

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОЙ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЛИГИ

ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

ИМЕНИ В.А. КАРЛОВА

№ 2
ТОМ 4, 2026

300 мкВ

O2 - A2

O1 - A1

P4 - A2

P3 - A1

C4 - A2

C3 - A1

F4 - A2

F3 - A1

Fp2 - A2

Fp1 - A1

F8 - A2

F7 - A1

T4 - A2

T3 - A1

T6 - A2

T5 - A1

ТИТУЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Резолюция заседания экспертов
Российской Противозепилептической
Лиги (9 апреля 2026 г., Москва)

стр. 25

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Свидетельство о регистрации СМИ Роскомнадзора: ПИ № ФФС 77-84718 13.03.2023
ОФИЦИАЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ РОССИЙСКОЙ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЛИГИ

ЭПИЛЕПСИЯ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ

ИМЕНИ В.А. КАРЛОВА

№ 2
Том 4, 2026

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии
научно-образовательного института клинической медицины
им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России, заслуженный врач РФ, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиханов А.А. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Айвазян С.О. — к.м.н., доцент, Москва, Россия
Белоусова Е.Д. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Богданов Э.И. — д.м.н., проф., Казань, Россия
Бурд С.Г. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Воробьева О.В. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Гузева В.И. — д.м.н., проф., Санкт-Петербург, Россия
Дмитренко Д.В. — д.м.н., доцент, Красноярск, Россия
Ермоленко Н.А. — д.м.н., Воронеж, Россия
Жидкова И.А. — д.м.н., профессор, Москва, Россия
Заваденко Н.Н. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Зайцев О.С. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Калинин В.В. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Киссин М.Я. — д.м.н., проф., Санкт-Петербург, Россия
Костюк Г.П. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Котов С.В. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Лебедева А.В. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Магжанов Р.В. — д.м.н., проф., Уфа, Россия
Михайлов В.А. — д.м.н., проф., Санкт-Петербург, Россия
Михаловска-Карлова Е.П. — акад. РАЕН, д.ф.н., проф., Москва, Россия
Морозова Е.А. — д.м.н., проф., Казань, Россия
Суфианов А.А. — член-корр. РАН, д.м.н., проф., Тюмень, Россия
Усюкина М.В. — д.м.н., Москва, Россия
Федин А.И. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Холин А.А. — д.м.н., проф., Москва, Россия
Якунина А.В. — д.м.н., доцент, Самара, Россия
Янушевич О.О. — акад. РАН, д.м.н., проф., Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ ВЫПУСКА

Кнорринг Г.Ю.

DOI: 10.34707/EpiKar

**«Эпилепсия и пароксизмальные
состояния имени
В.А. Карлова» —
научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал,
выходит 4 раза в год.**

Учредители:

Общероссийская общественная
организация «Общество
специалистов в области
эпилептологии «Российская
Противоэпилептическая Лига»
e-mail: epiliga@yandex.ru
www.epipress.ru

Адрес редакции:

125167, г. Москва,
Ленинградский проспект, д. 37,
корпус 9. Бизнес-центр «Аэростар»,
2 этаж, офис 1.
Адрес для отправки статей:
editor@epipress.ru

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов, отмеченных
знаком ®. Мнение редакции
может не совпадать с мнением
авторов. За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал обязательна.

Подписано в печать 20.05.2026

Тираж 1000 экз.

Отпечатано
в ООО «Адвансед солишнз»,
119071, г. Москва, Ленинский
проспект, д. 19, стр. 1.

SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL
Certificate of registration of mass media Roskomnadzor PI № FS 77-84718 from 13.03.2023
OFFICIAL JOURNAL OF THE RUSSIAN ANTIEPILEPTICAL LEAGUE

EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

NAMED AFTER V.A. KARLOV

№2
Vol. 4. 2026

DOI: 10.34707/EpiKar

«Epilepsy and paroxysmal conditions named after V.A. Karlov» is a scientific and practical peer-reviewed medical journal published 4 times a year.

Founders:

All-Russian public organization
«Society of specialists in the field
of epileptology «Russian
Antiepileptical League»
e-mail: epiliga@yandex.ru
www.epipress.ru

Address of edition:

125167, Moscow, Leningradsky
Prospect, 37, building 9. Business
centre Aerostar, 2nd floor, office 1.
E-mail: editor@epipress.ru

The Editorial Board is not responsible
for the content of advertising
materials marked with ®.

The opinion of the Editorial Board
may not coincide with the opinion
of the authors. The authors are
responsible for the accuracy
of information about the authors, the
correctness of quotations
and bibliographic data.

In case of full or partial reprint
of materials reference to the journal
is required.

Signed in print 20.05.2026
Circulation 1000 copies.
Printed in LLC «Advanced solutions»,
119071, Moscow,
Leninsky prospect, 19.

CHIEF EDITOR

Vlasov P. N. — MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Russian
University of Medicine, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

- Alikhanov A.A.** — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Ayvazyan S.O. — MD, PhD, Associate Professor, Moscow, Russia
Belousova E.D. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Bogdanov E.I. — MD, PhD, Professor, Kazan, Russia,
Burd S.G. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Vorob'eva O.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Guzeva V.I. — MD, PhD, Professor, Saint Petersburg, Russia
Dmitrenko D.V. — MD, PhD, Associate Professor, Krasnoyarsk, Russia
Ermolenko N.A. — MD, PhD, Professor, Voronezh, Russia
Zhidkova I.A. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Zavadenko N.N. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Zaitsev O.S. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Kalinin V.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Kissin M.Y. — MD, PhD, Professor, Saint Petersburg, Russia
Kostyuk G.P. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Kotov S.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Lebedeva A.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia
Magzhanov R.V. — MD, PhD, Professor, Moscow, Russia, Ufa
Mikhailov V.A. — MD, PhD, Professor, Saint Petersburg, Russia
Mikhailovska-Karlova E.P. — Acad. Russian Academy of Natural Sciences, PhD,
Professor, Moscow, Russia
Morozova E.A. — MD, PhD, Kazan, Russia
Sufianov A.A. — corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD,
Professor, Tyumen, Russia
Usyukina M.V. — MD, PhD, Moscow, Russia
Fedin A.I. — MD, PhD, Moscow, Russia
Holin A.A. — MD, PhD, Moscow, Russia
Yakunina A.V. — MD, PhD, Associate Professor, Samara, Russia
Yanushevich O.O. — Acad. Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Moscow, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Knorring G.Yu.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, заслуженный врач РФ, Москва, Россия

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Алиханов Алихан Амруллахович

профессор, д.м.н., зав. отделением лучевой диагностики, Российская детская клиническая больница, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Айвазян Сергей Оганесович

к.м.н., доцент кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ; вед.н.с. отдела НПЦ спец.мед.помощи детям им. Войно-Ясенецкого ДЗ Москвы, Москва

Белоусова Елена Дмитриевна

д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Богданов Энвер Ибрагимович

д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава РФ, Заслуженный врач Республики Татарстан, Казань

Бурд Сергей Георгиевич

профессор, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ; руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

Воробьева Ольга Владимировна

д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института Профессионального Образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва

Гузева Валентина Ивановна

профессор, д.м.н., заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СПб ГПМУ, Санкт-Петербург

Дмитренко Диана Викторовна

д.м.н., доцент, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

Ермоленко Наталья Александровна

д.м.н., зав. кафедрой неврологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ, Воронеж

Жидкова Ирина Александровна

д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский Университет медицины» Минздрава России, Москва

Заваденко Николай Николаевич

д.м.н., заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Зайцев Олег Семенович

профессор, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель группы психиатрических исследований ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ, Москва

Калинин Владимир Вениаминович

профессор, д.м.н., руководитель отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Псковского НИИ психиатрии, филиал ФГБУ НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, Москва

Киссин Михаил Яковлевич

д.м.н., профессор кафедры психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; руководитель Городского эпилептологического центра Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург

Костюк Георгий Петрович

профессор, д.м.н., главный врач ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ», главный внештатный специалист психиатр Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

Котов Сергей Викторович

д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии ФУВ, главный научный сотрудник неврологического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Лебедева Анна Валерьяновна

д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Магжанов Рим Валеевич

д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава РФ, Уфа

Михайлов Владимир Алексеевич

д.м.н., профессор, руководитель Института нейропсихиатрии, главный научный сотрудник, научный руководитель отделений эпилепсии, нейрореабилитации, нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, профессор кафедры нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Михаловска-Карлова Екатерина Петровна

академик РАЕН, д.ф.н., профессор, приглашённый профессор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ, заслуженный работник высшей школы РФ, Москва

Морозова Елена Александровна

д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детской неврологии имени проф. А.Ю. Ратнера КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Казань

Суфианов Альберт Акрамович

член-корр. РАН, профессор, д.м.н., главный врач ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава РФ, Тюмень

Усюкина Марина Валерьевна

д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ НМИЦ ПН им. В.П. Сербского МЗ РФ, Москва

Федин Анатолий Иванович

д.м.н., профессор кафедры неврологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Холин Алексей Александрович

профессор, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Якунина Альбина Викторовна

д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, Самара

Янушевич Олег Олегович

академик РАН, профессор, д.м.н., ректор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ, Москва

CHIEF EDITOR

Vlasov P. N. — MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Alikhanov A.A.

MD, PhD, Professor, Head of the Radiation Diagnostics Unit, Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Ayvazyan S.O.

MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, lead researcher at V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow

Belousova E.D.

MD, PhD, Professor, Chief Researcher, Head of the Department of Psychoneurology and Epileptology of the Veltishchev Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Bogdanov E.I.

MD, PhD, Head of the Neurology and Rehabilitation Department, Kazan State Medical University, honored physician of the Republic Tatarstan, Kazan

Burd S.G.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Vorob'eva O.V.

MD, PhD, Professor at the Department of Nervous Diseases, Institute of the Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow

Guzeva V.I.

Professor, MD, PhD, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint Petersburg State Pediatric University, Saint Petersburg

Dmitrenko D.V.

MD, PhD, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk

Ermolenko N.A.

MD, PhD, Head of the Neurology Department, Voronezh State Medical University, Voronezh

Zhidkova I.A.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Russian University of Medicine, Moscow

Zavadenko N.N.

MD, PhD, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics n.a. Academic L.O. Badalyan, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Zaitsev O.S.

MD, PhD, Professor, Senior Research Associate, Head of the Group for Psychiatric Studies, Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow

Kalinin V.V.

MD, PhD, Professor, Head of the Department of Exogenic Psychiatric Disorders and Epilepsy, Moscow Research Institute of Psychiatry, branch of the Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology n.a. V.P. Serbsky, Moscow

Kissin M.Y.

MD, PhD, Professor at the Department of Psychiatry and Narcology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; Head of the Saint-Petersburg Epileptology Centre, Saint Petersburg

Kostyuk G.P.

MD, PhD, Professor, Chief Physician of the «Alexeev Psychiatric Clinical Hospital № 1» of the Moscow Healthcare Department, leading external expert-psychiatrist of the Department of Health of Moscow, Moscow

Kotov S.V.

MD, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Faculty of Continuous Medical Education, leading research associate of the Neurology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirsky, Moscow

Lebedeva A.V.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Magzhanov R.V.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Bashkir State Medical University, Ufa

Mikhailov V.A.

MD, PhD, Professor, Head of the Institute of Neuropsychiatry, Chief Researcher, Scientific Director of the Departments of Epilepsy, Neurorehabilitation, Neurosurgery of the Bekhterev National Medical Research Center, Professor of the Department of Neurosurgery of the Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg

Mikhailovska-Karlova E.P.

Academic of the Russian Academy of Natural Sciences, visiting Professor of the Russian University of Medicine, honored worker of the Higher Education of the Russian Federation, Moscow

Morozova E.A.

MD, PhD, Head of the Pediatric Neurology Department named after professor A.Yu. Ratner, Kazan State Medical University, branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan

Sufianov A.A.

Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Chief Physician, Federal Center of Neurosurgery, Tyumen

Usyukina M.V.

MD, PhD, Professor, leading research associate, V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Moscow

Fedin A.I.

MD, PhD, Professor at the Department of Neurology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Holin A.A.

MD, PhD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics n.a. Academic L.O. Badalyan, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Yakunina A.V.

MD, PhD, Professor of the Department of neurology and neurosurgery of the Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

Yanushevich O.O.

Academic of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Rector of the Russian University of Medicine, Moscow

СОДЕРЖАНИЕ

Appeal to readers <i>PN Vlasov</i>	Обращение главного редактора 6 <i>П.Н. Власов</i>
Treatment of epilepsy in patients with comorbid suicidality: bioethical, clinical, and socio-psychological support <i>EP Mikhailovska-Karlova, VA Karlov, ON Michaylova, MA Pleshkevich</i>	Лечение эпилепсии у пациентов с коморбидной суицидальностью: биоэтическое, клиническое и социально-психологическое сопровождение 7 <i>Е.П. Михаловска-Карлова, В.А. Карлов, О.Н. Михайлова, М.А. Плешкевич</i>
Results of a prospective observational program for the use of zonisamide (Zonegran) in patients with focal epilepsy and overweight <i>NV Pantina, AV Lebedeva, YuV Rubleva, GA Alekseeva, TA Bokitto, II Kovaleva, OV Belyaev, MA Vagina, ON Kirillovskikh, SN Rudenko, EA Badaeva, SG Burd</i>	Результаты проспективной наблюдательной программы применения зонисамида (Зонеграна) у пациентов с фокальной эпилепсией и избыточной массой тела 14 <i>Н.В. Пантина, А.В. Лебедева, Ю.В. Рублева, Г.А. Алексеева, Т.А. Бокитько, И.И. Ковалева, О.В. Беляев, М.А. Вагина, О.Н. Кирилловских, С.Н. Руденко, Е.А. Бадаева, С.Г. Бурд</i>
Resolution of the meeting of experts of the Russian antiepileptic League (april 9, 2026, Moscow) <i>SG Burd, AV Lebedeva, ED Belousova, EI Bogdanov, PN Vlasov, DV Dmitrenko, NA Ermolenko, IA Zhidkova, MYa Kissin, EA Morozova, IG Rudakova</i>	Резолюция заседания экспертов Российской противоэпилептической Лиги (9 апреля 2026 г., Москва) 25 <i>С.Г. Бурд, А.В. Лебедева, Е.Д. Белоусова, Э.И. Богданов, П.Н. Власов, Д.В. Дмитренко, Н.А. Ермоленко, И.А. Жидкова, М.Я. Киссин, Е.А. Морозова, И.Г. Рудакова</i>
Abstracts of the conference "Epilepsy and women – 5", June 1-5, 2026	Материалы конференции «Эпилепсия и женщина», 1–5 июня 2026 г. 32



Обращение главного редактора журнала «Эпилепсия и пароксизмальные состояния имени В.А. Карлова»

Глубокоуважаемые коллеги, здравствуйте!

Лето в самом разгаре, а на Вашем столе очередной номер журнала «**Эпилепсия и пароксизмальные состояния имени В.А. Карлова**» – теперь журнал будет носить имя нашего Учителя.

Первая статья посвящена биоэтическому и социально-психологическому сопровождению пациентов, страдающих эпилепсией с суицидальностью. Это последняя статья Президента РПЛ, профессора В.А. Карлова с соавторами.

Оригинальное проспективное исследование по препарату «Зонисамид» фокусирует внимание читателей не только на его эффективности при фокальной эпилепсии, но и на благоприятном свойстве снижать массу тела у пациентов, особенно с повышенным индексом массы. Переедание, отсутствие должной физической активности и как следствие – ожирение, являются настоящей мировой проблемой современного общества.

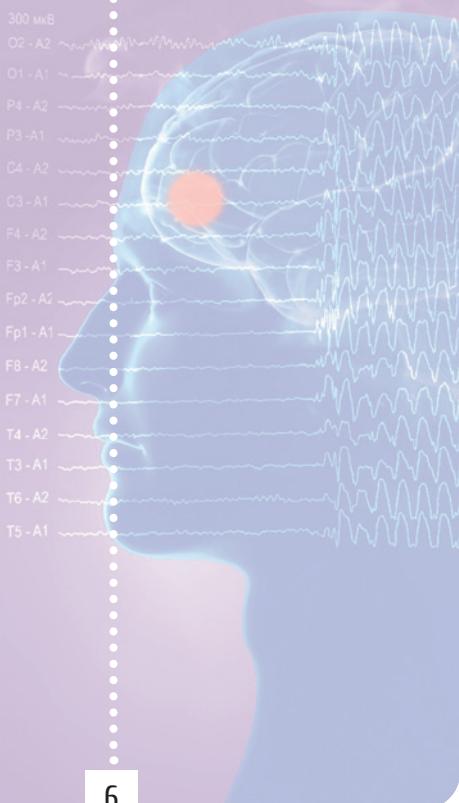
В марте 2026-го года состоялось заседание экспертов Российской Противоэпилептической Лиги, посвященное обсуждению персонализированного подхода в выборе противоэпилептической терапии коморбидным пациентам с эпилепсией и метаболическим синдромом, избыточной массой тела, синдромом обструктивного апноэ во сне. По итогам дискуссии принята Резолюция заседания экспертов РПЛ, которую мы предлагаем вашему вниманию.

Также публикуются тезисы конференции «Эпилепсия и женщина – 5», прошедшей с большим успехом в начале июня 2026 года под эгидой РПЛ.

Информируем и приглашаем всех, интересующихся проблемой эпилептологии, просматривать ленту Российской Противоэпилептической Лиги, где публикуются результаты современных исследований. Она размещена на платформе МАКС и Телеграмм. Желаю отлично отдохнуть за лето и с новыми силами включиться в работу по изучению объединяющей всех нас эпилептологии!

Главный редактор,
д. м. н., профессор кафедры неврологии
научно-образовательного института
клинической медицины им. Н.А. Семашко
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России, Заслуженный врач РФ

Власов П.Н.



Лечение эпилепсии у пациентов с коморбидной суицидальностью: биоэтическое, клиническое и социально-психологическое сопровождение

Е.П. МИХАЛОВСКА-КАРЛОВА¹, В.А. КАРЛОВ¹, О.Н. МИХАЙЛОВА²,
М.А. ПЛЕШКЕВИЧ³

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

² Институт Ливинг (The Institute of Living) Хартфорд, Коннектикут, США

³ Комплексный центр эпилепсии, отделение неврологии, Нью-Йоркский университет (NYU Langone), Нью-Йорк, Нью-Йорк, США

РЕЗЮМЕ В статье рассматривается мотивация врачей использовать биоэтические принципы, учитывать социальные факторы и применять междисциплинарный подход, при этом рассматривая их последствия для лечения пациентов с эпилепсией и коморбидным риском суицида. Авторы предлагают алгоритм этических и психосоциальных приложений к медицинской помощи, которая оказывается таким пациентам на разных стадиях лечения. Статья поднимает проблему стигматизации как одного из самых серьезных препятствий, стоящих на пути оказания помощи коморбидным пациентам, особенно, когда речь заходит о психиатрической помощи. В статье рассматриваются способы вовлечения пациента в процесс лечения и создания условий, при которых пациент становится активным участником этого процесса. В этом контексте особую роль приобретает отношение врача и пациента, а традиционная медицинская модель уступает место целостному подходу к пациенту как личности. Предполагается, что такой подход лучше отвечает клиническим и психосоциальным потребностям пациентов. В статье делается вывод, что биоэтика как дисциплина играет ключевую роль во внедрении целостного подхода в российской медицине, и утверждается, что она должно стать неотъемлемой частью медицинского образования в российских медицинских вузах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, суицид, коморбидная депрессия, биоэтика, стигматизация, психотерапия

Для цитирования: Михаловска-Карлова Е.П., Карлов В.А., Михайлова О.Н., Плешкевич М.А. Лечение эпилепсии у пациентов с коморбидной суицидальностью: биоэтическое, клиническое и социально-психологическое сопровождение. Эпилепсия и пароксизмальные состояния им. В.А. Карлова. 2026, № 2: 7-13. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2026.4.2.001>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Введение

Одним из наиболее серьезных и опасных коморбидных состояний является суицидальность. Замечено, что среди больных, страдающих от эпилепсии, в пять раз чаще встречаются суицидальные люди (те, которые думают о самоубийстве, пытаются покончить с собой или успешно завершают акт

TREATMENT OF EPILEPSY IN PATIENTS WITH COMORBID SUICIDALITY: BIOETHICAL, CLINICAL, AND SOCIO-PSYCHOLOGICAL SUPPORT

EP MIKHALOVSKA-KARLOVA¹,
VA KARLOV¹,
ON MICHAYLOVA²,
MA PLESHKEVICH³

¹ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

² The Institute of Living, Hartford, Connecticut, USA

³ New York University (NYU Langone), New York, USA

Abstract. The article addresses physicians' motivation to apply bioethical principles, consider social factors, and utilize an interdisciplinary approach, while considering its implications in treatment of the patients with epilepsy and comorbid suicide risk. The authors propose an algorithm of ethical and psychosocial applications to the medical care of patients with epilepsy and comorbid suicide risk at different stages of treatment. It is argued that stigmatization can be a serious barrier to the patients' engagement in care and their willingness to accept help. The article looks at the ways to increase adherence to treatment in the context of the doctor-patient relationship and explores alternatives to a strictly medical model by suggesting that a shift to a holistic approach to the patient as a person can provide a more effective solution to meeting the patients' clinical and psychosocial needs. The article concludes that bioethical education plays the key role in helping Russian physicians embrace this approach and, therefore, should become an integral part of medical education.

