсии, достигшей ремиссии при введении в схему антиэпилептической терапии вимпата (лакосамид) в качестве добавочного препарата.

Пациентка Ш.Ю. в возрасте 31 год обратилась в Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки в 2010 году с жалобами на частые дневные и ночные приступы.

Анамнез заболевания. Эпилептические приступы дебютировали в возрасте 13 лет. В 5 ч утра во время ночного сна развился первый вторично-генерализованный судорожный приступ (ВГСП), начавшийся с резкого вскрика, девиации головы и глаз вправо. Второй ВГСП возник через год, также во время ночного сна. Далее частота приступов стала увеличиваться. В возрасте 14–17 лет вторично-генерализованные судорожные приступы во сне возникали с частотой 2–3 раза в год. Постепенно ВГСП стали развиваться практически каждые сутки, нередко по несколько раз за ночь. В возрасте 14 лет отмечены эпизоды статусного течения приступов: до 7 приступов за ночь. Приступы начинались с поворота глаз и головы вправо, затем отмечалось тоническое напряжение конечностей и туловища с вытягиванием рук перед собой. Со временем наблюдалось присоединение к тоническому напряжению тела вибраторного компонента, выраженного преимущественно в конечностях. По мере развития этой фазы тонический компонент постепенно исчезал, флексорные клонические подергивания становились более выраженными и ритмичными, захватывая мышцы всего тела. За счет длительного спазма дыхательной мускулатуры в момент приступа возникало нарушение дыхания. Отмечалось изменение цвета лица (кожа приобретала серый оттенок, цианоз носогубного треугольника). Окончание клонической фазы сопровождалось постепенным замедлением ритма подергиваний, которые переходили в аритмичные редкие утихающие миоклонические

вздрагивания на фоне расслабления мускулатуры тела. Приступ обычно заканчивался полным расслаблением мышц и сопровождался сном пациентки. Продолжительность приступов составляла около 5 минут.

В 14 лет присоединились фокальные аутомоторные приступы. Во время дневного бодрствования отмечаются пароксизмы, проявляющиеся замиранием, остановкой взгляда, особой мимикой (напоминающей вид удивленного человека). В период приступа наблюдаются автоматизмы: вокальные — проявляющиеся громкой бессвязной речью, кистевые — в виде «перебирания рук»; иногда возникало заведение глаз вправо. Подобные приступы со временем стали повторяться с частотой несколько раз в день.

Со слов родителей, после начала приступов у пациентки стало заметно отставание в интеллектуальной сфере и замедленность мышления.

Проводимое лечение. После дебюта приступов был назначен фенобарбитал — без эффекта. Далее применялись многочисленные антиэпилептические препараты в различных комбинациях. Назначались производные вальпро-

своей кислоты, карбамазепин, топирамат, левитирацетам. Можно отметить, что наиболее эффективной схемой АЭП в то время была комбинация вальпроатов, карбамазепина и топирамата, на фоне которой купировались ночные вторично-генерализованные судорожные приступы, однако, фокальные аутомоторные приступы сохранялись.

В 2010 году, на момент обращения в Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, пациентка получала левитирацетам (кепру) в дозе 2500 мг/сут и вальпроевую кислоту (депакин хроно 500) в дозе 1250 мг/сут. На фоне данной терапии ночные ВГСП и фокальные аутомоторные приступы отмечались практически ежедневно.

Анамнез жизни. Родилась от первой беременности, протекавшей без особенностей.

Роды: срочные, самостоятельные, масса при рождении — 3250 г, длина — 52 см.

Наследственность по эпилепсии: не отягощена. Раннее развитие по возрасту.

В неврологическом статусе: очаговых симптомов не выявлено, отмечается мышечная гипотония. Интеллект ориентировочно снижен.

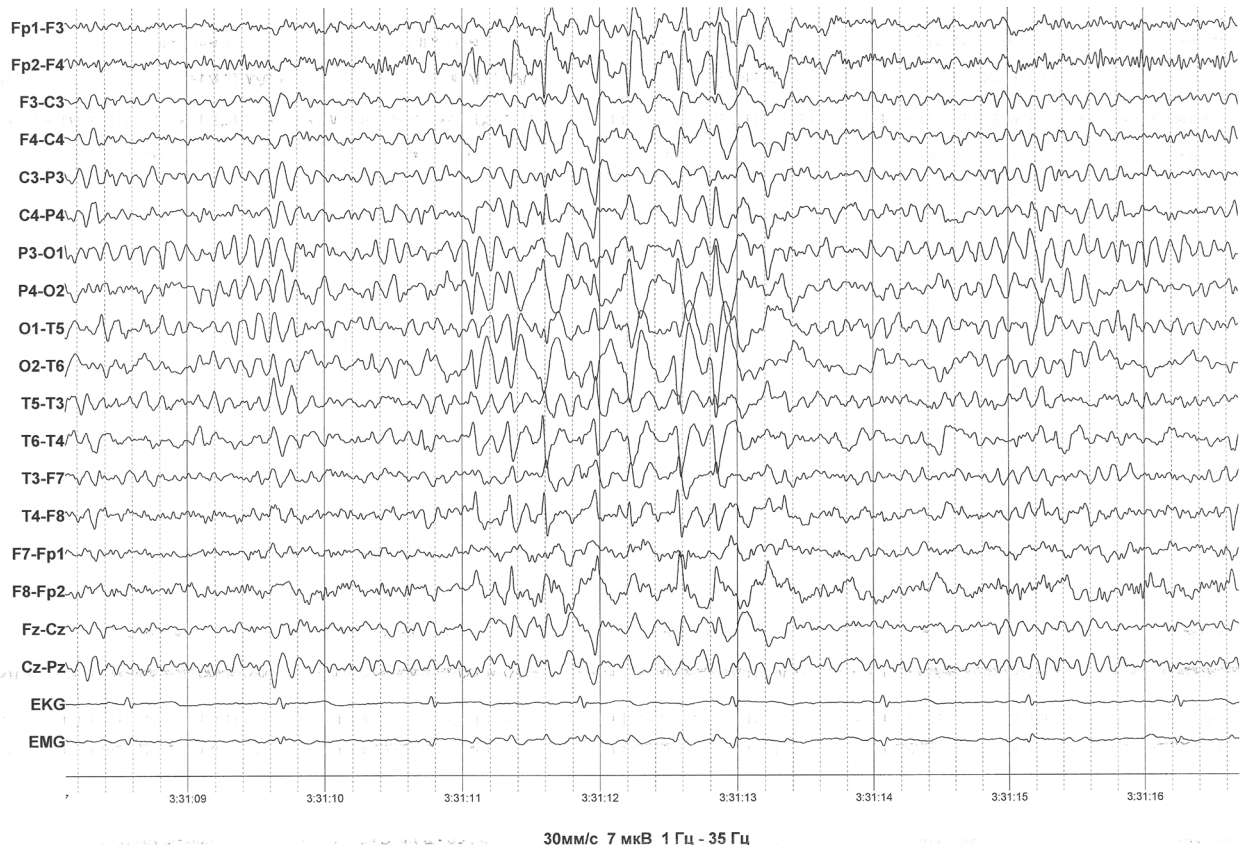


Рис. 1. Пациентка Ш.Ю., 31 год. Диагноз: Криптогенная фокальная эпилепсия с фокальными аутомоторными и вторично-генерализованными судорожными приступами, резистентная форма.

В ходе видео-ЭЭГ мониторинга в состоянии бодрствования регистрируются разряды, латерализованные по электродам правого полушария, в виде спайков, острых волн, комплексов пик-волна, острая-медленная волна, периодически с распространением на лобно-центрально-вертексные отделы и левую лобную область, а также с тенденцией к диффузному распространению.

Магнитно-резонансная томография головного мозга: патологических изменений в структуре головного мозга не выявлено.

Ночной видео-ЭЭГ мониторинг (от 03–04.05.2011 г.). Основная активность в пределах нормы. Сон модулирован по стадиям и фазам. В состоянии бодрствования и во сне отмечается периодическое ритмическое региональное тета-, дельта-замедление в правой затылочно-височной и правой височно-лобной областях, на отдельных эпохах записи носящее характер продолженного. В состоянии бодрствования регистрируется эпилептиформная активность (рис. 1), представленная:

- в правой затылочно-височной области в структуре регионального замедления в виде спайков, комплексов пик-волна, амплитудой в среднем 100 мкВ, периодически с быстрым распространением на правую лобную область, также с распространением на все электроды правого полушария и левую лобную область, и с тенденцией к диффузному распространению. На отдельных эпохах записи региональная эпилептиформная активность в правой затылочно-височной области носит продолженный характер;
- в правой височно-лобной области в структу-

ре регионального замедления в виде спайков, комплексов пик-волна, острая-медленная волна, амплитудой в среднем 100 мкВ, периодически с тенденцией к диффузному распространению;

- независимо в левой височной области в виде спайков, комплексов пик-волна, амплитудой в среднем 100 мкВ;
- латерализованными по электродам правого полушария разрядами в виде спайков, острых волн, комплексов пик-волна, острая-медленная волна, амплитудой до 150 мкВ, периодически с распространением на лобно-центральные и вертексные отделы и левую лобную область, а также с тенденцией к диффузному распространению;
- диффузными разрядами в виде спайков, комплексов пик-волна, острая-медленная волна, амплитудой до 150 мкВ. Периодически диффузным разрядам предшествовали низкоамплитудные спайки в правой затылочно-височной области.

Во сне регистрируется эпилептиформная активность (рис. 2, 3), представленная:

- в правой затылочно-височной области в структуре регионального замедления в виде спайков, комплексов пик-волна, амплитудой

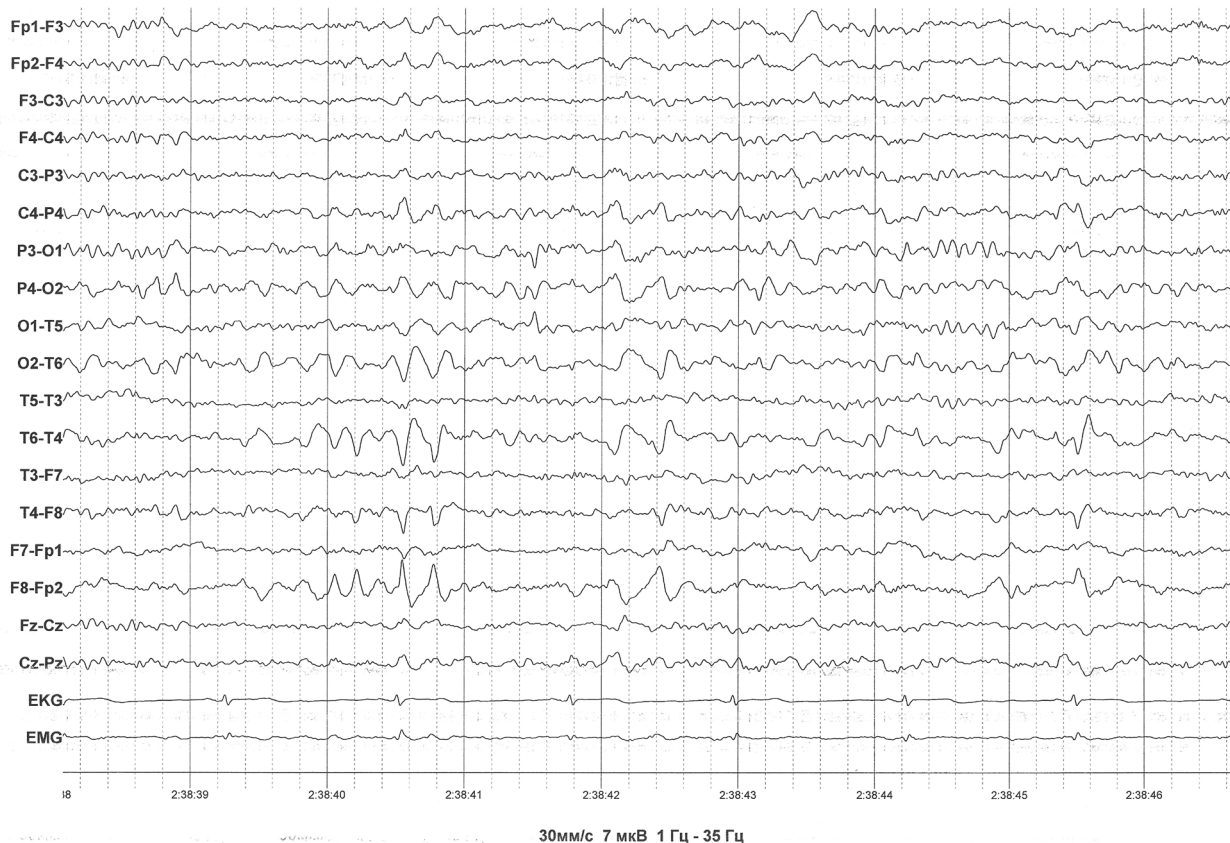


Рис. 2. В ходе видео-ЭЭГ мониторинга сна регистрируется региональная эпилептиформная активность в правой височно-лобной области в структуре регионального замедления в виде комплексов острая-медленная волна.

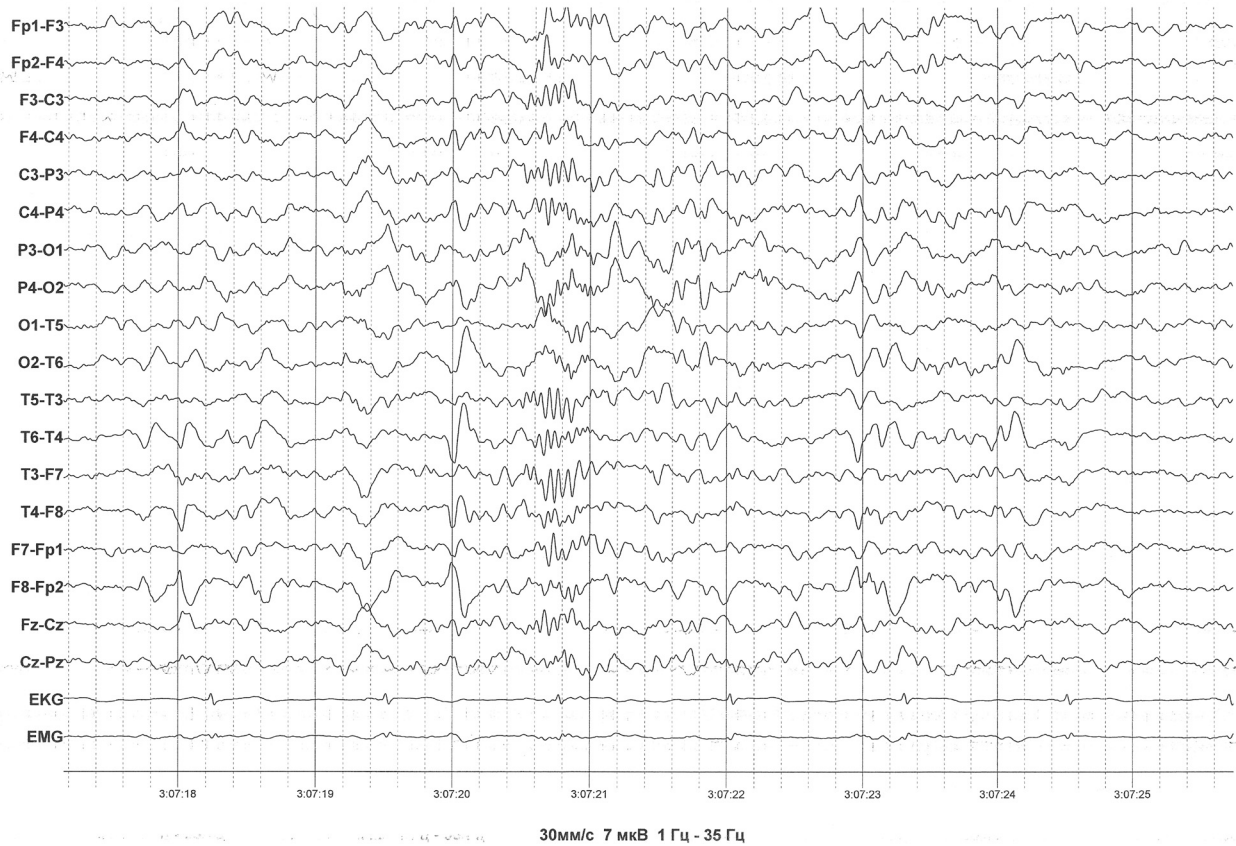


Рис. 3. В ходе видео-ЭЭГ мониторинга сна регистрируются диффузные разряды низкоамплитудной быстроволновой активности («lafa») в сочетании с региональными комплексами острая-медленная волна в правой височно-лобной области.

в среднем 100 мкВ, а также в отдельных случаях виде коротких пробегов низкоамплитудной быстроволновой активности («fast activity»), периодически с быстрым распространением на правую лобную область, также с распространением на все электроды правого полушария и левую лобную область и с тенденцией к диффузному распространению. На отдельных эпохах записи региональная эпилептиформная активность в правой затылочно-височной области носит продолженный характер;

- в правой височно-лобной области в структуре регионального замедления в виде спайков, комплексов пик-волна, острая-медленная волна, амплитудой в среднем 100 мкВ, периодически с тенденцией к диффузному распространению;
- независимо в левой височно-лобной области в виде низкоамплитудных спайков, комплексов пик-волна;
- латерализованными по электродам правого полушария разрядами в виде спайков, острых волн, комплексов пик-волна, острая-медленная волна, амплитудой до 150 мкВ, периодически с распространением на лобно-центральные вертексные отделы и левую

лобную область, а также с тенденцией к диффузному распространению;

- диффузными разрядами в виде спайков, комплексов пик-волна, острая-медленная волна, амплитудой до 150 мкВ, с амплитудным преобладанием по электродам правого полушария. Периодически диффузным разрядам предшествовали низкоамплитудные спайки в правой затылочно-височной области;
- в виде коротких диффузных разрядов спайков, групп спайков в сочетании с аркообразными альфа-, бета-колебаниями, амплитудой до 100 мкВ;
- диффузными разрядами низкоамплитудной быстроволновой активности — lafa («low amplitude fast activity») в сочетании с низкоамплитудными спайками. Периодически отмечается опережение по времени низкоамплитудной быстроволновой активности в правой затылочно-височной области. Периодически после диффузных пробегов lafa, отмечается появление диффузной вспышки тета-, дельта-волн с последующим уплощением биоэлектрической активности. В единичных случаях затем регистрируется появление аркообразной активности альфа-диапазона в правой височно-лобной области.

В ходе видео-ЭЭГ мониторинга эпилептических приступов зарегистрировано не было.

На основании данных анамнеза и дополнительных методов обследования был установлен *диагноз*: Криптогенная фокальная эпилепсия с фокальными аутомоторными и вторично-генерализованными судорожными приступами, резистентная форма.

После уточнения характера заболевания в схему лечения, включавшую комбинацию депакина хроно и кеппры, был введен в качестве добавочного препарата вимпат (лакосамид) с постепенным увеличением дозы до 300 мг/сут. Стартовая терапия по 50 мг 2 раза в день, через 1 неделю — по 100 мг 2 раза в день, через 1 неделю — по 150 мг 2 раза в день (утро — вечер). Через 1 месяц после изменения схемы терапии приступы полностью купировались. В настоящее время, на момент написания статьи, ремиссия составила 4 месяца. Отмечена хорошая переносимость терапии без побочных эффектов.

Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность вимпата (достижение ремиссии) у пациентки с криптогенной фокальной эпилепсией, резистентной к

многочисленным АЭП, применяемым как в монотерапии, так и в различных комбинациях. Вимпат применялся в дозе 300 мг в сутки, соответствующей терапевтической дозе, рекомендуемой другими авторами. В многочисленных исследованиях дозы вимпата от 200 до 400 мг/сут признаны оптимальными (Ben-Menachem E. и соавт., 2007, 2008; Chung S. и соавт., 2010; Halasz P. и соавт., 2009). Мы отметили хорошую переносимость вимпата, что согласуется с данными литературы (Kellinghaus C., 2009; Harris J.A., Murphy J.A.). Хорошая переносимость АЭП и отсутствие выраженных лекарственных взаимодействий имеет особенное значение при резистентных формах эпилепсии, требующих многолетнего приема АЭП в политерапии.

Таким образом, описанный нами клинический случай подтверждает потенциальную высокую эффективность и хорошую переносимость вимпата, даже у пациентов с фокальной эпилепсией, резистентной к многочисленным комбинациям антиэпилептических препаратов. Это значительно повышает качество жизни больных эпилепсией и снижает затраты, связанные с нетрудоспособностью и инвалидностью.

Библиография

1. Зенков Л.Р. Противозэпилептический препарат лакосамид (вимпат) // Журн неврол психиатр. — 2010. — Т. 110. — №10. — С. 72–79.
2. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Федин А.И. Современные принципы лечения фокальных эпилепсий // Эпилепсия. — 2011. — №1 (4). — С. 2–14.
3. Мильчакова Л.Е., Гехт А.Б. Эффективность и безопасность нового противозэпилептического препарата лакосамид у больных фокальной эпилепсией (данные двойных слепых плацебо-контролируемых исследований) // Журн неврол психиатр. — 2010. — Т. 110, N 3. — вып. 2. — С. 39–43.
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия (справочное руководство) // М.: Системные решения, 2008. — 224 с.
5. Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Глухова Л.Ю., Фрейджова Н.В. Клинический случай применения лакосамида (вимпат) в лечении резистентной формы симптоматической фокальной эпилепсии // Рус. жур. дет. неврол. — 2011. — Т. VI. — Вып. 2. — С. 37–42.
6. Benhaddi H., Gunn A., Ferro B. Medico-economic evaluation of lacosamide adjunctive therapy in the treatment of patients with refractory epilepsy in Scotland and Spain // 13 th Annual European Congress: health technology assessment 6-9 November 2010, Prague.
7. Ben-Menachem E., Biton V., Jatuzis D., Abou-Khalil B., Doty P., Rudd G.D. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures // Epilepsia. — 2007. — V. 48(7). — P. 1308–17.
8. Ben-Menachem E. Lacosamide: an investigational drug for adjunctive treatment of partial-onset seizures // Drugs Today (Barc). — 2008. — V. 44(1). — P. 35–40.
9. Biton V., Rosenfeld W.E., Whitesides J., Fountain N.B., Vaiciene N., Rudd G.D. Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures // Epilepsia. — 2008. — V. 49(3). — P. 418–24.
10. Bolin K., Berggren F., Forsgren L. Lacosamide as treatment of epileptic seizures — cost utility results for Sweden // Acta Neurol Scand. — 2010. — V. 121(6). — P. 406–12.
11. Chung S., Sperling M.R., Biton V., Krauss G., Hebert D., Rudd G.D., Doty P.; SP754 Study Group. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial // Epilepsia. — 2010. — V. 51(6). — P. 958–67.
12. Chung S., Ben-Menachem E., Sperling M.R., Rosenfeld W., Fountain N.B., Benbadis S., Hebert D., Isojarvi J., Doty P. Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials // CNS Drugs. — 2010. — V. 24(12). — P. 1041–54.

13. Elger C.E., Schmidt D. Modern management of epilepsy: A practical approach // *Epilepsy & Behavior*. — 2008. — V. 12. — P. 501–539.
14. Errington A.C., Coyne L., Stohr T., Selve N., Lees G. Seeking a mechanism of action for the novel anticonvulsant lacosamide // *Neuropharmacology*. — 2006. — V. 50(8). — P. 1016–29.
15. Errington A.C., Stohr T., Heers C., Lees G. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels // *Mol Pharmacol*. — 2008. — V. 73(1). — P. 157–69.
16. Freitag J.M., Beyreuther B., Heers C., Stoehr T. Lacosamide modulates collapsin response mediator protein 2 (CRMP-2) // *Epilepsia*. — 2007. — V. 48. — P. 320.
17. Gavatha M., Ioannou I., Papavasiliou A.S. Efficacy and tolerability of oral lacosamide as adjunctive therapy in pediatric patients with pharmacoresistant focal epilepsy // *Epilepsy Behav*. — 2011. — V. 20(4). — P. 691–3.
18. Garcia-Morales I., Delgado R.T., Falip M., Campos D., Garcia M.E., Gil-Nagel A. Early clinical experience with lacosamide as adjunctive therapy in patients with refractory focal epilepsy and nocturnal seizures // *Seizure*. — 2011. — V. 20(10). — P. 801–4.
19. Gil-Nagel A., Marin H. Lacosamide: a new generation in the treatment of epilepsy // *Rev Neurol*. — 2011. — V. 52 (3). — P. 159–62.
20. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Chadwick D., Guerreiro C., et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // *Epilepsia*. — 2006. — V. 47. — P. 1094–120.
21. Guilhoto L.M., Loddenkemper T., Gooty V.D., Rotenberg A., Takeoka M., Duffy F.H., Coulter D., Urion D., Bourgeois B.F., Kothare S.V. Experience with lacosamide in a series of children with drug-resistant focal epilepsy // *Pediatr Neurol*. — 2011. — V. 44(6). — P. 414–9.
22. Halasz P., Kalviainen R., Mazurkiewicz-Beldzinska M., Rosenow F., Doty P., Hebert D., Sullivan T; SP755 Study Group. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial // *Epilepsia*. — 2009. — V. 50(3). — P. 443–53.
23. Hao X.T., Wong I.S., Kwan P. Interrater reliability of the international consensus definition of drug-resistant epilepsy: a pilot study // *Epilepsy Behav*. — 2011. — V. 22(2). — P. 388–90.
24. Harden C.L., Cohn A., Lowe M., Serrano E. Initial post marketing experience with lacosamide in adult patients with epilepsy // *Epilepsy Res*. — 2011 Oct 18. [Epub ahead of print]
25. Harris J.A., Murphy J.A. Lacosamide and Epilepsy // *CNS Neurosci Ther*. — 2010 Oct 15. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00198.x.
26. Harris J.A., Murphy J.A. Lacosamide: an adjunctive agent for partial-onset seizures and potential therapy for neuropathic pain // *Ann Pharmacother*. — 2009. — V. 43(11). — P. 1809–17.
27. Johannessen S.I., Ben-Menachem E. Management of Focal-Onset Seizures. An Update on Drug Treatment // *Drugs*. — 2006. — V. 66 (13). — P. 1701–1725.
28. Kelemen A., Halasz P. Lacosamide for the prevention of partial onset seizures in epileptic adults // *Neuropsychiatr Dis Treat*. — 2010. — V. 6. — P. 465–71.
29. Kellinghaus C. Lacosamide as treatment for partial epilepsy: mechanisms of action, pharmacology, effects, and safety // *Ther Clin Risk Manag*. — 2009. — V. 5. — P. 757–66.
30. Krauss G., Ben-Menachem E., Mameniskiene R., Vaiciene-Magistris N., Brock M., Whitesides J.G., Johnson M.E.; SP757 Study Group. Intravenous lacosamide as short-term replacement for oral lacosamide in partial-onset seizures // *Epilepsia*. — 2010. — V. 51(6). — P. 951–7.
31. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions // *Expert Rev Neurother*. — 2006. — V. 6(3). — P. 397–406.
32. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? // *Seizure*. — 2000. — V. 9 (7). — P. 464–8.
33. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy // *N Engl J Med*. — 2000. — V. 342(5). — P. 314–9.
34. O'Brien T.J., Mosewich R.K., Britton J.W., Cascino G.D., So E.L. History and seizure semiology in distinguishing frontal lobe seizures and temporal lobe seizures // *Epilepsy Res*. — 2008. — V. 82(2–3). — P. 177–82.
35. Panayotopoulos C.P. Principles of Therapy in the Epilepsies / In: Panayotopoulos. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. — Springer, 2007. — P. 155–184.
36. Rosenow F., Knake S. Recent and future advances in the treatment of status epilepticus // *Ther Adv Neurol Disord*. — 2008. — V. 1(1). — P. 33–42.
37. Simoens S. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset epileptic seizures: a review of the clinical and economic literature // *Curr Med Res Opin*. — 2011 May 12.
38. Simoens S. Budget impact analysis of adjunctive therapy with lacosamide for partial-onset epileptic seizures in Belgium // *J Med Econ*. — 2011. — V. 14(3). — P. 299–304.

