

# Лечение идиопатических фокальных эпилепсий

Ермоленко Н.А.<sup>1</sup>, Бучнева И.А.<sup>1</sup>

Помимо эпилепсий вследствие фокальных эпилептогенных повреждений и «функциональных эпилепсий» вследствие нарушения функций центрэнцефалических структур с диффузными разрядами – «генерализованных идиопатических эпилепсий» (Jackson J.H., 1873; Jasper H.H., 1954) в 1958г. была описана новая категория эпилепсий, обусловленная генетически детерминированным нарушением функций определенного участка коры головного мозга без видимых структурных повреждений – идиопатические фокальные эпилепсии (ИФЭ) (Naugle P. и соавт., 1958). В проекте классификации ILAE ИФЭ отнесены к различным группам эпилептических синдромов (Engel J. Jr., 2001).

В Классификации эпилептических приступов, эпилептических синдромов и схожих состояний, Нью-Дели, 1989г., отдельно выделялись идиопатические эпилепсии, связанные с локализацией, однако некоторые формы, которые в настоящем рассматриваются как ИФЭ, были отнесены к другим рубрикам – например, к генерализованным эпилепсиям или не были включены в Классификацию вовсе. В настоящее время произошел пересмотр таксономического положения отдельных форм эпилепсий, описаны новые формы заболевания. В связи с этим, в частности, изменились и взгляды на терапию. В проекте новой Классификации (Новой Диагностической Схеме) выделены 3 группы ИФЭ: идиопатические фокальные эпилепсии младенчества и детства, семейные (аутосомно-доминантные) фокальные эпилепсии и рефлекторные эпилепсии.

Изменения произошли не только в классификации самих форм эпилепсии. Например, для **рефлекторных эпилепсий** в Новой Диагностической Схеме прописаны

## Классификация эпилептических синдромов (Engel J. Jr., 2001)

### Идиопатические фокальные эпилепсии младенчества и детства

Доброкачественные младенческие приступы (несемейные)  
Доброкачественная эпилепсия детского возраста с центрально-темпоральными спайками

Доброкачественная затылочная эпилепсия детского возраста с ранним дебютом (Панайотопулоса тип)

Детская затылочная эпилепсия с поздним дебютом (Гасто тип)

### Семейные (аутосомно-доминантные) фокальные эпилепсии

Доброкачественные семейные неонатальные приступы

Доброкачественные семейные младенческие приступы

Аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия

Семейная височная эпилепсия

Семейная фокальная эпилепсия с переменными фокусами

### Рефлекторные эпилепсии

Идиопатическая фотосенситивная затылочная эпилепсия

Другие фотосенситивные эпилепсии

Первичная эпилепсия чтения

ны провоцирующие факторы (зрительные стимулы: мелькающий свет, фотосенситивный паттерн, другие зрительные стимулы, мыслительный процесс, музыка, еда, выполнение движений, соматосенсорные стимулы, проприоцептивные стимулы, чтение, горячая вода, резкий звук (старта – приступы). В терапии показано, что препараты выбора – вальпроаты, карбамазепины (при эпилепсии чтения) и «новые» АЭП – леветирацетам и др.

К **семейным (аутосомно-доминантным) фокальным эпилепсиям** в настоящее время отнесены различные эпилепсии. В терапии младенческих и неонатальных приступов при необходимости применяются вальпроаты и «старые» препараты.

Терапия лобной, височной и эпилепсии с переменным фокусом включает антиэпилептические препараты (АЭП) первой линии: карбамазепин, окскарбазепин, топирамат, леветирацетам, ламотриджин; и АЭП второй линии: лакосамид (с 16 лет), вальпроат и другие.

Среди ИФЭ выделяют особую

группу эпилептических синдромов – **идиопатические фокальные эпилепсии младенчества и детства**, которые обусловлены возрастзависимой гипервозбудимостью конкретного кортикального региона, чаще всего сенсомоторного или зрительного и характеризуются «доброкачественностью» течения, в связи с чем их также называют «доброкачественными фокальными эпилепсиями» (ДФЭ). Концепция доброкачественности, под которой подразумевается полная клинико-ЭЭГ ремиссия, с возрастом – спонтанная или в результате лечения без психоневрологического дефицита, радикально изменила традиционный взгляд на эпилепсию, которая рассматривалась как хроническое состояние, часто пожизненное с плохим прогнозом (Fejerman N., Caraballo R., 2007).