Keywords: epilepsy, suicide, comorbid depression, bioethics, stigmatization, psychotherapy

For citation: Mikhalovskaya-Karlova EP, Karlov VA, Mikhailova ON, Pleshkevich MA. Treatment of epilepsy in patients with comorbid suicidality: bioethical, clinical, and socio-psychological support. Epilepsy and paroxysmal states named after VA Karlov. 2026, No. 2: 7-13. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2026.4.2.001>

The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

самоубийства) [1]. Таким образом, пациенты с эпилепсией и коморбидной суицидальностью, будь то суицидальные мысли или попытки, представляют особую группу риска, которая несомненно должна находиться в центре внимания врачей. Это мнение отражено в рекомендациях ILAE (International League Against Epilepsy), которая призвала эпилептологов быть внимательными к коморбидным состояниям, включая суицидальность. Эти рекомендации были представлены международными экспертами в заключении, в котором были выделены секции по депрессии, тревожности и суицидальности [2].

Цель: обозначить биоэтические, клинические и социально-психологические аспекты в лечении чрезвычайно уязвимой группы пациентов, страдающих от эпилепсии и коморбидной суицидальности; определить степень мотивации врачей применять биоэтические принципы, принимать во внимание социальные факторы и использовать междисциплинарный подход при лечении коморбидных пациентов.

Концепция коморбидности не просто объясняет и описывает сосуществование и взаимодействие двух или более клинических состояний – она также предъявляет особые требования к процессу лечения этих состояний и нередко предписывает определенный тип терапии. Цель этого исследования состоит в том, чтобы разработать алгоритм лечения коморбидной эпилепсии с точки зрения его биоэтического и социально-психологического сопровождения.

Методы

Опросы, проведенные среди 315 студентов медицинских вузов, 235 аспирантов медицинских вузов, 265 врачей-неврологов; социологические исследования, анкетирование, интервью с 265 российскими неврологами в период с 2011 по 2016 год; двадцатипятилетний опыт преподавания биоэтики и профессиональной этики студентам медицинских вузов и врачам на курсах повышения квалификации по неврологии и эпилептологии, участие в экспертных этических комитетах на различных уровнях, более десяти лет клинического опыта работы с суицидальными пациентами; опыт проведения индивидуальной и групповой психотерапии в стационаре и амбулаторных клиниках; более 5 лет опыта в управлении и разработке исследовательских программ, изучающих двунаправленную взаимосвязь между депрессией и эпилепсией.

Результаты

Большинство российских неврологов использует биоэтические принципы при лечении больных эпилепсией, отягощенной коморбидными расстройствами. Как показали результаты исследования, более 60% респондентов начинают лечение после получения информированного согласия пациента; 57% руководствуются в своей практике принципами уважения к достоинству и автономии личности пациента; около 55%

придерживаются партнерской и контрактной моделей лечения.

Индекс мотивации (ИМ) врачей в отношении внедрения биоэтических принципов весьма высок: 0,8–0,95. Однако, в то время как 97% респондентов пытаются следовать этим принципам в своей клинической и исследовательской практике, 29% не могут идентифицировать модель, которую они используют в своей работе. Почти 70% признались, что они испытывают существенный дефицит знаний в области биоэтики и ее применения.

Многие неврологи направляют пациентов с коморбидной суицидальностью к психиатрам за психотропными препаратами. Мы утверждаем, что эффективное лечение таких пациентов неизбежно выходит за рамки фармакологии. Оно должно включать психотерапию, которая на разных стадиях болезни приобретает разные функции.

Дискуссия

Несомненно, придерживаться этических принципов необходимо на всех стадиях лечения эпилепсии, точно так же, как учитывать социально-психологические факторы важно на протяжении всего течения болезни. И, тем не менее, с точки зрения биоэтического и социально-психологического сопровождения, две фазы заболевания представляются наиболее критическими: это фаза дебюта заболевания/активного течения эпилепсии и фаза ремиссии. На них мы и остановимся.

Дебют болезни обычно совпадает с началом лечения. На этой стадии этические принципы уважения к автономии и достоинству пациента реализуются через концепцию информированного согласия. Врач обязуется информировать своих пациентов как об оригинальных медикаментах, так и их заместителях (дженериках), которые есть на рынке. Информированное согласие означает, что больной имеет реальное представление о плюсах и минусах применения различных лекарственных препаратов. Согласно общепринятому правилу максимы [3], для того чтобы сделать выбор в условиях неопределенности, следует начинать терапию с оригинального препарата, эффективность которого уже доказана. Это правило особенно важно, когда речь идет об уязвимой группе пациентов. В этих случаях врач должен руководствоваться не только классическими биоэтическими принципами, но также и принципами признания человеческой уязвимости и целостности.

К числу таких уязвимых групп, безусловно, относятся больные эпилепсией с коморбидными психическими нарушениями. Доктору, который выписывает лекарства этим больным, необходимо учитывать взаимодействие между антиэпилептическими и психиатрическими препаратами и быть хорошо знакомым с обеими группами лекарств: известно, например, что антидепрессанты, если их применять без учета неврологического анамнеза сами по себе, могут спровоцировать эпилептогенез.

С нейробиологической точки зрения, предполагается, что в основе депрессии и эпилепсии лежат общие биомеханизмы. Поэтому представляется логичным, что при лечении обоих заболеваний врачи в первую очередь обращаются к фармакотерапии. Популяционные исследования демонстрируют выраженную двунаправленную связь между депрессией и эпилепсией: депрессия ассоциируется с более высоким риском постановки диагноза эпилепсии и наоборот [4]. Аналогичным образом, усиление психиатрических симптомов связано с увеличением частоты эпилептических приступов [5], преморбидная депрессия предсказывает лекарственную резистентность при эпилепсии [6], а преиктальное депрессивное состояние прогнозирует более выраженное ухудшение настроения после приступа [7]. Исследования определили несколько биомеханизмов, лежащих в основе этой коморбидности (Kanner, 2014), включая нейровоспалительные и иммунологические процессы, а также гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [8]. Эти механизмы, наряду с зачастую вовлеченными нейромедиаторами, такими как снижение уровня серотонина, хорошо поддаются фармакологическим вмешательствам.

Поэтому не удивительно, что неврологи пытаются направить своих суицидальных больных к психиатрам за антидепрессантами. Однако в России, с ее печальной историей карательной психиатрии и отсутствием веры в принцип конфиденциальности, пациенты не всегда на это соглашаются. Диагноз эпилепсии как таковой уже подвергает их стигматизации и дискриминации. Дополнительный психиатрический диагноз может существенно усугубить положение. Кроме того, исследования показали, что рассмотрение депрессии через нейробиологическую призму, например с позиции научно некорректной теории «химического дисбаланса», которой объясняют депрессию и которая во многом лежит в основе стремления назначать антидепрессанты [9], приводит к более негативным ожиданиям от лечения и худшим клиническим исходам [10, 11]. Это нужно иметь в виду при выборе исключительно фармакологического подхода к лечению депрессии при эпилепсии, поскольку качество жизни людей с фармакорезистентной эпилепсией определяется уровнем депрессии, а не частотой приступов как таковой [12]. Имеет смысл принимать во внимание и другой факт: в русской культуре, которая традиционно относится к душевным страданиям как к экзистенциальному общечеловеческому состоянию, многие воспринимают диагноз клинической депрессии с большим скептицизмом.

Итак, стигматизация, с одной стороны, и недоверие к традиционной психиатрии, с другой, создают ситуацию, при которой люди стараются избегать психофармакологических средств и предпочитают альтернативные методы лечения психических расстройств. Некоторые из таких методов, в частности, психотерапия, обещают эффективную помощь. Нередко, начав с психотерапии и под влиянием психотерапевта, пациент меняет свое отношение к психотропным препаратам и в конечном счете соглашается на медикаментозное лечение.

Приходится признать, что, работая в рамках биомедицинской модели, врачи неохотно рассматривают психотерапию как метод первой линии лечения депрессии при эпилепсии. А между тем, исследования показывают, что эффективность когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) – наиболее изученной психотерапевтической методики – сопоставима с эффективностью фармакологических методов [13]. Кроме того, имеются данные о том, что психотерапия влияет на биомаркеры, лежащие в основе депрессии и эпилепсии, например, за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов у взрослых с серьезным депрессивным расстройством [14]. Однако необходимы дополнительные исследования общих биомаркеров и влияния психотерапии на их проявление у пациентов с коморбидной депрессией и эпилепсией. Учитывая, что распространенность суицидальности у людей с эпилепсией в два раза выше, чем в общей популяции, оценка суицидального риска и психотерапевтическое лечение являются как крайне важными, так и этически обоснованными уже на момент постановки диагноза эпилепсии [8].

Роль психотерапии на стадии дебюта эпилепсии неоднозначна. Она помогает пациенту преодолеть первый страх, который нередко ведет к отрицанию болезни и нежеланию принимать новые ограничения в образе жизни – ограничения, неизбежные при любом серьезном диагнозе. Психотерапия выполняет и обучающую функцию: с помощью психотерапевта человек овладевает приемами и механизмами регуляции настроения. Поддерживающая функция, которая, пожалуй, наиболее важна на данном этапе, обеспечивает сочувствие и понимание. Она направлена на то, чтобы помочь больному сохранить позитивную самооценку и чувство достоинства в обществе, где, к сожалению, стигматизация и дискриминация людей с неврологическими и психическими заболеваниями остается большой проблемой.

На стадии дебюта психотерапия также помогает пациентам пережить утрату своего здоровья и пройти через процесс, подобный процессу скорби. Этот процесс затрагивает в основном тех, у кого дебют эпилепсии случился не в младенческом возрасте и не в раннем детстве, а позже, когда уже сформировалась концепция своего Я: более или менее устойчивое представление о себе, своем физическом теле, своих жизненных целях, планах и надеждах. Это скорбь о потере своего здорового Я с его здоровыми стремлениями и здоровыми требованиями к жизни и себе. То, что еще вчера казалось «нормой», с новым диагнозом становится весьма проблематичным, а возможно, и нереальным, и требует пересмотра ценностей и приоритетов. С особой остротой встает вопрос «кто я, что я могу, и чего я достоин?» В этот кризисный период сложившиеся ответы перестают работать.

Безусловно, эмпатия и сопереживание, на которых зиждется любая поддерживающая психотерапия, являются на этом этапе основополагающими принципами лечения, однако на них дело не заканчивается [15]. Вступает в силу еще одна, так называемая повествовательная функция психотерапии. В то время как задача



психотерапевта – создать атмосферу доверия, сочувствия и сострадания, задача пациента состоит в том, чтобы интегрировать свое новое физическое состояние в концепцию своего Я, найти для него место в контексте истории своей жизни и, вместо того чтобы отрицать или закрывать на него глаза, сделать его предметом повествования. Интегрировать – значит принять. Неспособность принять свое хроническое заболевание ведет к неспособности принять себя самого, что, в свою очередь, отражается в чувствах стыда, никчемности, ненависти и презрения к самому себе, то есть в чувствах, которые считаются одними из главных эмоциональных факторов самоубийства [16].

Подростки и молодые люди представляют особую группу риска: дебют эпилепсии ставит под сомнение их жизненные планы и подвергает угрозе то, что чрезвычайно важно в этом возрасте, с точки зрения становления личности, а именно, их стремление к независимости (Cramer, 1994). Повышенная уязвимость этой группы увеличивает вероятность самоубийства.

Чтобы распознать коморбидную суицидальность, неврологам необходимо быть знакомыми с основными инструментами скрининга [17]. Другой фактор, не менее, а возможно и более важный для распознавания потенциального суицида – это доверительные отношения между врачом и пациентом. В англоязычной литературе этот тип взаимоотношений обозначается словом союз, заимствованным из психоаналитической практики. Союз – это взаимоотношение, основанное на взаимном доверии, общих целях и сотрудничестве. Очевидно, что коллегиальная, или партнерская, модель врачебной практики является более продуктивной основой для создания такого союза, нежели патерналистская модель, в которой врач, в силу своих экспертных знаний, навыков и авторитета, определяет и предписывает ход лечения без консультации с пациентом. В коллегиальной модели пациент, напротив, – не послушный исполнитель врачебных предписаний, а активный партнер, мнение которого имеет вес.

В то время как коллегиальная модель представляет более эффективной в плане распознавания суицидальности, она сталкивается с существенными трудностями, когда речь заходит о принятии решения. В случаях, когда суицидальный риск является хроническим, а не сиюминутным, невролог может и, в принципе, обязан направить пациента на консультацию к психиатру или психологу для дальнейшего обследования и оказания психологической помощи. Если же присутствует острая угроза суицида и нет мгновенного доступа к психиатрической консультации, неврологу (как и любому другому медицинскому доктору в аналогичной ситуации) приходится самому решать вопрос о госпитализации. С технической точки зрения, это, скорее вопрос о принудительной отправке пациента в приемное отделение, где будет определено – есть или нет основания для стационарного лечения. Как бы то ни было, амбулаторный врач (в данном случае, невролог) принимает первое решение и делает это зачастую против воли пациента.

На первый взгляд, за исключением разве что тюремного заключения, нет, пожалуй, ничего более отда-

ленного от коллегиальности, чем принудительная психиатрическая госпитализация. В этих случаях невролог неизбежно переключается с коллегиальной модели на патерналистскую. Наше общество, как правило, не санкционирует самоубийство. Поэтому, когда речь заходит о жизни и смерти и врач чувствует, что больной не может или не хочет отказаться от мысли покончить с собой, врачу не остается ничего другого, как принять одностороннее решение в интересах пациента, даже если и против его воли.

Разумеется, вопрос о том, сделано ли это решение в интересах пациента или в интересах общества, которое не приемлет самоубийства (за исключением эвтаназии, легализованной в некоторых странах), остается открытым. Люди убивают себя разными способами и по очень разным причинам. Стоит заметить, однако, что любое самоубийство как целенаправленный акт определяет одна черта – амбивалентность. На это указывают многочисленные психологические аутопсии самоубийств и интервью с людьми, совершившими попытки самоубийства [18].

Исследования показывают, что суицидальные люди действительно хотят умереть, но в то же время они столь же отчаянно хотят жить [19]. Психоаналитики утверждают, что все человеческие поступки, даже, казалось бы, самые бессмысленные и необъяснимые, имеют определенную сознательную или бессознательную цель. Сам факт того, что пациент решил открыться доктору о своих суицидальных мыслях, свидетельствует о том, что часть его, наиболее сильная часть, которая еще сохранила волю к жизни, хотела, чтобы его спасли.

Как бы то ни было, решение о принудительной госпитализации порой разрушает союз между врачом и пациентом. Однако, после того, как кризис спал, большинство пациентов в состоянии понять и оценить действия доктора и возобновить лечение на коллегиальной основе. Заметим, что и во время кризиса, принимая решение о госпитализации, не стоит с порога отметать коллегиальную модель как непригодную. Имеет смысл приложить максимум усилий, чтобы убедить пациента лечь в больницу на добровольных началах. У пациента, который чувствует себя не только объектом, но и субъектом лечебного процесса и осознает, что он наряду с доктором может контролировать его, гораздо больше шансов на успех.

Независимо от фазы лечения, клиницисты, работающие с коморбидно суицидальными пациентами, должны быть готовы к сильным эмоциональным реакциям: это может быть всепоглощающая жалость и стремление спасти пациента любой ценой, но может быть и раздражение, злость, даже ненависть. Не так просто бороться за здоровье больного, который хочет себя убить! В психиатрическом лексиконе такие реакции называются «обратным переносом» (термин, который пришел в психиатрию из психоанализа и, в какой-то степени, утратил свое изначальное узкое значение) и считаются вполне нормальными.

В то время как в среде психиатров обсуждение эмоциональных реакций к пациентам, будь они позитивные, негативные, эротические, и т.п., является не только нормой, но и профессиональной необходимостью, сре-

ди докторов медицинских профилей подобные обсуждения не приняты. Медикам бывает трудно согласиться с тем, что их ненависть к пациенту «нормальна» – ведь врачебная профессия основана на сострадании. Те, кто выбирают эту стезю, выбирают ее, как правило, из желания помочь людям. Недоброжелательные чувства к пациенту вызывает у них, естественно, состояние глубокого эмоционального дискомфорта, а то и сомнение в собственной профпригодности. Однако, как показывает практика, те врачи, которые осознают «нормальность» своих чувств и не пытаются их от себя скрывать, способны более эффективно контролировать их и не допускать, чтобы они проявлялись в их поведении по отношению к пациентам.

Напротив, когда эмоции отрицаются и не поддаются анализу, они становятся весьма проблематичны в том смысле, что могут повлиять на клинический процесс и врачебные решения самым неблагоприятным образом. Например, доктор, который испытывает неприязнь к пациенту, но предпочитает об этом не думать, может «забыть» спросить пациента об его суицидальных мыслях или предположить, что пациент преувеличивает уровень своих страданий и потому не подлежит госпитализации. Результат такой небрежности в клиническом процессе может быть летальным.

Фаза ремиссии эпилепсии чревата неожиданными проблемами, потому что оказывается, что коморбидные аффективные расстройства влияют на качество жизни пациента в большей степени и более деструктивно, чем сама эпилепсия (Карлов, 2010). На стадии ремиссии биоэтическая модель взаимного согласия выходит на первый план. Коллегиальная модель, которая базируется на тесном и постоянном сотрудничестве врача и пациента, перестает работать по той простой причине, что в стадии ремиссии пациенты перестают регулярно ходить на прием к врачу. По мере того как визиты к неврологу сокращаются, задача поддерживать стабильное состояние все в большей степени ложится на плечи самого больного. Модель взаимного согласия отличается от традиционно принятой контрактной модели тем, что последняя сосредоточивается в основном на обязательствах врача по отношению к пациентам. Что касается обязательств пациентов, то она ставит вопрос лишь о финансовых обязательствах пациентов в обмен на предоставленные им медицинские услуги.

Модель взаимного согласия, наряду с ответственностью доктора, подчеркивает ответственность самого пациента за свое здоровье. Способность придерживаться разработанной медикаментозной схемы, соблюдать режим сна и питания, следовать здоровому образу жизни и при возобновлении симптомов обращаться к врачу – это лишь некоторые факторы, которые защищают человека от срыва ремиссии и за которые отвечает никто иной, как он сам.