ПРИМЕНЕНИЕ НОВОГО АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА — ЗОНЕГРАН (ЗОНИСАМИД) — В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.А. Пылаева, К.Ю. Мухин

A NEW ANTIEPILEPTIC DRUG — ZONEGRAN (ZONISAMIDE) — IN THE TREATMENT OF EPILEPSY (A REVIEW)

О.А. Pylaeva, K.Yu. Mukhin

Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, Москва

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30% среди всех форм эпилепсии. Представлен обзор современной литературы, посвященный эффективности и безопасности нового антиэпилептического препарата зонегран (зонисамид) в лечении эпилепсии. Рассмотрен механизм действия, особенности фармакокинетики, эффективность и переносимость зонисамида при резистентной фокальной эпилепсии, а также при других типах приступов и формах эпилепсии. Рассматриваются возможности применения зонисамида при коморбидных состояниях.

Ключевые слова: эпилепсия, резистентная к терапии эпилепсия, зонисамид, эффективность, переносимость.

Despite the considerable advances of epileptology drug-resistant epilepsies consist about 30% among all forms of epilepsy. Authors represent the review of the literature devoted to efficacy and tolerability of zonisamide in the treatment of drug-resistant epilepsy. The current review of studies devoted to efficacy and safety of a new antiepileptic drug zonisamide in the treatment of epilepsy is proposed. The mechanism of action and pharmacokinetic of zonisamide are described; the questions of efficacy and tolerability in the treatment of drug-resistant focal epilepsies and other types of seizures and forms of epilepsy are considered. The possibilities of the use of the drug in the treatment of comorbid disorders are considered.

Key words: epilepsy, drug-resistant epilepsy, zonisamide, efficacy, tolerability.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30% среди всех форм эпилепсии, особенно, у пациентов с фокальными приступами (Sobieszek G. и соавт., 2003). По данным Kwan P., Brodie M.J. (2006), Gil-Nagel A., Marin H. (2011), не менее чем у 30% пациентов не удается добиться полного прекращения приступов на фоне антиэпилептической терапии. В этих случаях сохраняется надежда на успех нейрохирургического лечения и синтез новых антиэпилептических препаратов (АЭП). Еще один из подходов — рациональные комбинации существующих АЭП с супра-аддитивным и синергичным эффектом (Kwan P., Brodie M.J., 2006). Длительное наблюдение показывает, что у 20–30% пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в дальнейшем удается достичь ремиссии при смене режима терапии (Elger C.E., Schmidt D., 2008).

Зонисамид (Зонегран, Eisai, Inc.) — новый антиэпилептический препарат широкого спектра терапевтического действия, со множественным механизмом действия, благоприятным профилем побочных эффектов и

более простым режимом дозирования по сравнению с АЭП предыдущих поколений (Holder J.L. Jr., Wilfong A.A., 2011). Зонегран зарегистрирован и широко применяется в качестве препарата для дополнительной терапии резистентных фокальных приступов со вторичной генерализацией или без нее у взрослых пациентов — в США и Европе, и как препарат для дополнительной терапии или монотерапии фокальных и генерализованных приступов у взрослых и детей — в Японии и Корее. В настоящее время зонегран проходит процесс регистрации для применения в монотерапии на территории ЕС; вероятно, вероятно, этот процесс будет завершен примерно в середине июля 2012 года, т.к. получено положительное заключение экспертов в начале июня и осталась формальная часть одобрения (Biton V., 2004; Frampton J.E., Scott L.J., 2005; Farooq M.U. и соавт., 2008; Zaccara G. и соавт., 2011). На территории РФ препарат зонегран пока зарегистрирован в качестве дополнительного лекарственного препарата у взрослых при лечении парциальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без*.

* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Зонегран, ЛП 000739-290911

Зонисамид был синтезирован в 70хх годах прошлого века в научно-исследовательской лаборатории *Dainippon Pharmaceutical Company* в г. Осака (Япония) (Seino M., 2004). После того, как в экспериментальных исследованиях были установлены противосудорожные свойства зонисамида, препарат впервые стал применяться в Японии с 1989 года (лицензирован под торговым названием *Excegran*), и был зарегистрирован в США в марте 2000 года — для лечения фокальных приступов у взрослых пациентов (старше 12 лет) (Biton V., 2004; Faught E., 2004). Таким образом, к настоящему времени накоплен более чем 20-летний опыт широкого применения этого препарата у больных эпилепсией во всем мире (клинический опыт, составляющий > 2 млн. пациенто-лет) (Brodie M.J., 2006; Wilfong A.A., Willmore L.J., 2006).

Механизм действия

В структурном отношении зонисамид (1,2-benzisoxazole-3-methanesulfonamide) отличается от других АЭП. Зонисамид — синтетическое производное сульфонида (бензисоксазола) с противосудорожными свойствами — имеет многокомпонентный механизм действия (Baulac M., 2006).

Предполагалось, что сульфоамидовая группа зонисамида подавляет возникновение эпилептических приступов при помощи того же механизма, который лежит в основе действия другого производного сульфонида — ацетазоламида — посредством ингибирования карбоангидразы. Однако это, по-видимому, не основной механизм действия зонисамида, так как по сравнению с ацетазоламидом требуется применение значительно более высоких доз зонисамида для достижения эффекта ингибирования карбоангидразы *in vivo*. Таким образом, зонисамид является достаточно слабым ингибитором карбоангидразы, и антиэпилептический эффект этого механизма действия зонисамида не доказан (Leppik I.E., 2004; Biton V., 2007).

Исследования в культурах нейронов показали, что зонисамид ингибирует ионные каналы нескольких типов: блокирует стойкие повторяющиеся высокочастотные разряды вольтаж-зависимых натриевых каналов (изменяя пороговое значение для быстрой инактивации каналов этого типа) и уменьшает ионные потоки через низкороговые кальциевые каналы Т-типа (не оказывая влияния на кальциевые каналы L-типа), таким образом, препятствуя распространению эпилептических разрядов в нейронах (Leppik I.E., 2004; Arzimanoglou A., 2006).

В связи с этим, препарат обладает свойством блокирования как натриевых, так и кальциевых каналов. Этот «двойной» механизм воздействия на ионные каналы может объяснить его эффективность в некоторых резистентных к терапии случаях (Faught E., 2004).

Исследования на животных позволяют предположить участие зонисамида в ГАМК-ергических и глутаматергических процессах (влияние зонисамида на переносчики ГАМК и повышение концентрации ГАМК на уровне синапсов) (Ueda Y. и соавт., 2003); препарат усиливает высвобождение ГАМК и подавляет высвобождение глутамата — одного из основных возбудимых медиаторов (Holder J.L. Jr., Wilfong A.A., 2011).

Зонисамид также влияет на нейротрансмиссию нейроаминов — изменяет метаболизм дофамина, серотонина и ацетилхолина; обладает серотонинергическим и дофаминергическим действием; обладает свойством ингибирования MAO В (Farooq M.U. и соавт., 2008); хотя участие этих механизмов в антиэпилептическом действии зонисамида не доказано (Gadde K.M. и соавт., 2003; Biton V., 2007); однако, эти механизмы могут объяснять эффективность зонисамида при других заболеваниях нервной системы.

Известно нейропротекторное действие зонисамида — препарат обладает защитными свойствами против воздействия свободных радикалов (Sobieszek G. и соавт., 2003; Biton V., 2007; Janszky J., 2009). Потенциальное нейропротекторное действие зонисамида может предотвращать гибель нейронов в результате рецидивирующих приступов (Biton V., 2007).

По мнению Biton V. (2007) и других авторов, зонисамид обладает широкой комбинацией комплементарных механизмов действия, что дает ему преимущества перед другими АЭП [8]. Многокомпонентный механизм действия зонисамида может объяснить эффективность этого препарата при разных типах приступов, формах эпилепсии — генерализованных и фокальных, и его потенциальную эффективность при ряде других заболеваний нервной системы, включая головную боль, манию, биполярное расстройство, тревожное расстройство, болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, мигрень (как препарат для профилактической терапии), инсульт, нейропатические боли, ожирение и нарушение пищевого поведения (Sobieszek G. и соавт., 2003; Biton V., 2004; Farooq M.U. и соавт., 2008; Janszky J., 2009).

Фармакокинетика

По мнению многих авторов, зонисамид обладает линейной и благоприятной фармакокинетикой (Frampton J.E., Scott L.J., 2005; Vaulac M., 2006). Препарат быстро и полностью абсорбируется и имеет высокую биодоступность при пероральном приеме (Sobieszek G. и соавт., 2003). Зонисамид имеет длительный период полувыведения (63-69 ч у здоровых добровольцев), что позволяет принимать препарат 2 или даже 1 раз в день (Vaulac M., 2006); а возможность однократного приема в сутки удобна для пациентов. По опыту других стран, однократный прием является важным преимуществом для пациентов, т.к. позволяет существенно улучшить комплаентность терапии (правильное выполнение назначений врача). В подавляющем большинстве случаев возможен однократный прием зонисамида в поддерживающей дозе 200-400 мг. Препарат связывается с белками плазмы на 40% (этот показатель меньше, чем у многих других АЭП). Следовательно, он не оказывает влияние на концентрацию других АЭП, имеющих высокий процент связывания с белками плазмы (не вытесняет их из связей с белками) (Frampton J.E., Scott L.J., 2005).

Хотя метаболизм зонисамида осуществляется с помощью ферментов цитохрома P450, зонисамид не индуцирует собственный метаболизм и не индуцирует ферменты печени (Wilfong A.A., Willmore L.J., 2006). In vitro зонисамид не ингибирует CYP1A2 и 2D6 и оказывает лишь слабое ингибирующее влияние на CYP2A6, 2C9, 2C19, и 2E1.

В целом, в связи с небольшим процентом связывания с белками и незначительным влиянием на ферменты цитохромов печени, зонисамид минимально взаимодействует с другими часто применяемыми АЭП и оральными контрацептивами, а также с препаратами других групп, что очень важно при политерапии (особенно у пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии, которые, как правило, получают одновременно несколько АЭП) (Vaulac M., 2006; Sills G., Brodie M., 2007; Sills G., Brodie M., 2007; Crawford P.M., 2009). В отличие от старых АЭП, вступающих в многочисленные лекарственные взаимодействия в связи с влиянием на систему цитохрома P450 и уридинглюкоронилтрансферазу, зонисамид не влияет на фармакокинетику карбамазепина, фенитоина, вальпроата и ламотриджина в равновесном со-

стоянии. Однако АЭП, индуцирующие ферменты печени, могут повышать клиренс зонисамида, в связи с чем может потребоваться коррекция дозы (Leppik I.E., 2004). Взаимодействия с карбамазепином не достаточно изучены, но с учетом влияния на ферменты цитохромов печени, при совместном применении может потребоваться коррекция доз препаратов (Ragueneau-Majlessi I. и соавт., 2004). По данным Sills G., Brodie M. (2007), карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал повышают клиренс креатинина, в связи с чем может потребоваться коррекция дозы зонисамида, однако, они также способствуют более быстрому достижению равновесной концентрации препарата. Результаты исследования Fukuoka N. и соавт. (2003) с участием 175 пациентов с эпилепсией показали, что фенобарбитал, вальпроевая кислота, карбамазепин и фенитоин достоверно ($p < 0,05$) уменьшают отношение концентрация в плазме/доза зонисамида при сопутствующем применении (Fukuoka N. и соавт., 2003).

Эффективность зонисамида в лечении эпилепсии

Результаты клинических исследований демонстрируют эффективность зонисамида при широком спектре эпилептических приступов, прежде всего, при фокальных приступах разных видов, включая резистентные к терапии фокальные приступы (Helmstaedter C. и соавт., 2011; Lu Y. и соавт., 2011). Эффективный контроль фокальных эпилептических приступов (снижение частоты приступов более 50%) достигается при применении зонисамида в дозах ≥ 300 мг в день (Vaulac M., 2006), и доля респондеров в 4 опорных клинических исследованиях у пациентов с резистентными фокальными эпилептическими приступами варьировала от 28 до 47% для всех типов приступов (Vaulac M., Leppik I.E., 2007).

Однако спектр терапевтического действия зонисамида очень широк и включает как фокальные, так и генерализованные приступы (Wilfong A.A., Willmore L.J., 2006). Эффективность и безопасность зонисамида в лечении фокальных и генерализованных приступов доказана в клинических исследованиях фазы II и III (Seino M., 2004). Зонисамид также может быть эффективен при идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) и некоторых формах эпилепсии, трудно поддающихся терапии, включая синдромы Веста, Леннокса—Гасто, Драве (Zareba G., 2005; Janszky J., 2009; Tsao C.Y., 2009; Schulze-Bonhage A., 2010) и синдром

Дузе (Kelley S.A., Kossoff E.H., 2010). Зонисамид может быть эффективен при типичных и атипичных абсансах, тонических и миоклонических приступах (Zareba G., 2005; Arzimanoglou A., 2006).

Эффективность зонисамида в лечении фокальных приступов

Chadwick D.W., Marson A.G. (2002) суммировали данные об эффективности зонисамида в дополнительной терапии резистентной фокальной эпилепсии. Авторы провели поиск в Кокрановских регистрах: Cochrane Epilepsy Group trial register (14/12/01) и Cochrane Controlled Trials Register (Cochrane Library Issue 4, 2001). Анализировали данные рандомизированных плацебо-контролируемых исследований дополнительной терапии зонисамидом при резистентной фокальной эпилепсии. В обзор включено 3 исследования (499 пациентов). Общее отношение шансов (ОШ, 95% доверительный интервал (ДИ)) для 50%-ой редукции частоты приступов по сравнению с плацебо составило 2,07 (1,36-3,15) при приеме зонисамида в дозе 400 мг в сутки. При длительности периода лечения 12 недель во всех трех исследованиях ОШ по сравнению с плацебо составило 2,72 (95% ДИ 1,74-4,25). Достоверная связь с приемом зонисамида (99% ДИ) была обнаружена для следующих побочных эффектов: атаксия — 3,94 (1,23-12,57); сонливость — 2,11 (1,11-3,98); агитация и раздражительность — 2,43 (1,04-5,66), анорексия — 2,98 (1,38-6,42) [14].

По данным обзоров Brodie M.J. (2004, 2006), четыре рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования (продолжительностью ≤ 6 мес.) в США и в Европе (в целом включавшие 848 пациентов) продемонстрировали, что зонисамид в дозе ≥ 300 мг в день эффективен в лечении резистентных фокальных эпилептических приступов у взрослых. В опорном европейском исследовании зонисамид в дозе 500 мг в день имел достоверные преимущества перед плацебо по уменьшению частоты сложных фокальных эпилептических приступов (-51% против -16%), фокальных эпилептических приступов всех типов и всех типов эпилептических приступов в целом; выявлена зависимость терапевтического эффекта от дозы в спектре терапевтических доз 100-500 мг в день. Поддерживающие исследования подтвердили достоверное уменьшение средней частоты приступов (до 41%) и увеличение доли респондеров (35-42%) по сравнению с плацебо

при приеме зонисамида в дозе 400-600 мг в день, что позволило 20-27% пациентам достигнуть $\geq 75\%$ редукции частоты приступов. Объединенный анализ данных всех четырех плацебо-контролируемых исследований продемонстрировал отличную переносимость и профиль безопасности препарата; нежелательные явления были в целом легко или умеренно выражены и редко приводили к отмене терапии, а частота серьезных нежелательных явлений существенно не отличалась от плацебо (Brodie M.J., 2004, 2006).

Два европейских клинических исследования зонисамида, как препарата для дополнительной терапии резистентных фокальных приступов, включали 12-недельное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование и 15-месячную открытую фазу продолжения терапии. В двойной слепой фазе исследования пациенты ($n = 144$) были рандомизированы для приема плацебо или зонисамида (400 мг в день). Пациенты, завершившие фазу двойной слепой терапии ($n = 115$) продолжали лечение зонисамидом длительностью до 18 мес. Средняя редукция фокальных эпилептических приступов по сравнению с исходным уровнем была значительно выше у пациентов, получавших зонисамид по сравнению с плацебо (31,6% против 3,3% соответственно; $p = 0,008$). Кроме того, больше пациентов в группе зонисамида достигли $\geq 50\%$ редукции частоты приступов по сравнению с плацебо (30,4% против 14,7% соответственно; $p = 0,03$). Фаза продолжения этого исследования показала, что эффективность зонисамида со временем сохраняется или даже увеличивается. По оценке пациентов и врачей, зонисамид имел выраженные преимущества над плацебо. Средняя поддерживающая доза зонисамида составила 400 мг в день, и средняя терапевтическая концентрация в крови — 16,9 мкг/мл. Оба исследования продемонстрировали хорошую переносимость зонисамида; нежелательные явления были легко или умеренно выраженными и в большинстве случаев включали усталость, головокружение, сонливость, и анорексию (Brodie M.J., 2004).

Представляем более подробно результаты некоторых исследований.

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование Sackellares J.C. и соавт. (2004) проводилось с целью оценки эффективности и безопасности зонисамида у пациентов с резис-

тентными фокальными приступами. Исследование проводилось в 4 центрах по лечению эпилепсии и включало фазу базовой терапии (8-12 нед.) и фазу двойной слепой терапии (12 нед.). Пациенты, рандомизированные для приема зонисамида, после периода постепенной титрации дозы переходили на терапевтическую дозу 400-600 мг в сутки. Первичными и вторичными критериями оценки эффективности был средний процент редукции приступов по сравнению с исходным уровнем и доля пациентов, достигших $\geq 50\%$ редукции приступов по сравнению с исходным уровнем (доля респондеров). Общая оценка состояния врачом и пациентом также служили индикатором оценки эффективности. Безопасность терапии оценивалась на основании частоты связанных с лечением нежелательных явлений. У пациентов, получавших зонисамид, редукция частоты приступов составила 28,9%; получены достоверные различия по сравнению с группой плацебо (увеличение частоты приступов на 4,7%). Доля респондеров составила в группе зонисамида 26,9% и 16,2% — в группе плацебо. В конце исследования 66,2% пациентов в группе зонисамида и 12,3% пациентов в группе плацебо отметили улучшение состояния; сходным образом, по оценке врача, состояние улучшилось у 63,6% пациентов из группы зонисамида и у 10,8% пациентов из группы плацебо. Из нежелательных явлений при приеме зонисамида наиболее часто встречались сонливость, раздражительность, головокружение, тошнота и усталость. Таким образом, результаты исследования показали хорошую переносимость и значительное улучшение контроля над приступами у пациентов с резистентной фокальной эпилепсией, получавших зонисамид [75].

Brodie M.J. и соавт. (2005) оценивали безопасность и эффективность зонисамида в дополнительной терапии у пациентов с резистентной фокальной эпилепсией. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании участвовал 351 пациент, принимавший от 1 до 3 сопутствующих АЭП. Пациенты были рандомизированы для приема плацебо или зонисамида в дозе 100 мг, 300 мг или 500 мг в день (2:1:1:2) после 12-недельной фазы исходной терапии. Повышение дозы проводили в течение 6-недельной фазы титрования, с последующей 18-недельной фазой оценки терапии фиксированными дозами. Первичными параметрами оценки были раз-

личия между зонисамидом в дозе 500 мг в день и плацебо по изменению исходной частоты сложных фокальных приступов во время фазы фиксированной терапии и различия по доле респондеров ($\geq 50\%$ уменьшение частоты приступов по сравнению с исходным уровнем). Оценивалась также безопасность и переносимость терапии. По сравнению с плацебо наиболее высокая доза зонисамид (500 мг в день) ассоциировалась с достоверным снижением частоты сложных фокальных приступов по сравнению с исходным уровнем (51,2% vs. 16,3%; $p < 0,0001$) и достоверно более высокой долей респондеров (52,3% vs. 21,3%; $p < 0,001$). Зонисамид в дозе 500 мг в день и 300 мг в день был статистически достоверно эффективнее плацебо по уменьшению частоты «всех типов приступов» (простых фокальных и сложных фокальных приступов). Для всех типов приступов отмечена достоверная зависимость терапевтического эффекта от дозы препарата ($p < 0,0001$). Наиболее распространенные нежелательные явления включали сонливость, головную боль, головокружение и тошноту (во время фазы титрования); головную боль и фарингит (во время фазы терапии фиксированными дозами) (Brodie M.J., 2005).

В исследовании Marmarou A., Pellock J.M. (2005) врачи и пациенты заполняли опросники до и через ≥ 2 мес. после начала терапии зонисамидом (стартовая доза 100 мг в день, терапевтическая доза зависела от клинического ответа и не превышала 600 мг в день). Опросники включали вопросы, касающиеся частоты и тяжести приступов и качества жизни пациентов. Опросники заполнили 80 врачей для 163 пациентов. Контроль над приступами, функциональный статус и другие симптомы эпилепсии улучшились у 57,4% (93/162), 37,1% (59/159) и у 30,6% (48/157) пациентов соответственно. Врачи были намерены продолжать терапию зонисамидом у 77,4% (123/159) пациентов. Опросники также заполнили 96 пациентов. Улучшение контроля над приступами, тяжести приступов и качества жизни достигнуто у 53,6% (45/84), 58,8% (50/85) и 62,1% (54/87) пациентов соответственно. В целом, участвующие в исследовании пациенты, большинство из которых были резистентны к другим АЭП, расценивали эффект зонисамида как положительный [60].

Целью исследования Lu Y. и соавт. (2011) была оценка эффективности и переносимости зонеграна в китайской популяции

взрослых пациентов с резистентной фокальной эпилепсией. Авторы провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (продолжительность терапии — более 16 недель), с участием 104 пациентов с резистентными фокальными приступами, которые были рандомизированы для приема зонисамида или плацебо. Доза зонисамида постепенно повышалась до целевой — 300 или 400 мг в сутки. Регистрировалась частота приступов и нежелательные явления терапии. 102 пациента завершили исследование. Эффективность зонисамида была достоверно выше по сравнению с плацебо (доля респондеров: 55,8% по сравнению с 36,0%, $p < 0,05$), выраженный терапевтический эффект получен у 55,2% (16 из 29 пациентов) в группе, получавшей зонисамид в дозе 300 мг в сутки, и 56,5% (13 из 23 пациентов) в группе, получавшей 400 мг в сутки. Зонисамид продемонстрировал сходную эффективность в дозе 300 и 400 мг в сутки ($p > 0,05$). Кроме того, выявлена сходная эффективность зонисамида при сложных фокальных, простых фокальных и вторично-генерализованных приступах. Отмечена хорошая переносимость лечения; отсутствовали различия по частоте побочных эффектов в группах, получавших зонисамид и плацебо. Среди нежелательных явлений только частота пищеварительных нарушений была существенно, хотя и не достоверно выше в группе зонисамида по сравнению с группой плацебо (32,5% по сравнению с 30,2%, $p < 0,05$). Авторы исследования сделали заключение о том, что зонисамид в дозе 300-400 мг в сутки эффективен и хорошо переносится в качестве дополнительного препарата у взрослых пациентов с резистентными к терапии фокальными приступами [56].

Важно отметить, что в исследовании Lu Y. и соавт. (2011) была получена сходная эффективность зонисамида при разных типах фокальных приступов: при сложных фокальных, простых фокальных и вторично-генерализованных приступах.

В проспективном многоцентровом неинтервенционном наблюдательном исследовании C. Helmstaedter и соавт. (2011) у 207 пациентов с фокальными приступами на фоне применения зонисамида в дозе $244,8 \pm 108$ мг в сутки к концу исследования (через 4 мес. после начала терапии зонисамидом) частота приступов снизилась от $8,8 \pm 19,2$ (в течение 8 недель до начала терапии) до $3,6 \pm 9,1$ за период длительностью 8

недель перед окончанием исследования. В целом, у 79% пациентов получен ответ на терапию, с уменьшением частоты приступов $\geq 50\%$; у 34% пациентов была достигнута ремиссия [29].

Эффективность зонисамида при генерализованных приступах

Несмотря на то, что зонисамид зарегистрирован в странах ЕС для лечения резистентных к терапии фокальных приступов у взрослых пациентов, результаты многих исследований доказывают эффективность этого препарата также и при генерализованных формах эпилепсии, в том числе, у детей и пациентов подросткового возраста (Kelemen A. и соавт., 2011).

Исследование Yamauchi T., Aikawa H. (2004) основано на результатах длительного проспективного постмаркетингового опроса и данных о применении зонисамида в *Saitama Medical College, Department of Neuropsychiatry*. Данные были получены при опросе отдельных врачей и 23 исследуемых групп в Японии, и включали информацию об эффективности зонисамида у 1631 пациента. Зонисамид был высокоэффективен в лечении фокальных эпилептических приступов, при этом у 70% пациентов было отмечено улучшение. Улучшение при приеме зонисамида также отмечено более чем у 50% пациентов с генерализованными приступами (58%), в том числе, в половине всех случаев у пациентов с миоклоническими приступами и атипичными абсансами. Среди пациентов с различными эпилептическими синдромами зонисамид был высокоэффективен в лечении идиопатической генерализованной эпилепсии ($\geq 78\%$ улучшение) и фокальной эпилепсии ($\geq 58\%$ улучшение). Однако в этом исследовании только у 28% пациентов с синдромом Веста или синдромом Леннокса—Гастро было достигнуто улучшение. Большинство пациентов получали зонисамид в комбинации с другими АЭП. Более высокие результаты лечения были достигнуты на монотерапии зонисамидом по сравнению с политерапией, включавшей зонисамид. Результаты исследования показали, что зонисамид высокоэффективен в лечении фокальных и генерализованных приступов, и эффективность препарата не снижается при длительном применении [101].

Marinas A. и соавт. (2009) оценивали эффективность и безопасность зонисамида в лечении различных синдромов ИГЭ. В исследовании участвовало 13 пациентов с

ИГЭ, которые получали зонисамид в период 2006-2008 гг. Эффективность и переносимость оценивали через 6 и 12 мес. терапии. Терапевтическим ответом считали уменьшение частоты приступов $\geq 50\%$ по сравнению с базовым уровнем. 12 пациентов (92,3%) продолжали получать зонисамид через 6 мес., и 11 (84,6%) продолжали лечение через 12 мес. Средняя суточная доза составила 319 мг (пределы: 100-500 мг в сутки). Терапевтический ответ был достигнут через 6 мес. у 8 из 12 пациентов, которые продолжали получать зонисамид (66,6%), из них у 7 пациентов была достигнута ремиссия (58,3%). Через 12 мес. терапевтический ответ зарегистрирован у 8 из 11 пациентов, которые продолжали принимать зонисамид (72,7%), из них у 6 пациентов была достигнута ремиссия (63,6%). При сравнении различных типов приступов наилучший терапевтический ответ наблюдался в отношении абсансов и ГСП. У 4 из 13 пациентов (30,7%) возникли нежелательные явления, и у 2 из них (15,3%) зонисамид был отменен. Несмотря на ограничения исследования (небольшой объем выборки и относительно небольшая продолжительность катамнестического наблюдения), результаты продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость зонисамида при различных формах ИГЭ [59].