В предложениях по терминологии и классификации ILAE включено пять эпилептических синдромов (не считая неонатальных эпилепсий), относящихся к доброкачественным фокальным эпилепсиям: доброкачественные младенческие приступы, доброка-

<sup>1</sup> Воронежская областная детская клиническая больница №1

чественные семейные младенческие приступы (синдром Ватанабе-Виджевано), доброкачественная эпилепсия детского возраста с центрально-темпоральными спайками – роландическая эпилепсия (РЭ), доброкачественная затылочная эпилепсия детского возраста с ранним дебютом (синдром Панайотопулоса), детская затылочная эпилепсия с поздним дебютом (тип Гасто) (Engel J. Jr., 2001).

ЭЭГ паттерном ДФЭ являются трехфазный электрический диполь, с последующей медленной волной, над вовлеченным в активность регионом с постоянной активацией во сне, известные под названием «роландические спайки» (Lundberg S. и соавт., 2003), «доброкачественные эпилептиформные разряды детства» (ДЭРА) (Tassinari C.A. и соавт., 2002), впервые описанные в 1952г. Yvette Gastaut.

В 1982 году французские неврологи J.Acardi и J.J.Chevrie описали новую форму, которую назвали «атипичная доброкачественная парциальная эпилепсия у детей», нозологическая самостоятельность которой до настоящего времени дискутируется. Авторы сообщили о 7 детях, чье заболевание соответствовало критериям РЭ, но в сочетании с атипичными абсансами и атоническими приступами и характеризовалось высокой представленностью паттернов «медленный спайк-волна» на ЭЭГ сна. N.Fejerman и соавт. (2000) сообщили об 11 детях, заболевание у которых начиналось как типичная РЭ, а клиника атипичной доброкачественной парциальной эпилепсии присоединялась спустя 1–2 года. Как и РЭ, заболевание заканчивается в подростковом возрасте, исчезают приступы, и нормализуется ЭЭГ. Остается открытым вопрос, является ли «атипичная доброкачественная парциальная эпилепсия» самостоятельным заболеванием, или это крайнее проявление спектра роландической эпилепсии (N.Fejerman и соавт., 2000; Мухин К.Ю. и соавт., 2000).

В настоящее время широко дискутируются вопросы назначения и эффективности антиэпилептической терапии (АЭТ) при этих формах эпилепсии. Некоторые авторы считают, что противосудорожная терапия при ДФЭ обычно эффективна и должна быть назначена как можно раньше (Panayiotopoulos C.P., 1999). Исключением является синдром Панайотопулоса. Несмотря на высокий риск развития вегетативного эпилептического статуса при синдроме Панайотопулоса, 27% пациентов имеют один единственный приступ, у 47% больных отмечается от 2 до 5 приступов и только у 5% – более 10 приступов. Тем не менее, активный приступный период достаточно кратковременный, у 79% пациентов через 1–2 года наступает спонтанная ремиссия без лечения, у 1/3 больных отмечается эволюция в другой вид эпилепсии, в 13% случаев наблюдается эволюция в роландическую эпилепсию (Panayiotopoulos C.P., 2005).

У части пациентов с РЭ с редкими ночными приступами, протекающими без потери сознания, АЭТ также может не назначаться (Panayiotopoulos C.P., 1999, 2005).

Выздоровление при РЭ наступает независимо от лечения, в возрасте от 9 до 12 лет, когда прекращаются приступы, затем, в среднем через 2 года нормализуется ЭЭГ. По мнению других авторов в лечении пациентов с РЭ необходимо добиваться не только клинической, но и электроэнцефалографической ремиссии, что требует назначения АЭТ длительно (не менее 36 месяцев) (Deonna T., 2000).