Психотерапия на этой стадии не теряет актуальности, но меняет свой фокус. Фокусом становится автономия пациента и способность его ощущать себя активным агентом собственных действий. Психотерапевт помогает своим пациентам осознать, что они несут ответственность за успех своего лечения не в меньшей

степени, чем их доктор, и что их здоровье, как ни тривиально это звучит, находится в их руках.

Парадокс фазы ремиссии заключается в том, что исчезновение эпилептических припадков не ведет к исчезновению суицидальных мыслей. Более того, оказывается, что риск суицида не только не снижается на этом этапе, но скорее наоборот – возрастает. Согласно Verrotti et al (2008), «по мере того, как припадки сокращаются и становятся более контролируемыми, симптомы дисфории и психоза (то есть состояния, которые традиционно ассоциируются с повышенным суицидальным риском) имеют тенденцию усиливаться или неожиданно проявляться» [20]. Авторы утверждают, что отсутствие припадков в течение длительного времени, особенно если до этого они были очень частыми, увеличивает вероятность самоубийства.

Избавление от припадков не означает устранение эпилептического процесса. Поскольку эпилептический процесс сохраняется, то сохраняется и характерное для эпилепсии нарастание дисфории и внутреннего напряжения, но только нет припадков, позволяющего разрядить это напряжение и на какое-то время восстановить душевное равновесие и эмоциональный комфорт. Эпилептический припадок, как это было давно замечено, имеет свойство регулировать настроение. Это свойство положено в основу электро-конвульсивной терапии, которая намеренно стимулирует микро-припадок в целях лечения депрессии. Электросудорожная терапия часто прописывается для лечения суицидальной депрессии, особенно когда многочисленные медикаментозные формы терапии оказались безуспешными. Таким образом, припадки, которые делают эпилепсию столь опасным и потенциально разрушительным заболеванием, также выполняют и защитную функцию [21].

Поскольку в стадии ремиссии пациенты теряют неврологический механизм, который до этого спонтанно регулировал их аффективное состояние, им необходимо развить навыки и способы поведения, которые возьмут на себя его роль. Многие психотерапевтические модальности предлагают различные, хотя и во многом сходные способы решения проблемы. Когнитивно-бихевиористическая и диалектико-бихевиористическая терапии ставят своей целью научить пациентов модулировать их эмоции. Ту же задачу преследуют особо популярные на сегодняшний день и интегрированные в различные психотерапевтические модальности теории осознанности и ментализации.

Диалектико-бихевиористическая терапия (ДБТ), разработанная М. Линехан для лечения пограничного нарушения личности, фокусируется на суицидальности [22]. Ее цель – сформировать у человека толерантность к своим эмоциям. Будь то страх, злость, ненависть, ревность, зависть или мириады других неприятных и «недостойных» аффектов – ДБТ учит принимать их как естественное проявление человеческой природы и свидетельство душевного здоровья, а не болезни. С этим, собственно говоря, согласны все без исключения школы психотерапии. Не подвергая сомнению здоровую природу эмоций, нельзя, однако, не признать, что эмоции имеют свойство причинять нам сильнейшую, порой невыносимую душевную боль. Некоторые, не находя



другого выхода, пытаются спастись от этой боли самоубийством. Способность переносить болезненные эмоции, не подвергая себя опасности – в этом и состоит основная идея ДБТ. Для людей, которые чувствуют себя заложниками своих аффектов, импульсивности, резких перепадов настроения и хронических суицидальных мыслей, ДБТ предлагает не только шанс на выживание, но и на облегчение страданий [23–26].

Отдавая должное ДБТ и аналогичным терапевтическим модальностям, важно помнить, что психотерапия, построенная на определенной системе навыков и умений, эффективна лишь в том случае, если у пациента есть мотивация этими навыками овладеть, и мотивация эта настолько сильна, что способна преодолеть сопротивление, без которого не обходится ни один психотерапевтический процесс. Иными словами, психическое здоровье также является продуктом совместных усилий клинициста и пациента, причем последнему в этом дуэте принадлежит гораздо более активная роль.

Заключение

В то время как большинство врачей отмечают у себя высокую мотивацию использовать биоэтические принципы в своей клинической работе, они признаются, что им не хватает знаний для того, чтобы грамотно и целенаправленно придерживаться этих принципов. Таким образом, существует заметное расхождение между уровнем мотивации клиницистов применять биоэтику и уровнем их подготовки в этой области, что может привести к порочной практике, усугубляющей стигматизацию больных. Биоэтическое образование не только способствует внедрению биоэтических принципов, но и заставляет врача-специалиста обратить внимание на целостного человека в разнообразии его индивидуальных проявлений и проблем, что, в свою очередь, стимулирует сотрудничество эпилептологов с представителями других профессий и ставит вопрос о междисциплинарном подходе к решению клинических и социально-психологических нужд пациента.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tian, N., Cui, W., Zack, M., Kobau, R., Fowler, K.A., Hesdorffer, D.C. (2016). Suicide among people with epilepsy: A population-based analysis of data from the U.S. national violent death reporting system, 17 states, 2003–2011. *Epilepsy & Behavior*. 61:210–217.
2. Kerr MP, Mensah S, Besag F, de Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K, Kanner A, Kemp S, Krishnamoorthy E, LaFrance WC Jr, Mula M, Schmitz B, van Elst LT, Trollor J, Wilson SJ; International League of Epilepsy (ILAE) Commission on the Neuropsychiatric Aspects of Epilepsy. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*. 2011 Nov;52(11):2133–8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03276.x>
3. Rawls, J. A theory of justice. Boston: Harvard University Press. 1971.
4. Bølling-Ladegaard E, Dreier JW, Kessing LV, Budtz-Jørgensen E, Lolk K, Christensen J. Directionality of the Association Between Epilepsy and Depression: A Nationwide Register-Based Cohort Study. *Neurology*. 2023;100(9). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201542>
5. Cronin W, Kwan P, Foster E. Anxiety and depressive symptoms in adults with new-onset seizures: A scoping review. *Epilepsia Open*. 2023;8(3):758–772. <https://doi.org/10.1002/epi4.12766>
6. Zhong R, Chen, Q, Li N, Zhang X, Lin W. Psychiatric symptoms predict drug-resistant epilepsy in newly treated patients. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2022;103:86–91. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.10.019>
7. Pleshkevich M, Ahituv A, Tefera E, Kaur A, Iosifescu DV, Steriade C. (2025). Seizures exacerbate depressive symptoms in persons with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 165:110304. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2025.110304>
8. Kanner AM. Is depression associated with an increased risk of treatment-resistant epilepsy? Research strategies to investigate this question. *Epilepsy & Behavior*. 2014;38:3–7. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.06.027>
9. Ang B, Horowitz M, Moncrieff J. Is the chemical imbalance an ‘urban legend’? An exploration of the status of the serotonin theory of depression in the scientific literature. *SSM – Mental Health*, 2022;100098. <https://doi.org/10.1016/j.ssmmh.2022.100098>
10. Deacon BJ, Baird GL. The Chemical Imbalance Explanation of Depression: Reducing Blame at What Cost? *Journal of Social and Clinical Psychology*. 2009;28(4):415–435. <https://doi.org/10.1521/jscp.2009.28.4.415>
11. Schroder HS, Duda JM, Christensen K, Beard C, Björqvinnsson T. Stressors and chemical imbalances: Beliefs about the causes of depression in an acute psychiatric treatment sample. *Journal of Affective Disorders*. 2020;276:537–545. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.061>
12. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*. 2004;62(2):258–261. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000103282.62353.85>
13. Wen W, Zhou J, Zhan C, Wang J. Microglia as a Game Changer in Epilepsy Comorbid Depression. *Molecular Neurobiology*. 2024;61(7):4021–4037. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03810-0>
14. Liu W, Yuan J, Wu Y, et al. A randomized controlled trial of mindfulness-based cognitive therapy for major depressive disorder in undergraduate students: Dose- response effect, inflammatory markers and BDNF. *Psychiatry Research*. 2024;331:115671. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115671>
15. Jacobs D. Psychotherapy with suicidal patients. The empathic method. In: Suicide. Understanding and responding. Madison, CT: International Universities Press, 1989:329–342.
16. Maltzberger J. Confusions of the body, the self, and others in suicidal states. In: Suicidology, Northvale, NJ & London: Jason Aronson, 1993:148–172.
17. Shea S. The practical art of suicide assessment: A guide for mental health professionals and substance abuse counselors. Hoboken: John Wiley and Sons. 2002.
18. Shneidman E. Comprehending suicide. Landmarks in the 20th-century suicidology. Washington, D.C.: American Psychological Association. 2001.
19. Shneidman E. Psychotherapy with suicidal patients. In: Lives and deaths. Selection from the works of Edwin Shneidman, 1999:363–371.
20. Verrotti A, Cicconetti A, Scorrano B, De Berardis D, Cotellessa C, Chiarelli F, Ferro FM. Epilepsy and suicide: pathogenesis, risk factors, and prevention. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4(2):365–370.
21. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Москва: Медицина.
22. Linehan M. DBT skills and worksheets. Second Edition. New York: Guilford Press. 2014.
23. Михаловска-Карлова Е.П., Михайлова О.Н., Михайлов А.Н. Психодинамические аспекты самоубийства и самодеструкции. Методо-

логические и социальные проблемы медицины и биологии. Москва: Медпрактика-М. 2006; 14: 37–55.

24. Михаловска-Карлова Е.П., Михайлова О.Н. Клиническая работа с суицидальным пациентом. Методологические и социальные проблемы медицины и биологии. Москва: Медпрактика-М. 2006; 14: 232–244.
25. Михаловска-Карлова Е.П. Самоубийство как психоаналитическая и биоэтическая проблема. Психиатрия и современное общество. Материалы съезда психиатров и наркологов Республики Беларусь. Минск. 2009: 224–225.

26. Mikhailova OM. Suicide in psychoanalysis. *Psychoanalytic social work*. 2005;12:19–45.

Поступила: 26.04.2026

Принята к опубликованию: 15.05.2026

Received: 26.04.2026

Accepted for publication: 15.05.2026

Сведения об авторах

Михаловска-Карлова Екатерина Петровна – академик РАЕН, д.ф.н., профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, приглашенный профессор кафедры неврологии лечебного факультета научного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ, Москва

Карлов Владимир Алексеевич – заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

Михайлова Ольга Николаевна – к.ф.н., LCSW, MA, клиницист-психиатр, Институт Ливинг (The Institute of Living), Хартфорд, Коннектикут, США

Плешкевич Мария Андреевна – M.S., научный сотрудник, Комплексный центр эпилепсии, отделение неврологии, Нью-Йоркский университет (NYU Langone), Нью-Йорк, США

About authors

Mikhailovskaya-Karlova EP – Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Doctor of Philology, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

Karlov VA – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, MD, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

Michaylova ON – PhD, LCSW, MA, Clinical Psychiatrist, The Institute of Living, Hartford, Connecticut, USA

Pleshkevich MA – M.S., Researcher, Comprehensive Epilepsy Center, Department of Neurology, New York University (NYU Langone), New York, USA



RESULTS OF A PROSPECTIVE
OBSERVATIONAL
PROGRAM FOR THE USE OF
ZONISAMIDE (ZONEGRAN)
IN PATIENTS WITH FOCAL
EPILEPSY AND OVERWEIGHT

NV PANTINA¹, AV LEBEDEVA^{1,2},
YuV RUBLEVA¹, GA ALEKSEEVA¹,
TA BOKITKO¹, II KOVALEVA¹,
OV BELYAEV^{3,4}, MA VAGINA⁵,
ON KIRILLOVSKIKH⁵,
SN RUDENKO⁶, EA BADAIEVA⁷,
SG BURD^{1,2}

¹ Federal Center for Brain and
Neurotechnologies of the FMBA of Russia,
Moscow, Ostrovityanova str., 1, p. 10.

² Piragov Russian National Research
Medical University, Moscow,
Ostrovityanova str., 1.

³ Institute of NMFO VolGМУ, Volgograd,
Fallen Fighters Square, buil. 1

⁴ MC "Epicenter", Volgograd,
Lenin Avenue, 92.

⁵ Alfa-rhythm Medical Clinical and
Diagnostic Center, Yekaterinburg,
Ukhtomskaya str., 3.

⁶ Regional MC "Santerra", Stavropol, Serova
str., 2.

⁷ JSC "Firm EUROSERVICE", Moscow region,
Razvilka, vl. 7

Abstract. Overweight and obesity are among the most common comorbid pathologies in patients with epilepsy. The purpose of the observational program was to evaluate the efficacy and safety of zonisamide (Zonegran) in the treatment of focal epilepsy in overweight patients, as well as its effect on obstructive sleep apnea syndrome (OSA), cognitive functions, and the emotional sphere. In this prospective program, 88 patients with focal epilepsy and overweight received Zonegran for 6 months as initial monotherapy, alternative monotherapy, initial duotherapy, or alternative duotherapy.

According to the results of the Zonegran program, it has shown high efficacy and safety in the treatment of focal forms of epilepsy in patients with an increased body mass index, a statistically significant decrease in body weight and obesity. There was no negative effect on cognitive functions during Zonegran therapy, positive effects on concomitant anxiety and depression were noted, as well as a tendency to reduce the risk of developing and clinical manifestations of OSA, which makes Zonegran one of the drugs of choice in patients with epilepsy, overweight and OSA.

Keywords: epilepsy, metabolic syndrome, obesity, obstructive sleep apnea syndrome, antiepileptic drugs, zonisamide.

For citation: Pantina NV, Lebedeva AV, Rubleva YuV, Alekseeva GA, Bokitko TA, Kovaleva II, Belyaev OV, Vagina MA, Kirillovskikh ON, Rudenko SN, Badaeva EA, Burd SG. Results of a prospective observational program for the use of zonisamide (Zonegran) in patients with focal epilepsy and overweight. Epilepsy and paroxysmal states named after V.A. Karlov, 2026;2:14-23. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2026.4.2.002>

Conflict of interest: The publication was prepared with the support of JSC «Firm EUROSERVICE»

Результаты проспективной наблюдательной программы применения зонисамида (Зонеграна) у пациентов с фокальной эпилепсией и избыточной массой тела

Н.В. ПАНТИНА¹, А.В. ЛЕБЕДЕВА^{1,2}, Ю.В. РУБЛЕВА¹, Г.А. АЛЕКСЕЕВА¹,
Т.А. БОКИТЬКО¹, И.И. КОВАЛЕВА¹, О.В. БЕЛЯЕВ^{3,4}, М.А. ВАГИНА⁵,
О.Н. КИРИЛЛОВСКИХ⁵, С.Н. РУДЕНКО⁶, Е.А. БАДАЕВА⁷, С.Г. БУРД^{1,2}

¹ ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10)

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, ул. Островитянова, д. 1)

³ Институт НМФО ФГБОУ ВО «ВолГМУ» МЗ РФ (г. Волгоград, площадь Павших Борцов, здание 1)

⁴ МЦ неврологии, диагностики и лечения эпилепсии «ЭпиЦентр» (г. Волгоград, проспект им. В.И. Ленина, д. 92)

⁵ МКДЦ «Альфа-ритм» (г. Екатеринбург, Ухтомская ул., 3)

⁶ Краевой МЦ «Санterra» (г. Ставрополь, ул. Серова, 154, 2)

⁷ АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС» (Московская обл., Развилка, вл. 7)

Выражаем благодарность коллегам, принявшим участие в наблюдательной программе: Zubov A.B. (г. Благовещенск), Skoroy N.B. (г. Рязань), Karasy A.Yu. (г. Саратов), Kononovoy T.I. (г. Волгоград), Mikhailichenko N.B. (г. Владивосток), Moskvichevoy-Arsentyevoy A.B. (г. Чебоксары), Xaliy N.B. (г. Сургут), Sharikov O.B. (г. Пенза), Yuryevoy N.B. (г. Смоленск).

РЕЗЮМЕ

Избыточная масса тела и ожирение являются одними из наиболее частых коморбидных патологий у пациентов с эпилепсией. Целью наблюдательной программы была оценка эффективности и безопасности Зонисамида (Зонегран) в терапии фокальной эпилепсии у пациентов избыточной массой тела, а также его влияние на синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), когнитивные функции, эмоциональную сферу. В данной проспективной программе 88 пациентов с фокальной эпилепсией и избыточной массой тела получали Зонегран в течение 6 месяцев в качестве стартовой монотерапии, альтернативной монотерапии, стартовой дуотерапии или альтернативной дуотерапии.

По результатам программы Зонегран показал высокую эффективность и безопасность в терапии фокальных форм эпилепсии у пациентов с повышенным индексом массы тела, статистически значимое снижение массы тела и степени ожирения. Не выявлено негативного влияния на когнитивные функции на фоне терапии Зонеграном, отмечены положительные влияния на сопутствующие состояния тревоги и депрессии, а также тенденция к снижению риска развития и клинических проявлений СОАС, что делает Зонегран одним из препаратов выбора у пациентов с эпилепсией, избыточной массой тела и СОАС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, метаболический синдром, ожирение, синдром обструктивного апноэ во сне, противоэпилептические препараты, зонисамид.

Для цитирования: Пантина Н.В., Лебедева А.В., Рублева Ю.В., Алексеева Г.А., Бокитко Т.А., Ковалева И.И., Беляев О.В., Вагина М.А., Кирилловских О.Н., Руденко С.Н., Бадаева Е.А., Бурд С.Г. Результаты проспективной наблюдательной программы применения зонисамида (Зонеграна) у пациентов с фокальной эпилепсией и избыточной массой тела. Эпилепсия и пароксизмальные состояния им. В.А. Карлова, 2026, № 2: 14-23. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2026.4.2.002>

Конфликт интересов: Публикация подготовлена при поддержке АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»

Введение

В настоящее время признано, что эпилепсия – это не только приступы, а сопутствующие заболевания теперь включены в структуру классификации эпилепсий [1]. Эпилепсия редко встречается сама по себе, и более 50% людей с эпилепсией имеют одну или несколько дополнительных медицинских проблем [2]. На ранних этапах развития эпилептологии единственной целью терапии эпилепсии являлось купирование эпилептических приступов. Современная эпилептология, с учетом бурного развития фармацевтической науки и появления новых и новейших противоэпилептических препаратов (ПЭП), характеризуется персонализированным подходом к выбору ПЭП, учитывая не только тип приступов и форму эпилепсии, но также биологические и социальные характеристики пациента [3].

Избыточная масса тела и ожирение являются одними из наиболее частых коморбидных патологий у пациентов с эпилепсией [4]. Частота избыточного веса и ожирения у пациентов с эпилепсией выше в сравнении с населением в целом и связана как с самой эпилепсией, так и пре-/коморбидными нейроэндокринными факторами и менее регулярной физической активностью. Кроме того, набор веса может быть вызван приемом некоторых противоэпилептических препаратов [5]. Коморбидное ожирение повышает риск развития сердечно-сосудистых событий, сахарного диабета, артериальной гипертензии, синдрома обструктивного апноэ сна, депрессии, а также ассоциировано с повышением рисков интраоперационных осложнений при хирургическом лечении эпилепсии [5, 6]. Взаимосвязь эпилепсии и ожирения широко известна и подтверждена множественными исследованиями и метаанализами [6–8]. Для минимизации последствий метаболических нарушений, предотвращения набора веса и снижения рисков развития фармакорезистентной эпилепсии необходим надлежащий и тщательный подбор ПЭП без ущерба для терапевтической эффективности.