Kelemen A. и соавт. (2011) провели проспективное обсервационное исследование, включавшее 47 пациентов (средний возраст — 29 лет, пределы: 3-50 лет) с различными резистентными к терапии синдромами генерализованной эпилепсии: идиопатическая генерализованная эпилепсия (ИГЭ) — 15 пациентов (юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) — 4, абсансная эпилепсия — 4, миоклонические абсансы — 2, неклассифицируемые формы ИГЭ — 5), прогрессирующая миоклоническая эпилепсия 1-го типа (PME1) — 4 пациента, тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (синдром Драве) — 6, Синдром Леннокса—Гасто/эпилептические энцефалопатии со вторичной билатеральной синхронизацией — 23 пациента. Все пациенты находились под наблюдением не менее 6 мес. Средняя доза зонисамида составила 367 мг в день (пределы: 100-600 мг в день). Пациенты получали, по крайней мере, один и не более двух сопутствующих АЭП. Терапевтическим ответом считали уменьшение частоты приступов не менее чем на 50%. Наилучший эффект

достигнут при прогрессирующей миоклонической эпилепсии — у всех пациентов получен терапевтический ответ. Частота миоклонических приступов уменьшилась на 80%, генерализованные тонические приступы отсутствовали. У 2 из 4 пациентов все другие АЭП были постепенно отменены (включая пирацетам); таким образом, выраженный терапевтический ответ в отношении ГСП и миоклонических приступов был обусловлен именно введением зонисамида. Доля респондеров при других формах эпилепсии составила: генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами +/-тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества — 62,5%, резистентная ИГЭ — 62,5%, эпилептические энцефалопатии — 33,3% пациентов. После первоначальной эффективности лечения развитие толерантности отмечено у 6 пациентов. Нежелательные явления были легко выражены; чаще встречались снижение веса и сонливость. В трех случаях отмечено небольшое ухудшение когнитивных функций. Таким образом, продемонстрирована эффективность зонисамида при широком спектре эпилептических синдромов, типов приступов, в разных возрастных группах. Отмечена особенно высокая активность зонисамида при прогрессирующей миоклонической эпилепсии [40].

Другие авторы также указывают на возможность применения зонисамида при ПМЭ (Vossler D.G. и соавт., 2008; Fox M.H., Bassuk A.G., 2009; Italiano D. и соавт., 2011).

Vossler D.G. и соавт. (2008) оценивали эффективность и безопасность зонисамида в лечении миоклонических приступов при прогрессирующей миоклонической эпилепсии в рамках открытого исследования. В исследовании участвовало 30 пациентов с резистентной к терапии прогрессирующей миоклонической эпилепсией (в возрасте ≥ 5 лет), получавших ≤ 3 сопутствующих АЭП в сочетании с зонисамидом (в дозе ≤ 6 мг/кг/сут) на протяжении 16 нед. Терапевтический эффект оценивался как уменьшение частоты приступов $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем. Связанные с лечением нежелательные явления возникли у 53% ($n = 16/30$) пациентов, однако, лишь у 5 пациентов зонисамид был отменен. Наиболее распространенные нежелательные явления включали снижение аппетита, сонливость и астению. В целом, 36% пациентов ($n = 10/28$) достигли $\geq 50\%$ редукции миоклонических приступов. Таким образом, зонисамид может с успехом при-

меняться в лечении прогрессирующей миоклонической эпилепсии [91].

Italiano D. и соавт. (2011) сообщают об эффективности и хорошей переносимости зонисамида в лечении миоклонуса действия. Миоклонус действия — основная причина инвалидизации у пациентов с болезнью Унферрихта—Лундборга (EPM1). Фармакологическое лечение миоклонуса у этих пациентов по-прежнему вызывает сложности; эффективность традиционных АЭП в монотерапии и в комбинации не высока. Italiano D. и соавт. (2011) провели открытое пилотное исследование дополнительной терапии зонисамидом у 12 пациентов с EPM1 (с эпилепсией и миоклонусом действия). Доза зонисамида постепенно повышалась до 6 мг/кг/сут. Проводили оценку выраженности миоклонуса действия по унифицированной рейтинговой шкале миоклонуса (Unified Myoclonus Rating Scale) до и после начала дополнительной терапии зонисамидом. После введения зонисамида было зарегистрировано значительное уменьшение тяжести миоклонуса. Зонисамид хорошо переносился и только у 2 пациентов был отменен в связи с появлением побочных эффектов легкой степени выраженности [35].

Эффективность зонисамида при абсансных формах эпилепсии

Wilfong A., Schultz R. (2005) провели анализ историй болезни для оценки эффективности и безопасности зонисамида у 45 пациентов в возрасте ≤ 18 лет с абсансами. У 23 (51,1%) пациентов была достигнута ремиссия (полное прекращение абсансов). У 2 пациентов зонисамид был отменен: у 1 — в связи с повышением частоты приступов и у 1 — в связи с выраженной сонливостью и неэффективностью лечения. Эти данные подтверждают эффективность зонисамида в лечении абсансов.

Эффективность зонисамида при юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ)

Вальпроаты считаются препаратом выбора при ЮМЭ, однако, в связи с выраженной тератогенностью, нейроэндокринными нарушениями в виде повышения веса и снижения репродуктивной функции, возможности применения препаратов вальпроевой кислоты ограничены, особенно у женщин детородного возраста (Mantoan L., Walker M., 2011). Ламотриджин может вызвать агрессию миоклонуса (Mantoan L., Walker M., 2011). В этой связи проводятся исследования, определяющие возможности применения при ЮМЭ препаратов нового поколения,

одним из которых является зонисамид (Montouris G., Abou-Khalil B., 2009).

Szaflarski J.P. и соавт. (2004) представили описание случая эффективности зонисамида у пациента с юношеской миоклонической эпилепсией. На фоне введения и титрования зонисамида у пациента было достигнуто полное купирование ГСП, миоклонических приступов и абсансов. На ЭЭГ отмечено выраженное улучшение: практически полное исчезновение генерализованных разрядов спайк-волна и электроэнцефалографических паттернов абсансов [83].

Kothare S.V. и соавт. (2004) оценивали эффективность и переносимость зонисамида в лечении юношеской миоклонической эпилепсии. Авторы провели ретроспективный анализ историй болезни 15 пациентов (3 — мужского пола, 12 — женского, возраст — 11-20 лет) с диагнозом ЮМЭ, получавших зонисамид. Анализировали терапевтический ответ в отношении генерализованных тонико-клонических, миоклонических приступов и абсансов. Доза зонисамида составляла 200-500 мг в день (2,0-8,5 мг/кг/сут). Зонисамид был назначен в качестве первого препарата в монотерапии у 13 пациентов и был добавлен в комбинации с вальпроатами у 2 пациентов. Продолжительность периода катамнестического наблюдения составила 2-24 мес. (в среднем — 12 мес.). В целом у 80% пациентов, получавших монотерапию зонисамидом, был достигнут терапевтический ответ ($\geq 50\%$ редукция приступов). У 69%, 62% и 38% пациентов была достигнута ремиссия генерализованных тонико-клонических, миоклонических приступов и абсансов соответственно. Контроль над приступами был достигнут в течение 4-8 недель после выхода на поддерживающую дозу препарата. У 1 пациента на политерапии была достигнута $> 75\%$ редукция частоты приступов, в то время как у 1 пациента терапевтический ответ отсутствовал. Не зарегистрировано лекарственных взаимодействий между зонисамидом и препаратами вальпроевой кислоты. 1 пациент прекратил прием зонисамида и был переведен на препараты вальпроевой кислоты в связи с плохим контролем над приступами. У 3 пациентов (20%) возникли нежелательные эффекты (головная боль, головокружение), а также снижение веса — эти эффекты были более выраженные в период наращивания дозы, и большинство из них стали менее выраженными при переходе к поддерживающей дозе [44].

O'Rourke D. и соавт. (2007) ретроспективно оценили эффективность зонисамида в качестве дополнительного препарата при резистентной к терапии юношеской миоклонической эпилепсии. В исследование было включено 7 пациентов. Терапевтический ответ (>50% редукция частоты приступов) получен в 83,3%, 100% и 100% случаев в отношении ГСП, миоклонуса и абсансов соответственно. У 2 пациентов достигнута ремиссия. 2 пациента смогли уменьшить число сопутствующих АЭП при сохранении хорошего контроля над приступами. У 4 пациентов отмечены незначительно выраженные нежелательные явления, купирующиеся в процессе терапии [70].

Таким образом, проведенные исследования показали эффективность и хорошую переносимость зонисамида при ЮМЭ. В настоящее время зонисамид рассматривается как препарат второго или третьего выбора (после вальпроатов и леветирацетама) при ЮМЭ до получения более полных данных (Mantoan L., Walker M., 2011).

Применение зонисамида у пациентов разных возрастных групп

Хотя в настоящее время зонисамид зарегистрирован в Европе для дополнительной терапии резистентных фокальных эпилептических приступов у взрослых, этот препарат прошел масштабные исследования и тщательную оценку в пре- и постмаркетинговых двойных слепых и открытых исследованиях в Японии (где зонисамид широко применяется для лечения фокальных и генерализованных приступов у взрослых и детей).

Полученные данные демонстрируют клиническую пользу применения зонисамида при разных типах приступов и в разных возрастных группах (Ohtahara S., 2004, 2006). При проведении анализа объединенных данных контролируемых и открытых исследований у взрослых и детей с фокальными эпилептическими приступами, терапевтический ответ на зонисамид получен у 51-57% пациентов (уменьшение частоты приступов на 50% или более по сравнению с исходным уровнем). Препарат эффективен при широком спектре генерализованных приступов, и терапевтический ответ был получен у 22-66% взрослых и детей с тонико-клоническими, тоническими, клоническими, миоклоническими приступами или абсансами. Доля пациентов, ответивших на терапию, была еще выше, если зонисамид назначался в виде монотерапии фокальных эпилептических при-

ступов и генерализованных эпилептических приступов у пациентов, резистентных к другим АЭП или у пациентов с недавно диагностированной эпилепсией. Зонисамид также эффективен при резистентных к лечению эпилептических синдромах у детей, включая синдромы Леннокса—Гасто, Веста и Отахары. В спектре изучаемых эпилептических синдромов отмечена хорошая переносимость зонисамида и низкая частота нежелательных явлений; как правило, встречаются нежелательные явления со стороны ЦНС легкой степени выраженности. Эти данные показывают, что зонисамид — эффективный препарат широкого спектра в лечении эпилепсии, в том числе, у детей (Ohtahara S., 2004, 2006).

Seki T. и соавт. (2004) изучали эффективность и безопасность зонисамида в монотерапии у 77 детей с эпилепсией (от 8 мес. до 15 лет). У 9 детей зонисамид был отменен из-за нежелательных явлений; эти пациенты были включены в анализ безопасности, но не в анализ эффективности. Стартовая доза зонисамида составила примерно 2 мг/кг и титровалась на индивидуальной основе, максимально до 12 мг/кг в сутки. Из 44 пациентов с криптогенной/симптоматической фокальной эпилепсией у 36 (82%) была достигнута ремиссия; у 4 (9%) редукция частоты приступов $\geq 50\%$; и у 4 (9%) эффекта от лечения не было. Из 11 пациентов с криптогенной/симптоматической генерализованной эпилепсией у 10 (91%) была достигнута ремиссия, и у 1 эффект от лечения отсутствовал. Сходным образом, у 4 пациентов (100%) с идиопатической фокальной эпилепсией, и у 8 из 9 пациентов (89%) с идиопатической генерализованной эпилепсией была достигнута ремиссия на фоне лечения зонисамидом; в последней группе у 1 пациента эффект отсутствовал. У 30 пациентов (39%) возникли нежелательные явления, включая сонливость (11,7%), анорексию (6,5%) и сыпь (6,5%). Исследование показало, что зонисамид эффективен при разных типах эпилептических приступов и эпилептических синдромах у детей [78].

Santos C.C., Brotherton T. (2005) провели анализ историй болезни для оценки эффективности, безопасности и наилучшего режима дозирования зонисамида в лечении эпилептических приступов у детей и подростков. В анализ включили 50 историй болезни пациентов (средний возраст — 9,1 лет; пределы: от 9 мес. до 20 лет), получавших зонисамид; оценивали демографичес-

кие характеристики, тип приступов, дозу (средняя доза — 15,8 мг/кг/сут), терапевтический ответ, сопутствующую терапию и нежелательные явления. У 8 пациентов была достигнута ремиссия, и еще у 11 — уменьшение частоты приступов $\geq 50\%$, включая 11 из 28 пациентов, у которых было неэффективным применение 6 или более предшествующих АЭП. У 31 пациента возникли нежелательные явления на фоне лечения зонисамидом, в связи с чем в 14 случаях терапия была отменена [76].

В отдельных исследованиях изучалась эффективность зонисамида в популяции детей с резистентными к терапии эпилептическими приступами.

Kim H.L. и соавт. (2005) оценивали эффективность зонисамида у детей с медикаментозно резистентной эпилепсией. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, находящихся под наблюдением в специализированном центре по лечению эпилепсии. В анализ включено 68 пациентов (в возрасте 1,9-18,1 лет [средний возраст — 6,9 лет]; соотношение пациентов мужского и женского пола 1,3:1), получавших зонисамид в течение 0,7-28,9 мес. На последнем визите 22% и 78% пациентов получали зонисамид в монотерапии и дополнительной терапии соответственно. Средняя продолжительность лечения и поддерживающая доза в конце периода наблюдения составили 11,2 мес. и 8,0 мг/кг/сут соответственно. Изучалась эффективность зонисамида при генерализованных (первично-генерализованных тонико-клонических, миоклонических, тонических, атонических приступах и абсансах) и фокальных приступах (простых, сложных и вторично-генерализованных). У 10 (15%) пациентов сочетались фокальные и генерализованные приступы. У 16 (25,8%) пациентов достигнута ремиссия, у 13 (21,0%) пациентов достигнута $\geq 50\%$ редукция частоты приступов, у 10 (16,1%) пациентов частота приступов уменьшилась $< 50\%$, у 14 (22,6%) отсутствовало улучшение по сравнению с исходным уровнем, и у 9 (14,5%) отмечено ухудшение приступов (что было связано преимущественно с изменением дозы сопутствующих АЭП). Среди нежелательных явлений преобладали расстройства со стороны ЦНС, включая поведенческие нарушения (23,5%), когнитивную дисфункцию (12,0%) и седативное действие (10,3%). У 11 (16,2%) пациентов зонисамид был отменен, однако, только в 5 случаях отмена препарата была связана с

нежелательными явлениями. Таким образом, исследование показало эффективность и хорошую переносимость зонисамида при широком спектре резистентных к терапии эпилептических приступов у детей [39].

Исследование Lee Y.J. и соавт. (2010) также было посвящено оценке эффективности зонисамида в дополнительной терапии резистентной эпилепсии у детей. Данные были набраны в период 2003-2005 гг. в двух специализированных центрах по лечению эпилепсии (третичного звена здравоохранения). Данные получены у 163 детей (107 мальчиков и 56 девочек) с частотой приступов более 4 в месяц, приступы были резистентны к терапии двумя или более АЭП, и пациенты находились под наблюдением не менее 6 мес. после начала дополнительной терапии зонисамидом. Оценивалось уменьшение частоты различных типов приступов и нежелательные явления терапии. У 79 (48,5%) из 163 пациентов отмечено уменьшение частоты приступов $> 50\%$, и у 25 пациентов (15,3%) достигнута ремиссия. Доля пациентов с уменьшением частоты приступов $\geq 50\%$ у детей с фокальными эпилептическими приступами составила 40,5% (17/42) и у детей с генерализованными приступами — 51,2% (62/121). Из 36 пациентов с преимущественно миоклоническими приступами у 20 пациентов (55,6%) выявлено уменьшение частоты приступов $\geq 50\%$ и у 9 пациентов (25,0%) достигнута ремиссия. Средняя поддерживающая доза препарата составила 8,2 мг/кг/сут (пределы: 5,0-16,0 мг/кг/сут). Нежелательные явления зарегистрированы у 15 детей (9,2%), включая сонливость (8 пациентов), усталость, и анорексию, однако, во всех случаях нежелательные явления были транзиторными и успешно поддавались коррекции. В одном случае зонисамид был отменен в связи с развитием острого панкреатита. Это исследование также подтвердило эффективность и хорошую переносимость зонисамида в дополнительной терапии у пациентов с резистентными формами эпилепсии [50].

Проводились исследования, сравнивающие эффективность зонисамида у детей с нормальным интеллектом и умственной отсталостью.

Исследование Iinuma K., Naginoya K. (2004) было основано на постмаркетинговых данных об эффективности зонисамида при эпилепсии у детей. Данные были получены у 759 детей с различными формами

эпилепсии (в возрасте от 3 мес. до 15 лет). Авторы сравнивали длительную эффективность зонисамида в лечении эпилепсии у детей с нормальным интеллектом и у детей с интеллектуальной недостаточностью. Период наблюдения составил от 6 месяцев до 3 лет; 291 ребенок (245 детей с нормальным интеллектом, 46 детей с умственной отсталостью) получали зонисамид в монотерапии. Остальные пациенты получали сопутствующие АЭП (среднее число сопутствующих АЭП составило 1,6 и 2,9 в группе с нормальным интеллектом и с умственной отсталостью соответственно). Эффективность было невозможно оценить у 30 из 759 пациентов в связи с очень редкими приступами или нерегулярной частотой приступов («циклолептическое течение»). Из 729 оцениваемых пациентов у 78% детей с нормальным интеллектом и у 43% пациентов с умственной отсталостью была достигнута $\geq 50\%$ редукция числа приступов ($p < 0,001$). В группе с нормальным интеллектом доля пациентов с достигнутым улучшением практически не различалась при генерализованной (82%) и фокальной (77%) эпилепсии; в группе с умственной отсталостью доля пациентов с достигнутым улучшением была выше при фокальных (50%), чем при генерализованных (36%) формах эпилепсии ($p < 0,01$). Эти результаты соответствуют ранее полученным данным о том, что у детей с умственной отсталостью вероятность резистентных приступов выше, чем у детей с нормальным интеллектом [34].

Эффективность зонисамида в лечении эпилептических спазмов и синдрома Веста

Инфантильные спазмы часто резистентны к традиционным АЭП. Хотя АКТГ и вигабатрин считаются стандартом в лечении инфантильных спазмов, возможности их применения и эффективность также ограничены (Yum M.S., Ko T.S., 2010).

Suzuki Y. и соавт. (2002) оценивали эффективность длительной терапии у 11 пациентов с синдромом Веста (из них 7 — симптоматических случаев), у которых было отмечено прекращение эпилептических спазмов на монотерапии зонисамидом. За период катамнестического наблюдения (от 24 до 79 месяцев, в среднем — 53 месяца), данный терапевтический ответ сохранялся у 7 пациентов (3 — симптоматические случаи синдрома Веста, частота рецидивов — 36%), включая 2 детей, у которых зонисамид был в дальнейшем отменен. Серьезных побочных реакций не за-

регистрировано. Результаты исследования показали, что зонисамид может быть эффективен в лечении синдрома Веста и хорошо переносится у этой категории пациентов [82].

Lotze T.E., Wilfong A.A. (2004) оценивали эффективность зонисамида в лечении симптоматических инфантильных спазмов у 23 пациентов. Эффект в отношении частоты эпилептических спазмов и изменений на ЭЭГ, а также переносимость терапии оценивали на протяжении 6,5 мес. У 6 пациентов (26%) достигнута ремиссия эпилептических спазмов и исчезновение гипсаритмии на ЭЭГ. Средний период времени от начала терапии зонисамидом до полного купирования эпилептических спазмов составил 19 дней. Ни в одном из случаев терапия не была отменена в связи с нежелательными эффектами [55].

Yanagaki S. и соавт. (2005) применяли зонисамид у пациентов с синдромом Веста, используя три различных протокола титрования для сравнения их эффективности: (1) повышение дозы в три этапа, от 3 до 10 мг/кг каждые 3 дня, (2) повышение дозы от 5 до 10 мг/кг на протяжении 3-7 дней, и (3) начало терапии с 10 мг/кг и продолжение терапии в этой поддерживающей дозе на протяжении 2 недель. 23 пациента младенческого возраста с синдромом Веста были разделены на три группы — по 8, 5 и 10 пациентов в каждой из групп соответственно. В целом, отличный и хороший эффект терапии был получен у 7 (30,4%) и у 1 пациента соответственно (1/8 в первой группе, 3/5 во второй группе, и 4/10 в третьей группе). Максимальная концентрация зонисамида была выше у пациентов с отличным и хорошим эффектом ($n=8$; $32,0 \pm 8,0$ микрограмм/мл), чем у пациентов, у которых лечение было неэффективным ($n=15$; $22,4 \pm 8,2$ микрограмм/мл) ($p < 0,05$). Период времени, требуемый для купирования эпилептических спазмов, оказался короче в третьей группе ($n=4$; в среднем — 5,7 дней) по сравнению с первой и второй группами ($n=4$; в среднем — 10,3 дней). Побочные эффекты включали лишь транзиторную гипертермию и желудочно-кишечные нарушения в единичных случаях. Авторы считают, что предложенный ими новый протокол с началом терапии с 10 мг/кг хорошо переносится и позволяет достичь терапевтического эффекта в течение 2 недель [102].

Yum M.S., Ko T.S. (2010) изучали эффективность и переносимость высоких доз зо-

нисамида у 17 пациентов с инфантильными спазмами (диагностированными не менее 2 мес. назад). Зонисамид вводили в стартовой дозе 2-8 мг/кг/сут, повышая дозу на 2-5 мг/кг/сут каждые 3-4 дня до прекращения приступов или достижения дозы 30 мг/кг/сут. Из 17 пациентов 9 получали зонисамид в инициальной монотерапии и 8 — в дополнительной терапии, у 5 из 12 (42,0%) пациентов с криптогенной эпилепсией и у 2 из 5 (40,0%) пациентов с симптоматической эпилепсией достигнуто полное исчезновение эпилептических спазмов. Максимальная суточная доза составила 28 мг/кг, и эффективная суточная доза — 10-22 мг/кг. Средний период до исчезновения спазмов и гипсаритмии составил 8 дней. Рецидив после полного исчезновения спазмов в дальнейшем наблюдался у 3 из 7 пациентов. В качестве нежелательных явлений рассматривалась раздражительность у 4 пациентов и нарушение глотания — у 2 пациентов [104].

Эффективность зонисамида в лечении синдрома Леннокса—Гасто

You S.J. и соавт. (2008) оценивали эффективность и безопасность зонисамида при длительной терапии в качестве добавочного препарата у 62 детей с синдромом Леннокса—Гасто, получавших зонисамид не менее 12 мес. в специализированных центрах третичного звена здравоохранения. У 3 (4,8%) пациентов был достигнут 100% контроль над приступами; у 14 (22,6%) — редукция частоты приступов на 75-100%; у 15 (24,2%) — уменьшение частоты приступов на 50-75%; у 6 (9,7%) — уменьшение частоты приступов \leq 50%, и у 24 (38,7%) частота приступов не изменилась. Эффективность в отношении приступов не была связана с их типом или этиологией эпилепсии. Нежелательные явления включали сонливость и анорексию, однако, эти проявления были транзиторными и купировались в процессе наблюдения. Результаты исследования показывают безопасность и эффективность зонисамида у пациентов с синдромом Леннокса—Гасто [103].

Существуют также описания случаев эффективности зонисамида при редких формах эпилепсии.

Takahashi S. и соавт. (2008) представили описание двух случаев эффективности зонисамида у пациентов с редким заболеванием — синдромом дефицита переносчика глюкозы-1 (GLUT1¹), несмотря на неэффективность у этих пациентов других АЭП,

включая барбитураты, диазепам, хлоралгидрат и вальпроаты [84].

Оценка эффективности в исследованиях длительной терапии зонисамидом

Результаты исследований показывают сохранение эффективности и хорошую переносимость длительной терапии зонисамидом (Kothare S.V., Kaleyias J., 2008).

Tosches W.A., Tisdell J. (2006) изучали эффективность и безопасность длительной терапии зонисамидом в качестве монотерапии или дополнительной терапии при эпилепсии. Проведен ретроспективный анализ данных, полученных у 112 взрослых пациентов, получавших зонисамид; 90 пациентов (n=45 — монотерапия, n=45 — дополнительная терапия) получали зонисамид на протяжении 3 мес. Эти 90 пациентов были включены в анализ эффективности, и все 112 пациентов были включены в анализ безопасности. Средняя продолжительность лечения составила 24,3 мес. (пределы: 3-46 мес.), и средняя доза зонисамида составила 324 мг в день (пределы: 100-1000 мг в день). У 38 из 90 пациентов (42%; n=25 — монотерапия, n=13 — дополнительная терапия) была достигнута ремиссия, и еще у 26 пациентов (29%; n=9 — монотерапия, n=17 — дополнительная терапия) достигнута 50% редукция частоты приступов при последнем катамнестическом визите. У 30 из 112 пациентов (27%) отмечены легкие или умеренно выраженные нежелательные явления, такие как снижение веса (5,4%), усталость (4,5%) и седативный эффект (2,7%). Таким образом, исследование показало безопасность и хорошую переносимость длительной терапии зонисамидом, в качестве монотерапии или дополнительной терапии у пациентов с различными видами приступов [87].

Целью исследования Wroe S.J. и соавт. (2008) была оценка эффективности и переносимости длительной терапии зонисамидом при резистентной фокальной эпилепсии. Пациенты с резистентной фокальной эпилепсией, завершившие рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование, были набраны в открытую фазу продолжения с возможностью коррекции дозы зонисамида и других АЭП лечащим врачом. Анализ в зависимости от назначенного лечения (intention-to-treat analysis — ИТТ-анализ), включавший 317 пациентов, показал, что зонисамид хорошо переносится и имеет предсказуемый профиль безопасности. Показатель «удержа-

¹ Glucose transporter 1

ния на терапии» зонисамидом на протяжении 1, 2 и 3 лет составил 65,3%, 44,5% и 28,8% соответственно. Зонисамид в режиме гибкого дозирования характеризовался благоприятным профилем безопасности и вызывал стойкую длительную редукцию частоты приступов в дополнительной терапии резистентной фокальной эпилепсии [99].

Zaccara G., Specchio L.M. (2009) представили обзор эффективности и переносимости длительной терапии зонисамидом. В анализ включены данные, полученные в 9 открытых исследованиях применения зонисамида в качестве дополнительной терапии или монотерапии эпилепсии продолжительностью не менее 6 мес. Доля пациентов, продолжавших терапию зонисамидом после 1 года лечения, варьировала от 45% до 65%. Доля пациентов, достигших $\geq 50\%$ редукции приступов, по сравнению с исходным уровнем, варьировала от 37% до 65%. При фармакорезистентной эпилепсии доля пациентов, достигших 6-месячной ремиссии, составила 9%. Доля пациентов, отменивших препарат в связи с развитием нежелательных явлений, варьировала от 4% до 24%. Сонливость и головокружение были наиболее распространенными нежелательными явлениями. Таким образом, анализ исследований длительной терапии продемонстрировал эффективность и хорошую переносимость зонисамида при длительном применении [105].

Эффективность зонисамида в монотерапии

Зонисамид не изучался в США как препарат для монотерапии, однако, в процессе исследований длительной терапии некоторые пациенты смогли отменить другие АЭП и с успехом перешли на монотерапию зонисамидом (Faught E., 2004). В Японии зонисамид может назначаться в качестве препарата первого выбора, независимо от возраста пациента (Janszky J., 2009). Вероятно, что примерно в середине июля 2012 года препарат также получит регистрацию для применения в монотерапии на территории Евросоюза, т.к. получено положительное заключение экспертов в начале июня и осталась лишь формальная часть одобрения. В США и России зонисамид зарегистрирован для дополнительной терапии фокальных эпилептических приступов у взрослых, однако, результаты нескольких небольших открытых исследованиях показали эффективность и безопасность этого препарата при монотерапии

(Wilfong A.A., 2005). Данные постмаркетинговых исследований, проведенных в рамках фармаконадзора, и данные 10-летнего клинического наблюдения также подтвердили целесообразность применения, эффективность и безопасность зонисамида в монотерапии (Seino M., 2004). Как в дополнительной терапии, так и в монотерапии зонисамид эффективно уменьшает частоту фокальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без нее у взрослых и детей с эпилепсией (Frampton J.E., Scott L.J., 2005).