Несмотря на то, что при РЭ с возрастом всегда наступает выздоровление, приступы у небольшой части пациентов могут быть резистентными к АЭТ (Dalla Bernardina V. и соавт., 2002; Lerman P. и соавт., 1975; Loiseau P., 1993). Также не исключено возобновление приступов после наступления клинической ремиссии на фоне АЭТ (Fejerman N.,

Caraballo R., 2007). Рецидивы у взрослых крайне редки и возникают в специфических провоцирующих ситуациях (алкоголь, бессонные ночи).

Однако, по мнению ряда авторов, ответ на АЭТ не может рассматриваться как один из критериев доброкачественности ДФЭ, так как отмечено длительное персистирование эпилептических приступов у некоторых пациентов вплоть до возникновения спонтанной ремиссии, несмотря на проводимое лечение (Dalla Bernardina V. и соавт., 2002; Lerman P. и соавт., 1975; Loiseau P., 1993). Таким образом, у некоторых больных течение ДФЭ может принимать тяжелый и фармакорезистентный характер в отношении приступов (Мухин К.Ю., 2010).

F. Vigevano (2001) при лечении доброкачественных младенческих приступов рекомендует назначать вальпроаты и барбитураты. K. Watanabe (1987) применял карбамазепин. Препаратами первой очереди при лечении вегетативного эпилептического статуса у больных с синдромом Панайотопулоса являются бензодиазепины (Roger J. и соавт., 2005).

Несмотря на отсутствие объективного преимущества какого-либо препарата при проведении монотерапии у пациентов с ДФЭ чаще всего предпочтение отдается карбамазепину (Engel J. Jr., 2001). Однако, начиная с 1999г., появляются публикации о негативном влиянии карбамазепина на когнитивные функции, о том, что он может приводить к появлению негативного миоклонуса, атипичных абсансов, атонических приступов у пациентов с РЭ (Caraballo R. и соавт., 2005; Lerman P. и соавт., 1975; Loiseau P., 1993). P.S. Dimova и соавт. (2002) при обследовании 66 детей с РЭ у 6 из них обнаружили генерализованную спайк-волновую активность и наличие абсансов, считая это осложнением терапии карбамазепином.

В работе D.Corda и соавт. (2001) оценивалась частота аггравации у 98 пациентов с РЭ на

фоне приема карбамазепина, фенобарбитала, вальпроата и бензодиазепинов. Агравация была отмечена в 1 из 40 случаев на фоне терапии карбамазепином, в 1 из 12 случаев на фоне терапии фенобарбиталом; вальпроаты и бензодиазепины агравации не вызвали. Вальпроаты в настоящее время – одни из препаратов первого ряда для лечения РЭ.

Из АЭТ нового поколения в случаях невосприимчивости к вальпроату в последнее время успешно применяется леветирацетам (García С. и совт., 2009).

Л.Р. Зенков и соавт. (2007) предлагают применять для коррекции психических и поведенческие расстройства при идиопатических эпилептиформных фокальных разрядах вальпроат, ламотриджин, леветирацетам.

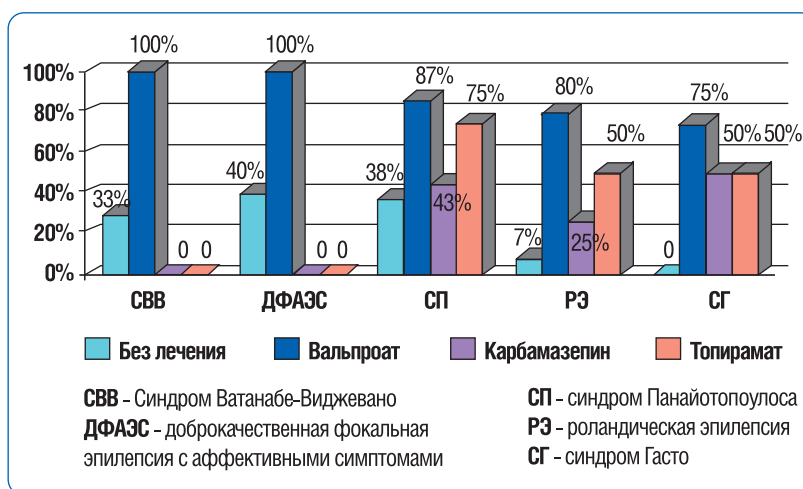
Об эффективности ламотриджина при РЭ сообщалось Т.Ф. Ваггон и соавт. (2008). Препарат был рекомендован для первой монотерапии. Однако были единичные сообщения и об агравации приступов и появлении негативного миоклонуса на фоне терапии ламотриджином, аналогично парадоксальной реакции на карбамазепин.