Другой коморбидной патологией является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). СОАС у пациентов с эпилепсией наиболее вероятен у мужчин, пожилых людей, пациентов с избыточной массой тела и пациентов с ночными приступами, при этом примерно в трети случаев данный синдром может быть недиагностированным [9]. Это объясняется тем, что дневная сонливость, характерная для СОАС у пациентов с эпилепсией, обычно связывается с побочными эффектами противоэпилептических препаратов или ошибочной трактовкой клинических проявлений СОАС как эпилептических приступов [10]. ПЭП, оказывающие седативный эффект, расслабление мышц и набор веса, а также стимуляция блуждающего нерва (за счет индуцированной стимуляцией аддукции левой голосовой связки) могут усугублять синдром обструктивного апноэ сна [11]. При этом ПЭП нового поколения оказывают меньшее влияние на структуру сна [12]. Нарушения сна и эпилепсия формируют «порочный круг», где ухудшение качества сна усугубляет течение эпилепсии, а это, в свою очередь, приводит к еще большей выра-

женности диссомнии [13]. Таким образом, необходим тщательный подбор противоэпилептической терапии, а также альтернативные методы лечения СОАС в дополнение к СИПАП-терапии, которые могут улучшить контроль над приступами за счет снижения выраженности СОАС.

Зонисамид в терапии эпилепсии и коморбидных расстройств

Зонисамид – противоэпилептический препарат III поколения, впервые вошедший в клиническую практику в Японии в 1989 году и в 2011 году зарегистрированный в РФ. Препарат имеет мультимодальный механизм действия: блокирует вольтаж-зависимые натриевые каналы, а также увеличивает время их инактивации, ингибирует карбоангидразу (в значительно меньшей степени, чем ацетазоламид), блокирует кальциевые каналы Т-типа, потенцирует эффекты ГАМК и подавляет выброс глутамата [14–16]. Зонисамид обладает высокой биодоступностью (90–100%), вне зависимости от приема пищи. Препарат связывается с белками плазмы крови на 40–50%, имеет линейную фармакокинетику и метаболизируется в печени до неактивных метаболитов при участии изофермента цитохром Р450 (СYP3A4). Период полувыведения зонисамида составляет 50–70 часов, что позволяет принимать препарат однократно в сутки. У пациентов, получающих сопутствующую терапию ПЭП-индукторами печеночных ферментов (фенитоин, фенobarбитал, карбамазепин и примидон), концентрация зонисамида в плазме крови может снижаться, и период полувыведения может сокращаться до 25–40 часов. Тем не менее, эти эффекты не являются клинически значимыми, коррекция дозы зонисамида не требуется. Зонисамид выводится почками, большей частью в виде метаболитов (около 70%) и частично в неизменном виде (около 30%). Важным преимуществом зонисамида является низкий потенциал межлекарственных взаимодействий, а также возможность комбинирования с любыми противоэпилептическими препаратами (кроме ингибиторов карбоангидразы) [14, 15, 17].

Зонисамид зарегистрирован в РФ в монотерапии, а также в составе дополнительной терапии у взрослых, подростков и детей с 6-ти лет с фокальными приступами, а также билатеральными тонико-клоническими приступами с фокальным дебютом [18, 19]. Доза зонисамида подбирается с учетом клинического эффекта. Для монотерапии у взрослых начальная доза составляет 100 мг в сутки однократно, далее увеличение на 100 мг в сутки с двухнедельным интервалом до 3–500 мг в сутки. В дополнительной терапии начальная доза у взрослых составляет 50 мг в сутки, разделенная в два приема. Далее увеличение на 50 мг с двухнедельными интервалами без препаратов, индуцирующих изофермент СYP3A4, или при почечной, или печеночной недостаточности. С препаратами, индуцирующими изофермент СYP3A4, зонисамид назначается в первую неделю в дозе 50 мг в сутки в два приема, во вторую неделю лечения – 100 мг в сутки в два приема,



далее с 3 по 5 недели – увеличение дозы на 100 мг с недельным интервалом [19].

Эффективность и безопасность зонисамида в терапии эпилепсии подтверждена множественными клиническими исследованиями. В рандомизированном клиническом исследовании III фазы M Baulac et al. (2012) с участием 583 пациентов с впервые диагностированной фокальной эпилепсией в возрасте 18–75 лет сравнивали эффективность монотерапии зонисамидом ($n = 282$) с карбамазепином замедленного высвобождения ($n = 301$) [20]. Зонисамид продемонстрировал эффективность сравнимую с карбамазепином в монотерапии фокальной эпилепсии. Свободу от приступов продемонстрировали 79,4 % пациентов, получавших зонисамид, и 83,7 % пациентов, получавших карбамазепин. В продолженной фазе исследования на протяжении 124 месяцев не отмечалось приступов в группе зонисамида – у 38,6% пациентов (95% ДИ 31,8; 45,4) – и в группе карбамазепина – у 42,6% (95% ДИ 35,8; 49,4). Препарату зонисамид был присвоен уровень «А» доказательности эффективности в монотерапии фокальных эпилептических приступов наряду с карбамазепином, фенитоином, левитирацетамом.

В исследовании T Yang и соавторов 118 пациентов с диагнозом фокальной эпилепсии в возрасте 18–75 лет получали зонисамид в качестве дополнительной терапии к основному ПЭП. Чаще зонисамид добавляли к вальпроевой кислоте, окскарбазепину, левитирацетаму, карбамазепину. При этом включенные в исследование пациенты имели сопутствующие психоневрологические расстройства. У 34 пациентов ($12,5 \pm 8,0$) наблюдалась депрессия от легкой до тяжелой степени течения (HAM-D-17), у 38 пациентов ($14,1 \pm 7,3$) – тревожность, варьирующаяся от легкой до тяжелой, по шкале тревожности Гамильтона. У 30 пациентов наблюдались когнитивные нарушения от легкой до умеренной степени ($22,3 \pm 5,1$), оцененные по шкале MMSE. Все пациенты принимали только один ПЭП в течение предыдущих 4 недель. Средняя доза зонисамида составила 200–400 мг в сутки. Через 5 месяцев наблюдений общая частота ответа на лечение зонисамидом составила 75,5%, при этом у 51% пациентов был отмечен полный контроль приступов. Важно отметить, что количество пациентов с депрессией уменьшилось с 34 до 13 ($12,5 \pm 8,0$ vs. $7,4 \pm 5,1$); число пациентов с тревогой снизилось с 38 до 23 ($14,1 \pm 7,3$ vs. $8,5 \pm 5,7$); с когнитивными нарушениями – с 30 до 14, MMSE ($22,3 \pm 5,1$ vs. $24,9 \pm 3,9$). Наиболее частыми нежелательными явлениями были снижение веса (11,8%), головокружение (6,9%) и головная боль (3,9%). Хотя, снижение веса в ряде случаев можно рассматривать как дополнительное свойство зонисамида, а не как нежелательное явление [21].

По данным Рудаковой И.Г. и соавт. (2019), при анализе переносимости и удержания больных на терапии зонисамидом с участием 92 пациентов из 20 эпилептологических центров, зонисамид продемонстрировал снижение частоты приступов более чем на 50% у 91% пациентов. Наиболее частыми нежелательными явлениями были: сонливость, головокружение, снижение концентрации внимания, памяти, заторможенность

(у 18,5% пациентов). Снижение аппетита и массы тела было отмечено у 10,9% пациентов. Кожная сыпь и эозинофилия – у 3,3% пациентов. Тревожно-депрессивное расстройство, раздражительность, снижение фона настроения – у 4,3% пациентов. Сухость во рту – у 2,2% пациентов [22].

При оценке эффективности зонисамида у 85 пациентов с фокальной эпилепсией в возрасте 60–81 лет в моно или дополнительной терапии, более 67% пациентов достигли полного контроля приступов при невысоких суточных дозах Зонисамида (средняя доза $212,9 \pm 84,2$ мг/сут). Показатель удержания составил 83,5%. Самые высокие показатели эффективности (80%) и удержания (90%) были продемонстрированы в группе пациентов с постинсультной эпилепсией. У 26 пациентов были отмечены НЯ, 16 из них отменили лечение. Снижение массы тела наблюдалось у 1/3 пациентов, двое из них отменили терапию по этой причине. Результаты исследования продемонстрировали, что зонисамид является эффективным и хорошо переносимым ПЭП у пожилых пациентов. [23]. В зарубежных публикациях продемонстрирована эффективность зонисамида и при генерализованных формах эпилепсии, что позволяет задуматься о клинической целесообразности расширения показаний для применения зонисамида в РФ [22, 24, 25].

В клинических исследованиях одним из побочных эффектов лечения зонисамидом отмечается снижение веса. При этом данный «побочный эффект» может быть значимым и определяющим для выбора терапии пациентам с избыточной массой тела. Зонисамид демонстрирует положительный эффект в отношении снижения веса у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. По данным Huang et al (2021) среди 81 пациента у 32,8% было выявлено снижение массы тела 15% на фоне терапии зонисамидом. Также отмечалось статистически значимое снижение уровня гликированного гемоглобина в сыворотке, триглицеридов, а также снижение индекса печеночного стеатоза, и тем самым – снижение сердечно-сосудистых рисков у пациентов с эпилепсией и метаболическим синдромом [26]. В другом исследовании пациенты, получающие терапию зонисамидом, показали большую среднюю потерю веса в сравнении с контрольной группой (9,2 кг vs 1,5 кг) на фоне гипокалорийной диеты [27].

Литературные данные демонстрируют, что препараты, обладающие свойствами ингибирования карбоангидразы, снижают выраженность симптомов СОАС и количество эпизодов апноэ сна, вероятно, за счет смещения кислотно-щелочного баланса в сторону ацидоза, что приводит к респираторной стимуляции [28–30]. В клинических исследованиях зонисамид снижал проявления СОАС независимо от массы тела пациентов. Авторы связывают данный эффект с ингибированием карбоангидразы. Несмотря на тот факт, что эффект, достигаемый с помощью СИПАП-терапии, более выраженный [28], исследователи рассматривают зонисамид и топирамат в качестве препаратов выбора у пациентов с СОАС и эпилепсией за счет их влияния на карбоангидразу, а также способности к снижению веса [10].

Цель исследования

Целью нашего исследования была оценка эффективности зонисамида (Зонеграна) в терапии фокальной эпилепсии у пациентов с избыточной массой тела, а также его влияния на СОАС, когнитивные функции, эмоциональную сферу.

Характеристика выборки

В исследование включены 88 пациентов, в возрасте 18–65 лет (54 мужчины и 34 женщины), с диагнозом фокальной эпилепсии и сопутствующим коморбидным ожирением или избыточной массой тела. Средний возраст 38,27 лет, МЭ 39,5 [51,9; 24,6]. У 18 пациентов длительность заболевания на момент нулевого визита составила менее 1 года, у 28 пациентов – от 1 до 5 лет, у 42 пациентов – более 5 лет. Согласно дневникам приступов, предоставленных пациентами, частота приступов менее 1 раза в месяц отмечалась у 12 пациентов, 1–2 раза в месяц – у 45 пациентов, 2–4 раза в месяц – у 31 пациента. Ожирением страдали 48 пациентов (54,5%), из них ожирение 1 степени (ИМТ, кг/м² 30–34,9) – у 26 человек, 2 степени (ИМТ, кг/м² 35–39) – у 18 человек, 3 степени (ИМТ, кг/м² >40) – у 4 человек. 40 пациентов имели нормальную массу тела или предожирение (ИМТ, кг/м² < 29,9). Все пациенты получали зонисамид в торговом наименовании Зонегран в суточной дозе от 200 до 400 мг/сут. 16 пациентам (18%) Зонегран был назначен в качестве инициальной монотерапии, 8 паци-

ентам (9%) – в качестве альтернативной монотерапии, 30 пациентам (34%) – в качестве первичной дуотерапии, 34 пациентам (39%) – в качестве альтернативной дуотерапии. Наиболее частыми комбинациями были сочетание Зонеграна с вальпроевой кислотой (25% пациентов с дуотерапией), ламотриджином (17%), леветирацетамом (17%), лакосамидом (13%). Основные характеристики выборки пациентов представлены в таблицах 1–4.

Методы исследования

Набор пациентов проводился с апреля по июнь 2025 года, период наблюдения составлял не менее 180 дней. Контрольные визиты проводились через 1,5–2 и через 3,5–4 месяцев после назначения зонеграна. Финальный визит проводился через 6 месяцев после назначения зонеграна. Шкалы и опросники, используемые в текущем исследовании, представлены в таблице 5.

На первом и контрольном визитах включенным в наблюдение пациентам проводился анализ частоты эпилептических приступов по дневникам, предоставленным пациентом, оценка нежелательных явлений и их выраженности, на фоне терапии зонеграном, измерение массы тела. На нулевом и финальном визитах выполнялся лабораторный контроль (клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи), ЭЭГ, ЭКГ, заполнение шкал и опросников.

Обработка полученных данных проводилась с помощью статистических программ обработки данных Excel и IBM SPSS Statistic 22. Для оценки нормального

Таблица 1

Распределение пациентов по степени ожирения

	Норма/Предожирение (ИМТ, кг/м ² < 29,9)	1 степень (ИМТ, кг/м ² 30–34,9)	2 степень (ИМТ, кг/м ² 35–39)	3 степень (ИМТ, кг/м ² >40)
Количество пациентов	40 человек	26 человек	18 человек	4 человека

Таблица 2

Распределение пациентов по частоте приступов

	Менее 1 раза в месяц	1–2 раза в месяц	2–4 раза в месяц
Количество пациентов	12 человек	45 человек	31 человек

Таблица 3

Распределение пациентов по длительности заболевания

	Менее 1 года	1–5 лет	Более 5 лет
Количество пациентов	18 человек	28 человек	42 человека

Таблица 4

Распределение пациентов по назначенной схеме терапии

	Инициальная монотерапия	Альтернативная монотерапия	Первичная дуотерапия	Альтернативная дуотерапия
Количество пациентов	16 человек	8 человек	30 человек	34 человека



Таблица 5

Методики исследования

Методика исследования	Описание методики
Анкета скрининга COAC	Опросник состоит из 8 вопросов, на которые нужно ответить «да» или «нет». За каждый ответ «да» начисляется балл от 1 до 3. Баллы суммируются. Итоговый балл выше 4 свидетельствует о высокой вероятности COAC
Шкала STOP-BANG	Опросник для расчета риска COAC. Состоит из двух разделов «STOP» и «BANG». Раздел «STOP» включает 4 вопроса для пациента с вариантами ответа «да-нет» для субъективной оценки пациентом своих симптомов. Раздел «BANG» состоит из 4 вопросов с вариантами ответа «да-нет», включающие в себя оценку объективных данных пациента. Высокий риск наличия COAC определяется при 5–8 ответах «да», средний риск – при 3–4 ответах «да», низкий риск – при 0–2 ответах «да»
Шкала оценки дневной сонливости Эпворта	Состоит из 8 вопросов, где пациент должен оценить степень своей сонливости в различных ситуациях от 0 до 3, где 0 – нет сонливости, 1 – слабая сонливость, 2 – средняя сонливость, 3 – сильная сонливость. Полученные баллы суммируются, и балл оценивает степень дневной сонливости: до 6 баллов – нет признаков избыточной дневной сонливости; от 6 до 12 – умеренная дневная сонливость; от 13 до 16 баллов – значительная сонливость; от 17 баллов и более – резкая дневная сонливость
Монреальская шкала когнитивных функций (MoCA)	Направлена на скрининговую оценку состояния когнитивных функций: внимание, концентрацию внимания, исполнительные функции, память, речь, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет, ориентацию во времени и пространстве. Норма – 26 баллов и выше
Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS	Направлена на оценку эмоциональной сферы пациента. Состоит из 14 вопросов (7 на тревогу, 7 на депрессию), за которые ставится от 0 до 3 баллов. Результат по каждому разделу от 0 до 7 баллов оценивается как «норма». От 8 до 10 баллов – субклиническая тревога/депрессия, от 11 и выше – клиническая тревога/депрессия
Опросник качества жизни и удовлетворенности пациентов	Пациента просили оценить качество своей жизни и удовлетворенности от 1 до 5, где 1 – очень плохо, 2 – плохо, 3 – удовлетворительно, 4 – хорошо, 5 – очень хорошо

распределения количественных результатов применялся графический метод оценки нормального распределения. В связи с тем, что по результатам методик не было получено нормального распределения, использовался непараметрический метод для сравнения двух зависимых выборок Т-критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Средняя суточная доза Зонеграна на финальном визите 6 месяцев составила 279,5 мг/сут. Медиана доз составила 300 мг/сут. На фоне терапии Зонеграном было выявлено статистически значимое снижение частоты приступов. Средняя частота приступов снизилась с $2,21 \pm 0,67$ на нулевом визите до $1,3 \pm 0,51$ на финальном визите ($P < 0,001$). Отсутствие приступов на финальном визите отмечалось у 64 пациентов (72,7%). Снижение приступов на 50% и более – у 16 пациентов (18,2%), отсутствие эффекта – у 7 пациентов (6,8%), учащение приступов у 1 пациента (1,1%) (рис. 1).

Необходимо отметить, что у нескольких пациентов не в полной мере были заполнены методики тестирования, а именно из 88 пациентов: шкала COAC полноценно заполнена в нулевой и третий завершающий визит через 6 месяцев – у 87 пациентов, шкала оценки дневной сонливости – у 74 пациентов, монреальская шкала оценки когнитивных функций – у 84 пациентов, HADS – у 86 пациентов, опросник качества жизни и удовлетворенности пациентов – у 84 пациентов.

При оценке динамики массы тела и степени ожирения на фоне терапии Зонеграном было отмечено статистически значимое снижение средней массы тела с $89,66 \pm 21,8$ на нулевом визите до $83,38 \pm 23,61$ на финальном визите ($P < 0,001$). Число пациентов с нормальным ИМТ или предожирением увеличилось на 12 человек, пациентов с 1 степенью ожирения уменьшилось на 4 человека, со 2 степенью ожирения – уменьшилось на 6 человек, с 3 степенью ожирения – уменьшилось на 2 человека (рис. 2). У 12 пациентов (13,6%) не отмечено существенной динамики массы тела за период наблюдения. У 2 пациентов (2,3%) отмечено увеличение массы тела (не более 2 кг), у 1 пациентки (1,1%) отмечено снижение ИМТ ниже нормы (16,7), не потребовавшее коррекции доз препарата.

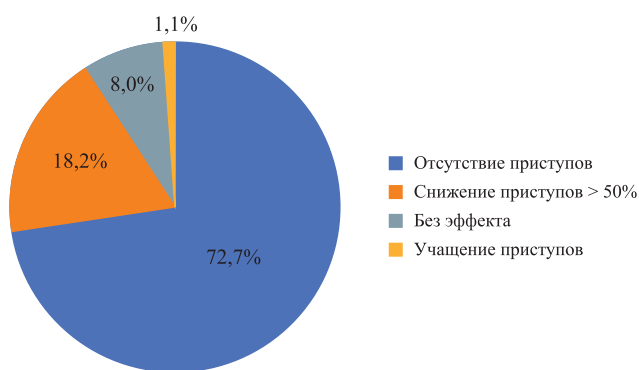


Рис. 1. Динамика частоты приступов на финальном визите

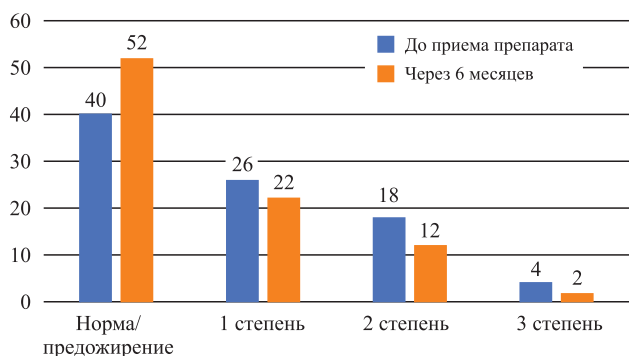


Рис. 2. Динамика пациентов с эпилепсией по степени провокации до и через 6 месяцев приема Зонеграна

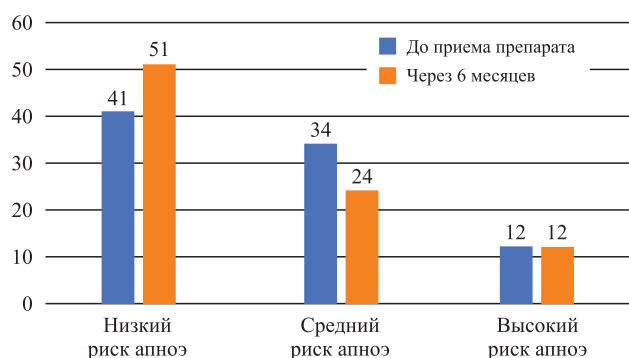


Рис. 3. Динамика по степени выраженности риска СОАС до и через 6 месяцев приема Зонеграна

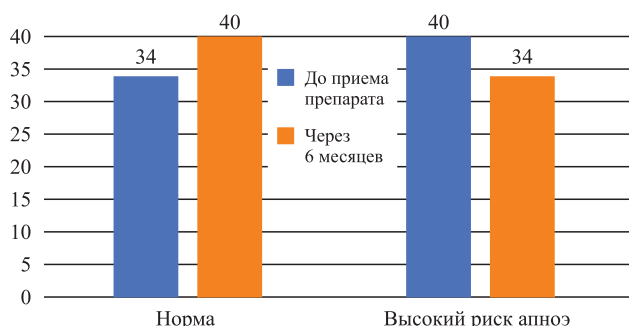


Рис. 4. Динамика по результатам анкеты скрининга синдрома обструктивного апноэ до приема и после 6 месяцев приема Зонеграна

При оценке динамики рисков СОАС была выявлена тенденция к снижению риска апноэ после 6 месяцев приема Зонеграна. При анализе динамики средних показателей шкалы STOP-BANG отмечается статистически значимое снижение среднего балла с $2,82 \pm 1,97$ на нулевом визите до $2,55 \pm 1,88$ на финальном визите ($P = 0,013$). Число пациентов с низким риском апноэ увеличилось с 41 до 51, со средним риском уменьшилось с 34 до 24 (рис. 3).