Также проводились исследования, доказавшие эффективность зонисамида у детей в монотерапии.

Miura H. (2004) изучал особенности фармакокинетики зонисамида у детей при однократном приеме в день в монотерапии; в исследовании участвовало 77 детей (от 3 мес. до 15 лет; средний возраст — 8 лет и 3 мес.) с криптогенной локализационно-обусловленной эпилепсией с простыми, сложными и вторично-генерализованными фокальными эпилептическими приступами; дети ранее не получали АЭП. Зонисамид назначался в стартовой дозе 2 мг/кг; в дальнейшем суточная доза удваивалась каждую неделю до поддерживающей дозы (в среднем — 8,0 мг/кг; пределы: $7,97 \pm 0,55$ мг/кг). Минимальная и пиковая концентрация в плазме составляла $27,0 \pm 9,4$ микрограмм/мл и $33,8 \pm 10,8$ микрограмм/мл соответственно, соотношение этих параметров составило $1,28 \pm 0,15$. Соотношение уровня в плазме к дозе препарата увеличивалось с возрастом; отношение пиковой концентрации к минимальной не зависело от возраста. Контроль над приступами не был достигнут у 23 из 72 пациентов (32%); в этих случаях определялась низкая минимальная концентрация в плазме (около 15 микрограмм/мл). Сонливость/ухудшение концентрации внимания у 5 пациентов потребовали снижения дозы (пиковый уровень препарата в плазме у этих пациентов составил >40 микрограмм/мл). Во время лечения (6-43 мес.; в среднем — 27,2 мес.), контроль над приступами был достигнут у 57 из 72 пациентов (79,2%), включая 8 пациентов с резистентными к терапии формами эпилепсии [62].

Kothare S.V. и соавт. (2006) изучали эффективность и безопасность зонисамида в монотерапии в когорте детей и подростков с различными формами эпилепсии. Ретроспективный обзор историй болезни пациентов, наблюдавшихся в данном медицин-

ском учреждении в период с 2001 по 2004 гг., выявил 69 детей (19 мальчиков и 50 девочек, средний возраст — 13,2 лет), получавших монотерапию зонисамидом. У 61% пациентов диагностирована ИГЭ, у 4% — симптоматическая генерализованная эпилепсия, у 35% — фокальная эпилепсия. Зонисамид назначался как препарат первого или второго выбора в монотерапии у 32% и 68% пациентов соответственно. Средняя продолжительность периода наблюдения на лечении составила 22 мес. (пределы: 3-48 мес.). В целом, эффективность зонисамида достигнута в 75,4% случаев ($\geq 50\%$ редукция частоты приступов: хороший терапевтический ответ). У 67% пациентов с хорошим терапевтическим ответом достигнута ремиссия. Хороший терапевтический ответ получен у 79% пациентов с фокальной эпилепсией и у 71% с генерализованной эпилепсией, из них у 79% и 63% соответственно достигнута ремиссия. У 18 (26%) пациентов отмечено появление нежелательных эффектов: снижение веса (9), когнитивные нарушения (3), сонливость (3), головокружение (2) и снижение аппетита (1). У 7 пациентов (10%), зонисамид был отменен: у 4 — в связи с нежелательными явлениями терапии и у 3 — в связи с плохим контролем над приступами [43].

Wilfong A.A. (2005) провели анализ историй болезни для оценки эффективности и безопасности зонисамида в монотерапии у детей и молодых взрослых, находящихся под наблюдением в Клинике «Blue Bird Circle Clinic for Pediatric Neurology». Эффективность оценивали на основании дневников приступов и субъективной оценки пациентов. Безопасность и переносимость оценивали на основании нежелательных явлений. В исследование был включен 131 пациент в возрасте от 1 до 21,8 лет с широким спектром эпилептических приступов и эпилептических синдромов. В целом, у 101 пациента (77,1%) была достигнута $\geq 50\%$ редукция частоты приступов, включая 39 пациентов, у которых была достигнута ремиссия. Монотерапия зонисамидом хорошо переносилась, только у 3 пациентов (2,3%) препарат был отменен в связи с появлением нежелательных явлений. Результаты этого исследования подтверждают данные открытых японских исследований, отмечающих эффективность и хорошую переносимость монотерапии зонисамидом у детей и молодых взрослых [95].

В отдельных исследованиях оценива-

лись отдаленные исходы монотерапии зонисамидом.

Fukushima K., Seino M. (2006) анализировали истории болезни 77 пациентов, получающих зонисамид в монотерапии на протяжении 6-180 мес. в период между маем 1985 и декабрем 2003. У 49 пациентов (64%) была достигнута $\geq 50\%$ редукция частота приступов, у 38 (49%) частота приступов уменьшилась $\geq 75\%$, у 18 пациентов (24%) достигнута ремиссия — длительность катamnестического наблюдения составила от 6 до 180 (в среднем — $80,6 \pm 43,6$) мес. 38 пациентов (49%) продолжали получать зонисамид в монотерапии в декабре 2003. Доля пациентов с $\geq 75\%$ -ой редукцией приступов составила: 56% — у пациентов с недавно диагностированной эпилепсией и 48% у пациентов, которые перешли на монотерапию зонисамидом в связи с неэффективностью или плохой переносимостью предшествующих АЭП; 60% — у пациентов с фокальной эпилепсией и 38% — с генерализованной; 49% — у детей и 50% — у взрослых пациентов. Таким образом, исследование показало, что длительная монотерапия зонисамидом эффективна у широкого спектра больных эпилепсией (разных возрастных групп, с разными формами эпилепсии, у пациентов с недавно диагностированными или резистентными к другим АЭП формами эпилепсии). Был сделан важный вывод, что эффективность зонисамида в процессе длительного применения (до 180 мес.) не снижается [27].

Park S.P. и соавт. (2007) провели ретроспективное исследование эффективности и переносимости зонисамида при длительной монотерапии (не менее 6 мес.) на основании данных истории болезни пациентов. В анализ включено 60 пациентов, получавших зонисамид в среднем в течение 19,8 мес. (пределы: 6-37 мес.); средняя доза зонисамида составила 255 мг в день (пределы: 100-500 мг в день). У 27 пациентов (45%) достигнута ремиссия и еще у 20 (33%) — уменьшение частоты приступов $\geq 50\%$ на момент последнего наблюдения. Получен хороший эффект в отношении фокальных приступов со вторичной генерализацией или без нее и генерализованных приступов, в то время как сложные фокальные приступы хуже поддавались лечению. Побочные явления зафиксированы легкой или умеренной степени, включали нарушение памяти, дефицит внимания и снижение веса. Таким образом, исследование продемонстрировало эффективность дли-

тельной терапии зонисамидом при широком спектре эпилептических приступов (в данном исследовании препарат был более эффективен при фокальных приступах) (Park S.P. и соавт., 2007).

Безопасность зонисамида в лечении эпилепсии

Многие авторы указывают, что по сравнению с другими АЭП, зонисамид отличается относительной безопасностью и хорошей переносимостью (Sobieszek G. и соавт., 2003; Zareba G., 2005; Baulac M., Leppik I.E., 2007). При правильной тактике ведения нежелательные явления могут быть сведены к минимуму (Baulac M., 2006). Как правило, нежелательные явления при приеме зонисамида легко или умеренно выражены (Baulac M., Leppik I.E., 2007). Профиль побочных эффектов зонисамида хорошо изучен.

Нежелательные явления чаще всего включают сонливость, головокружение и анорексию (Faught E., 2004). Наиболее распространенные нежелательные явления зонисамида связаны с ЦНС и встречаются в 19% случаев (Janszky J., 2009), включая сонливость, головокружение и усталость.

Камни в почках и олигогидроз — специфические нежелательные явления зонисамида (Janszky J., 2009), однако, частота развития нефролитиаза очень низкая (Arzimanoglou A., 2006). В США зарегистрировано 12 случаев развития камней в почках, однако, за более чем 20-летний период применения зонисамида в Японии частота этого побочного эффекта остается крайне низкой (Faught E., 2004). Риск образования камней в почках снижается при увеличении объема употребляемой жидкости; при этом, следует также избегать сопутствующего применения топирамата и/или кетогенной диеты; олигогидроз можно предотвратить, увеличивая объем употребляемой жидкости и избегая перегревания (Zaccara G. и соавт., 2011).

Кожные аллергические реакции встречаются очень редко (Arzimanoglou A., 2006).

В качестве одного из побочных эффектов в клинических исследованиях зонисамида было отмечено снижение веса. Однако снижение аппетита и веса может рассматриваться как «желательный побочный эффект» у пациентов с избыточной массой тела. Кроме того, проводились исследования, доказывающие эффективность зонисамида в лечении избыточного веса (Gadde K.M. и соавт., 2003; Janszky J., 2009).

Переносимость зонисамида улучшается при более медленном титровании дозы препарата (Baulac M., Leppik I.E., 2007).

Uthman В.М. и соавт. (2004) сравнивали различные режимы титрования зонисамида (стартовая доза и еженедельное повышение дозы по 25 мг и 50 мг, и начало терапии с терапевтической дозы 100 мг) у 143 пациентов старше 12 лет. Целевая терапевтическая доза зонисамида составила 100 мг в день. Наиболее распространенные нежелательные явления, наблюдающиеся в исследовании, включали головную боль, сонливость, астению, ринит, тошноту и кожную сыпь. Значимых изменений веса тела зарегистрировано не было. Авторы сделали вывод о лучшей переносимости обоих режимов титрования (начало лечения с 25 и 50 мг в день) по сравнению с началом лечения с терапевтической дозы 100 мг в день [90].

В исследовании С. Helmstaedter и соавт. (2011) с участием 207 пациентов с фокальными приступами у 89% пациентов отмечена хорошая переносимость терапии. Длительность терапии составила 4 мес.; зонисамид вводили в дозе $244,8 \pm 108$ мг в сутки.

В плацебо-контролируемом исследовании Lu Y. и соавт. (2011) с участием 104 пациентов с резистентными фокальными приступами отсутствовали различия по частоте побочных эффектов в группах, получавших зонисамид (в дозе 300 или 400 мг в сутки) и плацебо. В группах, получавших зонисамид, регистрировались нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (их доля среди всех побочных эффектов у получавших зонисамид составила 32,5%), включая транзиторное увеличение уровня ферментов печени (27,8%); изменение веса (30,2%), гематологические нарушения (15,1%), неврологические/психиатрические нарушения (10,3%), нежелательные явления со стороны мочевыделительной системы (7,9%) и сердечно-сосудистой системы (4,0%). Однако только частота нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта была выше в группе зонисамида по сравнению с группой плацебо (32,5% vs 30,2%, $p < 0,05$).

Заскара G. и соавт. (2011) изучали профиль побочных эффектов зонисамида, полученный на основании результатов контролируемых рандомизированных исследований, открытых исследований, а также изучения длительной терапии и описания отдельных случаев. Знания о данных побочных эффектов помогут свести число

случаев их возникновения к минимуму или предотвратить их появление. В ряде случаев, связанные с лечением нежелательные явления можно предотвратить с помощью медленной титрации препарата. Правильный отбор пациентов для терапии зонеграном также может предотвратить появление некоторых нежелательных явлений. Психические нарушения выявляются, преимущественно, у предрасположенных пациентов (с отягощенным поведенческими нарушениями анамнезом); а у больных с аллергическими реакциями на сульфонамид-содержащие препараты повышен риск появления кожной сыпи при приеме зонисамида (Zaccara G. и соавт., 2011).

Результаты исследований демонстрируют безопасность и хорошую переносимость зонисамида у пациентов разных возрастных групп. Ohtahara S., Yamatogi Y. (2004) изучали безопасность зонисамида в постмаркетинговом исследовании, проводимом в рамках фармаконадзора у пациентов в возрасте от 1 мес. до 79 лет. Обследованы 928 детей и 584 взрослых, включая 372 пациента с недавно диагностированной эпилепсией, получавших зонисамид для лечения фокальных или генерализованных форм эпилепсии. 1008 пациентов с резистентными формами эпилепсии получали зонисамид в комбинации с другими АЭП, и 52 пациента в дальнейшем перешли на монотерапию зонисамидом. В целом зарегистрировано 1089 случаев нежелательных явлений, возникших у 476 (31,5%) из 1512 пациентов. Частота нежелательных явлений была значительно ниже у пациентов, получавших зонисамид в монотерапии, чем на политерапии: 21% (18,9% детей, 29,4% взрослых) против 35,6% (30,4% детей, 41,7% взрослых) соответственно. Общая частота нежелательных явлений была ниже у детей (26,2%) чем у взрослых (39,9%). Наиболее распространенные нежелательные явления включали психические симптомы (19,4%), желудочно-кишечные расстройства (8,7%), и неврологические нарушения (5,8%). Камни в почках были выявлены только у 2 пациентов (0,13%). Терапевтический эффект оценивался у 6 пациентов. У 2 пациентов на монотерапии зонисамидом и у 3 пациентов, получавших политерапию зонисамидом, родились здоровые дети. Аномалии развития зарегистрированы только в 1 случае на политерапии (порок развития черепа и головного мозга) (Ohtahara S., Yamatogi Y., 2004).

Редким осложнением терапии зониса-

мидом является психоз (зарегистрирован у 2% пациентов, получавших зонисамид) (Abdoh M. и соавт., 2011), а также синдром насильственной нормализации — достаточной редкий побочный эффект, характеризующийся появлением психических нарушений на фоне резкого и выраженно-го блокирования эпилептиформной активности на ЭЭГ и прекращения эпилептических приступов. Hirose M. и соавт. (2003) описали случай развития синдрома насильственной нормализации у 5-летней девочки с резистентной эпилепсией: прекращение эпилептических приступов сопровождалось развитием психоза с коммуникативными и личностными нарушениями и стереотипным поведением. Эти симптомы сохранялись и после отмены зонисамида и постепенно купировались на фоне назначения флувоксамина, что сопровождалось возобновлением эпилептических приступов.

Другой казуистически редкий побочный эффект — зрительные галлюцинации — описали Akman C.I. и соавт. (2003) у трех пациентов. Сложные зрительные галлюцинации появились после введения зонисамида или повышения дозы. Данный побочный эффект для зонисамида ранее не был описан. Зрительные галлюцинации не коррелировали с изменениями на ЭЭГ. В прошлом у этих пациентов галлюцинации отсутствовали. При снижении дозы или отмене препарата зрительные галлюцинации исчезали и в дальнейшем не возобновлялись.

Качество жизни при терапии зонисамидом

В последние годы уделяется большое внимание показателю «качества жизни» при лечении эпилепсии. В проспективном многоцентровом неинтервенционном наблюдательном исследовании Helmstaedter C. и соавт. (2011), проводимом в рамках фармакологического надзора (исследование ZADE), изучалась эффективность и переносимость дополнительной терапии зонисамидом в невыборочной популяции пациентов с фокальными приступами в повседневной клинической практике (Helmstaedter C. и соавт., 2011). Исследователи также регистрировали изменения качества жизни пациентов на фоне терапии. Клинические параметры оценивали до начала лечения и через 4 мес. после введения зонисамида. Оценка качества жизни и статуса здоровья проводилась в репрезентативной субпопуляции из 207 пациентов. В

этой подгруппе снижение качества жизни было зарегистрировано на исходном уровне у 68% пациентов. После введения зонеграна отмечено улучшение всех измеряемых параметров, с улучшением качества жизни у 35% пациентов. Основными предикторами улучшения качества жизни были: (1) более высокий показатель качества жизни на исходном уровне, (2) более высокая степень уменьшения частоты приступов и (3) и меньшее число сопутствующих АЭП. Зонисамид применяли в дозе $244,8 \pm 108$ мг в сутки. Переносимость терапии субъективно расценивалась как хорошая у 89% пациентов. У 79% пациентов получен ответ на терапию, с уменьшением частоты приступов $\geq 50\%$; у 34% пациентов была достигнута ремиссия. Авторы сделали заключение о том, что дополнительная терапия зонисамидом эффективна и хорошо переносится (Helmstaedter C. и соавт., 2011).

Возможности применения зонисамида при других заболеваниях нервной системы

Некоторые антиэпилептические препараты применяются в лечении других заболеваний нервной системы, в том числе, в лечении нейропатической боли (для уменьшения передачи ноцицептивных сигналов) (Bernstein C.D. и соавт., 2002). Такие АЭП способны ингибировать генерирующие боль эктопические разряды, связанные с нейрональной гипервозбудимостью. Этот процесс связан с влиянием на ионный транспорт в ионных каналах синаптических мембран. Таким образом, препараты, действующие на различные типы ионных каналов, могут регулировать нейрональную гипервозбудимость, уменьшая боль. У пациентов с центральной болью также может быть получен хороший эффект при применении препаратов, действующих на уровне ионных каналов, особенно, препаратов с множественным механизмом действия, влияющих на несколько ионных каналов одновременно (Lopez-Trigo J. и соавт., 2007).

Многокомпонентный механизм действия зонисамида может объяснить эффективность этого препарата не только при разных формах эпилепсии, но и при ряде других заболеваний нервной системы, включая головную боль и нейропатическую боль (Biton V., 2004). Зонисамид воздействует на несколько типов ионных каналов и имеет четыре известных в настоящее время различных механизмов действия, что объясняет потенциальную эффек-

тивность препарата в лечении пациентов с различными болевыми синдромами (Zareba G., 2005; Lopez-Trigo J. и соавт., 2007). Например, Bernstein C.D. и соавт. (2002) представили описание случая эффективности зонисамида в добавочной терапии резистентной нейропатической боли, обусловленной идиопатической полиневропатией.

Проводились исследования, доказывающие эффективность зонисамида в лечении избыточного веса (Gadde K.M. и соавт., 2003). В том числе, Lim J. и соавт. (2011) изучали эффективность длительной терапии и переносимость зонисамида с целью контроля веса тела у психиатрических пациентов с повышением веса, связанным с приемом различных психотропных препаратов в амбулаторной практике. Проведен анализ историй болезни 82 пациентов с нежелательным эффектом в виде повышения веса после введения психотропного препарата в период между январем 2008 и сентябрем 2009 в госпитале Ansan Корейского университета. Первичной конечной точкой был эффект зонисамида на индекс массы тела (ИМТ). Дополнительно оценивалась безопасность и переносимость терапии по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (clinical global impression-severity of illness scale — CGI-S) и частота преждевременной отмены терапии. Средняя терапевтическая доза зонисамида составила $124,6 \pm 53,4$ мг в день и варьировала от 50 мг в день до 300 мг в день. Среднее уменьшение ИМТ составило $0,8 \pm 1,7$ кг/м² и варьировало от $-2,9$ кг/м² до $4,7$ кг/м² ($p < 0,001$). Отмечено достоверное уменьшение тяжести состояния по шкале CGI-S от исходного уровня ($3,8 \pm 0,9$) до конечной точки ($3,3 \pm 0,8$; $p < 0,001$). 12 пациентов (14,6%) преждевременно отменили терапию зонисамидом в связи с побочными эффектами. Помимо достоверного снижения веса, вызванного зонисамидом, отмечена безопасность и хорошая переносимость и отсутствие, в целом, негативного влияния на симптомы психических заболеваний. Авторы отмечают необходимость дополнительных исследований для изучения динамики веса у пациентов данной категории после отмены зонисамида [53].

Кроме того, ряд исследователей указывают на эффективность зонисамида при паркинсонизме (Zareba G., 2005; Miwa H., 2007; Janszky J., 2009). При болезни Паркинсона зонисамид уменьшает как выраженность двигательных нарушений, так и

выраженность дискинезий (Janszky J., 2009). Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Японии, продемонстрировало эффективность зонисамида, в качестве добавочной терапии, в лечении двигательных нарушений при болезни Паркинсона. Зонисамид может быть эффективен в отношении уменьшения продолжительности периодов «выключения» («off») у пациентов с паркинсонизмом, получающих L-Дopa. Терапевтическая доза зонисамида в лечении болезни Паркинсона составила 50-100 мг в день, что значительно ниже, чем дозы, применяющиеся в лечении эпилепсии (200-400 мг в день). Предполагается хорошая переносимость и безопасность зонисамида у пациентов пожилого возраста с паркинсонизмом с учетом более чем 15-летнего опыта применения этого препарата при эпилепсии, однако, для выяснения этих вопросов необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований в популяции пациентов с паркинсонизмом. Фармакологический механизм, объясняющий эффективность зонисамида при паркинсонизме, в настоящее время до конца не выяснен (Miwa H., 2007).

Таким образом, многокомпонентный механизм действия, эффективность при широком спектре эпилептических приступов, линейная и предсказуемая фармако-

кинетика, большой период полувыведения (обеспечивающий удобство титрования и возможность применения зонисамида 1-2 раз в сутки (при этом, в большинстве случаев возможен однократный в сутки прием зонисамида в поддерживающей дозе 200-400 мг, что удобно для пациентов и повышает комплаентность терапии), незначительно выраженные лекарственные взаимодействия, высокая эффективность, в том числе при резистентных к предшествующей терапии формам эпилепсии, хорошо изученный профиль безопасности и хорошая, в целом, переносимость, в том числе, при длительной терапии — важные преимущества зонисамида, определяющие значительные перспективы этого препарата в лечении эпилепсии. В отношении хорошей переносимости и безопасности препарата следует еще раз отметить «положительный» побочный эффект — снижение массы тела; следовательно, препарат, в том числе, благоприятен для пациентов с высоким индексом массы тела.

По оценке экспертов, полученные клинические данные показали, что зонисамид — перспективный препарат, не только как добавочный при фокальных формах эпилепсии у взрослых, но и в качестве препарата первого выбора, в том числе, и при генерализованных эпилепсиях у детей и взрослых (Kothare S.V., Kaleyias J., 2008; Holder J.L. Jr., Wilfong A.A., 2011).

Библиография

1. Abdoh M., Mersfelder T.L., Melgar T.A. Psychosis Induced by Zonisamide: a Case Report and Review of the Literature // *Am J Ther.* — 2011 Oct 17. [Epub ahead of print].
2. Akman C.I., Goodkin H.P., Rogers D.P., Rivello J.J.Jr. Visual hallucinations associated with zonisamide // *Pharmacotherapy.* — 2003. — V. 23(1). — P. 93-6.
3. Arzimanoglou A., Rahbani A. Zonisamide for the treatment of epilepsy // *Expert Rev Neurother.* — 2006. — V. 6(9). — P. 1283-92.
4. Baulac M. Introduction to zonisamide // *Epilepsy Res.* — 2006. — V. 68 (Suppl 2). — P. 3-9.
5. Baulac M., Leppik I.E. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide therapy for refractory partial seizures // *Epilepsy Res.* — 2007. — V. 75(2-3). — P. 75-83. Epub 2007 Jun 5.
6. Bermejo P.E., Anciones B. A review of the use of zonisamide in Parkinson's disease // *Ther Adv Neurol Disord.* — 2009. — V. 2(5). — P. 313-7.
7. Bernstein C.D., Diaz J.H., Gould H.J. 3rd. A possible role for zonisamide in treating neuropathic pain: a case of idiopathic polyneuropathy // *Pain Pract.* — 2002. — V. 2(2). — P. 134-6.
8. Biton V. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide // *Clin Neuropharmacol.* — 2007. — V. 30(4). — P. 230-40.
9. Biton V. Zonisamide: newer antiepileptic agent with multiple mechanisms of action // *Expert Rev Neurother.* — 2004. — V. 4(6). — P. 935-43.
10. Bos M., Bauer J. Anticonvulsant treatment with zonisamide added to topiramate. A preliminary treatment analysis in 19 patients // *Nervenarzt.* 2007 Dec;78(12):1425-9.

11. Brodie M.J. Zonisamide as adjunctive therapy for refractory partial seizures // *Epilepsy Res.* — 2006. — V. 68 Suppl 2. — P. 11-6. Epub 2005 Nov 28.
12. Brodie M.J. Zonisamide clinical trials: European experience // *Seizure.* — 2004. — V. 13 (Suppl 1). — P. 66-70; discussion P. 71-2.
13. Brodie M.J., Duncan R., Vespi gnani H., Solyom A., Bitensky V., Lucas C. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures // *Epilepsia.* — 2005. — V. 46(1). — P. 31-41.
14. Chadwick D.W., Marson A.G. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2002;(2):CD001416.
15. Chadwick D.W., Marson A.G. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2005. — V. 19;(4):CD001416
16. Cohen A.F., van Bronswijk H. New medications; zonisamide // *Ned Tijdschr Geneeskd.* — 2006. — V. 150(42). — P. 2313.
17. Coppola G., Grosso S., Verrotti A., Parisi P. Luchetti A., Franzoni E., Mangano S., Pelliccia A., Operto F.F., Iannetti P., Curatolo P., Balestri P., Pascotto A. Zonisamide in children and young adults with refractory epilepsy: an open label, multicenter Italian study // *Epilepsy Res.* — 2009. — V. 83(2-3). — P. 112-6. Epub 2008 Dec 10.
18. Crawford P.M. Managing epilepsy in women of childbearing age // *Drug Saf.* — 2009. — V. 32(4). — P. 293-307.
19. DiMauro S., Hirano M. MERRF / In: Pagon R.A., Bird T.D., Dolan C.R., Stephens K., ed. / *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2003 Jun 03 [updated 2009 Aug 18].
20. Dupont S., Striano S., Trinka E., Springub J., Giallonardo A.T., Smith P., Ellis S., Yeates A., Baker G. Flexible dosing of adjunctive zonisamide in the treatment of adult partial-onset seizures: a non-comparative, open-label study (ZEUS) // *Acta Neurol Scand.* — 2010. — V. 121(3). — P. 141-8.
21. Elger C.E., Schmidt D. Modern management of epilepsy: A practical approach // *Epilepsy & Behavior.* — 2008. — V. 12. — P. 501-539.
22. Farooq M.U., Moore P.W., Bhatt A., Aburashed R., Kassab M.Y. Therapeutic role of zonisamide in neuropsychiatric disorders // *Mini Rev Med Chem.* — 2008. — V. 8(10). — P. 968-75.
23. Faught E. Review of United States and European clinical trials of zonisamide in the treatment of refractory partial-onset seizures // *Seizure.* — 2004. — V. 13 (Suppl 1). — P. 59-65; discussion P. 71-2.
24. Fox M.H., Bassuk A.G. Progressive Myoclonus Epilepsy with Ataxia / In: Pagon R.A., Bird T.D., Dolan C.R., Stephens K., ed. / *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2009 Sep 08.
25. Frampton J.E., Scott L.J. Zonisamide: a review of its use in the management of partial seizures in epilepsy // *CNS Drugs.* — 2005. — V. 19(4). — P. 347-67.
26. Fujita Y., Hasegawa M., Nabeshima K., Tomita M., Murakami K., Nakai S., Yamakita T., Matsunaga K. Acute kidney injury caused by zonisamide-induced hypersensitivity syndrome // *Intern Med.* — 2010. — V. 49(5). — P. 409-13. Epub 2010 Mar 1.
27. Fukuoka N., Tsukamoto T., Uno J., Kimura M., Morita S. Influence of coadministered antiepileptic drugs on serum zonisamide concentrations in epileptic patients: quantitative analysis based on suitable transforming factor // *Biol Pharm Bull.* — 2003. — V. 26(12). — P. 1734-8.
28. Fukushima K., Seino M. A long-term follow-up of zonisamide monotherapy // *Epilepsia.* — 2006. — V. 47(11). — P. 1860-4.
29. Gadde K.M., Franciscy D.M., Wagner H.R. 2nd, Krishnan K.R. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2003. — V. 289(14). — P. 1820-5.
30. Helmstaedter C., Stefan H., Witt J.A. Quality of life in patients with partial-onset seizures under adjunctive therapy with zonisamide: results from a prospective non-interventional surveillance study // *Epileptic Disord.* — 2011. — V. 13(3). — P. 263-76.
31. Hirai K., Kimiya S., Tabata K., Seki T., Jozaki K., Kumagai N. Selective mutism and obsessive compulsive disorders associated with zonisamide // *Seizure.* — 2002. — V. 11(7). — P. 468-70.
32. Hirose M., Yokoyama H., Haginoya K., Iinuma K. A five-year-old girl with epilepsy showing forced normalization due to zonisamide // *No To Hattatsu.* — 2003. — V. 35(3). — P. 259-63.
33. Hirose S., Kurahashi H. Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy / In: Pagon R.A., Bird T.D., Dolan C.R., Stephens K., ed. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2002 May 16 [updated 2010 Apr 05].
34. Holder J.L. Jr., Wilfong A.A. Zonisamide in the treatment of epilepsy // *Expert Opin Pharmacother.* — 2011. — V. 12(16). — P. 2573-81.
35. Iinuma K., Haginoya K. Clinical efficacy of zonisamide in childhood epilepsy after long-term treatment: a postmarketing, multi-institutional survey // *Seizure.* — 2004. — V. 13 (Suppl 1). — P. 34-9; discussion S40.