При атипичной эволюции К.Ю. Мухин и соавт. (2000) рекомендуют монотерапию высокими дозами вальпроатов (70–100 мг/кг в сутки), при неэффективности – в комбинации с ламотриджином. Однако дозы свыше 40–50 мг/кг массы тела в сутки обладают высокой токсичностью и требуют обязательного контроля за побочными эффектами, в первую очередь – уровнем тромбоцитов и печеночных ферментов.

D. Bernardina (1989) рекомендует последовательно следующие препараты: бензодиазепины (в первую очередь клобазам), сультам, этосуксимид, внутривенный иммуноглобулин, гидрокортизон.

Этосуксимид назначается в комбинации с препаратом широкого спектра действия и был эффективен не только в отношении атипичных абсансов, но и

**Рис. 1. Сравнительная эффективность стартовой монотерапии АЭП у пациентов с ДФЭ (n=106) с достижением клинической ремиссии на первом году лечения**



негативного миоклонуса В работе И.А. Бучневой (2010) наиболее эффективными схемами для лечения продолженной эпилептиформной активности в медленном сне оказались комбинации вальпроата и этосуксимида или вальпроата и леветирацетама.

При проведении нами проспективного исследования 106 пациентов с ДФЭ (59 (56%) мальчиков, 47 (44%) девочек; средний возраст 7,5±0,7 лет) в течение 3–5 лет АЭТ не проводилась в течение всего периода наблюдения 19 пациентам (18%) в связи с редкостью эпилептических приступов (рис.1).

Была показана высокая эффективность стартовой монотерапии с достижением клинической ремиссии от 75%–100% пациентов в зависимости от нозологии. Исключение составили пациенты с РЭ, которые достигли клинической ремиссии на фоне стартовой монотерапии только в 54% случаев.

Наиболее эффективными АЭП в стартовой монотерапии был вальпроат в дозах 20–40 мг/кг в сутки (максимальная доза 50 мг/кг в сутки), значительно более низкую эффективность показали топирамат (3–5 мг/кг/сут) и карбамазепин (10–20 мг/кг/сут).

На фоне терапии в течение первого года мы наблюдали атипичную эволюцию (АЭ) у 13 пациентов

(2 пациента с СП; 11 пациентов с РЭ) с присоединением полиморфных эпилептических приступов (негативного миоклонуса, атипичных абсансов, ГСП) и появлением продолженной диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ с высоким спайк-волновым индексом (СПИ) во сне (более 50%). У 3 пациентов АЭ отмечалась спонтанно, у 7 – на фоне приема карбамазепина и у 3 – на фоне приема вальпроата. Таким образом, среди всех пациентов, которым был назначен вальпроат (n=68), АЭ отмечалась в 4,4% случаев (n=3), что является результатом случайной связи, и носит характер спонтанной эволюции, в отличие от фармакоиндуцированной эволюции на фоне приема карбамазепина (n=17), которая наблюдалась в 41% (n=7) случаев. Дуотерапия назначалась 17%–25% пациентов, которые не достигли клинической ремиссии на стартовой монотерапии или имели высокий индекс эпилептиформных разрядов на ЭЭГ (более 30%). Назначение трех АЭП проводилось у 20% пациентов с РЭ и 7% пациентов с синдромом Панайотопулоса. Через 3 года терапии клинической ремиссии достигли все пациенты (n=106). Наиболее эффективными были комбинации вальпроата с леветирацетамом (20–40 мг/кг/сут) и/или суксиле-

пом (15–35 мг/кг/сут). Достижение клинико-ЭЭГ ремиссии отмечалось достоверно ( $p < 0,05$ ) позже по сравнению с клинической ремиссией (в  $10,0 \pm 1,4$  лет против  $8,0 \pm 0,8$  лет) только в группе больных с РЭ.