По результатам анкеты скрининга синдрома обструктивного апноэ в динамике отмечено уменьшение количества пациентов с высоким риском наличия СОАС на 6 человек (рис. 4).

Также нами была проведена оценка различия между результатами пациентов по шкалам скрининга СОАС и шкале оценки дневной сонливости. Ниже представлена динамика средних значений по данным шкалам (рис. 5). Различия по шкалам были в диапазоне 1 балла, но при этом наблюдается преимущественно положительная динамика. Возможно, при большей выборке можно будет выявить статистически значимые различия между средними значениями по данным показателям.

В то же время, динамика шкалы оценки дневной сонливости (рис. 6) демонстрирует увеличение количества пациентов с умеренной дневной сонливостью на 4 пациента, что противоречит средним результатам по данной шкале (где средний балл с $6,41$ снизился до $6,05$). Таким образом, несмотря на то, что у пациентов на фоне приема Зонеграна в целом наблюдается снижение показателя дневной сонливости, есть вероятность того, что препарат может вызвать дневную сонливость.

Также было оценено влияние Зонеграна на эмоциональный фон пациентов и качество жизни. Зонегран продемонстрировал статистически значимое снижение средних показателей тревоги ($7,98 \pm 3,06$ на первом визите и $6,3 \pm 2,77$ на финальном визите через 6 месяцев ($p < 0,001$)) и депрессии ($5,4 \pm 3,89$ на первом визите и $4,35 \pm 3,37$ на финальном визите через 6 месяцев ($p = 0,003$)) по шкале HADS. Через шесть месяцев лече-

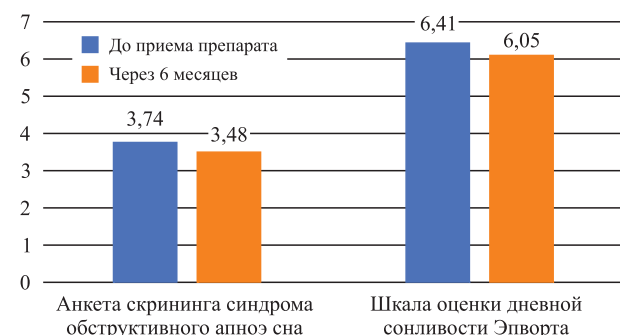


Рис. 5. Гистограмма средних значений результатов по анкете скрининга синдрома обструктивного апноэ сна, шкале оценки дневной сонливости Эпворта у пациентов с эпилепсией до и через 6 месяцев приема Зонеграна

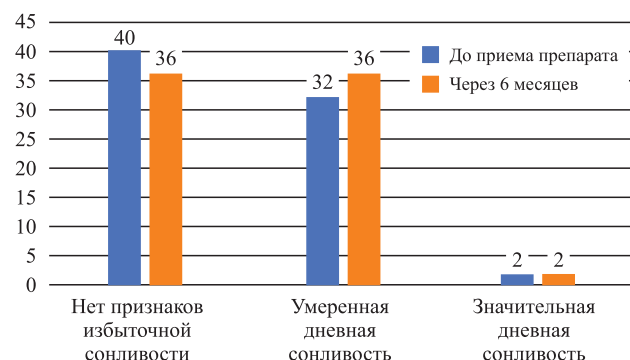


Рис. 6. Частотная гистограмма различий по результатам шкалы дневной сонливости Эпворта у пациентов с эпилепсией до и через 6 месяцев приема Зонеграна



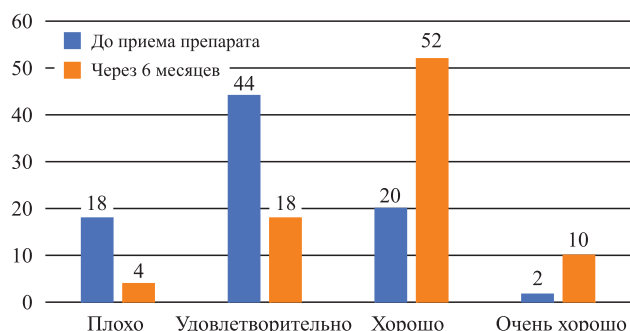


Рис 7. Динамика показателей оценки качества жизни и удовлетворенности пациентов до и через 6 месяцев приема Зонеграна

ния Зонеграном у пациентов отмечены изменения коморбидных состояний тревоги и депрессии: число пациентов с нормальным уровнем тревоги увеличилось с 36 до 60; пациентов с субклиническим уровнем тревоги уменьшилось с 32 до 20 человек; пациентов с клиническим уровнем тревоги уменьшилось с 18 до 6 человек. Также отмечено увеличение числа пациентов без признаков депрессии (с 60 до 74 человек), уменьшение количества пациентов с признаками субклинической депрессии (12 до 6), уменьшение количества пациентов с признаками клинической депрессии (14 до 6). Опросник удовлетворенности качеством жизни также продемонстрировал положительную динамику на фоне терапии Зонеграном. Средний балл данного опросника демонстрирует статистически значимое повышение удовлетворенности пациентов качеством жизни ($3,07 \pm 0,74$ на первом визите и $3,81 \pm 0,7$ на финальном визите через 6 месяцев ($p < 0,001$)). Через 6 месяцев приема Зонеграна значительно увеличилось количество пациентов, оценивающих качество своей жизни на уровень «хорошо» (20 до 52 человек); «очень хорошо» (2 до 10). Важно так-

же отметить, что уменьшилось количество пациентов, оценивающих качество своей жизни на уровень «удовлетворительно» (44 до 18); «плохо» (с 18 до 4) (рис. 7).

Таким образом, через 6 месяцев терапии Зонеграном у пациентов с фокальной эпилепсией и коморбидным ожирением/или избыточной массой тела отмечено достоверно значимое снижение частоты приступов, массы тела, степени ожирения, риска СОАС. Также наблюдается достоверно значимое повышение субъективного восприятия качества жизни и удовлетворенность ею, снижение выраженности тревоги и депрессии. Положительный эффект в эмоциональной сфере может быть связан, в том числе, с результатом лечения в виде снижения частоты и контроля приступов и снижением веса.

По результатам исследования не выявлено негативного влияния на когнитивные функции на фоне терапии Зонеграном. По параметрам когнитивной сферы отмечено увеличение среднего балла шкалы МоСА у пациентов на терапии Зонеграном в течение 6 месяцев ($24,9 \pm 5,16$ против $25,58 \pm 3,31$), однако данные различия статистически не значимы ($p = 0,067$).

В таблице 6 представлены значимые различия и тенденции к значимым различиям по частоте приступов, весу пациентов, степени ожирения, а также методикам исследования, направленных на оценку качества сна и эмоциональной сферы пациентов.

Помимо снижения веса, иные нежелательные явления в период исследования регистрировались у 29 пациентов (32,9%). Головокружение – у 4 пациентов (4,5%), головная боль – у 4 пациентов (4,5%), тошнота – у 4 пациентов (4,5%), сонливость – у 12 пациентов (13,6%), снижение памяти – у 2 пациентов (2,3%), раздражительность – у 2 пациентов (2,3%), учащение приступов – 1 пациент (1,1%). В подавляющем большинстве случаев нежелательные явления носили легкую или умеренную степень выраженности и не потребовали коррекции доз или отмены препарата. У одного пациента в связи с жа-

Таблица 6

Результаты сравнительного анализа различий средних значений и стандартного отклонения показателей у пациентов с фокальной эпилепсией до и через 6 месяцев приема Зонеграна

	До приема	Через 6 месяцев	Т-Критерий Вилкоксона (z)	Значимость (p)
	Среднее и SD	Среднее и SD		
Вес пациентов	$89,66 \pm 21,8$	$83,38 \pm 23,61$	-4,69	$p < 0,001$
Степень ожирения	$0,84 \pm 0,91$	$0,59 \pm 0,81$	-7,36	$p < 0,001$
Частота приступов	$2,21 \pm 0,67$	$1,3 \pm 0,51$	-1,02	$p < 0,001$
Шкала STOP-BANG	$2,82 \pm 1,97$	$2,55 \pm 1,88$	-2,47	0,013
Монреальская шкала когнитивных функций	$24,9 \pm 5,16$	$25,58 \pm 3,31$	-1,83	0,067
HADS (тревога)	$7,98 \pm 3,06$	$6,3 \pm 2,77$	-5,09	$p < 0,001$
HADS (депрессия)	$5,4 \pm 3,89$	$4,35 \pm 3,37$	-2,97	0,003
Опросник качества жизни и удовлетворенности пациентов	$3,07 \pm 0,74$	$3,81 \pm 0,7$	-5,60	$p < 0,001$

лобами на раздражительность и вспышки агрессии доза Зонеграна была снижена с 400 до 300 мг в сутки и добавлена сопутствующая нормотимическая терапия, на фоне чего выраженность эмоциональных расстройств уменьшилась. У одной пациентки отмечено учащение приступов на фоне терапии Зонеграном, в связи с чем препарат был отменен. У одного пациента при обследовании выявлен рентгеннегативный конкремент в области лоханочно-мочеточникового сегмента. Решение вопроса о коррекции терапии данному пациенту будет приниматься после консультации уролога и нефролога.

Выводы

Избыточная масса тела и ожирение представляют собой хроническое состояние многофакторной этиологии, поражающее многие системы и органы, являясь фактором риска сердечно-сосудистых катастроф. Частота избыточного веса и ожирения у пациентов с эпилепсией выше в сравнении с общей популяцией и связана с течением и длительностью заболевания, коморбидными нейроэндокринными факторами, снижением физической активности, стигматизацией пациентов. СОАС и эпилепсия усугубляют друг друга по принципу положительной обратной связи за счет воздействия на нейронные сети, участвующие в контроле дыхания, регуляции сна и изменения кортикальной возбудимости, которые могут происходить при обоих состояниях. СОАС может приводить к учащению эпилептических приступов и вызывать или усиливать когнитивные нарушения. Зонисамид – современный противоэпилептический препарат с мультимодальным механизмом действия, обладающий широким спектром клинической эффективности,

с благоприятными фармакокинетическими свойствами, а также «положительным» побочным эффектом в виде снижения массы тела, особенно у пациентов с изначально высоким ИМТ. Известен потенциальный двойной эффект Зонисамида на снижение массы тела и изменение контроля дыхания у пациентов с синдромом апноэ сна и эпилепсией, что подтверждают результаты наших клинических наблюдений у пациентов с эпилепсией и данным коморбидным состоянием.

Значимым и крайне важным результатом данного исследования явилось отсутствие негативного влияния на когнитивные функции, получены результаты по Монреальской шкале, свидетельствующие об увеличении среднего балла, т.е. улучшение показателей когнитивного статуса, хотя и не достигшие статистической значимости. Следует отметить, что MoCA-тест чувствителен к проявлениям когнитивной дисфункции на стадии умеренных когнитивных нарушений, возможно, положительная тенденция обусловлена значимым влиянием на симптомы СОАС, что позволяет рекомендовать Зонисамид в качестве препарата выбора у данной категории пациентов.

В проведенном исследовании Зонегран показал высокую эффективность для терапии фокальных форм эпилепсии у пациентов с повышенным индексом массы тела. Отсутствие приступов или снижение приступов более чем на 50% на финальном визите отмечалось у подавляющего большинства пациентов (90,9%). Кроме того, Зонегран продемонстрировал статистически значимое снижение массы тела и степени ожирения, а также тенденцию к снижению риска развития и клинических проявлений СОАС, что делает его одним из препаратов выбора у пациентов с эпилепсией, избыточной массой тела и СОАС.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Scheffer IE et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58;4:512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
2. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander J.W. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *The Lancet Neurology*. 2016;15;1:106–115. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00225-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00225-2)
3. Авакян Г.Н., Белоусова Е.Д., Бурд С.Г., Власов П.Н., Ермоленко Н.А., Киссин М.Я., Лебедева А.В., Липатова Л.В., Китева-Тренчевская Г. Проблемы эпилептологии. Ключевые приоритеты, задачи, вызовы и способы их решения. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019; 11(4): 395–406. [Avakyan GN et al. Current trends in epileptology: priorities, challenges, tasks and solutions. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019;11(4):395–406 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.4.395-406>
4. Doherty AJ et al. The prevalence of comorbidities in epilepsy: a systematic review. *British Journal of Neuroscience Nursing*. 2022;18;2:98–106. <https://doi.org/10.12968/bjnn.2022.18.2.98>
5. Nazish S. Obesity and Metabolic Syndrome in Patients with Epilepsy, their Relation with Epilepsy Control. *Annals of African Medicine*. 2023;22;2:136–144. https://doi.org/10.4103/aam.aam_139_22
6. Chen M et al. Associations of overweight and obesity with drug-resistant epilepsy. *Seizure*. 2021;92:94–99. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.07.019>
7. Arroyo S et al. Mirth, laughter and gelastic seizures. *Brain*. 1993;116;4:757–780. <https://doi.org/10.1093/brain/116.4.757>
8. Li Y et al. The relationships between obesity and epilepsy: A systematic review with meta-analysis. *PLoS ONE* / edit Hrnčić D. 2024;19;8:e0306175. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0306175>
9. Malow BA et al. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology. AAN Enterprises*, 2000;55;7:1002–1007. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.7.1002>
10. Liu F, Wang X. Diagnosis and treatment of epilepsy and sleep apnea comorbidity. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2017;17;5:475–485. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1262259>
11. Nobili L et al. Standard procedures for the diagnostic pathway of sleep-related epilepsies and comorbid sleep disorders: an EAN, ESRS and ILAE-Europe consensus review. *Euro J of Neurology*. 2021;28;1:15–32. <https://doi.org/10.1111/ene.14468>
12. Carvalho BMS, Chaves J, Silva AMD. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture parameters in adults. *Sleep Sci*. 2022;15;02:224–244. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20220045>
13. Шова Н.И., Большакова А.К., Михайлов В.А. Эпилепсия и сон: современные подходы к диагностике и лечению. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2024; 16(4): 362–374. [Shova NI, Bolshakova AK, Mikhailov VA. Epilepsy and sleep: current diagnostic and treatment approaches. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2024;16(4):362–374 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.194>
14. Муфазалова М.А. и др. Нежелательные лекарственные реакции. Взаимодействие лекарственных средств. Противоэпилептические препараты. Уфа, 2021. [Adverse drug reactions. Drug interactions. An-



- antiepileptic drugs / NA Mufazalova, LA Valeeva, LF Mufazalova, KV Batrakova. Ufa, 2021: 387 p. (In Russ.).
15. Perucca E et al. 30 years of second-generation antiepileptic medications: impact and future perspectives. *The Lancet Neurology*. 2020;19;6:544–556. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30035-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30035-1)
 16. Sills GJ, Rogawski MA. Mechanisms of action of currently used antiepileptic drugs. *Neuropharmacology*. 2020;168:107966. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107966>
 17. Лебедева А.В., Ковалева И.И., Рублева Ю.В., Пантина Н.В., Юрченко А.В., Бурд С.Г. Применение зонисаида в лечении эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова*. 2024; 2 (2): 51–63. [Lebedeva AV, Kovaleva II, Rubleva YuV, Pantina NV, Yurchenko AV, Burd SG. *Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of V.A. Karlov*. 2024;2(2):51–63 (In Russ.)]. doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.2.006
 18. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022 [Epilepsy and status epilepticus in adults and children. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. (In Russ.)]. <https://grls.rosminzdrav.ru>. 2026.
 20. Baulac M et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet Neurology*. 2012;11;7:579–588. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70105-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70105-9).
 21. Tingting Yang et al. Efficacy and safety of zonisamide as the first additional treatment in Chinese patients with focal or secondary bilateral tonic-clonic seizures: An observational, prospective study. *Heliyon*. 2023;9;7:e17384. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17384>
 22. Рудакова И.Г., Белова Ю.А., Котов А.С., Романова М.В. Ретроспективный анализ применения и удержания на монотерапии зонисамидом больных эпилепсией в условиях повседневной клинической практики. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2019; 119(11-2): 80–87. [Rudakova IG, Belova IuA, Kotov AS, Romanova MV. A retrospective analysis of using zonisamide and retention in monotherapy among patients with epilepsy in routine clinical practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(11-2):80–87 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/inevro201911911280>
 23. Doğan EA et al. Efficacy, tolerability, and retention rates of zonisamide in older adult patients with focal-onset epilepsy: Experiences from two tertiary epilepsy centers. *Epilepsy & Behavior*. 2017;76:19–23. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.040>
 24. Hakami T. Neuropharmacology of Antiepileptic Drugs. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2021;41;3:336–351. <https://doi.org/10.1002/npr2.12196>
 25. Lee HJ et al. Safety and Efficacy of Zonisamide in Patients with Epilepsy: A Post-Marketing Surveillance Study. *J Epilepsy Res*. 2015;5(2):89–95. <https://doi.org/10.14581/jer.15015>
 26. Huang C-R et al. Zonisamide Therapy Reduces Metabolic Consequences and Diminishes Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Epilepsy. *JCM*. 2021;10(15):3380. <https://doi.org/10.3390/jcm10153380>
 27. Gadde KM et al. Zonisamide for Weight Loss in Obese Adults: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2003;289;14:1820. <https://doi.org/10.1001/jama.289.14.1820>
 28. Eskandari D et al. Zonisamide reduces obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled study. *Eur Respir J*. 2014;44;1:140–149. <https://doi.org/10.1183/09031936.00158413>
 29. Javaheri S. Acetazolamide Improves Central Sleep Apnea in Heart Failure: A Double-Blind, Prospective Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173;2:234–237. <https://doi.org/10.1164/rccm.200507-1035OC>
 30. Tojima H et al. Effects of acetazolamide in patients with the sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 1988;43;2:113–119. <https://doi.org/10.1136/thx.43.2.113>

Поступила: 20.04.2026

Принята к опубликованию: 10.05.2026

Received: 20.04.2026

Accepted for publication: 10.05.2026

Сведения об авторах

Пантина Нина Владимировна – врач невролог, врач функциональной диагностики, младший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; <https://orcid.org/0000-0003-2730-7662>

Лебедева Анна Валерьевна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Ведущий научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Рублева Юлия Владимировна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; зав. отделением неврологии № 1 ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; <https://orcid.org/0000-0002-3746-1797>.