36. Italiano D., Pezzella M., Coppola A., Magaudda A., Ferlazzo E., Bramanti P., Striano S., Zara F., Striano P. A pilot open-label trial of zonisamide in Unverricht-Lundborg disease // *Mov Disord.* — 2011. — V. 26(2). — P. 341-3.
37. Janszky J. Role of zonisamid in treating epilepsy, Parkinson disorders and other neurological diseases // *Ideggyogy Sz.* — 2009. — V. 30;62(11-12). — P. 383-9.
38. Joo E.Y., Kim H.J., Lim Y.H., Ji K.H., Hong S.B. Zonisamide changes unilateral cortical excitability in focal epilepsy patients // *J Clin Neurol.* — 2010. — V. 6(4). — P. 189-95. Epub 2010 Dec 31.
39. Joo E.Y., Kim S.H., Seo D.W., Hong S.B. Zonisamide decreases cortical excitability in patients with idiopathic generalized epilepsy // *Clin Neurophysiol.* — 2008. — V. 119(6). — P. 1385-92.
40. Kim H.L., Aldridge J., Rho J.M. Clinical experience with zonisamide monotherapy and adjunctive therapy in children with epilepsy at a tertiary care referral center // *J Child Neurol.* — 2005. — V. 20(3). — P. 212-9.
41. Kelemen A., Rasonyl G., Neuwirth M., Barcs G., Szucs A., Jakus R., Fabo D., Juhos V., Palfy B., Halasz P. Our clinical experience with zonisamide in resistant generalized epilepsy syndromes // *Ideggyogy Sz.* — 2011. — V. 64(5-6). — P. 187-92.
42. Kelley S.A., Kossoff E.H. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress // *Dev Med Child Neurol.* — 2010. — 52(11). — P. 988-93.
43. Kluger G., Zsoter A., Holthausen H. Long-term use of zonisamide in refractory childhood-onset epilepsy // *Eur J Paediatr Neurol.* — 2008. — V. 12(1). — P. 19-23. Epub 2007 Jun 18.
44. Kothare S.V., Kaleyias J., Mostofi N., Valencia I., Melvin J.J., Hobdell E., Khurana D.S., Legido A. Efficacy and safety of zonisamide monotherapy in a cohort of children with epilepsy // *Pediatr Neurol.* — 2006. — V. 34(5). — P. 351-4.
45. Kothare S.V., Valencia I., Khurana D.S., Hardison H., Melvin J.J., Legido A. Efficacy and tolerability of zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy // *Epileptic Disord.* — 2004. — V. 6(4). — P. 267-70.
46. Kothare S.V., Kaleyias J. Zonisamide: review of pharmacology, clinical efficacy, tolerability, and safety // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* — 2008. — V. 4(4). — P. 493-506.
47. Kwak S.E., Kim J.E., Kim D.S., Won M.H., Choi H.C., Kim Y.I., Song H.K., Choi S.Y., Kang T.C. Differential effects of vigabatrin and zonisamide on the neuropeptide Y system in the hippocampus of seizure prone gerbil // *Neuropeptides.* — 2005. — V. 39(5). — P. 507-13. Epub 2005 Sep 27.
48. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions // *Expert Rev Neurother.* — 2006. — V. 6(3). — P. 397-406.
49. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? // *Seizure.* — 2000. — V. 9 (7). — P. 464-8.
50. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy // *N Engl J Med.* — 2000. — V. 342(5). — P. 314-9.
51. Lee Y.J., Kang H.C., Seo J.H., Lee J.S., Kim H.D. Efficacy and tolerability of adjunctive therapy with zonisamide in childhood intractable epilepsy // *Brain Dev.* — 2010. — V. 32(3). — P. 208-12. Epub 2009 Mar 21.
52. Leppik I.E. Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics // *Seizure.* — 2004. — V. 13 (Suppl 1). — P. 5-9; discussion P10.
53. Leppik I.E. Practical prescribing and long-term efficacy and safety of zonisamide // *Epilepsy Res.* — 2006. — V. 68 Suppl 2:S17-24. Epub 2006 Jan 9.
54. Lim J., Ko Y.H., Joe S.H., Han C., Lee M.S., Yang J. Zonisamide produces weight loss in psychotropic drug-treated psychiatric outpatients // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* — 2011. — V. 35(8). — P. 1918-21. Epub 2011 Jul 22.
55. Lopez-Trigo J., Ortiz-Sanchez P., Blanco-Hernandez T. Zonisamide and neuropathic pain // *Rev Neurol.* — 2007. — V. 45(7). — P. 429-32.
56. Lotze T.E., Wilfong A.A. Zonisamide treatment for symptomatic infantile spasms // *Neurology.* — 2004. — V. 62(2). — P. 296-8.
57. Lu Y., Xiao Z., Yu W., Xiao F., Xiao Z., Hu Y., Chen Y., Wang X. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide in adult patients with refractory partial-onset epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Clin Drug Investig.* — 2011. — V. 31(4). — P. 221-9.
58. Marazziti D., Rossi L., Baroni S., Consoli G., Hollander E., Catena-Dell'osso M. Novel Treatment Options of Binge Eating Disorder // *Curr Med Chem.* — 2011 Oct 26. [Epub ahead of print]
59. Mares P. Zonisamide suppresses the tonic phase but not the clonic phase of generalized seizures in developing rats // *Epilepsy Res.* — 2010. — V. 92(2-3). — P. 244-8.
60. Marinas A., Villanueva V., Giraldez B.G., Molins A., Salas-Puig J., Serratosa J.M. Efficacy and tolerability of zonisamide in idiopathic generalized epilepsy // *Epileptic Disord.* — 2009. — V. 11(1). — P. 61-6. Epub 2009 Mar 5.
61. Marmarou A., Pellock J.M. Zonisamide: physician and patient experiences // *Epilepsy Res.* — 2005. — V. 64(1-2). — P. 63-9.

62. Mirza N.S., Alfirevic A., Jorgensen A., Marson A.G., Pirmohamed M. Metabolic acidosis with topiramate and zonisamide: an assessment of its severity and predictors // *Pharmacogenet Genomics*. — 2011. — V. 21(5). — P. 297-302.
63. Miura H. Zonisamide monotherapy with once-daily dosing in children with cryptogenic localization-related epilepsies: clinical effects and pharmacokinetic studies // *Seizure*. — 2004. — V. 13 (Suppl 1). — P. 17-23; discussion S24-5.
64. Miwa H. Zonisamide for the treatment of Parkinson's disease // *Expert Rev Neurother*. — 2007. — V. 7(9). — P. 1077-83.
65. Mohammadianinejad S.E., Abbasi V., Sajedi S.A., Majdinasab N., Abdollahi F., Hajmanouchehri R., Faraji A. Zonisamide versus topiramate in migraine prophylaxis: a double-blind randomized clinical trial // *Clin Neuropharmacol*. — 2011. — V. 34(4). — P. 174-7.
66. Montouris G., Abou-Khalil B. The first line of therapy in a girl with juvenile myoclonic epilepsy: should it be valproate or a new agent? // *Epilepsia*. — 2009. — V. 50 Suppl 8. — P. 16-20.
67. Murata M. The discovery of an antiparkinsonian drug, zonisamide // *Rinsho Shinkeigaku*. — 2010. — V. 50(11). — P. 780-2.
68. Ohtahara S. Zonisamide in the management of epilepsy—Japanese experience // *Epilepsy Res*. — 2006. — V. 68. — Suppl 2. — P. 25-33.
69. Ohtahara S., Yamatogi Y. Safety of zonisamide therapy: prospective follow-up survey // *Seizure*. — 2004. — V. 13 (Suppl 1). — P. 50-5; discussion P. 56.
70. Oles K.S., Bell W.L. Zonisamide concentrations during pregnancy // *Ann Pharmacother*. — 2008. — V. 42(7). — P. 1139-41. Epub 2008 Jun 24.
71. O'Rourke D., Flynn C., White M., Doherty C., Delanty N. Potential efficacy of zonisamide in refractory juvenile myoclonic epilepsy: retrospective evidence from an Irish compassionate-use case series // *Ir Med J*. — 2007. — V. 100(4). — P. 431-3.
72. Park S.P., Hwang Y.H., Lee H.W., Suh C.K., Kwon S.H., Lee B.I. Long-term cognitive and mood effects of zonisamide monotherapy in epilepsy patients // *Epilepsy Behav*. — 2008. — V. 12(1). — P. 102-8. Epub 2007 Oct 22.
73. Park S.P., Kim S.Y., Hwang Y.H., Lee H.W., Suh C.K., Kwon S.H. Long-term efficacy and safety of zonisamide monotherapy in epilepsy patients // *J Clin Neurol*. — 2007. — V. 3(4). — P. 175-80. Epub 2007 Dec 20.
74. Ragueneau-Majlessi I., Levy R.H., Bergen D., Garnett W., Rosenfeld W., Mather G., Shah J., Grundy J.S. Carbamazepine pharmacokinetics are not affected by zonisamide: in vitro mechanistic study and in vivo clinical study in epileptic patients // *Epilepsy Res*. — 2004. — V. 62(1). — P. 1-11.
75. Russo E., Citraro R., Scicchitano F., De Fazio S., Perrota I., Di Paola E.D., Constanti A., De Sarro G. Effects of early long-term treatment with antiepileptic drugs on development of seizures and depressive-like behavior in a rat genetic absence epilepsy model // *Epilepsia*. — 2011. — V. 52(7). — P. 1341-50.
76. Sackellares J.C., Ramsay R.E., Wilder B.J., Browne T.R. 3rd., Shellenberger M.K. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures // *Epilepsia*. — 2004. — V. 45(6). — P. 610-7.
77. Santos C.C., Brotherton T. Use of zonisamide in pediatric patients // *Pediatr Neurol*. — 2005. — V. 33(1). — P. 12-4.
78. Seino M. Review of zonisamide development in Japan // *Seizure*. — 2004. — V. 13 (Suppl 1). — P. 2-4.
79. Seki T., Kumagai N., Maezawa M. Effects of zonisamide monotherapy in children with epilepsy // *Seizure*. — 2004. — V. 13. — Suppl 1. — P. 26-32; discussion P. 33.
80. Sills G., Brodie M. Pharmacokinetics and drug interactions with zonisamide // *Epilepsia*. — 2007. — V. 48(3). — P. 435-41.
81. Schulze-Bonhage A. Zonisamide in the treatment of epilepsy // *Expert Opin Pharmacother*. — 2010. — V. 11(1). — P. 115-26.
82. Sobieszek G., Borowicz K.K., Kimber-Trojnar Z., Malek R., Piskorska B., Czuczwar S.J. Zonisamide: a new antiepileptic drug // *Pol J Pharmacol*. — 2003. — V. 55(5). — P. 683-9.
83. Suzuki Y., Imai K., Toribe Y., Ueda H., Yanagihara K., Shimono K., Okinaga T., Ono J., Nagai T., Matsuoka T., Tagawa T., Abe J., Morita Y., Fujikawa Y., Arai H., Mano T., Okada S. Long-term response to zonisamide in patients with West syndrome // *Neurology*. — 2002. — V. 58(10). — P. 1556-9.
84. Szaflarski J.P. Effects of zonisamide on the electroencephalogram of a patient with juvenile myoclonic epilepsy // *Epilepsy Behav*. — 2004. — V. 5(6). — P. 1024-6.
85. Takahashi S., Ohinata J., Suzuki N., Amamiya S., Kajihama A., Sugai R., Araki A., Fujieda K., Tanaka H. Molecular analysis and anticonvulsant therapy in two patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome: a successful use of zonisamide for controlling the seizures // *Epilepsy Res*. — 2008. — V. 80(1). — P. 18-22.

86. Tan H.J., Martland T.R., Appleton R.E., Kneen R. Effectiveness and tolerability of zonisamide in children with epilepsy: a retrospective review // *Seizure*. — 2010. — V. 19(1). — P. 31-5.
87. Thone J., Leniger T., Spletstosser F., Wiemann M. Antiepileptic activity of zonisamide on hippocampal CA3 neurons does not depend on carbonic anhydrase inhibition // *Epilepsy Res.* — 2008. — V. 79(2-3). — P. 105-11.
88. Tosches W.A., Tisdell J. Long-term efficacy and safety of monotherapy and adjunctive therapy with zonisamide // *Epilepsy Behav.* — 2006. — V. 8(3). — P. 522-6.
89. Tsao C.Y. Current trends in the treatment of infantile spasms // *Neuropsychiatr Dis Treat.* — 2009. — V. 5. — P. 289-99.
90. Ueda Y., Doi T., Tokumaru J., Willmore L.J. Effect of zonisamide on molecular regulation of glutamate and GABA transporter proteins during epileptogenesis in rats with hippocampal seizures // *Brain Res Mol Brain Res.* — 2003. — V. 116(1-2). — P. 1-6.
91. Uthman B.M., Miller G.S., Montouris G., James S.P., Anthony S.; Zonisamide 501 Study Group. Safety of 25- and 50-mg capsules in the initiation of zonisamide therapy in patients with epilepsy: an uncontrolled, open-label study // *Curr Med Res Opin.* — 2004. — V. 20(6). — P. 837-42.
92. Vossler D.G., Conry J.A., Murphy J.V.; ZNS-502/505 PME Study Group. Zonisamide for the treatment of myoclonic seizures in progressive myoclonic epilepsy: an open-label study // *Epileptic Disord.* — 2008. — V. 10(1). — P. 31-4.
93. Wellmer J., Wellmer S., Bauer J. The impact of zonisamide on weight. A clinical study in 103 patients with epilepsy // *Acta Neurol Scand.* — 2009. — V. 119(4). — P. 233-8.
94. Wellmer S., Wellmer J., Bauer J. Zonisamide as add-on treatment for focal epilepsies. An outcome analysis of 74 patients // *Nervenarzt.* — 2008. — V. 79(12). — P. 1416, 1418-23.
95. White J.R., Walczak T.S., Marino S.E., Beniak T.E., Leppik I.E., Birnbaum A.K. Zonisamide discontinuation due to psychiatric and cognitive adverse events: a case-control study // *Neurology.* — 2010. — V. 75(6). — P. 513-8.
96. Wilfong A., Schultz R. Zonisamide for absence seizures // *Epilepsy Res.* — 2005. — V. 64(1-2). — P. 31-4. Epub 2005 Apr 19.
97. Wilfong A.A. Zonisamide monotherapy for epilepsy in children and young adults // *Pediatr Neurol.* — 2005. — V. 32(2). — P. 77-80.
98. Wilfong A.A., Willmore L.J. Zonisamide - a review of experience and use in partial seizures // *Neuropsychiatr Dis Treat.* — 2006. — V. 2(3). — P. 269-80.
99. Wroe S. Zonisamide and renal calculi in patients with epilepsy: how big an issue? // *Curr Med Res Opin.* — 2007. — V. 23(8). — P. 1765-73.
100. Wroe S.J., Yeates A.B., Marshall A. Long-term safety and efficacy of zonisamide in patients with refractory partial-onset epilepsy // *Acta Neurol Scand.* — 2008. — V. 118(2). — P. 87-93. Epub 2008 Jun 10.
101. Yamamura S., Ohoyama K., Nagase H., Okada M. Zonisamide enhances delta receptor-associated neurotransmitter release in striato-pallidal pathway // *Neuropharmacology.* — 2009. — V. 57(3). — P. 322-31.
102. Yamauchi T., Aikawa H. Efficacy of zonisamide: our experience // *Seizure.* — 2004. — V. 13 (Suppl 1). — P. 41-8; discussion P. 49.
103. Yanagaki S., Oguni H., Yoshii K., Hayashi K., Imai K., Funatsuka M., Osawa M. Zonisamide for West syndrome: a comparison of clinical responses among different titration rate // *Brain Dev.* — 2005. — V. 27(4). — P. 286-90.
104. You S.J., Kang H.C., Kim H.D., Lee H.S., Ko T.S. Clinical efficacy of zonisamide in Lennox-Gastaut syndrome: Korean multicentric experience // *Brain Dev.* — 2008. — V. 30(4). — P. 287-90. Epub 2007 Oct 23.
105. Yum M.S., Ko T.S. Zonisamide in West syndrome: an open label study // *Epileptic Disord.* — 2009. — V. 11(4). — P. 339-44. Epub 2010 Jan 4.
106. Zaccara G., Specchio L.M. Long-term safety and effectiveness of zonisamide in the treatment of epilepsy: a review of the literature // *Neuropsychiatr Dis Treat.* — 2009. — V. 5. — P. 249-59. Epub 2009 May 20.
107. Zaccara G., Tramacere L., Cincotta M. Drug safety evaluation of zonisamide for the treatment of epilepsy // *Expert Opin Drug Saf.* — 2011. — V. 10(4). — P. 623-31.
108. Zareba G. Zonisamide: review of its use in epilepsy therapy // *Drugs Today (Barc).* — 2005. — V. 41(9). — P. 589-97.
109. Zesiewicz T.A., Elble R.J., Louis E.D., Gronseth G.S., Ondo W.G., Dewey R.B.Jr., Okun M.S., Sullivan K.L., Weiner W.J. Evidence-based guideline update: Treatment of essential tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* — 2011. — V. 77(19). — P. 1752-5. Epub 2011 Oct 19.
110. Zesiewicz T.A., Ward C.L., Hauser R.A., Sanchez-Ramos J., Staffetti J.F., Sullivan K.L. A double-blind placebo-controlled trial of zonisamide (zonegran) in the treatment of essential tremor // *Mov Disord.* — 2007. — V. 22(2). — P. 279-82.

ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ В ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

Д.А. Притыко

LASER THERAPY IN CHILD NEUROLOGY

D.A. Prityko

Научно-практический центр медицинской помощи детям, Москва

Представлен обзор современной литературы, рассматривающий вопросы эффективности и безопасности лазерной терапии в лечении различных заболеваний нервной системы у детей. Автор обсуждает патофизиологические основы данного метода терапии и представляет общие принципы лечения и отдельные терапевтические схемы при различных нозологиях.

Ключевые слова: лазерная терапия, заболевания нервной системы, у детей, эффективность, безопасность.

The current review of studies devoted to efficacy and safety of laser therapy in the treatment of neurological diseases in children is proposed. The author discusses pathophysiological background of this method of therapy, general therapeutic approaches and definite schemes of therapy in different diseases.

Key words: laser therapy, neurological diseases, in children, efficacy, safety.

После многочисленных экспериментальных исследований на животных, доказавших эффективность и, самое главное, безопасность лазерной терапии (ЛТ) при лечении неврологической патологии, этот метод был успешно внедрен в клиническую практику. К настоящему времени при лечении взрослых больных накоплен значительный клинический материал, свидетельствующий о том, что в отношении многих заболеваний нервной системы лазерная терапия выступает, как нозологически неспецифический универсальный лечебный фактор.

Длительный катамнез показал, что низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) обладает высокой лечебной эффективностью при таких наиболее часто встречаемых у взрослых и детей клинических вариантах нарушения психического статуса, как неврозы и неврозоподобные состояния, а также другие пограничные нервно-психические расстройства; самые разнообразные синдромологические проявления депрессивных состояний; проявления тревоги, страха, навязчивостей, дискинезий; пароксизмальные состояния и эпилепсия; психопатологические последствия органического поражения головного мозга; энцефалопатии, острые и хронические психотические расстройства в рамках реактивных состояний, сосудистых психозов, алкоголизма,

наркомании, шизофрении и других подобных состояний эндо- и экзогенной природы; осложнения психофармакотерапии (приема нейролептиков) при разнообразных эндокринно-обусловленных психопатологических состояниях неврозоподобного или депрессивного уровня (в частности, при аффективных расстройствах «овариального» генеза, сезонной природы или нарушениях, сопутствующих соответствующему заболеванию); многообразные проявления недостаточности мозгового кровообращения; вегетососудистые дистонии, в том числе, психоэндокринологического профиля и т. д. Приведенный перечень указывает не только на широкие возможности ЛТ, но и на клиническую общность многих позиций внутри показаний к ее применению у профильных больных, что и учитывалось при изложении конкретных режимов ЛТ для определенных нозологии. Специалист сможет разработать четкий алгоритм применения ЛТ и ее режимов при различных нозологических формах психопатологических проявлений, так как описать алгоритм для каждого из перечисленных состояний в рамках данной статьи практически невозможно. Именно поэтому ЛТ должен применять только специально подготовленный врач [9].

Основанием для применения лазерной терапии при неврологических заболева-

ниях послужили многочисленные данные, свидетельствующие, в частности, о том, что этот метод способен улучшать реологические свойства крови и микроциркуляцию, активировать окислительно-восстановительные процессы, уменьшать гиперкоагуляционный потенциал. Приведем результаты некоторых из этих исследований. Так, о значительных возможностях лазерного воздействия свидетельствует положительный клинико-электрофизиологический эффект при постинсультных спастических гемипарезах, а также у больных с астено-невротическим синдромом [2, 19].

Появились данные, что положительный эффект ЛТ у больных вегетативными полиневропатиями обусловлен улучшением адаптационно-защитных реакций организма [25].

Апробирована методика интраспинальной лазерной терапии миелополирадикулоневрита (МПРН). Лазерное излучение подавалось через световод, введенный через люмбальный прокол в субарахноидальное пространство. Продемонстрировано, что интраспинальная лазерная терапия — высокоэффективный метод лечения инфекционного МПРН [18].

Накоплен значительный клинический опыт применения лазерного облучения крови в лечении ишемических сосудистых поражений головного мозга [11, 23, 24]. Исследования американских специалистов свидетельствуют, что лазерное неинвазивное облучение крови, проведенное через 24 часа после острого инсульта, в значительной мере улучшает состояние больных [34].

При изучении влияния лазерного излучения на головной мозг обнаружено, что происходит деполяризация мембраны нейрона и учащение его импульсной активности. Помимо этого, отмечается увеличение поверхности ядерной мембраны, объема перинуклеарного пространства, количества и диаметра ядерных пор, количества рибосом и полисом в приядерной зоне цитоплазмы, усиление активности митохондриального и синаптического аппаратов, наблюдается преимущественная локализация митохондрий и лизосом в приядерной зоне. Лазерное излучение

ведет к активному использованию перекисных соединений для синтеза макроэргов и снижению процессов перекисного окисления ненасыщенных липидов в митохондриальных мембранах [6].

В механизме положительного воздействия лазерного излучения на периферические нервные стволы имеет значение сосудистый эффект, поскольку обнаружено увеличение объема функционирующего русла нервов на 29-32% [27]. Нельзя исключить, что именно этот механизм объясняет эффективность лазерной терапии у больных туннельным синдромом запястья [36].

Преимуществами лазерного воздействия на детский организм считаются безопасность, простота и доступность, безболезненность и эффективность, даже в случаях лечения без применения лекарственных препаратов. Безопасность лазерного излучения объясняется тем, что оно находится в световом диапазоне.

За последние 20 лет на смену громоздким гелий-неоновым лазерным аппаратам пришли портативные полупроводниковые аппараты. Наиболее широко в педиатрии применяются терапевтические лазерные аппараты серии РИКТА. Они оснащены четырьмя источниками излучения. Приведем характеристику каждого из них, в аспекте их эффективности.

1. Пульсирующий красный свет. Он оказывает благоприятное воздействие, уменьшая интенсивность воспалительных процессов. Клинические эффекты: местное обезболивание, улучшение кровоснабжения в зоне воздействия, противоотечный эффект.

2. Импульсное инфракрасное лазерное излучение. Глубоко, до 13 см, проникает в ткани и оказывает мощное стимулирующее воздействие на кровообращение, мембранный клеточный обмен веществ. Клинические эффекты: активизация синтеза белка, увеличение активности ферментов, повышение выработки АТФ, улучшение микроциркуляции, ускорение восстановления тканей, усиление синтеза коллагена, противовоспалительное, противоотечное, обезболивающее действие и др.

3. Импульсное инфракрасное излучение, обладая меньшей, чем лазерное, глубиной проникновения в ткани и большей спектральной шириной, обладает такими клиническими эффектами как: прогревание тканевых структур поверхностных слоев, активация микроциркуляции, усиление восстановления эпителия и кожи.

4. Постоянное магнитное поле (ПМП). Под действием ПМП происходит расширение капилляров сосудистого русла. Сосудорасширяющий эффект сохраняется после однократного воздействия в течение 1–6 суток. А после курса процедур — 30–45 дней. Клинические эффекты при воздействии на воспалительный очаг: обезболивающий, противовоспалительный и регенераторные эффекты. ПМП усиливает проникновение лазерного излучения в ткани.

Особенностью аппаратов РИКТА, широко применяемых в педиатрии, является возможность регулировки мощности излучения, а также возможность применять специальные оптические насадки позволяющие подводить излучение непосредственно к патологическому очагу.

Отсутствие указаний на неблагоприятные последствия за длительный период применения, хорошая переносимость, отсутствие привыкания, — всё это позволило широко применять лазерные терапевтические аппараты при различных заболеваниях. В частности: при патологических состояниях новорожденных и недоношенных детей [8, 26]; при лечении бронхиальной астмы, энуреза, алопеции [13]; хронических гепатитах [7]; нарушениях сердечного ритма [14]; мозговых дисфункциях [15]; при глазной патологии [29].

Безопасность лазерной терапии подтверждается и тем фактом, что это единственный физиотерапевтический метод, широко применяемый в детской онкологии для лечения и профилактики осложнений, химиотерапии и лучевой терапии, как в России [31], так и в странах Запада [32, 33, 35, 37, 38].

Несколько позднее лазерная терапия стала применяться в детской неврологии. Основным основанием к применению стали исследования по изучению эффек-

тивности лазерной терапии у взрослых пациентов с различными неврологическими заболеваниями, доказавшие эффективность и безопасность ЛТ.