- В терапии **рефлекторных эпилепсий** применяются – вальпроаты, карбамазепины (при эпилепсии чтения) и «новые» АЭП – леветирацетам и др.
- В терапии **младенческих и неонатальных приступов** при необходимости применяются вальпроаты и «старые» препараты.
- Терапия **ночной лобной, семейной височной и эпилепсии с переменным фокусом** включает карбамазепины, окскарбазепин, топирамат, леветирацетам, ламотриджин, вальпроат, лакосамид (с 16 лет) и др.
- В ряде случаев пациенты с **ДФЭ** не нуждаются в назначении АЭТ из-за редкости эпилептических приступов и возможности спонтанной ремиссии с возрастом. Препаратом выбора в стартовой монотерапии являются вальпроаты в средней возрастной дозе. В лечении предпочтительнее препараты широкого спектра действия, обладающие хорошей переносимостью и не вызывающие нейротоксического эффекта (вальпроат, ламотриджин, леветирацетам) в средних терапевтических дозах и преимущественно в монотерапии. Карбамазепин необходимо применять только при непереносимости или недоступности препаратов первой линии, из-за риска аггравации и влияния на когнитивные функции. При высоком индексе эпилептиформной активности (более 30%) на ЭЭГ рекомендовано назначение стартовой дуотерапии из-за высокого риска резистентности, атипичной эволюции и когнитивных нарушений. В комбинированной терапии максимально эффективными являются комбинации вальпроатов с этосуксимидом (15–35 мг/кг/сут) и/или леветирацетамом (20–40 мг/кг/сут).

Список литературы находится на сайте: [medi.ru](http://medi.ru)

**Кафедра неврологии (заведующий кафедрой – заслуженный врач РФ, профессор А.И. Федин) факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова проводит с 14 ноября 2011 года цикл тематического усовершенствования «Эпилептология с основами клинической электроэнцефалографии» для неврологов, психиатров, педиатров, врачей функциональной диагностики. Продолжительность цикла – 4 недели. В проведении цикла участвуют профессор кафедры и ведущие специалисты-эпилептологи. Контакты: тел./факс (8495) 3700011 E-mail: [kiravoronkova@yandex.ru](mailto:kiravoronkova@yandex.ru)**



Курсанты весеннего цикла 2011г. «Эпилептология с основами клинической электроэнцефалографии» кафедры ФУВ РНИМУ с заведующим кафедрой, профессором А.И. Фециным и профессором К.В. Воронковой в ЦКБ РАН.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия РФ. ПИ № ФС77-28336 от 24.05.2007 г.

**Учредитель**  
ООО «Фарм Пресс»

**Издатель**  
ООО «АМК»

**Телефон**  
(495) 721-80-66

**Для корреспонденции**  
г. Москва, 117279, а/я 70

**E-mail**  
1@medi.ru

**Отпечатано**  
Типография «А-Гриф»

**Тираж**  
3 000 экз.

Журнал распространяется среди врачей.

Издано при поддержке Некоммерческого Партнерства «Объединение врачей-эпилептологов и пациентов»

**Главный редактор**  
А.С. Петрухин

**Научный редактор**  
К.В. Воронкова

**Отдел по работе с клиентами**  
О.С. Курносенко

**Дизайн и верстка**  
И.М. Махмудов,  
Ю.А. Абрамова

Электронная версия издания опубликована на сайте [MEDI.RU](http://MEDI.RU)

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет. Мнение редакции не всегда совпадает с мнением авторов.

При перепечатке любых материалов разрешение и ссылка на издание «MEDI.RU Эпилепсия» обязательны.