Алексеева Галина Александровна – младший научный сотрудник ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; <https://orcid.org/0000-0003-3015-1881>

Бокитко Татьяна Алексеевна – врач невролог, врач функциональной диагностики, младший научный сотрудник отдела Эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; <https://orcid.org/0000-0002-4753-1170>

Ковалева Ирина Ивановна – врач-невролог, врач функциональной диагностики, младший научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; <https://orcid.org/0000-0002-8496-7475>

Беляев Олег Валерьевич – к. м. н., доцент кафедры неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации Института НМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, главный врач МЦ «ЭпиЦентр», г. Волгоград; <https://orcid.org/0000-0003-1148-0292>

Вагина Марина Аркадьевна – к.м.н., врач невролог-эпилептолог МКДЦ «Альфа-ритм», г. Екатеринбург; <https://orcid.org/0000-0002-6681-5232>

Кирилловских Ольга Николаевна – врач невролог-эпилептолог МКДЦ «Альфа-ритм», г. Екатеринбург; <https://orcid.org/0009-0007-6399-0450>

Руденко Светлана Николаевна – врач невролог Краевого МЦ «Санterra», г. Ставрополь; <https://orcid.org/0009-0006-9750-7642>

Бадаева Евгения Алексеевна – Руководитель направления «Неврология и психиатрия» Департамента развития бизнеса АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС», г. Москва

Бурд Сергей Георгиевич – профессор, д.м.н., руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России; профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Президент Российской Противоэпилептической Лиги, г. Москва; <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Автор, ответственный за переписку: Пантина Н.В. – knv1412@gmail.com

About authors

Pantina NV – neurologist, neurophysiologist, junior researcher of the Department of Paroxysmal Diseases of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow; <https://orcid.org/0000-0003-2730-7662>.

Lebedeva AV – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Rubeleva YuV – PhD, senior researcher of the Department of Paroxysmal Diseases, Head of the Department of Neurology of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency; <https://orcid.org/0000-0002-3746-1797>.

Alekseeva GA – junior researcher of the Department of Paroxysmal Diseases of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency; <https://orcid.org/0000-0003-3015-1881>.

Bokitko TA – neurologist, neurophysiologist, junior researcher of the Department of Paroxysmal Diseases of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency; <https://orcid.org/0000-0002-4753-1170>

Kovaleva II – neurologist, neurophysiologist, junior researcher of the Department of Paroxysmal Diseases of the Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency; Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-8496-7475>

Belyaev OV – PhD, Associate Professor of the Department of Neurology, Psychiatry, Manual Medicine and Medical Rehabilitation of the Institute of Neurological and Physical Therapy of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head physician of the EpiCenter Medical Center, Volgograd; <https://orcid.org/0000-0003-1148-0292>

Vagina MA – PhD, neurologist-epileptologist, Alfa-Rhythm International Clinical and Diagnostic Center, Yekaterinburg; <https://orcid.org/0000-0002-6681-5232>

Kirillovskikh ON – neurologist-epileptologist at the Alfa-Rhythm International Clinical and Diagnostic Center, Yekaterinburg; <https://orcid.org/0009-0007-6399-0450>

Rudenko SN – neurologist of Regional Medical Center «Santerra», Stavropol. <https://orcid.org/0009-0006-9750-7642>

Badaeva EA – Head of the Neurology and Psychiatry Department of the Business Development Department of JSC Firm EUROSERVIS, Moscow

Burd SG – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Epilepsy and Paroxysmal Diseases of Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency; Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics at the Pirogov Russian National Research Medical University; President of the Russian Antiepileptic League, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>.



ЗОНЕГРАН®

Еще один шаг к свободе от приступов!

- ▶ Зонисамид – это контроль приступов у пациентов с 6 лет при ранней дополнительной терапии фокальной эпилепсии¹.
- ▶ Зонисамид – единственный препарат с однократным приемом у взрослых для монотерапии фокальных приступов с вторичной генерализацией и без с уровнем доказательности А^{2,3}.

1. Гуарини Р. Рандомизированное клиническое исследование III фазы применения зонисамида в педиатрической практике в дополнительной терапии у пациентов с фокальной эпилепсией // Эпилепсия, 2013. Выпуск 54 №8, стр. 1473-1480.
2. Глаузер Т. Обновленные данные ILAE об эффективности противосудорожных препаратов и эффективности инициальной монотерапии эпилептических приступов и синдромов // Эпилепсия, 2013. Выпуск 54 №3.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Зонегран® РУ-ЛП-№(011579)-(РГ-РУ) от 12.05.2026.



Полная информация
о препарате на ГРЛС

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЗОНЕГРАН® (Зонисамид) ЛП-№(011579)-(РГ-РУ) от 05.09.2025

Зонегран® – производное бензизоксазола, слабо угнетает карбоангидразу *in vitro*, по химической структуре отличается от других противосудорожных средств.

Показания: Монотерапия у взрослых пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без, с впервые диагностированной эпилепсией. В составе дополнительной терапии у взрослых, подростков и детей с 6 лет с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без.

Противопоказания: Гиперчувствительность к активному веществу, какому-либо из вспомогательных веществ или к сульфонамидам. Детский возраст до 6 лет. Тяжелая печеночная недостаточность. Беременность и лактация. Одновременное применение у детей с ингибиторами карбоангидразы.

Способ применения и дозы: Внутрь, запивая водой, вне зависимости от приема пищи. Доза препарата подбирается с учетом лечебного эффекта.

Взрослые пациенты. Эффективной является суточная доза 300–500 мг. Для монотерапии: начальная доза 100 мг/сут однократно. Увеличение на 100 мг

с двухнедельным интервалом до максимальной рекомендованной дозы 500 мг. Для дополнительной терапии: начальная доза – 50 мг/сут, разделенные на два приема. На 2–3 неделе можно увеличить дозу до 100 мг/сут. Далее увеличение не более, чем на 100 мг каждые 7 дней (для пациентов, принимающих индукторы ферментов печени) и на 100 мг каждые 2 недели (для пациентов, не принимающих индукторы ферментов печени, пациентов с почечной или печеночной недостаточностью) до максимальной рекомендованной дозы 500 мг в день.

Подростки и дети с 6 лет. Начальная доза 1 мг/кг в сутки (однократно) с увеличением дозы на 1 мг/кг с недельными интервалами при сопутствующем приеме индукторов ферментов печени. И с шагом 1 мг/кг с двухнедельными интервалами при отсутствии приема индукторов ферментов печени. Доза препарата подбирается с учетом клинического эффекта. Поддерживающая доза от 6 до 8 мг/кг в сутки однократно для пациентов с массой тела от 20 до 55 кг. Дозовый режим составляет 6–8 мг/сутки до максимальной суточной дозы 500 мг.

Побочные эффекты: очень частые ($\geq 1/10$) побочные реакции, выявленные в ходе клинических исследований комплексной терапии и постмаркетинговых наблюдений: анорексия, возбуждение, раздражительность, спутанность сознания, депрессия, атаксия, головокружение, снижение памяти, сонливость, снижение уровня бикарбонатов, диплопия. Очень частые побочные реакции, выявленные в рандомизированном контролируемом исследовании монотерапии зонисамидом: снижение уровня бикарбонатов. Не следует применять следующие препараты: ингибиторы карбоангидразы (такие как топирамат и ацетазоламид) и антихолинергические препараты (такие как кломипрамин, пидроксилин, дифенгидрамин, галоперидол, имипрамин и оксидотинин).

При лечении детей в возрасте от 6 лет и старше с массой тела менее 20 кг следует соблюдать осторожность. Зонегран® может вызывать снижение массы тела.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Ферменты системы цитохрома P450. Отсутствие значимого влияния (< 25 %) Зонеграна® на ак-

тивность изоферментов цитохрома P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 при концентрациях зонисамида в плазме крови в 2 раза и более превышающих терапевтические. У пациентов с эпилепсией длительный прием Зонеграна не оказывает влияния на фармакокинетику карбамазепина, ламотриджина, фенитоина и вальпроата натрия.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

евросервис

Официальный дистрибьютор:
АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»
142717, Московская обл., г. Видное,
п. Развилка, тер. квартал 1, влд. 7
Тел./факс: +7 (495) 789-46-19
www.euro-service.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Резолюция заседания экспертов Российской Противозэпилептической Лиги (9 апреля 2026 г., Москва)

С.Г. БУРД^{1,2}, А.В. ЛЕБЕДЕВА^{1,2}, Е.Д. БЕЛОУСОВА³, Э.И. БОГДАНОВ⁴, П.Н. ВЛАСОВ⁵, Д.В. ДМИТРЕНКО⁶, Н.А. ЕРМОЛЕНКО⁷, И.А. ЖИДКОВА⁵, М.Я. КИССИН⁸, Е.А. МОРОЗОВА⁹, И.Г. РУДАКОВА¹⁰

¹ Отдел эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, г. Москва, Россия

² Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронауки и нейротехнологий, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

³ Отдел психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, г. Москва, Россия

⁴ Кафедра неврологии, Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Казань, Россия

⁵ Кафедра неврологии лечебного факультета НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва, Россия

⁶ Кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия

⁷ Кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж, Россия

⁸ Кафедра психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; г. Санкт-Петербург, Россия

⁹ Кафедра детской неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Казань, Россия

¹⁰ Кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ 9 апреля 2026 года состоялось заседание экспертов Российской Противозэпилептической Лиги (РПЛ), посвященное обсуждению персонализированного подхода в выборе противозэпилептической терапии (ПЭТ) коморбидным пациентам с эпилепсией и метаболическим синдромом, избыточной массой тела, синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС). По итогам дискуссии принята Резолюция заседания экспертов РПЛ, представленная в данном материале.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, метаболический синдром, ожирение, синдром обструктивного апноэ во сне, противозэпилептические препараты, зонисамид.

Для цитирования: Бурд С.Г., Лебедева А.В., Белоусова Е.Д., Богданов Э.И., Власов П.Н., Дмитренко Д.В., Ермоленко Н.А., Жидкова И.А., Киссин М.Я., Морозова Е.А., Рудакowa И.Г. Резолюция заседания экспертов Российской противозэпилептической Лиги (9 апреля 2026 г., Москва). Эпилепсия и пароксизмальные состояния им. В.А. Карлова, 2026, № 2: 25–31. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2026.4.2.003>

Конфликт интересов: Публикация подготовлена при поддержке АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»

9 апреля 2026 года состоялось заседание экспертов Российской Противозэпилептической Лиги (РПЛ), посвященное персонализированному подходу к выбору противозэпилептических препаратов (ПЭП) у пациентов с эпилепсией и метаболическим синдромом, избыточной массой тела, синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС). Предпосылкой для встречи и проведения Совета экспертов РПЛ стала необходимость актуализации проблемы и обсуждение результатов проспективной наблюдательной программы по

RESOLUTION OF THE MEETING OF EXPERTS OF THE RUSSIAN ANTIEPILEPTIC LEAGUE (April 9, 2026, Moscow)

SG BURD^{1,2}, AV LEBEDEVA^{1,2}, ED BELOUSOVA³, EI BOGDANOV⁴, PN VLASOV⁵, DV DMITRENKO⁶, NA ERMOLENKO⁷, IA ZHIDKOVA⁵, MYA KISSIN⁸, EA MOROZOVA⁹, IG RUDAKOVA¹⁰

¹ Department of Epilepsy and Paroxysmal Diseases of Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

² Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Department of Neuropsychiatry and Epileptology of the Veltishchev's Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow, Russia

⁴ Department of Neurology and Rehabilitation, Kazan State Medical University, Kazan, Russia

⁵ Department of Neurology, Clinical Medicine Institute named after N.A. Semashko, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

⁶ Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education; Neurological Center, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Vayno-Yasensky, Krasnoyarsk, Russia

⁷ Department of Neurology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

⁸ Department of Psychiatry and Narcology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; St. Petersburg, Russia

⁹ Department of Pediatric Neurology, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia

¹⁰ Department of Neurology, Faculty of Advanced Medical Education, Moscow

Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow, Russia

Abstract. On April 9, 2026, a meeting of experts of the Russian Antiepileptic League (RPL) was held to discuss a personalized approach to choosing antiepileptic therapy (PET) for comorbid patients with epilepsy and metabolic syndrome, overweight, and obstructive sleep apnea syndrome (OSA). As a result of the discussion, the Resolution of the RPL expert meeting presented in this material was adopted.

Keywords: epilepsy, metabolic syndrome, obesity, obstructive sleep apnea syndrome, antiepileptic drugs, zonisamide.

For citation: Burd SG, Lebedeva AV, Belousova ED, Bogdanov EI, Vlasov PN, Dmitrenko DV, Ermolenko NA, Zhidkova IA, Kissin MY, Morozova EA, Rudakova IG. Resolution of the Meeting of Experts of the Russian Antiepileptic League (April 9, 2026, Moscow). Epilepsy and paroxysmal states named after V.A. Karlov, 2026;2:25–31. <https://doi.org/10.34707/EpiKar.2026.4.2.003>

Conflict of interest: The publication was prepared with the support of JSC «Firm EUROSERVICE»

применению оригинального препарата зонисамид в торговом наименовании Зонегран у пациентов данного профиля.

Коморбидные расстройства при эпилепсии. Избыточный вес, метаболический синдром, СОАС

У пациентов в возрасте 18–44 лет частота встречаемости коморбидных состояний составляет 69%; в возрасте 45–64 лет – 93%; старше 65 лет – 98% [1, 2].

Сопутствующие соматические заболевания у пациентов с эпилепсией встречаются в 2–5 раз чаще, чем в общей популяции. Наиболее распространенные из них – метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС), нарушения сна, ожирение, заболевания ЖКТ, психоневрологические заболевания, заболевания опорно-двигательной системы, мигрень, болезни легких [3–5].

Метаболические нарушения у пациентов с эпилепсией встречаются почти в два раза чаще, чем в общей популяции, являясь следствием длительности и тяжести течения заболевания, приема ПЭП, психоневрологического статуса, стигматизации, образа жизни [5–7].

Наличие метаболического синдрома приводит к увеличению риска развития ССЗ в 1,5–3 раза, сахарного диабета 2 типа – в 3,5–5 раз, хронической болезни почек (ХБП) – в 2,6 раз [8, 9]. Чем больше симптомов метаболического синдрома выявляется у пациента, тем выше риск смертности от ССЗ. Наиболее опасный метаболический профиль (инсулинорезистентность, повышение высокочувствительного С-реактивного белка и снижение липопротеинов высокой плотности) по сравнению с лицами без ожирения имеют пациенты при недавно возникшем ожирении (3 года) и длительном ожирении (8 лет) [10].

В России в 2023 г. «предожирение» было зафиксировано почти у 44% населения, в 2018 г. – у 40%. В 2023 г. доля взрослого населения старше 18 лет с предожирением (ИМТ 25–29.9) и ожирением (ИМТ 30 и более) составила 62,5% (против 61,7% – в 2018 г.). В период 2018–2023 гг. общий уровень заболеваемости ожирением среди детей до 15 лет увеличился на 36,1%; в группе 15–17 лет – на 9,2% [2].

По данным многочисленных исследований [2, 4, 8, 11, 12] лишний вес у пациентов с эпилепсией ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, развитием и прогрессированием имеющихся нарушений в когнитивной сфере, снижением приверженности и, как следствие, эффективности ПЭТ, ухудшением качества жизни. Некоторые ПЭП: вальпроевая кислота и ее соли, карбамазепин, прегабалин, габапентин, вигабатрин могут способствовать увеличению массы тела и развитию ожирения [11]. Механизм этого явления связан с лептином, концентрация которого прямо пропорциональна количеству жировой ткани, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, повышением уровня свободных жирных кислот, подавлением липолиза, увеличенному потреблению пищи, тягой к углеводам [10, 11], что ограничивает применение этих ПЭП у данной группы пациентов.

Избыточный вес и ожирение связаны с высоким риском развития СОАС. Отложение жира в области шеи

приводит к сужению дыхательных путей и прогрессированию СОАС. Эпилепсия может усугублять СОАС и наоборот. Приступы (особенно ночные) могут нарушать сон, приводят к депривации сна, способствующей новым эпилептическим приступам [12]. Кроме того, приступы могут ослаблять мышцы верхних дыхательных путей, что усугубляет апноэ [13–14].

По данным исследования, проведенного в Швейцарии, вероятность развития СОАС увеличивается у пациентов с гипертонией – на 60%, диабетом – на 100%, депрессией – на 92%, метаболическим синдромом – на 180%. Ожирение и метаболический синдром способствуют развитию СД 2 типа, артериальной гипертензии, повышенному риску инфаркта, инсульта и, как следствие, когнитивной дисфункции. Избыточная масса тела увеличивает риск развития гипоксии во время сна. Гипоксия на фоне СОАС ведет к возникновению и усилению когнитивного дефицита. Приступы, вызванные гипоксией во время сна, затрудняют оценку эффективности ПЭТ. ПЭП могут оказывать как положительное, так и негативное влияние на структуру сна: снижать чувствительность дыхательного центра и тонус верхних дыхательных путей, вызывать прибавку в весе, что способствует формированию СОАС. В свою очередь, СОАС вызывает нарушения сна, фрагментацию, уменьшение REM фазы сна, учащение приступов и когнитивное снижение [3, 12, 15, 16].

Важно отметить, что таким пациентам следует избегать назначения ПЭП с седативным действием. По данным метаанализа 26 исследований, распространенность СОАС среди пациентов с эпилепсией встречается достоверно чаще: СОАС выявлен у 33,4 % пациентов с эпилепсией (40% взрослых и 26% детей с СОАС от средней до тяжелой степени течения). 32% пациентов имели фокальные приступы; 28,2% – генерализованные. Распространенность СОАС в мужской взрослой популяции выше (44,8%), чем в женской (25,5%). Распространенность СОАС при фармакорезистентной эпилепсии значительно не отличается от общей популяции пациентов с диагнозом эпилепсия. Несмотря на то, что основным методом лечения СОАС является СИПАП-терапия, многие пациенты не переносят лечение методами СИПАП, и единственным вариантом для них является медикаментозная терапия ПЭП [13, 17].

Проспективная наблюдательная программа оценки эффективности и безопасности зонисамида (Зонегран®)* в лечении пациентов с фокальной эпилепсией и метаболическим синдромом, избыточной массой тела, СОАС

Зонисамид – современный ПЭП с мультимодальным механизмом действия, является слабым ингибитором карбоангидразы, может способствовать снижению веса, особенно у пациентов с повышенным ИМТ. Сдвигая кислотно-щелочной баланс в сторону более кислого состояния и стимулируя дыхание, Зонисамид улучшает

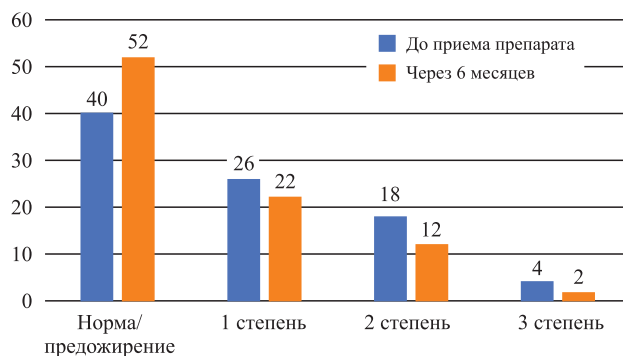
* Все пациенты исследования принимали препарат Зонисамид в торговом наименовании Зонегран®.

состояние пациентов за счет расширения дыхательных путей [2, 18].