Проблема вертебробазиллярной недостаточности (ВБН) в педиатрии достаточно актуальна. Нарушение кровообращения в бассейне вертебральных и основной артерий в детском возрасте — одна из основных причин головной боли, снижения памяти, нарушения координации движений и низкой работоспособности. Клинические симптомы ВБН нередко проявляются в раннем возрасте вследствие родовой травмы шейного отдела позвоночника [20]. Терапия ВБЗ проводится, исходя из причин вызвавших данную патологию. Причинами могут быть: натальная травма, нарушение питания, артериальная гипертензия, спазм сосудов связанный с вегетативной дисрегуляцией, и др.

Лазерная терапия при данной патологии может быть назначена в любом возрасте и применяется в комплексе с медикаментозной терапией, нормализацией режима питания, физическими нагрузками в виде лечебной физкультуры у детей старшего возраста [28, 30].

У новорожденных детей с натальными спинальными повреждениями, в зоны лазерного воздействия входят паравертебральные зоны (C_{VI} – Th_{IV}) и межпозвоночные пространства на уровне повреждения, а также области прикрепления грудино-ключично-сосцевидной мышцы с обеих сторон. Анатомо-физиологические особенности новорожденных диктуют необходимость щадящего подхода к назначению лазеротерапии, с минимальными дозами и малой мощностью излучения. Количество процедур — от 3 до 5, иногда до 7, чаще по дистантно-сканирующей методике [5, 7].

Область и время лазерного воздействия зависит от возраста пациента и состояния адаптационно-компенсаторной системы. Чем младше пациент, тем больше воздействие на иммунную систему; чем старше ребенок, тем больше воздействие на сосуды.

При сниженном тоне сосудов и нарушении венозного оттока из бассейна вер-

тебробазилярной системы кровообращения Яковлев Н.А. и соавт. (2001) рекомендует следующие зоны воздействия: печень, небные миндалины, зона проекции вилочковой железы, паравертебральные области на уровне Th1-ThX с двух сторон по сканирующей методике, на область проекции надпочечников (Th12-L1) с двух сторон, на область сердца (IV межреберье слева по парастеральной линии).

За одну процедуру количество зон воздействия не должно превышать 5-6. Общее время воздействия от 2-4 мин (у детей до 1 года жизни) до 10-12 мин (старше 1 года). Количество сеансов до 5 — при симпатико-тонической регуляции и до 7 — при ваготонической регуляции.

Воздействие на сосуды и область шейного отдела позвоночника проводить нежелательно, так как НИЛИ обладает выраженным симпатолитическим эффектом и при воздействии на сосуды и шейный отдел позвоночника (сегментарный центр ваготонической регуляции) — возникает головокружение вследствие вазодилатации и снижения артериального давления, вплоть до коллаптоидного состояния.

При повышенном сосудистом тоне в области вертебробазилярной системы кровообращения авторы рекомендуют следующие зоны воздействия: зоны проекции аорты и легочной артерии (II межреберье слева и справа), печень, сердце, паравертебральные области на уровне С2–С7 с двух сторон по сканирующей методике. Общее время экспозиции от 2 до 4 минут детям до 1 года, 10-12 минут — детям старше 1 года [30].

Авторы отмечают, что эффективность лазерной терапии в виде устойчивой и длительной стабилизации регионарного кровотока (от 6 месяцев до 1 года) зафиксирована при повышенном тоне в области вертебробазилярных артерий, а при гипотензивной форме она минимальна.

Исследование эффективности лазерной терапии при нейроциркуляторной дистонии (НЦД) у подростков было проведено специалистами Тверской меди-

цинской академии [1]. Авторы отмечают, что лазерная терапия более эффективна при лечении НЦД по гипертоническому и кардиальному типу, т.к. позволяет достичь длительной клинико-функциональной ремиссии от 3 месяцев до 1,5 лет. В то время как при гипотоническом варианте НЦД применение лазеротерапии должно быть максимально осторожным, направленным на повышение сосудистого тонуса путем воздействия на надпочечники, небные миндалины, биологически активные точки. При этом нельзя использовать лазерную терапию на паравертебральную воротниковую зону, так как имеется большая вероятность развития ваготонических пароксизмов в виде головокружения, развития обморока.

Интерес представляет и исследование эффективности лазерной терапии при детском церебральном параличе. М.В. Сиротюк, Н.А. Юлов (2002) проводили лазерную терапию больным с гиперкинетической формой и спастико-гиперкинетической формой заболевания. Лазерное воздействие осуществлялось чрескожно на сосудисто-нервные пучки в зависимости от поражения той или иной группы мышц. При локализации гиперкинезов (ГК) в верхних конечностях зона воздействия включала подмышечный сосудисто-нервный пучок и восходящий отдел аорты. В случае преобладания ГК в нижних конечностях воздействие осуществлялось на бедренный сосудисто-нервный пучок и брюшной отдел аорты. Продолжительность курса лечения составляла от 10 до 15 ежедневных процедур. Положительная динамика по данным ихнографии¹ отмечена у 86,7% пациентов. У 13,3% детей с торсионными ГК по данным ихнографии эффекта отмечено не было. К моменту выписки у 83,3% отмечалось снижение мышечной гипертонии, у 70% больных существенно улучшилась походка.

Эффективность лазерной терапии доказана при родовой травме различного типа. При родовых повреждениях плечевого сплетения включение в комплексное

¹ Примечание редактора: Ихнография (греч. ichnos след, отпечаток + grapho писать, изображать) метод исследования походки, а также формы стопы по отпечаткам, полученным при ходьбе по листу бумаги, наложенному на металлическую дорожку, покрытую краской.

лечение лазерной терапии позволяет в 1,5 раза повысить клиническую реабилитацию новорожденных.

Лазерное воздействие при данной патологии проводится на шейный отдел позвоночника, точку Боткина—Эрба, кубитальные сосуды и на пострадавшие суставы, а также мышцы поражённой конечности [10].

При родовых повреждениях позвоночника и спинного мозга лазерная терапия проводится на паравerteбральные точки и межпозвоночные пространства на уровне повреждения, а также на места прикрепления грудино-ключично-сосцевид-

ной мышцы с обеих сторон. Курс лечения состоит из 12-14 ежедневно проводимых процедур. При необходимости, проводится повторный курс через 1-3 месяца [7].

Следует отметить, что применение лазерной акупунктуры в детской неврологии также приводит к положительным результатам: при детском церебральном параличе [16, 21], синдроме задержки психического развития [3, 4], эпилепсии [12, 17].

Эффективность лазерной терапии, безопасность и возможность применения в любом возрасте дает основание для включения этого метода в стандарты лечения детских неврологических заболеваний.

Библиография

1. Аникин В.В., Курочкин А.А. Особенности нейроциркуляторной дистонии в подростковом возрасте // Российский кардиологический журнал. — 1999. — № 2.
2. Анищенко Г.Л., Кочетков В.Д., Парфенова Л.А. Лазеропунктура в комплексном лечении постинсультных спастических гемипарезов // Тезисы докл. Всесоюз. конф. по применению лазеров в медицине. — Красноярск, 1983. — С. 161-163.
3. Брайтфельд В.Н., Картелишев А.В., Козырева О.В. и соавт. Эффективность низкоэнергетической магнитолазерной терапии в коррекции нарушений речевых и психофизических функций у младших школьников с синдромом задержки психического развития в условиях специальной школы // Лазерная медицина. — 2006. — Т. 10. — вып. 1. — С. 15-21.
4. Воинова В.М., Улас В.Ю., Ильин Л.Б. и соавт. Применение лазерной терапии у детей с наследственными нарушениями психоречевого развития: Мет. рекоменд. — М., 2004. — С. 68.
5. Васильева М.Ф. Основы лазеротерапии (особенности лазеротерапии в педиатрии): Курс лекций. — М., 1996. — Ч. III, 44 с.; Ч. IV, 40 с.
6. Зубкова С.М. Прямое и опосредованное действие лазерного излучения на кровь // Тезисы докл. Всесоюз. конф. «Действие низкоэнергетического лазерного излучения на кровь». — Киев, 1989. — С. 183-185.
7. Ивушкин С.А. Эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона в комплексном лечении хронического гепатита у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, 1994.
8. Ицкович А.И., Осин А.Н., Блохина Н.П. и соавт. Лазерная терапия в педиатрии // Тихоокеанский медицинский журнал. — 1999. — № 2. — С. 42-45.
9. Картелишев А.В., Вернекина Н.С. Психиатрия и психоэндокринология. / В книге «Низкоинтенсивная лазерная терапия». — М.: ТОО «Техника», 2000. — С. 554-613.
10. Котован И.М. Оптимизация реабилитации пострадавших при родовых повреждениях плечевого сплетения и их последствиях: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 1998. — 21 с.
11. Крюк А.С., Мостовников В.А., Хохлов И.В., Сердеченко Н.С. Терапевтическая эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения. — Минск: Наука и техника, 1986. — 231 с.
12. Куликова Т.К., Леденева Е.Б., Сусина Н.П. Особенности лечебной гимнастики у детей больных эпилепсией, в условиях стационара // Мат. Всерос. Научного форума по восст. мед., лечебной физ-ре, курорт., спорт., мед. и физиотерапии «РеаСпоМед 2008». — М., 2008. — С. 154.
13. Кусельман А.И., Черданцев А.П., Кудряшов С.И. Квантовая терапия в педиатрии. Методическое пособие для врачей. — М., 2002. — 86 с.
14. Куянцева Л.В. Эффективность применения низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона при нарушениях ритма сердца у детей: Автор. дисс. ... канд. мед. наук. — ЦНМБ; Дата получения: 94.01.01.
15. Лукина Е.В. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении детей с минимальной мозговой дисфункцией. Дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. Код спец. 14.00.13. Автор. дисс. ... канд. мед. наук. — 2002 ЦНМБ; Шифр Д2002-3333.

16. Мачерет Е.Л., Абраменко В.В., Чупрына Г.Н., и соавт. Инфракрасное низкоинтенсивное лазерное излучение в реабилитации детей с органическим поражением центральной нервной системы // Мат. XXIX Межд. научн.-практ. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии». — Харьков, 2008. — С.46-47.
17. Москвин С.В., Наседкин А.Н., Осин А.Я., Хан М.А. Лазерная терапия в педиатрии. — М.: Изд-во «Триада», 2009. — С. 480.
18. Минц Р.Л., Скопите С.А. Неспецифические структурные механизмы преобразования слабых физических сигналов в биологических системах: биологические жидкости и их модели, как фоточувствительные среды // Тезисы докл. 3-й Дальневосточной науч.-практ. школы-семинара. — Хабаровск, 1989. — С. 76-78.
19. Леретин В.Я., Котов С.В., Виноградов М.Ю. Интраспинальная лазеротерапия в лечении острого миелополирадикулоневрита // Тезисы докл. 4-й Дальневосточн. науч.-практ. конф. «Низкоинтенсивное лазерное излучение в медицинской практике». — Хабаровск, 1990. — С. 117-118.
20. Ратнер А.Ю. Родовые повреждения нервной системы. — Казань: Изд-во Казанского университета, 1985. — 332 с.
21. Самосюк И.З., Лисенюк А.П., Лобода М.В. Лазеротерапия и лазеропунктура в клинической и курортной практике. — Киев: Здоровье, 1997. — С. 240.
22. Сиротюк М.В., Юлов Н.А. Применение воздействия излучением гелий-неонового лазера на сосудисто-нервные пучки в лечении детей гиперкинетической формой церебрального паралича // Мат. XVII Межд. Научн.-практ. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии». — Харьков, 2002. — С. 27-28.
23. Скупченко В.В. Фазотонный гомеостаз и врачевание. — Самара, 1994. — С. 256.
24. Скупченко В.В., Махоевская Т.Т. и соавт. Эндоваскулярная лазеротерапия в неврологической практике // Действие электромагнитного излучения на биологические объекты и лазерная медицина. — Владивосток: ДВО АН СССР, 1989. — С. 197-212.
25. Спасиченко Л.В., Олейник Т.М. и соавт. Модулирующий эффект внутрисосудистого лазерного облучения крови на показатели гомеостаза у нейрохирургических больных // Тезисы докл. 4-й Дальневосточн. науч.-практ. конф. «Низкоинтенсивное лазерное излучение в медицинской практике». — Хабаровск, 1990. — С. 203-205.
26. Студеникин В.М., Партенадзе А.Н. Клиническая эффективность низкоинтенсивной лазеротерапии в комплексном лечении глубоко недоношенных // Совр. пробл. педиатрии: Материалы VIII съезда педиатров России. — М., 1998. — №566. — С. 248.
27. Швальб П.Г., Захарченко А.Л. и соавт. Первый опыт внутривенного лазерного облучения крови при ишемических состояниях конечностей // Тезисы докл. конф. «Применение лазеров в медицине». — Киев, 1985. — С. 148-149.
28. Шиман А.Г., Сайкова Л.А., Кирьянова В.В. Физиотерапия заболеваний периферической нервной системы. — СПб.: Гос. мед. акад. им. И.И. Мечникова, 2001. — 337 с.
29. Шурыгина И.П., Хаджиева М.Р. Влияние метода инфракрасной низкоинтенсивной лазерной физиотерапии на состояние орбитального кровотока у детей с прогрессирующей близорукостью // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2009. — №5. — С. 37-39.
30. Яковлев Н.А., Курочкин А.А., Слюсарь Т.А. Квантовая терапия больных с синдромом вертебробазилярной недостаточности // Под ред. А.А. Курочкина. — Тверь: ООО «Губернская медицина», 2001. — 160 с.
31. Balakirev S.A., Gusev L.I., Grabovschiner A.A., et al. The application of low level laser radiation in children's oncology with complication caused by chemoradiation // Laser use in oncology // SPIE. — 1999. — Vol. 4059. — P. 46-49.
32. Kim H.J., Rho S.Y., Shin Y.S. Effects of Low Level Laser Therapy on Oral Mucositis Caused by Anticancer Chemotherapy in Pediatric Patients // J Korean Pain Soc. — 2001. — V. 14(1). — P. 51-55.
33. Kuhn A., Porto F.A., Miraglia P., Brunetto A.L. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children // J Pediatr Hematol Oncol. — 2009. — V. 31(1). — P. 33-7.
34. Oron A., Oron U., Streeter J., et al. Low-level laser therapy applied transcranially to mice following traumatic brain injury significantly reduces long-term neurological deficits // J Neurotrauma. — 2007. — V. 24 (4). — P. 651-6.
35. Rimulo A.L., Ferreira M.C., Abreu M.H., Aguirre-Neto J.C., Paiva S.M. Chemotherapy-induced oral mucositis in a patient with acute lymphoblastic leukaemia // Eur Arch Paediatr Dent. — 2011. — V. 12(2). — P. 124-7.
36. Joe-Air Jiang, Wen-Dien Chang, Jih-Huah Wu., et al. Low-level Laser Treatment Relieves Pain and Neurological Symptoms in Patients with Carpal Tunnel Syndrome // J of Physical Therapy Science. — 2011. — Vol. 23. — No. 4. — P. 661-665.
37. Van de Velde, M. Quaghebeur, J. De Porre, et al. Low level lazer therapy in the treatment of oral mucositis on an adult hematology and a pediatric hemato-oncology ward // 37th EBMT Annual Congress, August 2011 — Vol. 31-Issue 2.
38. Whelan H.T., Connelly J.F., Hodgson B.D., et al. NASA light-emitting diodes for the prevention of oral mucositis in pediatric bone marrow transplant patients // J Clin Laser Med Surg. — 2002. — V. 20(6). — P. 319-24.

СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОГО СФЕНОИДИТА С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ И ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

М.Ю. Бобылова¹, А.А. Алиханов², А.А. Демушкина², М.Б. Мельникова², Г.Н. Дунаевская³

A CASE OF CHRONIC SPHENOIDITIS WITH NEUROLOGIC AND OPHTHALMOLOGIC COMPLICATIONS

M.Yu. Bobylova¹, A.A. Alikhanov², A.A. Demushkina², M.B. Melnikova², G.N. Dunaevskaya³

¹ — Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, Москва;

² — Российская детская клиническая больница, Москва;

³ — Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

Представлен случай хронического сфеноидита у девочки 9 лет, клинически проявившийся глазодвигательными нарушениями (птоз, расходящееся косоглазие, диплопия, слезотечение). Состояние маскировалось неврологическими симптомами, поэтому первоначальный дифференциальный диагноз проводился между 1) глазной формой миопатии (в том числе, митохондриального генеза), 2) глазной формой миастении и 3) дебютом рассеянного склероза. Правильный диагноз «пансинусит» был поставлен неврологом только при внимательном анализе клинических симптомов и данных МРТ, через 1,5 года от начала заболевания. Данный пример иллюстрирует сложность дифференциального диагноза хронического сфеноидита у детей и необходимость развитого клинического мышления у врача любой специальности.

Ключевые слова: хронический сфеноидит, пансинусит, диплопия, глазодвигательные нарушения, птоз, энтропальм, слезотечение, расходящееся косоглазие.

A case of chronic sphenoidal sinusitis in a girl of 9 years old is proposed; in clinical picture oculomotor dysfunction occurred (ptosis, strabismus divergent, diplopia, epiphora). The condition was masked by neurological symptoms, and so initial differential diagnosis was between 1) ocular form of myopathy (including mitochondrial diseases), 2) ocular form of myasthenia and 3) onset of multiple sclerosis. The definite diagnosis «pansinusitis» was proposed by neurologist only after attentive analysis of clinical symptoms and data of MRI, only since 1,5 year after beginning of the disease. This clinical case demonstrates the complexity of differential diagnosis of chronic sphenoidal sinusitis in children and necessity of developed clinical thinking for a doctor of every speciality.

Key words: chronic sphenoidal sinusitis, pansinusitis, diplopia, oculomotor dysfunction, ptosis, enophthalmos, epiphora, strabismus divergent.

Хронический сфеноидит, как один из симптомов пансинусита, хорошо изучен. Однако существуют очень редкие варианты течения сфеноидита без инфекционных симптомов, при которых первым видимым проявлением заболевания становится дефект зрения и асимметрия лица на фоне внешнего благополучия. Естественно, пациент обращается к врачам соответствующего профиля, поэтому в данном случае вероятность выздоровления зависит от врачебной эрудированности этих специалистов: насколько быстро они исключат первичную патологию нервной системы и органов зрения, настолько быстро пациент получит правильное лечение.

Представляем клинический пример хронического сфеноидита у девочки 9 лет, проявляющегося нарушением зрения (диплопией) и глазодвигательными симптомами (птозом, энтропальмом, слезотечением, расходящимся косоглазием). Данный пример иллюстрирует слож-

ность дифференциального диагноза хронического сфеноидита.

Клинический пример

Пациентка 8 лет обратилась к неврологу по поводу опущения век, больше справа, двоения в глазах, слезотечения.

Из анамнеза: девочка от 1-ой беременности, осложнившейся гестозом в 3-м триместре. Роды самопроизвольные на 38 неделе, с весом 2700 г, ростом 47 см. Ранее развитие происходило по возрасту.

Заболела в возрасте 8 лет, когда после перенесенного бронхита появился птоз правого века. Обратились к офтальмологу — офтальмологической патологии не выявлено; рекомендована консультация невролога. Невролог диагностировал неврит лицевого нерва. Назначен курс нейротрофической терапии (пантогам, нейромультивит, диакарб, фенибут, кудесан, нейромидин), на фоне которой птоз несколько уменьшился.

В неврологическом статусе отмечалось: обше мозговых и менингеальных симптомов не выявлено. Черепные нервы: запахи различает. Глазная щель справа сужена, полуптоз правого века. Горизонтальный среднеамплитудный нистагм в крайних отведениях, больше справа, усиливается при нагрузке. Болезненности в точках выхода тройничного нерва нет. Лицо асимметричное, сглаженность носогубной складки слева. Слух не нарушен. Язык по средней линии. Двигательная сфера: гипермобильность суставов. Диффузная мышечная гипотония. Легкая анизорефлексия, больше слева. Брюшные рефлексы вызываются, симметричные. Чувствительность и тазовые функции не нарушены. Гипергидроз ладоней и стоп.

Ввиду сохраняющейся симптоматики ребенок был обследован в стационаре для исключения церебральной патологии. Дифференциальный диагноз проводился между глазной формой миастении, миопатией, митохондриальной патологией, опухолью ствола, рассеянным склерозом.

Проведены исследования:

1. Общий анализ крови, мочи — без патологии.
2. Биохимический анализ крови — без патологии.
3. УЗИ внутренних органов и щитовидной железы — без патологии.
4. ЭКГ: вертикальное положение ЭОС. ЧСС: 110-120 уд/мин. Резкая синусовая тахикардия. Умеренное нарушение процессов реполяризации в миокарде желудочков.
5. УЗДГ: ход сосудов не изменен, гипоплазия правой позвоночной артерии, расширение левой позвоночной артерии. Склонность к гипотонусу обеих внутренних сонных артерий, больше слева.
6. Офтальмолог 15.01.08.: vis OU = 1,0. Глазные щели OD < OS. Полуптоз правого века. Диски зрительных нервов обоих глаз бледные, сосуды сужены. Диагноз: ангиопатия.
7. Консультация генетика: рекомендовано исключить болезнь Кернса—Сейра.

В стационаре проводилось лечение: глиатилин, мильгамма, коэнзим, элькар, хофитол. На фоне лечения значительного улучшения состояния не отмечено.

Следующие обследования проводились амбулаторно на протяжении 1-го года. Состояние девочки оставалось стабильным, сохранялся полуптоз, диплопия, слезотечение. Поскольку наиболее вероятной причиной глазодвигательных нарушений считали миастению, в течение этого времени девочка получала антихолинэстеразные препараты, одновременно проводились обследования для уточнения диагноза.

1. *Результат генетического анализа на синдром Кернса-Сейра (получен через 6 мес от начала заболевания).* В клетках крови частой делеции 4977 п.н. и других крупных делеций МтДНК 6122-14596 не обнаружено. Концентрация лактата и 3-гидроксипутирата в крови в норме.

2. *ЭНМГ:* заинтересованности сегментарного аппарата спинного мозга, данных за невралгический и мышечный уровень поражения в настоящее время нет. Показатели амплитуды М-ответов, ПД и СРВ при стимуляции периферических нервов в пределах нормы. При стимуляции лицевого нерва слева частотой 3 Гц в сек выявляется декремент нормальной амплитуды.

3. *Слуховые вызванные потенциалы ствола:* признаков нарушения внутристволового проведения возбуждения не выявлено.

4. *Зрительные вызванные потенциалы:* признаков нарушения проведения возбуждения в центральных отделах зрительной афферентной системы не выявлено.

5. *ЭНМГ m.orbicularis oculi (n.facialis sin.):* амплитуда М-ответа составляет 1,7 мВ (норма). При стимуляции частотой 3 имп/с декремент амплитуды М-ответа не выявляется. Заключение: при обследовании ЭМГ-признаков нарушения нервно-мышечной передачи не выявлено.

6. *Консультация в миастеническом центре:* убедительных данных за миастению нет: нет диплопии вдаль, бульбарных нарушений, характерного для миастении распределения мышечной слабости, отсутствует четкий синдром патологической мышечной утомляемости, при стимуляционной ЭМГ не выявлено нарушений нервно-мышечной передачи в круговой мышце глаза. Вместе с тем, есть динамичный в течение суток птоз, нарастающий при фиксации взора, в анамнезе — дебют птоза справа, в настоящее время преимущественно слева, асимметричный офтальмопарез с диплопией, слабость мышц лица. Прозериновая проба слабоположительна (компенсация птоза справа, уменьшение слева). Сила мышц лица увеличилась на 0,5 балла, но после введения 1 мл прозерина отмечено нарастание слабости, появилась утомляемость отдельных произвольных мышц конечностей, гиперсаливация, фасцикуляции мимических мышц.

7. *МРТ головного мозга с внутрисосудистым контрастным усилением.* В придаточных пазухах носа (гайморовых, больше справа, и основной) визуализируются неспецифический (воспалительный, аллергический?) отек слизистой. В сосцевидных отростках и пирамидах височных костей также определяются отеки слизистой.

Выявление воспалительных изменений придаточных пазух носа на МРТ головы через 1 год после начала заболевания изменило врачебную тактику. Ребенок был проконсультирован *отоларингологом*, назначена антибактериальная, а затем — комплексная противовоспалительная тера-

пия. В течение этого времени состояние девочки оставалось стабильным, сохранялся легкий полуптоз. После окончания курса консервативного отоларингологического лечения, который продолжался в течение 4 месяцев, проведено контрольное МРТ придаточных пазух носа (рис.1).

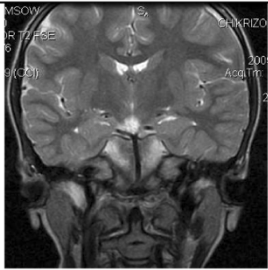

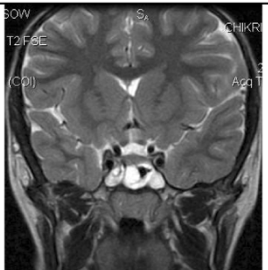
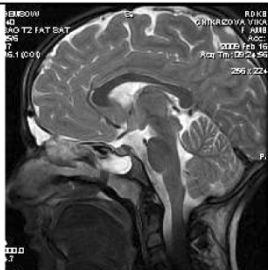
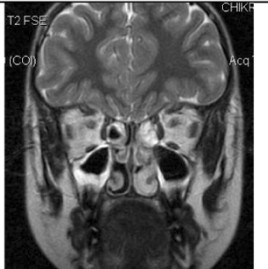
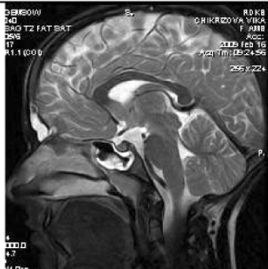
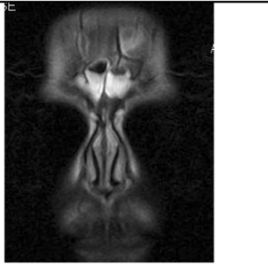

<p>A: последовательность коронарных срезов</p>	<p>B: последовательность аксиальных срезов</p>
 <p>1A — зона отека ножек мозга, вызванного воспалительным процессом в близлежащих околоносовых пазухах при пансинусите.</p>	 <p>1B</p>
 <p>2A — отек слизистой пазухи, МР-признаки сфеноидита.</p>	 <p>2B</p>
 <p>3A — отек слизистой в решетчатом лабиринте и гайморовых пазухах (МР-признаки этмоидита и гайморита).</p>	 <p>3B</p>
 <p>4A — отек слизистой в лобных пазухах (МР-признаки фронтита).</p>	 <p>4B</p>

Рис. 1. МРТ пациентки в динамике.

8. *МРТ параназальных синусов*: отек слизистой носовых ходов, больше слева, на фоне которого в задних отделах нижнего носового хода справа визуализируется кистовидное или полиповидное утолщение слизистой; отек слизистой в гайморовых пазухах с минимальным количеством экссудата, отек слизистой в основном, лобной пазухах и решетчатых лабиринтах.

По результатам МРТ положительной динамики со стороны клиновидного синуса не отмечено. Сохраняется отек ножек мозга. Учитывая изменения, назначена пульс-терапия дексаметазоном в течение 14 дней с постепенной отменой. Затем пациентка получила актовегин, мильгамму, трентал в возрастных дозах. На третьи сутки введения дексаметазона двоение и птоз исчезли. Неврологический статус нормализовался (рис. 2, 3).



Рис. 2. Фото пациентки в момент обращения к неврологу: двусторонний птоз, расходящееся косоглазие.



Рис. 3. Фото пациентки в момент стойкой ремиссии, очевиден полный регресс глазодвигательных нарушений.

В течение следующего года пациентка проходила профилактические осмотры невролога, отоларинголога, — ухудшений не отмечено, состояние оставалось стабильным. Достигнута стойкая ремиссия.