На основании представленных данных, в 2025 г. было принято решение о проведении проспективной наблюдательной программы применения Зонисамида у пациентов с установленным диагнозом фокальной эпилепсии, избыточной массой тела и метаболическим синдромом. Было включено 88 амбулаторных пациентов в возрасте 18–65 лет: 54 мужчины и 34 женщины. В программе приняли участие специалисты в области эпилептологии из различных городов РФ. Зонисамид (Зонегран®) назначали впервые в период с апреля по июнь 2025 г. В монотерапии препарат получали 27% пациентов, в дополнительной терапии – 73% пациентов. Целью программы было оценить эффективность и безопасность зонисамида (Зонеграна®) в терапии фокальной эпилепсии у взрослых, влияние зонисамида на массу тела, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), когнитивные функции, эмоциональную сферу, качество жизни. Оценка влияния на проявления синдрома обструктивного апноэ сна проводилась при помощи опросников «анкета скрининга синдрома обструктивного апноэ сна», «шкала STOP-BANG», «шкала оценки дневной сонливости Эпворта»; влияние на когнитивные функции – с помощью Монреальской шкалы когнитивных функций (MoCA); влияние на эмоциональный фон – с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS; на динамику качества жизни – данные опросника качества жизни и удовлетворенности пациентов.

Период наблюдений за применением зонисамида (Зонеграна®) составил не менее 180 дней. Средняя суточная доза на финальном визите через 6 месяцев терапии Зонисамидом была 279,5 мг в сутки, медиана доз – 300 мг в сутки. Эффективность терапии зарегистрирована у 90,9%, в том числе полный контроль приступов – у 72,7% пациентов. Снижение частоты приступов зарегистрировано с $2,21 \pm 0,67$ на нулевом визите до $1,3 \pm 0,51$ на финальном третьем визите ($p < 0,001$) через шесть месяцев лечения.

Важно отметить, что 54,5% пациентов страдали сопутствующим ожирением. У большинства пациентов зарегистрировано статистически значимое снижение средней массы тела с $89,66 \pm 21,8$ до $83,38 \pm 23,61$ ($P < 0,001$). Через 6 месяцев лечения число пациентов с нормальным ИМТ или предожирением увеличилось с 40 до 52, с 1 степенью ожирения – уменьшилось с 26 до 22, со 2 степенью ожирения уменьшилось – с 18 до 12, с 3 степенью – с 4 до 2. При анализе динамики средних показателей шкалы STOP-BANG отмечено статистически значимое снижение среднего балла с $2,82 \pm 1,97$ на нулевом визите до $2,55 \pm 1,88$ на финальном визите ($p = 0,013$). Число пациентов с низким риском апноэ увеличилось с 41 до 51, со средним риском – уменьшилось с 34 до 24. По данным шкалы СОАС выявлена тенденция к снижению риска апноэ. По шкале HADS зарегистрировано статистически значимое снижение средних показателей тревоги ($7,98 \pm 3,06$ на первом визите и $6,3 \pm 2,77$ на финальном визите ($p < 0,001$)) и депрессии ($5,4 \pm 3,89$ на первом визите и $4,35 \pm 3,37$ на финальном визите ($p = 0,003$)). Количество пациентов с клиническим уровнем тревоги уменьшилось с 18 до 6 пациентов, с субклиническим уровнем



Динамика изменений степени ожирения пациентов с эпилепсией до и после 6 месяцев терапии зонисамидом*

тревоги – с 32 до 20 человек; количество пациентов с нормальным уровнем тревоги увеличилось с 36 до 60.

По данным среднего балла опросника качества жизни и удовлетворенности пациентов было установлено статистически значимое повышение среднего балла ($3,07 \pm 0,74$ до $3,81 \pm 0,7$ через 6 месяцев приема зонисамида ($p < 0,001$)).

Нежелательные явления были зарегистрированы у 29 пациентов (32,9%): головокружение – у 4 пациентов (4,5%), головная боль – у 4 пациентов (4,5%), тошнота – у 4 пациентов (4,5%), сонливость – у 12 пациентов (13,6%), снижение памяти – у 2 пациентов (2,3%), раздражительность – у 2 пациентов (2,3%), учащение приступов – у 1 пациента (1,1%). В основном, нежелательные явления были легкой и средней степени тяжести, имели транзиторный и дозозависимый характер. Только в одном случае препарат был отменен в связи с учащением приступов.

По истечении 6 месяцев лечения пациентов с эпилепсией и повышенным индексом массы тела зонисамид (Зонегран®) в моно- и дополнительной терапии продемонстрировал высокую эффективность и безопасность, способствовал статистически значимому снижению степени ожирения и нормализации массы тела (рисунок). Не было отмечено негативного влияния на когнитивные функции на фоне терапии зонисамидом (Зонеграном®) в используемых дозах. Никто из пациентов не прекратил прием препарата по причине снижения веса. У пациентов наблюдалась тенденция к снижению риска развития и клинических проявлений СОАС, что в итоге способствовало предотвращению прогрессирования когнитивной дисфункции, которая может быть связана с персистирующей гипоксией во время сна.

Применение зонисамида у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией

Зонисамид – единственный зарегистрированный в РФ ПЭП с однократным приемом в стартовой монотерапии фокальной эпилепсии у взрослых. Несомненными преимуществами зонисамида являются его фармакокинетические и фармакодинамические свойства [19, 20]. Полимодальный механизм действия обеспечивает эффективность в отношении различных типов приступов



[21] и потенцирует возможности для более широкого применения у пациентов с эпилепсией [5, 20, 22, 23, 24].

В России зонисамид зарегистрирован для лечения фокальных приступов с вторичной генерализацией и без в монотерапии у взрослых, в дополнительной терапии – у взрослых, подростков и детей с 6-ти лет [25, 26].

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании III фазы с участием 583 пациентов в возрасте 18–75 лет с впервые выявленной фокальной эпилепсией эффективность монотерапии зонисамидом была сопоставима с карбамазепином (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности 1). Свободу от приступов продемонстрировали 79,4 % пациентов, получавших зонисамид, и 83,7 % пациентов, получавших карбамазепин, в монотерапии в течение как минимум 26 недель наблюдений [31].

Зонисамид имеет уникальный мультимодальный механизм действия с потенциально благоприятным влиянием на массу тела, особенно у пациентов с изначально высоким ИМТ [30, 32]. В исследованиях было доказано, что зонисамид может способствовать снижению массы тела, улучшению биохимических показателей сосудистого риска: HbA1 (гликированный гемоглобин), статистически значимому снижению уровня триглицеридов, С-реактивного белка. Зонисамид уменьшает риски развития жировой болезни печени (снижает индекс стеатоза печени, АСТ и АЛТ); способствует снижению липогенеза за счет ингибирования цитозольных и митохондриальных карбоангидраз [11, 27].

По некоторым данным литературы, зонисамид снижает проявления СОАС независимо от массы тела пациентов [15]. Эффект снижения веса при приеме зонисамида также связан с серотониновой и дофаминовой системами головного мозга, поскольку препарат действует как ингибитор моноаминоксидазы В (МАО-В). Ингибиторы моноаминоксидазы В (МАО-В) блокируют фермент МАО-В, разрушающий дофамин, «спасают» дофамин от расщепления, повышая его уровень, что улучшает передачу нервных импульсов, двигательную активность и настроение [9, 18].

– На основании проведенной наблюдательной программы и данных литературы Совет Экспертов Российской Противоприступочной Лиги (РПЛ) сделал заключение, что зонисамид является препаратом первого выбора в инициальной монотерапии, а также в ранних схемах лечения фокальной эпилепсии пациентов в возрасте 18 лет и старше с избыточной массой тела, метаболическим синдромом, СОАС.

Особое внимание эксперты уделили пациентам с эпилепсией пожилого возраста из-за высокого риска развития метаболического синдрома и сопутствующих коморбидных состояний. Проф. И.Г. Рудакова сделала акцент на то, что у пожилых пациентов с эпилепсией вальпроевая кислота провоцирует тремор и усугубляет симптомы паркинсонизма, являясь пусковым механизмом в развитии болезни Паркинсона (БП) и других экстрапирамидных расстройств. При этом после отмены препаратов вальпроевой кислоты компенсировать и вернуть пациента в прежнее состояние крайне сложно.

Многокомпонентный механизм действия зонисамида обеспечивает контроль приступов, положительно

влияет на симптомы паркинсонизма. Зонисамид эффективен для лечения фокальных и генерализованных эпилепсий, эссенциального тремора, БП, мигрени и т.д. [20, 22, 28, 30, 33–36]. В Японии с 2009 г. зонисамид одобрен к применению в качестве дополнительного препарата с леводопой при БП [28].

Механизмами действия зонисамида при паркинсонизме являются:

- блокирование Na⁺-каналов и Ca²⁺-каналов (Т-типа);
- ингибирование моноаминоксидазы-В (МАО-В);
- усиление синтеза дофамина, повышение внутриклеточной концентрации дофамина при ежедневном приеме препарата в течение 3 недель;
- эффект зонисамида обусловлен модуляцией метаболизма леводопы/дофамина в полосатом теле;
- снижение активности аденозиновых А2 рецепторов;
- уменьшение гибели дофаминергических нейронов, повышение уровня нейротрофических факторов, ингибирование оксидативного стресса и апоптоза, уменьшение нейровоспалений, что доказывает нейропротективные свойства зонисамида [11, 27–30].

– Зонисамид может применяться как препарат первого выбора в монотерапии пожилых пациентов с фокальной эпилепсией, особенно с риском развития болезни Паркинсона и других экстрапирамидных расстройств.

По результатам Российского многоцентрового ретроспективного анализа применения зонисамида в монотерапии фокальной эпилепсии у взрослых под руководством проф. И.Г. Рудаковой препарат продемонстрировал высокие показатели эффективности (у 91% пациентов), переносимости и ретенции. В исследование было включено 92 пациента в возрасте 18–78 лет, медиана доз зонисамида составила 200 мг в сутки. Пациенты принимали зонисамид в инициальной или альтернативной монотерапии, 1/3 – были фармакорезистентными. Максимальный период наблюдения составил 50 месяцев, среднее время приема препарата – 42,4 мес. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты редко достигали клинической значимости (снижение аппетита, снижение массы тела). Частота других нежелательных явлений (НЯ) была сопоставима с частотой НЯ при приеме других новых ПЭП у взрослых, часто имели транзиторный характер и были дозозависимы [37].

По данным другого зарубежного исследования зонисамид продемонстрировал высокие показатели эффективности (80%) и удержания (90%) в группе пациентов с постинсультной эпилепсией в возрасте 60–81 лет [38]. 67,1% пациентов с диагнозом фокальная эпилепсия достигли полного контроля приступов при невысоких суточных дозах (212,9±84,2 мг в сутки). Средний период наблюдения составил 28 месяцев. Не было выявлено статистически значимой разницы в показателях между политерапией и монотерапией зонисамидом. У 37,6% пациентов было отмечено снижение массы тела. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головокружения (10,6%) и сонливость (15,3%). Результаты исследования продемонстрировали, что зонисамид является эффективным и хорошо переносимым ПЭП у пожилых пациентов с фокальной эпилепсией с цереbroваскулярными заболеваниями [38].

– Рекомендуется применять зонисамид в монотерапии и дополнительной терапии пожилых пациентов с фокальной эпилепсией и сопутствующими метаболическим синдромом, СОАС, сахарным диабетом, а также у пациентов с цереброваскулярными причинами эпилепсии.

Зонисамид – современный ПЭП с низким риском лекарственных взаимодействий и возможностью совместного приема со всеми ПЭП (кроме ингибиторов карбоангидразы) [25]. Зонисамид не взаимодействует с гормональными контрацептивами даже в максимальной дозе 500 мг в сутки; с прямыми оральными антикоагулянтами (ривароксабаном, аписаксаном, дабигатраном), которые часто принимают пациенты с ССЗ и после перенесенных инсульта, инфаркта и других сердечно-сосудистых событий; не оказывает негативного влияния на сердечную проводимость. Важно отметить удобство однократного приема в сутки [2, 30, 39].

– Рекомендуется назначение зонисамида в ранних схемах лечения фокальной эпилепсии у коморбидных пациентов, получающих терапию сопутствующих соматических заболеваний, у пациентов с низким комплаенсом и тенденцией к пропуску препаратов [37].

Применение зонисамида у детей с фокальной эпилепсией

Эксперты выразили общее мнение, что терапия эпилепсии у детей требует особого внимания, обсудили дополнительные потенциальные возможности применения зонисамида, ссылаясь на Международные и Российские публикации [22, 30, 33, 35, 40].

Накопленный опыт применения зонисамида определяет его многочисленные преимущества, создающие стабильный фундамент для его применения в монотерапии при многих формах эпилепсии (в том числе при эпилептических энцефалопатиях) в ранней дополнительной терапии благодаря фармакокинетическим преимуществам препарата (длительный период полувыведения 60 ч, возможность приема однократно в сутки, недлительная простая схема титрации, отсутствие индуцирующего влияния на ферменты печени) и широкому спектру действия [20–22, 33]. Мультимодальный механизм действия зонисамида обеспечивает эффективность в резистентных к терапии случаях [21, 40]. Нейропротекторное действие зонисамида может предотвращать гибель нейронов в результате рецидивирующих приступов [11].

Данные РКИ, международные и российские постмаркетинговые исследования зонисамида позволяют сделать вывод об эффективности и возможностях его применения в терапии у детей с эпилепсией, в том числе с метаболическими нарушениями, с апноэ сна; детей с генетическими энцефалопатиями развития, при миоклонии век с и без абсансов [20, 22, 29, 30, 33, 34].

– Эксперты РПЛ рекомендуют применение зонисамида в качестве ранней дополнительной терапии пациентам 6-ти лет и старше для лечения фокальных приступов с или без перехода в билатеральные тонико-клонические с сопутствующими метаболическими нарушениями, избыточной массой тела, СОАС.

– Рекомендуется применение зонисамида в качестве ранней дополнительной терапии детям, получающим Вальпроевую кислоту, с целью улучшения переносимости ПЭТ, повышения качества жизни и возможности снижения дозы Вальпроевой кислоты, особенно в случаях, когда полностью отказаться от ее приема невозможно.

– Рекомендуется применение зонисамида в качестве ранней дополнительной терапии фокальной эпилепсии у детей с 6-ти лет и подростков с низким комплаенсом и тенденцией к пропуску препаратов.

Заключение Совета экспертов (9 апреля 2026 г.)

Участники экспертного Совета считают целесообразным при пересмотре клинических рекомендаций, согласно правилам пересмотра (приказ МЗ РФ от 28 февраля 2019 года № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации») рекомендовать зонисамид:

– в качестве стартовой монотерапии для лечения взрослых пациентов с фокальной эпилепсией в сочетании с метаболическим синдромом, избыточной массой тела и синдромом обструктивного апноэ во сне;

– в качестве моно- и дополнительной терапии фокальной эпилепсии у пожилых пациентов с сопутствующими нейродегенеративными заболеваниями [11, 27–30];

– в качестве ранней дополнительной терапии фокальной эпилепсии у детей, в том числе с метаболическим синдромом, избыточной массой тела и синдромом обструктивного апноэ во сне в возрасте 6 лет и старше;

– в качестве дополнительного ПЭП у детей с миоклонией век с и без абсансов в возрасте 6 лет и старше при отсутствии ответа на другие ПЭП [20, 21, 34, 35, 38, 39].

На основании вышеизложенного, с учетом российских и международных данных эффективности и переносимости зонисамида, результатов Российской проспективной наблюдательной программы (2025 г.) эксперты РПЛ рекомендуют использовать в повседневной клинической практике препарат Зонисамид в качестве препарата выбора для лечения и улучшения прогноза пациентов взрослого и детского возраста с диагнозом фокальной эпилепсии и коморбидными заболеваниями: метаболическим синдромом, ожирением, СОАС, тремором [6, 18, 20, 26–28, 30, 34, 37, 40–42].

Авторы выражают благодарность участникам наблюдательной программы, а так же их участие в качестве приглашенных членов экспертного Совета: Беляеву О.В. (г. Волгоград), Вагиной М.А. (г. Екатеринбург), Зубову А.В. (г. Благовещенск), Скорой Н.В. (г. Рязань), Карась А.Ю. (г. Саратов), Кирилловских О.Н. (г. Екатеринбург), Коноваловой Т.И. (г. Волгоград), Михайличенко Н.В. (г. Владивосток), Москвичевой-Арсентьевой А.В. (г. Чебоксары), Пантиной Н.В. (г. Москва), Рублевой Ю.В. (г. Москва), Руденко С.Н. (г. Ставрополь), Халиной В.В. (г. Сургут), Шариковой О.В. (г. Пенза), Юрьевой Н.В. (г. Смоленск).