В январе 2010 года девочка перенесла ОРВИ, на вторые сутки после нормализации температуры тела возник правосторонний птоз без дво-

ения и слезотечения. Проведено аналогичное лечение (дексаметазон, мильгамма, трентал) с полным восстановлением глазодвигательных функций. Затем проводили антибактериальное (фортум внутримышечно, рулид перорально) и иммунокорректирующее (вобэнзим) лечение.

Через 3 мес. после обострения проведена спиральная КТ придаточных пазух носа с 3D-реконструкцией: без патологии. При последующей консультации нейрохирурга НИИ им. Бурденко было решено воздержаться от нейрохирургического дренирования клиновидной пазухи.

Обсуждение

Сфеноидит — катаральное или гнойное воспаление слизистой оболочки, выстилающей клиновидную пазуху. Острый сфеноидит возникает при остром рините, гриппе и других инфекционных болезнях, часто в сочетании с воспалением ячеек решетчатого лабиринта.

Изолированный сфеноидит почти не встречается, как правило, воспаление развивается на фоне пансинусита [8].

Хронический сфеноидит развивается в исходе острого сфеноидита, при поражении костных стенок клиновидной пазухи специфическим процессом (туберкулез, сифилис, опухоль). Сфеноидит невоспалительного характера вызывают опухоли (папилломы, миксофибромы, плазмоцитомы, шванномы), а также полипы и кисты, рак слюнных желез, кистозная карцинома аденоидов, эпидермоидная карцинома [10]. Реже сфеноидиту способствуют инородные тела, энцефалоцеле, аневризма внутренней сонной артерии.

К факторам риска изолированного сфеноидита относят: длительный прием

кортикостероидов и иммуносупрессоров, кокаиновая наркомания, посещение контаминированного бассейна, лучевая терапия, челюстно-лицевая травма [6].

Патогенез сфеноидита связан с тем, что клиновидный синус находится рядом со многими важными структурами. Его выстилает твердая мозговая оболочка. Дно синуса образует крышу

носоглотки. Непосредственно за клиновидным синусом расположен клюв мозолистого тела, над синусом находится гипофиз. Латерально от клиновидного синуса находится пещеристый синус, внутри которого проходит внутренняя сонная артерия, а также черепные нервы II, III, IV, VI и верхняя ветвь V нерва. Поэтому сфеноидит нередко осложняется синдромом верхней глазничной щели, тромбозом пещеристого синуса, менингитом по механизму прямого контакта, гематогенной диссеминации или вследствие разрушения костной ткани [13]. III-й черепной нерв поражается по ходу вдоль боковой стенки клиновидного синуса. Рядом с ним проходит II-й черепной нерв. IV и VI черепные нервы проходят несколько в стороне, но могут поражаться при распространении процесса из синусов в верхнюю глазничную щель. VI-й черепной нерв проходит вдоль задней стенки клиновидного синуса в костном канале, образованном клиновидной костью, вершиной каменистой кости и каменисто-клиновидной связкой. Поэтому поражение VI-го черепного нерва чаще осложняет средний отит (как при синдроме Градениго) и мастоидит.

Подавляющее большинство случаев сфеноидита (70-90%) сопровождаются головной болью, преимущественно в ретроорбитальной области, а также в области лба и висков [7, 9, 10]. Также характерны неврологические и офтальмологические симптомы.

Воспалительный процесс чаще поражает зрительный нерв, по сравнению с другими черепными нервами. Зрительные нарушения осложняют сфеноидит в 12% [10]. Они вызваны невритами черепных нервов вследствие распространения инфекции, ишемии при воспалительном отеке, а также тромбозом или васкулитом ассоциированных ишемических инфарктах. Прогноз при неврите зрительного нерва неблагоприятный, однако, осложнений можно избежать, прибегнув к немедленной операции [11].

При сфеноидите описаны изолированные невриты других черепных нервов (III, IV, VI, VII), а также одновременное поражение всех глазодвигательных нервов — III, IV, VI.

III и IV черепные нервы тоньше и более уязвимы, чем зрительный нерв, поэтому их поражение заметно раньше. Lee и соавт. доказали, что синдромы поражения III и IV черепных нервов при сфеноидите разворачиваются в первые 96 часов заболевания. Второе место по частоте поражений черепных нервов занимает неврит VI-го (отводящего) нерва, этот нерв поражается в 6% случаев сфеноидита вследствие его средин-

ного положения в пещеристом синусе [11]. Двоение, вызванное поражением VI-го нерва, нередко является первым симптомом сфеноидита [10]. Иногда отмечается гипестезия в зоне иннервации первой или второй ветвей V нерва. При правильной тактике лечения улучшение глазодвигательных реакций происходит раньше, чем восстанавливается зрение и другие функции (в течение 3 месяцев) [11].

Другим клиническим проявлением сфеноидита является заложенность носа [12].

При распространении воспаления в полость черепа развивается менингит или абсцесс мозга. При этом наблюдаются общемозговые симптомы: сонливость, утомляемость, судороги [1].

Хронический сфеноидит очень труден для диагностики — 78 % случаев сфеноидита первоначально диагностируются неправильно. Для диагностики сфеноидита требуется тщательно собранный анамнез, клинический осмотр, риноскопия, КТ или МРТ головы [11]. Кстати, до открытия МРТ сфеноидит диагностировали только по осложнениям этого заболевания.

Дифференциальный диагноз. В клинике отличают неврологические осложнения при сфеноидите от субарахноидальных аневризм, при которых характерна односторонняя головная боль, одновременное быстрое развитие параличей мышц глаза, наличие менингеальных симптомов.

Стойкое изолированное поражение III-го нерва характерно для аневризмы задней соединительной артерии

При карциноме первым поражается VI-ой нерв и тройничный нерв. III и IV нервы не страдают. При рассеянном склерозе кроме глазодвигательных нарушений выявляются другие очаговые симптомы, особенно часто — симптомы поражения мозжечка и его связей.

Лечение сфеноидита включает антибактериальную терапию. Заболевание вызывают различные возбудители, среди которых преобладают грамм-положительные, чаще всего *Staphylococcus aureus* [3]. Friedman и соавт. описали 36 случаев изолированного сфеноидита, 13 из них случаев были вызваны грибами [5]. Наиболее частым возбудителем среди них был *Aspergillus* [2, 4].

При неэффективности антибиотиков и симптоматических средств в течение 24 часов показано хирургическое дренирование клиновидного синуса с последующим посевом отделяемого. Следует заметить, что впервые пациента с левосторонним экзофтальмом и офтальмоплегией, который выздоровел после дренирования клиновидного синуса, описал Trantas в 1893 г.

М. Vazirnezami и соавт. описали больную, у которой не отмечалось улучшения при внутривенном введении антибиотиков (цефтриаксон, метронидазол, ванкомицин), поэтому была проведена трансназальная эндоскопическая сфеноидотомия с диагностической целью (посев отделяемого). Клиновидно-решетчатый карман оказался заполненным полипоидной тканью. После рассечения передней стенки клиновидного синуса получено отделяемое белого цвета. Посев выявил рост сапрофитного гриба, бактериального роста не наблюдалось. При гистологическом исследовании выявлено гранулематозное воспаление, некроз, разрастание грибов. Через несколько часов после проведенной процедуры состояние пациентки начало улучшаться, глазодвигательные нарушения стали регрессировать, что авторы объяснили декомпрессией. В течение следующих 5 недель движения глазных яб-

лок полностью нормализовались, исчез птоз, двоение в глазах [14].

Прогноз при остром сфеноидите обычно благоприятный, при хроническом — даже оперативное вмешательство не всегда приводит к полному излечению [14].

Заключение

В случае, который наблюдали авторы данной статьи, установление правильного диагноза произошло через 1 год 3 месяца от начала заболевания. За это время ребенку были проведены все возможные неврологические исследования, включая генетические; одновременно ребенок получал весьма дорогостоящее лечение, в том числе патогенетическую терапию несуществующего миастенического синдрома. Лечение собственно синусита было начато с опозданием. Тем не менее, удалось добиться стойкой, но неполной ремиссии.

Библиография

1. Лихачев А.Г. Справочник по оториноларингологии, с. 136, М., 1981; Многотомное руководство по оториноларингологии, под ред. А.Г. Лихачева, т. 4, с. 7, М., 1963.
2. Ada M., Kaytaz A., Tuskan K., Guvenc M.G., Selcuk H. Isolated sphenoid sinusitis presenting with unilateral VIth nerve palsy // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* — 2004. — V. 68(4). — P. 507-10.
3. Batniji R.K., Sinusitis, Sphenoid, Acute, Surgical Treatment. <http://emedicine.medscape.com/article/862435-overview>.
4. Chopra H., Dua K., Malhotra V., Gupta R.P., Puri H. Invasive fungal sinusitis of isolated sphenoid sinus in immunocompetent subjects // *Mycoses.* — 2006. — V. 49(1). — P. 30-36.
5. Friedman A., Batra P.S., Fakhri S., Citardi M.J., Lanza D.C. Isolated sphenoid sinus disease: etiology and management // *Otolaryngol Head Neck Surg.* — 2005. — V. 133(4). — P. 544-50.
6. Gungor S., Ozen M., Celiloplu C., Dohanay S., Alkan A. Diplopia in childhood secondary to sphenoidal sinusitis // *Int J Pediatr Otorhinolaryng Extra.* — 2006. — V. 1(4). — P. 310-14.
7. Holt G.R., Standefer J.A., Brown W.E. Jr, Gates G.A. Infectious diseases of the sphenoid sinus // *Laryngoscope.* — 1984. — V. 94(3). — P. 330-35.
8. Kadioglu H.H., Sengul G., Malcok U.A. Sphenoid sinusitis disguised by precocious puberty // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* — 2005. — V. 69(2). — P. 275-78.
9. Kriss T.C., Kriss V.M., Warf B.C. Cavernous sinus thrombophlebitis: case report // *Neurosurgery.* — 1996. — V. 39(2). — P. 385-89.
10. Lawson W., Reino A.J. Isolated sphenoid sinus disease: an analysis of 132 cases // *Laryngoscope.* — 1997. — V. 107(12Pt1). — P. 1590-5.
11. Lee L.A., Huang C.C., Lee T.J. Prolonged visual disturbance secondary to isolated sphenoid sinus disease // *Laryngoscope.* — 2004. — V. 114(6). — P. 986-90.
12. Sethi D.S. Isolated sphenoid lesions: diagnosis and management // *Otolaryngol Head Neck Surg.* — 1999. — V. 120(5). — P. 730-36.
13. Unlu H.H., Aslan A., Goktan C., Egrilmez M. The intracranial complication of acute isolated sphenoid sinusitis // *Auris Nasus Larynx.* — 2002. — V. 29(1). — P. 69-71.
14. Vazirnezami M., Moghaddasi H., Raad N. Unilateral abducens nerve palsy secondary to isolated fungal sphenoidal sinusitis // *Iranian Journal of Clinical Infectious Disease.* — 2008. — V. 3(1). — P. 43-45.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ МИОКЛОНИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ МЛАДЕНЧЕСТВА У РЕБЕНКА С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ: РЕАЛЬНОСТЬ ИЛИ ОШИБКА ДИАГНОСТИКИ? КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.Е. Понятишин, В.Н. Березин, Л.Б. Бессонова

BENIGN MYOCLONIC EPILEPSY OF INFANCY IN A CHILD WITH CEREBRAL PALSY: REALITY OR DIAGNOSTIC MISTAKE? A CLINICAL CASE

Ponyatishin A.E., Beresin V.N., Bessonova L.B.

Кафедра психоневрологии ФПК и ПП СПб ГПМА
Детская городская больница Святой Ольги, г. Санкт-Петербург

В статье представлено клиническое наблюдение случая доброкачественной миоклонической эпилепсии младенчества (ДМЭМ) у ребенка с детским церебральным параличом (ДЦП). Описано проспективное (длительностью 2 года) наблюдение за пациентом сотягощенным перинатальным анамнезом и формированием впоследствии спастико-гиперкинетической формы ДЦП и развитием в раннем возрасте эпилепсии, соответствующей электро-клиническим критериям формы идиопатической генерализованной эпилепсии — ДМЭМ. Возможно, это первое подобное наблюдение, представленное в литературе. Отмечена необходимость корректной синдромальной диагностики различных форм эпилепсии у детей с ДЦП.

Ключевые слова: доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества, генерализованные и фокальные идиопатические эпилепсии у детей раннего возраста, детский церебральный паралич, структурное поражение мозга в младенческом возрасте, дифференциальный диагноз младенческих эпилепсий.

The article describes a clinical case of benign myoclonic epilepsy of infancy in a child with cerebral palsy. Prospective observation of a patient (2 years duration) with perinatal pathology and development afterwards of spastic-hyperkinetic form of cerebral palsy and occurring epilepsy in infancy, corresponding of electro-clinical characteristics of idiopathic generalized epilepsy — benign myoclonic epilepsy of infancy. Probably, it is the first description of such clinical case in literature. The author noted the necessity of correct syndrome diagnosis of different forms of epilepsy in children with cerebral palsy.

Key words: benign myoclonic epilepsy of infancy, generalized and focal epilepsies in infancy, cerebral palsy, structural lesions of brain in infancy, differential diagnosis of different forms of epilepsy in infancy.

Доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества (ДМЭМ) — редкая, возраст-зависимая форма эпилепсии, частота встречаемости, которой не установлена. По данным разных авторов, доля ДМЭМ составляет до 1-2% среди всех случаев эпилепсии с дебютом в первые 3 года жизни [6, 14]. Предполагается, что ДМЭМ — генетически детерминированное заболевание, передающееся по полигенному типу наследования; при этом генные мутации, ответственные за развитие этого заболевания, в настоящее время не установлены [10]. В Международной классификации эпилепсии (1989 г.; 2001 г.) ДМЭМ отнесена в раздел «идиопатические генерализованные эпилепсии».

Заболевание дебютирует с 3-6 месяцев до 3 лет у детей с нормальным развитием, не имевших факторов риска поражения головного мозга. Обязательным и единственным типом эпилептических приступов при ДМЭМ, за исключением фебрильных судорог, являются частые, одиночные или короткие кластерные серии миоклонических приступов, возникающие как в бодрствовании, так и во сне [5, 14]. Миоклонические приступы при ДМЭМ преимущественно вовлекают проксимальные отделы верхних конечностей и мышцы шеи, что клинически проявляется коротким кивком, клевком и/или повторными взмахами рук. Утраты сознания в момент миоклонического приступа, вероятно, нет; отсутствуют так же ды-

хательные и вегетативные нарушения [17, 22].

Некоторые авторы предлагают выделять нозологически самостоятельную форму болезни — «рефлекторный вариант ДМЭМ», т.е. случаи, когда миоклонические приступы провоцируются экзогенными факторами [21]. Другие считают «рефлекторные миоклонии» составной частью единого заболевания [12, 14]. Более того, Auvin S. и соавт. (2006) [11] полагают, что наличие рефлекторных миоклоний — еще один признак, подтверждающий диагноз ДМЭМ.

На интериктальной ЭЭГ при ДМЭМ, как правило, не выявляют отклонений, при этом фотопароксизмальный ответ встречается в 20-27% случаев. Во время миоклонических судорог регистрируется короткий генерализованный разряд высокоамплитудной «полипик-волновой» активности, что позволяет дифференцировать их от «неэпилептического миоклонуса» и других типов приступов [2, 3, 7, 13, 19] (рис. 1). Важным критерием ДМЭМ, по определению, является отсутствие структурных изменений головного мозга на МРТ [6, 13, 17].

Миоклонические судороги у детей с ДМЭМ высокочувствительны к препаратам вальпроевой кислоты, при этом в 78-

85% случаев удается добиться стойкой ремиссии [14]. Отдаленный прогноз в отношении выздоровления от эпилепсии считается благоприятным. При естественном течении процесса стойкая ремиссия наступает через 6 мес. – 5 лет [6, 14, 22]. Однако у 20-30% детей, особенно при отсроченном начале лечения, формируются когнитивные или поведенческие нарушения различной степени [13, 20].

Ниже приводим клиническое наблюдение, которое вызвало у нас определенные диагностические трудности.

Клиническое наблюдение

Мальчик С.Ю., 7 месяцев. При поступлении жалобы со стороны матери на задержку психомоторного развития ребенка и частые «вздрагивания, передергивания» рук.

Анамнез жизни: ребенок родился у молодой, здоровой женщины от I-ой нормально протекавшей беременности, на сроке 40 недель. В родах: трудности выведения головки плода, экстренное кесарево сечение. Оценка по шкале Апгар — 2/4 балла. Задержка начала спонтанного дыхания, проводили ИВЛ в течение 3 суток.

В неврологическом статусе: угнетение сознания, диффузная гипотония, гипорефлексия, гиподинамия. *Нейросоно-*

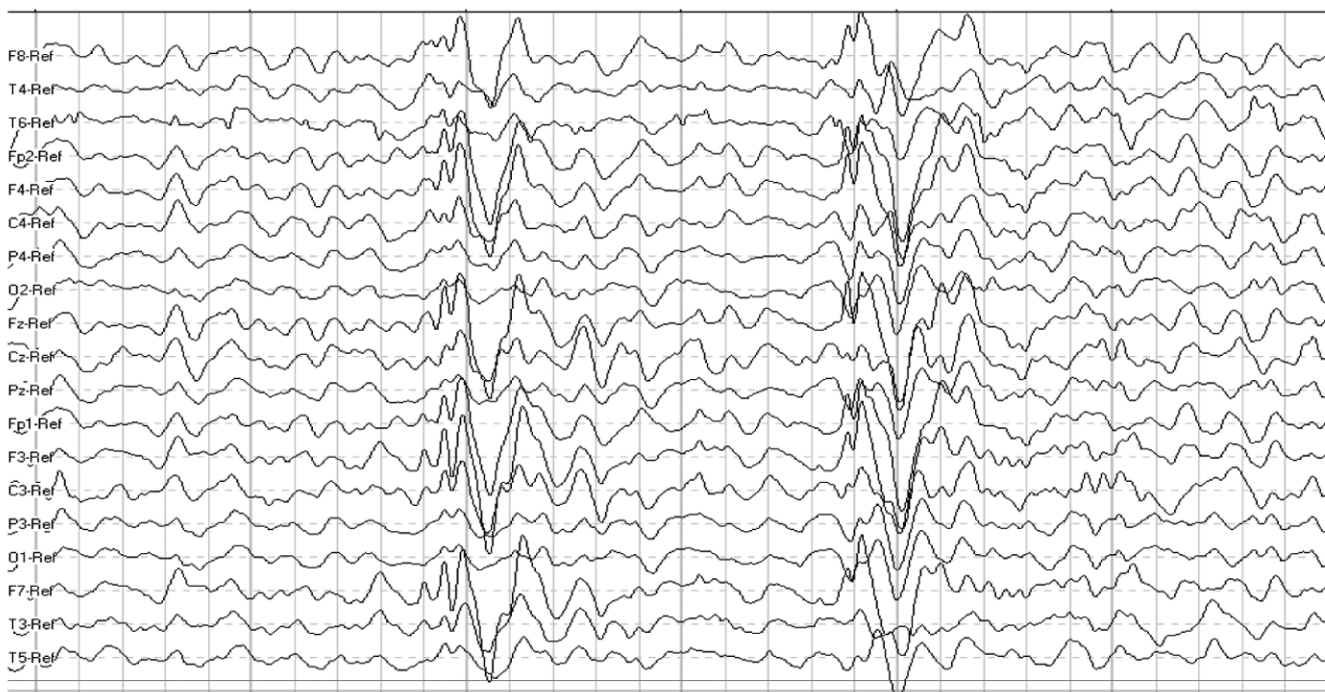


Рис. 1. Мальчик Т.М., 8 мес. ДМЭМ. Регистрируется иктальный паттерн — короткий билатеральный разряд высокоамплитудных комплексов полипик-волна в момент генерализованных миоклонических судорог.

графия (НСГ) (на 2-ой день жизни): отчетливое повышение эхо-сигнала в подкорковых ганглиях. НСГ (на 18-й день жизни): сохраняется гиперэхогенность в подкорковых ганглиях, начальные атрофические изменения мозга (умеренное расширение желудочковой системы и субарахноидальных пространств). *ЭЭГ мониторинг* (на 4-й день жизни): устойчивая низковольтажная, недифференцированная активность. В неонатальном периоде «клинико-электрографических» судорог у ребенка не зафиксировано. *Семейный анамнез по эпилепсии* не отягощен. С диагнозом «гипоксически-ишемическая энцефалопатия средней степени и преимущественным поражением подкорковых ганглиев» ребенок в течение 2 недель находился в отделении интенсивной терапии.

Анамнез болезни: Со слов матери, ребенок изначально развивался с задержкой. Примерно в 4 месяца у мальчика появились частые (2-4 раза в неделю), а несколько позднее — многократные, ежедневные эпизоды непроизвольных симметрично-синхронных «вскидываний» рук, которые отмечались в состоянии бодрствования и учащались при засыпании. В некоторых случаях пароксизмы провоцировались резким звуком, испугом, тактильной стимуляцией. В одном из стационаров города данные состояния были расценены, как «клонические судороги» в структуре симптоматической эпилепсии. На фоне приема финлепсина у ребенка отмечалось отчетливое учащение приступов. Со слов матери, за трехмесячный период спонтанного течения «судорожного синдрома» (с момента дебюта в 4 мес. до последней госпитализации) остановки или регресса в психомоторном развитии ребенка не было. Наоборот, по мнению матери, за это время ребенок, хотя и медленно, приобретал новые навыки.

Неврологический статус на момент госпитализации (7 мес.) — ребенок в сознании, пищу глотает, следит, активно улыбается, гулит, распознает мать, отмечаются попытки переворачиваться и тянуться к игрушке. Голову удерживает непродолжительно, вложенный в кисть

предмет держит неуверенно, не сидит. Передний родничок практически закрыт. Сходящееся косоглазие. Диффузная мышечная гипотония, сменяющаяся дистонией. Оживление сухожильных рефлексов. Сохранены шейно-тонические рефлексы.

Феноменология приступов оценивалась по данным анамнеза, по данным непосредственного визуального наблюдения, представленных родителями домашних видеозаписей и видео-ЭЭГ мониторинга. У ребенка отмечаются ежедневные, многократные (десятки раз за сутки), протекающие в бодрствовании и во сне, пароксизмы в виде одиночных или серийных (2-5 последовательных сокращений), синхронных миоклонических вздрагиваний верхних конечностей. При этом мышцы шеи, туловища, нижних конечностей и лицевой мускулатуры не вовлекались. В составе пароксизма отсутствует тонический компонент, нет убедительных данных за нарушение сознания, дыхания, наличия глазных и вегетативных феноменов. В некоторых случаях в бодрствовании приступы провоцировались резким звуком (испугом) или тактильной стимуляцией (например, при проведении массажа). Во время ночного и дневного сна приступы развивались в первые 20 минут после засыпания и имели аналогичную кинематику. При насильственном пробуждении ребенка миоклонии повторялись. Проба «постукивания по кончику носа» отрицательная (тест на развитие феномена гиперэкплексии).

Видео-ЭЭГ мониторинг (7 мес.): умеренное диффузное замедление активности (задержка формирования основного ритма ЭЭГ). Спонтанная эпилептиформная активность не регистрируется. Фотопароксизмальный ответ не получен. Электрографическая структура сна сохранена. В начальных стадиях фазы медленного сна у ребенка отмечаются повторные, характерные вышеописанным миоклонические вздрагивания верхних конечностей, которым во всех случаях соответствовали генерализованные, короткие разряды высокоамплитудных комплексов полипик-медленная волна — иктальный паттерн (рис. 2).

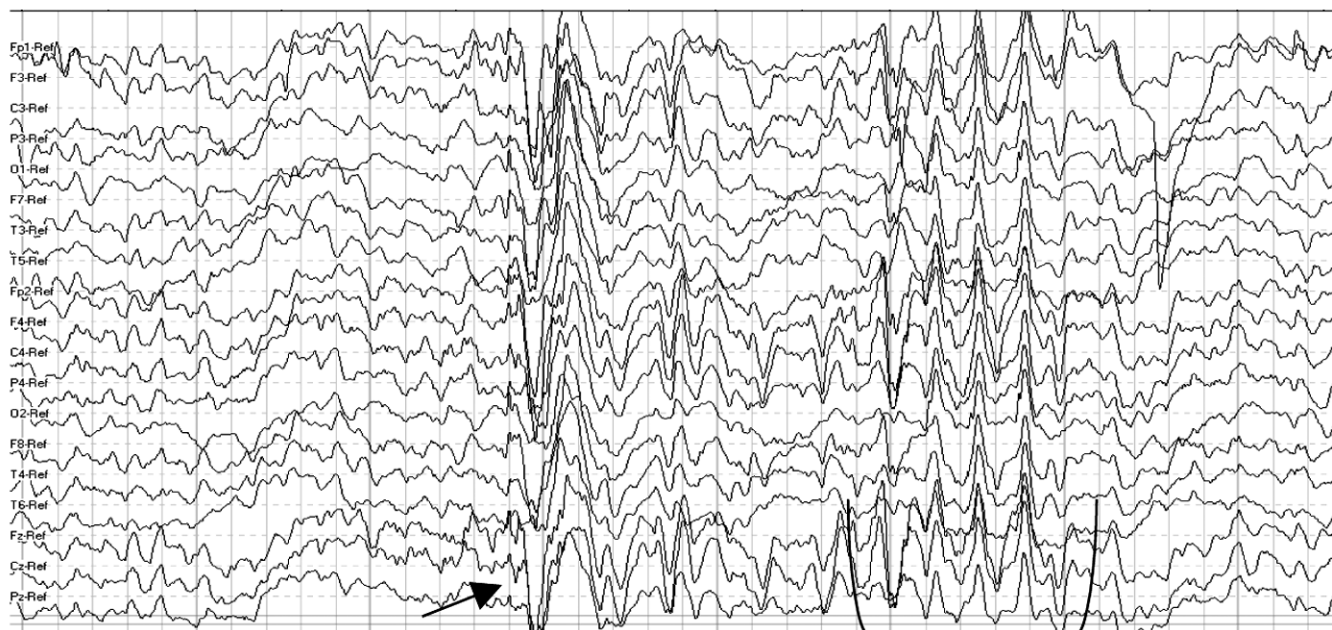


Рис. 2. Иctalная генерализованная активность. В момент одиночных миоклоний регистрируется короткий разряд высокоамплитудной полипик-волновой активности (отмечено стрелкой). При повторных серийных миоклониях (псевдоклонии) на ЭЭГ отмечаются кратковременные ритмичные генерализованные вспышки острых волн (отмечено скобкой).

После введения конвулекса в суточной дозе 30-35 мг/кг приступы полностью (!) купированы в течение недели (при персистенции их до начала лечения в течение 3 месяцев).

МРТ (9 мес.): умеренно выраженная кортикально-субкортикальная атрофия. Симметричное «уплотнение» и уменьшение в объеме подкорковых ганглиев и таламусов (*Status marmoratus*).

Видео-ЭЭГ мониторинг (контроль в 9 месяцев и в 2 года 6 месяцев) — иctalная и интериктальная эпилептиформная активность не регистрируется. Фотопароксизмальный ответ не получен.

Осмотр в 2 года 6 мес. Приступы отсутствуют на фоне регулярного приема средних доз вальпроатов. Мать отмечает, что в возрасте 1 года 2 месяцев самостоятельно отменила препараты, при этом у ребенка вновь появились миоклонические вздрагивания рук, которые быстро купировались при возобновлении лечения. Со слов матери, за истекший период наблюдения ребенок значительно прибавил в психомоторном развитии. Мальчик активно интересуется и рассматривает окружающие предметы, дифференцирует «своих и чужих», отмечается «комплекс оживления» при виде матери, произносит отдельные слоги и слова. Голову удержи-

вает, переворачивается, сидит с посторонней помощью. Играет и удерживает в руках игрушки. *Неврологический статус:* сходящееся косоглазие, мышечная спастичность, сменяющаяся дистонией, гиперкинезы, оживление сухожильных рефлексов, положительный симптом Бабинского.

Таким образом, на основании длительного (в течение 2 лет) проспективного наблюдения и комплексного обследования ребенку выставлен окончательный диагноз: ДЦП, спастико-гиперкинетическая форма. Отставание психомоторного развития. Сходящееся косоглазие. Доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества (период ремиссии).

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение представляется нам интересным и неоднозначным в клинической интерпретации. С одной стороны, у ребенка имелись основные клинко-электрографические критерии «Доброкачественной миоклонической эпилепсии младенчества», а именно — типичный возраст дебюта, наличие частых генерализованных миоклонических приступов, которые в некоторых случаях провоцировались экзогенной стимуляцией (рефлекторные ми-

оклонии), отсутствие других видов эпилептических приступов за период наблюдения более 2 лет, быстрый ответ на лечение и длительная стойкая ремиссия эпилепсии при использовании в монотерапии средних доз вальпроатов, аггравация миоклонических приступов карбамазепином, отсутствие остановки и регресса психомоторного развития ребенка при длительном течении заболевания, отсутствие грубых изменений фоновой активности и эпилептиформных разрядов на межприступной ЭЭГ бодрствования и сна, регистрация генерализованной эпилептиформной активности только в момент миоклонического приступа [7, 14].

С другой стороны, важными критериями ДМЭМ, по определению, являются неотягощенный перинатальный анамнез, отсутствие неврологической симптоматики у детей до дебюта заболевания и отсутствие структурных изменений головного мозга [13]. В литературе имеется единственное описание развития этого заболевания у ребенка с болезнью Дауна [14]. Rossi P. и соавт. (1997) [22] наблюдали случай ДМЭМ у ребенка, родившегося от отягощенной беременности (кровотечение в родах), и в последующем развивавшегося с отклонениями; однако, автор не приводит детального клинико-неврологического описания состояния пациента. В доступной литературе нам не удалось обнаружить ни одного наблюдения случаев ДМЭМ у детей с ДЦП или другими неврологическими заболеваниями, сопровождающимися структурным поражением мозга.

У детей с ДЦП эпилепсия является одним из самых частых коморбидных состояний, отягощающих течение основного заболевания. По некоторым данным, эпилепсия при различных клинических формах ДЦП встречается в 15-90% случаев [1, 18]. К сожалению, большинство авторов до настоящего времени не детализируют формы эпилепсии и типы эпилептических приступов у детей с ДЦП. По мнению Белоусовой Е.Д. (2004) [1], при постановке диагноза «эпилепсия» у ребенка с ДЦП необходимо придерживаться Международной классификации эпилептических приступов (1981) и эпи-

лепсии (1989), стремиться к корректной постановке синдромального диагноза, а не просто выставлять диагноз «симптоматической эпилепсии». Безусловно, изучение и уточнение частоты встречаемости тех или иных эпилептических синдромов расширит наши представления и знания о таком серьезном состоянии, как детский церебральный паралич, а также позволит более адекватно разрабатывать тактику лечения и наблюдения за пациентами.

Возможно ли развитие «доброкачественных» идиопатических, в том числе, и генерализованных, эпилепсий у детей с органическим поражением мозга? Для подтверждения этого факта необходимо дальнейшее накопление клинических данных. Рассматриваемая в последние годы концепция «двойной патологии» (*dual pathology*) теоретически не исключает данной вероятности. Например, документированы случаи развития доброкачественной парциальной эпилепсии детства с центро-темпоральными спайками (роландическая эпилепсия) у детей с приобретенным в постнатальном периоде структурным поражением головного мозга [23]. Мухин К.Ю. и соавт. (2010) предлагает к рассмотрению новый эпилептический синдром — «Фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ» (ФЭДСИМ-ДЭПД). Данная форма эпилепсии развивается у детей с тяжелым перинатальным поражением мозга и формированием в большинстве случаев в последующем ДЦП. По мнению автора, ФЭДСИМ-ДЭПД занимает промежуточное таксономическое положение между идиопатическими и симптоматическими формами эпилепсии, но ближе, по своим клинико-электрографическим характеристикам, — к идиопатическим формам заболевания [8].

Кроме того, установлен факт нередкой регистрации на ЭЭГ «роландических спайков» у детей с различными формами ДЦП без эпилепсии [4]. Описаны случаи абсанс-эпилепсии у детей с ДЦП [16]. По мнению ряда авторов, юношеская миоклоническая эпилепсия (классическая

форма идиопатической генерализованной эпилепсии), при наличии соответствующих критериев заболевания, может быть диагностирована у пациентов со структурными дефектами мозга, но при условии, что данные повреждения не влияют на клиническую картину и прогноз эпилепсии [15].

В представленном наблюдении, несмотря на наличие у ребенка первичного церебрального повреждения и неврологического дефицита, характер клинико-электрографической картины в остром периоде, долгосрочное течение заболевания и отдаленный исход, с нашей точки зрения, в целом соответствовал критериям идиопатической генерализованной эпилепсии. Таким образом, можно предположить, что у наблюдаемого ребенка имело место сосуществование первичного генетического дефекта, приведшего к развитию идиопатической генерализованной эпилепсии (ДМЭМ) и независимое (неэпилептогенное) анте-/интранатальное повреждение мозга. Однако, учитывая относительно высокую частоту встречаемости в детской популяции тяжелых перинатальных поражений мозга и идиопатических форм эпилепсии, достаточно странно, что на практике и в литературе известно малое количество наблюдений и описаний сочетания данных состояний. Возможно, что в ряде случаев наличие предшествующего «органического» дефекта мозга у ребенка и развитие у него в последующем эпилепсии ошибочно трактуется, как симптоматическая эпилепсия, что зачастую ведет за собой необоснованное, длительное использование медикаментозной политерапии и ограничений в проведении реабилитационных мероприятий. В этой связи, нам представляется важным вычленение из группы детей с ДЦП и эпилепсией случаи, удовлетворяющие критериям ФЭДСИМ-ДЭПД, поскольку это определяет тактику лечения (как правило, относительно непродолжительное применение АЭП в монотерапии), прогноз (всегда благоприятный по эпилепсии) и рекомендаций по реабилитации в связи с основным заболеванием [8].

Мухин К.Ю., Алиханов А.А. (2000) [6]

при МРТ исследовании 220 детей с идиопатическими генерализованными эпилепсиями обнаружили, что разнообразные структурные нарушения в головном мозге встречаются при различных формах ИГЭ в 22-43,3% случаев. По мнению авторов, возможны три объяснения данного факта: (1) верифицированные морфологические изменения напрямую не связаны с эпилепсией и, по сути, являются независимыми, «случайными» находками; (2) возможно, существуют «идиопатические копии» симптоматических эпилепсий; (3) возможно, что в ряде случаев генетически детерминированные «малые, минимальные» кортикальные мальформации являются непосредственной причиной идиопатических эпилепсий. Если придерживаться этих концепций, то в нашем случае, вероятно, имеет место первое утверждение.

В представленном наблюдении при постановке ребенку с ДЦП диагноза доброкачественной миоклонической эпилепсии младенчества мы проводили дифференциальный диагноз с состояниями, сопровождающимися как неэпилептическим миоклонусом, так и различными формами эпилепсии с дебютом в первые годы жизни, в структуре которых встречаются миоклонические приступы.

Младенческие «миоклонические» эпилепсии представляют собой разнородную клинко-этиопатогенетическую группу. Среди них выделяют: раннюю миоклоническую энцефалопатию, синдром Веста, тяжелую миоклоническую эпилепсию младенчества (синдром Драве), миоклонически-астатическую эпилепсию (синдром Дузе), миоклонический статус при непрогрессирующих энцефалопатиях, синдром Леннокса—Гасто, прогрессирующие миоклонус-эпилепсии с ранним дебютом, врожденные метаболические энцефалопатии, сопровождающиеся миоклоническими судорогами. В данном случае основные дифференциально-диагностические отличия этих форм эпилепсии от ДМЭМ: полиморфность эпилептических приступов в структуре указанных синдромов, фармакорезистентность, нередко — прогрессирование эпилептического процесса, неу-

клонное развитие остановки и регресса психомоторного развития ребенка, а так же наличие грубых изменения фоновой, межприступной ЭЭГ [9].

В дифференциально-диагностический круг ДМЭМ входит также ряд неэпилептических состояний, например, доброкачественный неонатальный миоклонус сна, доброкачественный младенческий миоклонус (синдром Феджермана), гипнагогические миоклонии, инфантильный онанизм, *spasmus nutans*, гиперэкплексия, гастро-эзофагельный рефлюкс (синдром Сандифера), неэпилептические движения глаз у младенцев, тремороподобный гиперкинез и некоторые другие. При этом, помимо клинической картины, основным дифференциально-диагностическим критерием служит отсутствие иктальной эпилептиформной активности в момент неэпилептического пароксизма [3].

В мировой литературе за 30-летний период после первого описания к настоящему времени представлено всего около 180-190 наблюдений случаев ДМЭМ [11-14]. Соответственно, несмотря на общее признание заболевания, как самостоятельной нозологической единицы, до сих пор идет процесс накопления клинического материала. Например, Auvin S. и соавт. (2006) наблюдал случай трансформации ДМЭМ в юношескую миоклоническую эпилепсию. Darra F. и соавт. (2006)

представили случай ДМЭМ, когда у ребенка до дебюта характерных миоклонических судорог отмечались повторные орорациальные приступы во сне; при этом на межприступной ЭЭГ регистрировались типичные «роландические» спайки. Кроме того, авторы наблюдали случай ДМЭМ с необычно поздним дебютом — в 5 лет. Sarovilla G. и соавт., (2007) описали 8 детей, у которых миоклонии в структуре ДМЭМ провоцировались исключительно фотостимуляцией.

К сожалению, практически все авторы при изучении ДМЭМ изначально, априори исключают из исследования детей с имеющимся неврологическим дефицитом и миоклоническими судорогами, ссылаясь при этом на «классическое» определение эпилептического синдрома [5, 11-13, 19]. С другой стороны, хорошо известно, что в любой области научных знаний, казалось бы, устоявшиеся точки зрения, концепции, определения, классификации раньше или позже неизбежно подвергаются переосмыслению и пересмотру. Возможно, мы и ошиблись с постановкой соответствующего диагноза ДМЭМ у ребенка с ДЦП. Для подтверждения данного факта необходимы новые наблюдения и описания схожих случаев.

Наблюдение за ребенком продолжается. Вероятно, это первое в литературе полноценное описание случая ДМЭМ у ребенка с детским церебральным параличом.

Библиография

1. Белоусова Е.Д. Факторы риска, тактика лечения и прогноз судорожного синдрома и эпилепсии у детей с детским церебральным параличом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук — Москва, 2004. — 48 с.
2. Белоусова Е.Д. Электроэнцефалографическая характеристика идиопатических генерализованных эпилепсий // Клиническая эпилептология. — 2007. — № 2. — С. 10-16.
3. Ермаков А.Ю. Неэпилептический и эпилептический миоклонус. // В кн: Дифференциальный диагноз эпилепсии. / Под ред. Белоусовой Е.Л., Ермакова А.Ю. — М.: «Пuls», 2007. — С. 261-280.
4. Ермоленко Н.А., Ермаков А.Ю., Бучнева И.А. Эпилепсии, ассоциированные с доброкачественными эпилептиформными разрядами у детей // Эпилепсия. — 2010. — № 2. — С. 8-11.
5. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Пылаева О.А., Юхалина Н.С., Глухова Л.Ю., Абрамова М.Ф. Доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества // Журн невр психиатр. — 1999. — Т. 99 (10). — С. 4-8.
6. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. — М.: «Арт-Бизнес-центр», 2000. — 320 с.
7. Мухин К.Ю. Доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества // В кн: Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ф. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. — М.: «Альварес Паблшинг», 2004. — С. 151-155.

8. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Боровиков К.С., Петрухин А.С. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) (предварительные результаты) // Рус журн дет неврол. — 2010. — Т. 5. — С. 3-22.
9. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. — М.: «АртСервис ЛТД», 2011. — 680 с.
10. Никанорова М.Ю. Генетика идиопатических генерализованных эпилепсий // Клиническая эпилептология. — 2007. — № 2. — С. 17-20.
11. A uvin S., Pandit F., De Bellecize J. et al. Benign myoclonic epilepsy in infancy: electroclinical features and long-term follow-up of 34 patients. // *Epilepsia*. — 2006. — V. 47. — P. 387-393.
12. Capovilla G., Beccaria F., Gambardella A. et al. Photosensitive benign myoclonic epilepsy in infancy // *Epilepsia*. — 2007. — V. 48. — P. 96-100.
13. Darra F., Zoccante L., Mastella L. et al. Benign myoclonic epilepsy in infancy (BMEI): A longitudinal electro-clinical study of 22 cases // *Epilepsia*. — 2006. — V. 47. — P. 31-35.
14. Dravet C., Bureau M. Benign myoclonic epilepsy in infancy // In *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4-th edition. / Ed. Roger J., Bureau M. et al. — UK: John Libbey & Co Ltd., 2005. — P. 77-88.
15. Gellise P., Genton C., Raybaud C. et al. Structural brain lesion do not influence the prognosis of JME // *Acta Neurol Scand*. — 2000. — V. 102. — P. 188-191.
16. Hirsch E., Panayiotopoulos P. Childhood absence epilepsy and related syndromes // In *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4-th edition. / Ed. Roger J., Bureau M. et al. — UK: John Libbey & Co Ltd., 2005. — P. 315-336.
17. Korff C., Nordli D. Epilepsy syndromes in infancy // *Pediatr Neurol*. — 2006. — V. 34. — P. 253-263.
18. Kwong K.L., Wong S.N., So K.T. Epilepsy in children with cerebral palsy // *Pediatr Neurol*. — 1998. — V. 19. — P. 31-36.
19. Lin Y., Itomi K., Takada H. et al. Benign myoclonic epilepsy in infancy: video-EEG features and long-term follow-up // *Neuropediatrics*. — 1998. — V. 29. — P. 268-271.
20. Mangano S., Fontana A., Cusumano L. Benign myoclonic epilepsy in infancy neuropsychological and behavioral outcome // *Brain Dev*. — 2005. — V. 27. — P. 218-223.
21. Ricci S., Cusmai R., Fusco L. et al. Reflex myoclonic epilepsy in infancy: a new age-dependent idiopathic epileptic syndrome related to startle reaction // *Epilepsia*. — 1995. — V. 36. — P. 342-348.
22. Rossi P., Parmeggiani A., Posar A. et al. Benign myoclonic epilepsy: long-term follow-up of 11 new cases // *Brain Dev*. — 1997. — V. 19. — P. 473-479.
23. Stephani U., Doose H. Benign idiopathic partial epilepsy and brain lesion // *Epilepsia*. — 1999. — V. 40. — P. 373-376.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Мы благодарим всех, кто прислал ответы на вопросы тестового контроля, опубликованные в предыдущем номере нашего журнала. Те, кто ответил правильно на большую часть вопросов, смогут регулярно получать наш журнал бесплатно.

Правильные ответы на вопросы тестового контроля, опубликованные в прошлом номере журнала (Русский журнал детской неврологии: т. VII, вып. 1, 2012, стр. 55):

1-ый вопрос — ответ 3; **2-ой вопрос** — ответ 3; **3-ий вопрос** — ответ 1; **4-ый вопрос** — ответ 5; **5-ый вопрос** — ответ 2; **6-ой вопрос** — ответ 3; **7-ой вопрос** — ответ 1 **8-ой вопрос** — ответ 4.

Сегодня мы вновь предлагаем вам проверить свои знания и ответить на предложенные вопросы. Ответы присылайте в редакцию по почте или E-mail: RJCN@epileptologist.ru; center@epileptologist.ru; olgapylaeva@yandex.ru.

Первые пять врачей, приславших правильные ответы, получают возможность оформить бесплатную подписку на «Русский журнал детской неврологии».

Правильные ответы будут опубликованы в следующем номере журнала.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

Выберите один правильный ответ

1. 37-летний мужчина обратил внимание на непроизвольные ритмичные сокращения большого пальца левой руки. Через 30 секунд он почувствовал распространение мышечных сокращений на предплечье левой руки и левую половину лица. Он не мог объяснить, что случилось потом, но жена рассказала, что ее муж упал, и судороги охватили всю левую сторону туловища. В течение 3 минут он находился без сознания, в течение последующих 15 минут отмечалась спутанность сознания. Во время приступа больной прикусил язык; отмечалось непроизвольное мочеиспускание.

Установите соответствие между типом приступов и клинической картиной; выберите тип приступов, соответствующий жалобам пациента и описанию приступа:

1. генерализованные тонико-клонические приступы
2. типичные абсансы
3. сложные парциальные приступы
4. *Epilepsia partialis continua*
5. простые парциальные сенсорные приступы
6. парциальные моторные приступы с джексоновским маршем
7. статус психомоторных приступов
8. статус тонико-клонических эпилептических приступов
9. псевдоэпилептические приступы
10. миоклонические приступы

2. 17-летний пациент предъявляет жалобы на непроизвольные сокращения в кистях рук, возникающие при пробуждении. Эти симптомы могут появляться после короткого дневного сна, а также утром после полноценного ночного сна. Через несколько месяцев подобные сокращения мышц стали возникать в течение дня, даже через несколько часов после пробуждения. На фоне мышечных подергиваний сознание сохранялось, однако периодически отмечалась мышечная слабость. Однажды непроизвольное сокращение мышц нижних конечностей послужило причиной падения, в результате которого больной получил травму лучезапястного сустава.

Установите соответствие между типом приступов и клинической картиной; выберите тип приступов, соответствующий жалобам пациента и описанию приступа:

1. генерализованные тонико-клонические приступы
2. типичные абсансы
3. сложные парциальные приступы
4. *Epilepsia partialis continua*
5. простые парциальные сенсорные приступы
6. парциальные моторные приступы с джексоновским маршем
7. статус психомоторных приступов
8. статус тонико-клонических эпилептических приступов
9. псевдоэпилептические приступы
10. миоклонические приступы

3. 21-летний пациент сообщил о том, что за последние 4 года у него было несколько эпизодов с потерей сознания. Данные состояния возникали без предвестников, и во время каждого пароксизма он получал травму. Окружающие описывали развитие приступа следующим образом: внезапно останавливался взгляд, речь прерывалась, затем возникало тоническое напряжение мышц, при этом туловище дугообразно изгибалось. Через несколько секунд появлялась дрожь в руках и ногах. Во время одного из таких эпизодов больной получил травму правого плеча. Обычно во время пароксизмальных состояний отмечалось прикусывание языка и непроизвольное мочеиспускание.

Установите соответствие между типом приступов и клинической картиной; выберите тип приступов, соответствующий жалобам пациента и описанию приступа:

1. генерализованные тонико-клонические приступы
2. типичные абсансы
3. сложные парциальные приступы
4. *Epilepsia partialis continua*
5. простые парциальные сенсорные приступы
6. парциальные моторные приступы с джексоновским маршем
7. статус психомоторных приступов
8. статус тонико-клонических эпилептических приступов
9. псевдоэпилептические приступы
10. миоклонические приступы

4. 25-летняя женщина была уволена с работы после того, как неправильно разложила документы, крайне важные для компании. В течение нескольких последних лет у нее отмечались рецидивирующие эпизоды в виде бессмысленной (нелепой) деятельности (например, во время таких эпизодов она закатывала тарелки в сад, сдирала с себя нижнее белье, выбрасывала свою чековую книжку). Сама она не могла рассказать о том, что происходило в дальнейшем. Больная была направлена на консультацию к психотерапевту, однако данные эпизоды стали даже более частыми после того как она начала принимать тioriдазин (сонапакс). Ее муж был свидетелем одного из таких состояний. Он отметил, что в течение 5 минут больная находилась без сознания, а затем в течение часа сознание было спутанным. Она не падала и не застывала во время приступа. По мере учащения пароксизмальных состояний больная стала говорить о том, что чувствует неприятный вкус во рту, похожий на моторное масло, непосредственно перед приступом.

Установите соответствие между типом приступов и клинической картиной; выберите тип приступов, соответствующий жалобам пациента и описанию приступа:

1. генерализованные тонико-клонические приступы
2. типичные абсансы
3. сложные парциальные приступы
4. *Epilepsia partialis continua*
5. простые парциальные сенсорные приступы
6. парциальные моторные приступы с джексоновским маршем
7. статус психомоторных приступов
8. статус тонико-клонических эпилептических приступов
9. псевдоэпилептические приступы
10. миоклонические приступы

5. У 21-летнего молодого человека, употребляющего кокаин, развились приступы, которые продолжались более 30 минут до момента прибытия скорой помощи. При осмотре приблизительно через 1 час тонико-клонические судороги продолжались, сознание было утрачено.

Установите соответствие между типом приступов и клинической картиной; выберите тип приступов, соответствующий жалобам пациента и описанию приступа:

1. генерализованные тонико-клонические приступы
2. типичные абсансы
3. сложные парциальные приступы
4. *Epilepsia partialis continua*
5. простые парциальные сенсорные приступы
6. парциальные моторные приступы с джексоновским маршем
7. статус психомоторных приступов
8. статус тонико-клонических эпилептических приступов
9. псевдоэпилептические приступы
10. миоклонические приступы

6. 16-летний мальчик, перенесший острый вирусный миокардит, нуждался в установке искусственного водителя ритма. Послеоперационный период протекал с осложнениями, сопровождался лихорадкой, бактериемией и почечной недостаточностью. На 10 сутки после операции возникли продолжительные ритмические сокращения в левом углу рта в сочетании с подергиваниями большого пальца левой руки. Подергивания мышц продолжались в течение 24 часов. Больной был в ясном сознании, способен выполнять инструкции, девиация глаз отсутствовала. По данным КТ головного мозга было выявлено нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу в области правой задней лобной извилины.

Установите соответствие между типом приступов и клинической картиной; выберите тип приступов, соответствующий жалобам пациента и описанию приступа:

1. генерализованные тонико-клонические приступы
2. типичные абсансы
3. сложные парциальные приступы
4. *Epilepsia partialis continua*
5. простые парциальные сенсорные приступы
6. парциальные моторные приступы с джексоновским маршем
7. статус психомоторных приступов
8. статус тонико-клонических эпилептических приступов
9. псевдоэпилептические приступы
10. миоклонические приступы

ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

1. Статьи должны иметь визу научного руководителя и сопроводительное письмо руководства учреждения в редакцию журнала.
2. Статья должна быть распечатана на одной стороне листа бумаги шрифтом типа Times кеглем 14 через 1,5 интервала, ширина поля слева — 4 см, справа — 1 см, сверху — 1,5 см, снизу — 1 см.
Обязательно присылать электронную версию статьи, подготовленную в редакторе WinWord (формат файла — *.doc, *.rtf), носитель — см. п. 12. Распечатка должна быть идентична электронному варианту. Электронная версия может быть передана на носителе — компакт-диски CD-R, CD-RW, а также выслана по E-mail: epineuro@ya.ru; neurokafedra@mtu-net.ru; center@epileptologist.ru.
3. Объем оригинальных статей и лекций, включая таблицы, рисунки, библиографический список и резюме, не должен превышать 15 стр., обзорных статей — 20 стр. Все статьи и рисунки должны быть представлены в двух экземплярах. Объем отдельных сообщений и заметок не должен превышать 7 стр.
4. В начале 1-й страницы последовательно указывают инициалы и фамилии авторов, название статьи, учреждение, город.
5. Оригинальная статья должна состоять из краткого введения, характеристики собственного материала и методик исследования, результатов, их обсуждения, выводов, библиографического списка. Библиографические ссылки в тексте статьи приводят в квадратных скобках с номерами в соответствии с библиографическим списком.
6. Библиографический список приводится в конце статьи, он должен быть представлен в соответствии с действующим ГОСТом и распечатан на отдельном листе. Источники приводят с указанием в алфавитном порядке фамилий и инициалов всех авторов, сначала отечественных, затем иностранных, полного названия статьи, названия источника, где напечатана статья, том, номер, страницы (от и до) или полное название книги, место, год издания и число страниц. Фамилии иностранных авторов, название и выходные данные их работ приводят в оригинальной транскрипции. Описание каждого источника должно начинаться с новой строки.
7. К каждой статье прилагают резюме объемом до 1/2 страницы (15 строк), напечатанное на отдельном листе, в котором достаточно полно должна быть отражена суть излагаемого вопроса, методика исследования, материал работы и ее результаты с указанием названия работы, фамилии и инициалов авторов. После резюме указываются ключевые слова (до 10 слов и словосочетаний).
8. Статья должна быть подписана всеми авторами с указанием фамилии, имени и отчества, номера телефона, почтового адреса и, в обязательном порядке, адреса электронной почты каждого автора.
9. Статья должна быть тщательно выверена автором. Сокращение слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений обозначений физических, химических и математических величин и терминов) не допускается. В статьях следует использовать единицы Международной системы (СИ). Специальные термины следует приводить в русской транскрипции.
10. Графики, рисунки и диаграммы должны быть четкими, фотографии — контрастными. Размер рисунков — не менее 9 x 12 см и не более 13 x 18 см.
Подрисуночные подписи необходимо предоставлять обязательно на отдельном листе. В них указывают номер рисунка, объяснение значения всех осей, кривых, букв, цифр и других условных обозначений. В подписях к микрофотографиям указывают увеличение окуляра и объектива, метод окраски (или импрегнации) срезов.
Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, следует отметить прямоугольником в левом поле; в нем ставят номер рисунка или таблицы. В электронной версии также необходимо указать место, куда в тексте должен быть помещен рисунок или таблица (выделением ссылки на соответствующий рисунок или таблицу жирным шрифтом).
11. Требования к рисункам, предоставленным на магнитных носителях.
Формат файла рисунка — TIFF (*.tif). Разрешение — не менее 300 dpi. Использование сжатия JPEG допустимо в отдельных случаях (по согласованию с редакцией). Рисунок должен быть обрезан по краям изображения и не иметь пустых полей. Название файла должно соответствовать номеру и названию рисунка.
Включение рисунка в файл документа Word допустимо в отдельных случаях, только при условии приложения отдельного файла этого рисунка или его оригинала.
12. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи и иллюстративный материал. Статьи не возвращаются.
13. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Жизнь с эпилепсией – это гораздо больше,
чем перерыв между приступами

Для пациентов, рефрактерных
к текущей терапии¹

- Дополнительная уверенность
в контроле над приступами²
- Высокий уровень удержания на терапии³
- Низкий риск развития
лекарственных взаимодействий⁴


ВИМПАТ[®]
лакосамид

Новый механизм действия⁵

1. Ahmad Beydoun, Joseph D'Souza, Lacosamide: pharmacology, mechanisms of action and pooled efficacy and safety data in partial-onset seizures. Expert Rev. Neurother. 9(1), 33-42 (2009);
2. Rosenfeld W., Rudd D., Hebert D., Doty P. Lacosamide efficacy is independent of concomitant AED treatment. Poster presented at the American Epilepsy Society 62nd Annual meeting, December 5-8, 2008, Seattle, WA.;
3. Cross S.A. et al Drugs 2009; 69(4):449-459;
4. Vimpat Summary of product Characteristics, February 2009;
5. Vimpat Summary of product Characteristics, February 2009; Beyreuther BK et al CNS drug Rev.2007; 13(1):21-42; Errington AC et al Mol.Pharmacol 2008; 73: 157-169;