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cortaredona S, Ventelou B. The extra cost of comorbidity: multiple illnesses and the economic burden of noncommunicable diseases. *BMC Medicine*. 2017;15:216:4–11.
- Синицына Н. Ожирение: осложнения и методы лечения. *Фармацевтический вестник*. 2025; 9 (1168): 20–21. [Sinitsyna N. Obesity: complications and treatment methods. *Pharmaceutical Bulletin*. 2025;9(1168):20–21 (In Russ.)].
- Doherty AJ et al. The prevalence of comorbidities in epilepsy: a systematic review. *British Journal of Neuroscience Nursing*. 2022;18(2):98–106.
- Li Y. et al. The relationships between obesity and epilepsy: A systematic review with meta-analysis. *PLoS ONE*. 2024;19:8:e0306175.
- Melkyan EG, Guekht AB. Effect of comorbidity on quality of life of patients with epilepsy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2011;1:91–93.
- Nazish S. Obesity and Metabolic Syndrome in Patients with Epilepsy, their Relation with Epilepsy Control. *Annals of African Medicine*. 2023;22(2):136–144.
- Chen M. et al. Associations of overweight and obesity with drug-resistant epilepsy. *Seizure*. 2021;92:94–99.
- Верткин А.Л., Зайрат'янц О.В., Звягинцева Е.И. и др. Место метаболического синдрома в сердечно-сосудистом континууме. *Лечащий Врач*. 2008; 3: 71–77. [Vertkin A.L., Zairat'yants O.V., Zvyagintseva E.I. et al. Place of metabolic syndrome in the cardiovascular continuum. *Lechashchii vrach*. 2008;3:71–74 (In Russ.)].
- Terman SW, Aubert CE. Cardiovascular disease risk, awareness, and treatment in people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2021;117:22–28.
- Nedogoda SV, Tsygankova OV. Overweight and obesity in metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1S):6535 (In Russ.).
- Katsiki N, Mikhailidis DP, Nair DR. The effects of antiepileptic drugs on vascular risk factors: a narrative review. *SEIZURE: European Journal of Epilepsy*. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.05.0114>.
- Шова Н.И., Большакова А.К., Михайлов В.А. Эпилепсия и сон: современные подходы к диагностике и лечению. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2024; 16(4): 362–374. [Shova NI, Bolshakova AK, Mikhailov VA. Epilepsy and sleep: current diagnostic and treatment approaches. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2024;16(4):362–374 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.194>
- Sills G., Rogawski MA. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology*. 2020;168:107966.
- Carvalho BMS., Chaves J, Silva AMD. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture parameters in adults. *Sleep Sci*. 2022;15(02):224–244.
- Lin Z, Si Q and Xiaoyi Z. Obstructive sleep apnoea in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2017;21 263–270.
- Nobili L. Standard procedures for the diagnostic pathway of sleep-related epilepsies and comorbid sleep disorders: an EAN, ESRS and ILAE-Europe consensus review. *Euro J of Neurology*. 2021;28(1):15–17.
- Malow BA et al. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology*. 2000;55;7:1002–1007.
- Eskandari D et al. Zonisamide reduces obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled study. *Eur Respir J*. 2014;44;1:140–149.
- Hakami T. Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. *Neuropsychopharm Rep*. 2021;41;3:336–351.
- Reimers A, Hanna L. An evaluation of zonisamide, including its long-term efficacy, for the treatment of focal epilepsy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019:909–915.
- Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Москва. Побочные эффекты антиэпилептической терапии: Диагностика, профилактика и терапевтическая коррекция. М.: ГРАНАТ, 2016. 232 с. [Pylaeva OA, Mukhin KYu, Petrukhin AS. Moscow. Side effects of antiepileptic therapy: Diagnosis, prevention and therapeutic correction. Moscow: GRANAT, 2016. 232 p. (In Russ.)].
- Bobylova MYu, Mukhin KYu et al. Experience of using zonisamide in children in routine clinical practice (a multicenter study). *Russian Journal of Child Neurology*. 2024;19(2):20–32 (In Russ.).
- Abou-Khalil BW. Update on Antiseizure Medications 2022. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(2):500–535.
- Lee J. et al. Safety and Efficacy of Zonisamide in Patients with Epilepsy: A Post-Marketing Surveillance Study. *J Epilepsy Res*. 2015;5(2):89–95.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Зонегран (Зонисамид). ЛП-000739 <https://grls.minzdrav.gov.ru/> 2026. [Instructions for medical use of Zonéggran (Zonisamide). LP-000739 <https://grls.minzdrav.gov.ru/>2026 (In Russ.)].
- Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. Клинические рекомендации. 2022. [Epilepsy and epileptic status in adults and children. Clinical recommendations. 2022 (In Russ.)].
- Huang C-R et al. Zonisamide Therapy Reduces Metabolic Consequences and Diminishes Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Epilepsy. *JCM*. 2021;10(15):3380.
- Janszky J. Role of zonisamide in treating epilepsy, Parkinson disorders and other neurological diseases. *Ideggyogy Sz*. 2009;62(11–12):383–9.
- Wilfong AA, Willmore LJ. Zonisamide – a review of experience and use in partial seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006;2(3):269–280. doi:10.2147/ndt.2006.2.3.26933
- Лебедева А.В., Ковалева И.И., Рублева Ю.В., Пантина Н.В., Юрченко А.В., Бурд С.Г. Применение зонисамида в лечении эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова*. 2024; 2(2): 51–63. [Lebedeva AV, Kovaleva II, Rubleva YuV, Pantina NV, Yurchenko AV, Burd SG. *Epilepsy and paroxysmal conditions under the guidance of V.A. Karlov*. 2024;2(2)51–63 (In Russ.)]. doi.org/10.34707/EpiKar.2024.2.2.006
- Baulac M. et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomized, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet Neurology*. 2012;11;7:579–588.
- Gadde KM et al. Zonisamide for Weight Loss in Obese Adults: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2003;289(14):1820.
- Belousova ED. Zonisamid in additional treatment of pediatric partial epilepsy: a review of efficacy and safety in randomized double blind placebo-controlled III phase study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(5):46–51 (In Russ.).
- Mukhin KYu, Pylaeva OA. Zonisamide (Zonegran) in the treatment of epilepsy in adults and children (a review and clinical case). *Russian Journal of Child Neurology*. 2015;10(1):47–63 (In Russ.).
- Yamauchi T. Efficacy of zonisamide: our experience. 2024. *Seizure*. 2004;13S:S41–S48.
- ILAE, сайт. <https://www.ilae.org/patient-care/medical-therapies>
- Rudakova IG et al. A retrospective analysis of using zonisamide and retention in monotherapy among patients with epilepsy in routine clinical practice. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(11);80 (In Russ.).
- Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Издательский дом «БИНОМ». Четвертое издание. 2018. Москва. 607 с. [Mukhin K.Yu., Glukhova LYu, Bobylova MY. et al. Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. Moscow: BINOM Publishing House. 4 ed. 2018. 607 p. (In Russ.)].
- Yamauchi T. Efficacy of zonisamide: our experience. 2024. *Seizure*. 2004;13S:S41–S48.
- Doğan EA et al. Efficacy, tolerability, and retention rates of zonisamide in older adult patients with focal-onset epilepsy: Experiences from two tertiary epilepsy centers. *Epilepsy & Behavior*. 2017;76:19–23.
- Tingting Yang и др. Efficacy and safety of zonisamide as the first additional treatment in Chinese patients with focal or secondary bilateral tonic-clonic seizures: An observational, prospective study. *Heliyon*. 2023;9;7:e17384.
- Guerrini R, Rosati A, Bradshaw K, Giorgi L. Adjunctive zonisamide therapy in the long-term treatment of children with partial epilepsy: Results of an open-label extension study of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2014;55(4):568–578. doi: 10.1111/epi.12548

Поступила: 16.04.2026

Принята к опубликованию: 12.05.2026

Received: 16.04.2026

Accepted for publication: 12.05.2026

Сведения об авторах

Бурд Сергей Георгиевич – руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России; профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Президент Российской Противозлептической Лиги, профессор, д.м.н., г. Москва; <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Лебедева Анна Валерьяновна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), ведущий научный сотрудник отдела эпилепсии и пароксизмальных заболеваний ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, заведующая ОМО по неврологии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», г. Москва; <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Белоусова Елена Дмитриевна – д.м.н., профессор, заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

Богданов Энвер Ибрагимович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, председатель Общества неврологов Республики Татарстан, заслуженный врач Республики Татарстан, г. Казань; <https://orcid.org/0000-0001-9332-8053>

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва; <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Дмитренко Диана Викторовна – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института после дипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск; <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Ермоленко Наталья Александровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж; <https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>

Жидкова Ирина Александровна – д.м.н., профессор кафедры неврологии лечебного факультета НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва; <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>

Киссин Михаил Яковлевич – профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, руководитель Городского эпилептологического центра, д.м.н., г. Санкт-Петербург; <https://orcid.org/0000-0002-4186-5911>

Морозова Елена Александровна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской неврологии им. профессора А.Ю. Ратнера КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань; <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>

Рудакова Ирина Геннадьевна – д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, профессор, г. Москва; <https://orcid.org/0000-0001-7226-9437>

Автор, ответственный за переписку: Бурд Сергей Георгиевич, burds@yandex.ru

About authors

Burd SG – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Epilepsy and Paroxysmal Diseases of Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency; Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics at the Pirogov Russian National Research Medical University; President of the Russian Antiepileptic League, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>

Lebedeva AV – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics at the Institute of Neuroscience and Neurotechnology of the Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Leading Researcher at the Department of Epilepsy and Paroxysmal States of Federal Centre of Brain Research and Neurotechnologies of Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>

Belousova ED – Department of Neuropsychiatry and Epileptology of the Veltishchev's Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>

Bogdanov EI – MD, PhD, Professor, Department of Neurology and Rehabilitation, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9332-8053>

Vlasov PN – MD, PhD, Professor, Department of Neurology, Clinical Medicine Institute named after N.A. Semashko, Russian University of Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Dmitrenko DV – MD, PhD, Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education; Neurological Center, University Clinic, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Ermolenko NA – MD, PhD, Head of Department of Neurology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>

Zhidkova IA – MD, PhD, Professor, Department of Neurology, Clinical Medicine Institute named after N.A. Semashko, Russian University of Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9566-6571>

Kissin MY – Department of Psychiatry and Narcology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Head, City Epileptology Center, St. Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-4186-5911>

Morozova EA – MD, PhD, Professor, Department of Pediatric Neurology, Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>

Rudakova IG – MD, PhD, Professor, Department of Neurology, Faculty of Advanced Medical Training, Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7226-9437>



Материалы конференции «Эпилепсия и женщина – 5», 1-5 июня 2026 г.

Секция «Детская эпилептология»

Оценка эффективности и переносимости препарата Сейзар при терапии фокальной и генерализованной эпилепсии различной этиологии у детей от 3 до 17 лет

А.Х. АИТОВА

СПб ГБУЗ «Детская городская больница святой Ольги», врач-невролог первой категории, эпилептолог (Санкт-Петербург)

Введение

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний, имеющее в основе стойкую предрасположенность к возникновению эпилептических приступов, приводящую к разнообразным медико-социальным последствиям и снижению качества жизни.

Основной принцип фармакологического лечения эпилепсии может быть сформулирован так: «максимум терапевтической эффективности при минимуме побочных эффектов».

Сейзар (ламотриджин; «Алкалоид АО», Республика Северная Македония) – противоэпилептический препарат (ПЭП) нового поколения, зарегистрированный в РФ в 2009 г. Опубликован целый ряд работ, демонстрирующих преимущества Сейзара в лечении фокальной и генерализованной эпилепсии как в моно-, так и в политерапии. Преимуществом применения Сейзара в лечении эпилепсии является отсутствие негативного влияния на репродуктивную систему не только у лиц женского пола, но и мужского. Доказан положительный эффект в виде улучшения когнитивной и эмоциональной сферы, что важно при психиатрической коморбидности. Сейзар применяется как во взрослой, так и в детской практике.

Цель исследования

Оценка эффективности и переносимости препарата Сейзар при терапии фокальной и генерализованной эпилепсии различной этиологии у детей от 3 до 17 лет.

Материалы и методы

Период набора пациентов, применяющих препарат Сейзар, – с 25.10.2024 г. по 12.04.2025 г. Период наблюдения: с 25.10.2024 г. по 06.02.2026 г. (более 15 месяцев).

Критерии включения в исследование: информированное добровольное согласие пациентов/законных представителей на проведение исследования и лечения, диагноз эпилепсии, установленный в соответствии с классификацией эпилепсии Международной противоэпилептической лиги 2017 года, возраст пациентов от 3 до 17 лет, регулярный прием противоэпилептических препаратов, ведение дневника приступов.

Критерии исключения: пациенты, не давшие добровольного согласия, неустановленный диагноз эпилепсии, нерегулярный прием противоэпилептической терапии.

Всем пациентам проводились тщательный сбор жалоб и анамнеза; оценка неврологического статуса; оценка по шкалам HADS, тревоги и депрессии Бэка, ВАШ; общеклинический и биохимический (трансаминазы, щелочная фосфатаза) анализы крови; ультразвуковое исследование органов брюшной полости и органов малого таза, ЭКГ; видео-ЭЭГ мониторинг в состоянии активного и пассивного бодрствования, дневного сна, включая функциональные пробы (гипервентиляция, ритмическая фотостимуляция в диапазоне частот 2–50 Гц); МРТ головного мозга с разрешающей способностью 1,5 Тл; по показаниям выполнялась высокоразрешающая МРТ по эпилептологической программе.

В исследование включено 53 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет; из них от 3 до 6 лет – 5 детей, от 7 до 10 лет – 9, от 11 до 13 лет – 17, от 14 до 17 лет – 22. Среди них 28 пациентов женского и 25 – мужского пола. В наблюдение вошли пациенты с фокальной эпилепсией (n = 20) и генерализованной эпилепсией (n = 33).

Структура фокальной и генерализованной эпилепсии представлена в таблице 1 и таблице 2 соответственно.

Сейзар в качестве стартовой терапии был назначен 30 пациентам, из них с ФЭ – 12 пациентов и с ГЭ – 18.

Таблица 1

Структура фокальной эпилепсии

Генетическая (n)	Структурная (n)	Иммунная (n)	Инфекционная (n)	Неуточненная (n)
2	6	2	1	9

Таблица 2

Структура генерализованной эпилепсии

ДАЭ	ЮАЭ	ЮМЭ	С изолированными ТКП	Неуточненная
5	6	3	27	12

Переход на монотерапию Сейзаром с ПЭП другой группы произведен у 13 пациентов, с ФЭ – 6 детей, с ГЭ – 7. Причиной замены являлось развитие побочных явлений (леветирацетам – агрессивность, возбудимость, нарушение сна; вальпроевая кислота – увеличение веса, алопеция, тремор рук, топирамат – потеря аппетита, снижение веса, тошнота).

8 человек принимали Сейзар в составе комбинированной терапии, из них 2 пациента с ФЭ и 6 пациентов с ГЭ.

Двум пациентам с ГЭ, со срывом длительной ремиссии в связи с переходом с Сейзара на ламотриджин другого производителя, проведена обратная замена на Сейзар.

Результаты

Оценка эффективности терапии Сейзаром проводилась по динамике количества и качества эпилептических приступов и изменения картины ЭЭГ/видео-ЭЭГ мониторинга. Также проводился анализ оценки по шкалам психоэмоционального статуса до начала терапии и через 3, 6, 12, 15 мес. При оценке переносимости препарата учитывалось отсутствие побочных эффектов, лабораторных изменений, патологии при инструментальном исследовании внутренних органов; также учитывались субъективные ощущения пациента.

Наибольшая эффективность Сейзара отмечена в качестве стартового препарата. В 21 случае (70%) наблюдалась полная клиническая ремиссия и отсутствие эпилептиформной активности на ЭЭГ. У 6 (20%) пациентов частота и выраженность приступов снизилась более, чем на 50%; при этом индекс эпилептиформной активности на ЭЭГ уменьшился более, чем на 60–70%. У 2 пациентов (6%) прослежен эффект снижения приступов менее, чем на 50%, и снижение индекса менее, чем на 30–40%. У одного пациента (3%) с ЮМЭ Сейзар был заменен на леветирацетам в связи с аггравацией приступов. Данные отражены на рис. 1.

7 пациентов (54%), которым произведена замена первого ПЭП другой группы на Сейзар, достигли полной клинической ремиссии, на ЭЭГ также отсутствовала

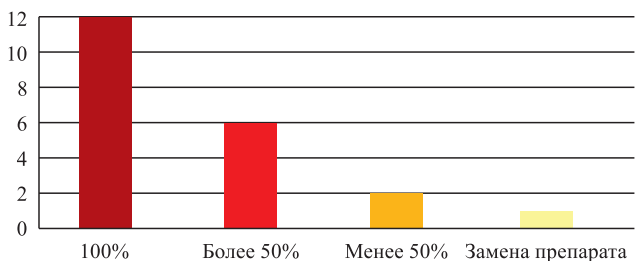


Рис. 1. Эффективность препарата Сейзар в монотерапии

ла эпилептиформная активность. У 3 пациентов (23%) наблюдается снижение приступов на 50% и более, у 3 пациентов (23%) не было прослежено выраженного терапевтического эффекта или наблюдалось снижение приступов менее, чем на 50% (рис. 2).

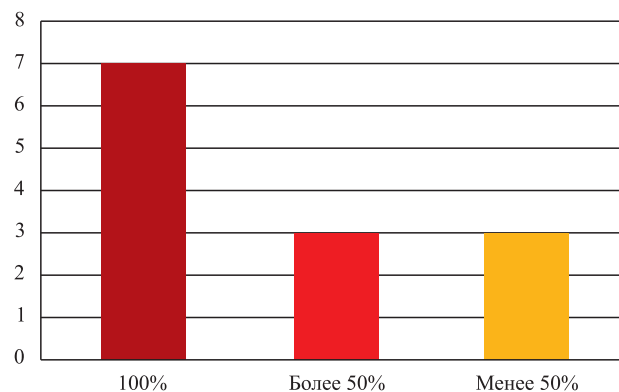


Рис. 2. Эффективность терапии при замене первого препарата на Сейзар

Из 8 пациентов на комбинированной терапии клинической ремиссии достигли 5 пациентов (62%), при этом у 2 из них, получавших средние терапевтические дозы Сейзара, на ЭЭГ сохранялась эпилептиформная активность низким индексом. У 2 пациентов (25%) зафиксировано снижение числа приступов более, чем на 50%. Один пациент (12%) отмечает снижение приступов менее, чем на 50% (рис. 3).

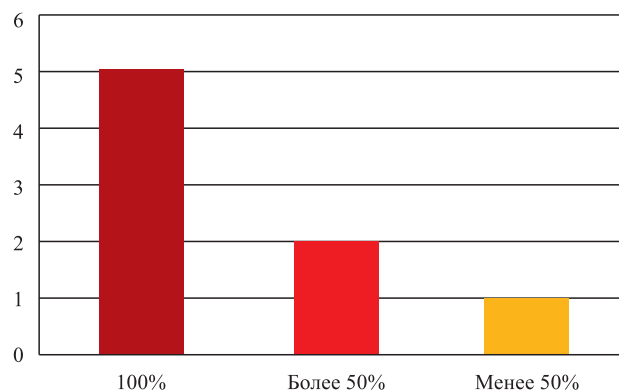


Рис. 3. Эффективность Сейзара при дуотерапии

У 2 пациентов, переведенных с ламотриджина другого производителя вновь на Сейзар, удалось купировать приступы на 100%.

Помимо снижения количества приступов, отмечено также изменение их характера: приступы стали менее тяжелыми, иктальный и постиктальный периоды – менее продолжительными.

Пациенты отмечают хорошую переносимость препарата. У 1 пациентки на этапе титрации дозы отмечены головокружение и головная боль, прошедшие по достижении средней терапевтической дозы. У 1 пациента с ЮМЭ Сейзар был заменен на леветирацетам в связи с аггравацией приступов. По данным лабораторного и



инструментального исследования не зафиксировано патологического влияния на организм.

Согласно полученным результатам оценочных шкал психоэмоционального статуса отмечается положительная динамика в виде: стабильного и положительного эмоционального фона, улучшения когнитивных функций, снижение тревоги, страха, опасения перед будущим приступом, уменьшение выраженности головной боли.

Выводы

Сейзар является высокоэффективным препаратом для терапии фокальной и генерализованной форм эпилепсии у детей как в моно, так и в политерапии. Сейзар имеет высокий уровень безопасности и хорошей переносимости, что подтверждено лабораторными и

инструментальными исследованиями и мнением пациентов. Сейзар показал эффективность в стабилизации психоэмоционального фона, улучшении когнитивных функций, снижении тревоги и страха, что немаловажно для применения в детской популяции.

Рекомендации

Полученный эффект от терапии позволяет сделать вывод, что назначение Сейзара в детском возрасте, от 3 до 17 лет, пациентам мужского и женского пола, является действенным в лечении генерализованных и фокальных форм эпилепсии. Сейзар имеет высокую эффективность и, следовательно, назначение препарата обосновано и целесообразно в данной возрастной категории при лечении различных форм эпилепсии.

Опыт применения сейзара (Ламотриджина) в лечении фокальной эпилепсии у детей и подростков

М.Ю. БОБЫЛОВА

ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; невролог, эпилептолог, к. м. н. (Москва)

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование, основанное на анализе клинических данных. Период включения: 25.10.2024–12.04.2025 гг., период наблюдения – 10–15 месяцев.

В исследование включены 460 детей в возрасте 4–17 лет; медиана возраста – 7,2 года; девочки – 208 (45,3%), мальчики – 252 (54,7%).

Исследуемая когорта включала пациентов со следующими формами эпилепсии:

- ДЦП + структурная фокальная эпилепсия – 283 (61,7%);
- структурная фокальная эпилепсия (в т.ч. последствия нейроинфекций, травм, опухоли, аномалии развития головного мозга, мезиальный височный склероз) – 126 (27,4%);
- фокальная эпилепсия неуточненной этиологии – 16 (3,4%);
- генетическая эпилепсия – 35 (7,6%).

Терапия. Сейзар назначался в дозе 3–5 мг/кг/сут с постепенной титрацией в течение 4–6 недель. Препарат применялся в режимах монотерапии 91 (24%), дуотерапии (64%) и политерапии (12%) = 291. В дальнейшем доза Сейзара корректировалась в зависимости от клинического эффекта, результата ЭЭГ-исследования и концентрации препарата в крови.

Результаты

Эффективность терапии. Ремиссия приступов достигнута у 54,5% (250/460) пациентов; редукция частоты приступов $\geq 50\%$ – 18,3% (84/459). Отсутствие эффекта – 9,2% (42/459).

Аггравация – 18,1% (84/459).

Показатель общей эффективности (50–100%) составил 72,7%.

Случаи аггравации распределялись по полу: девочки – 14,9%, мальчики – 21,9%.

Динамика когнитивно-поведенческих параметров. Улучшение поведения и обучаемости отмечено у 75,8% детей.

Переносимость. Зарегистрированы следующие нежелательные явления (НЯ): кожная сыпь – 6,1%; ангиоотек (Квинке) – 0,2%.

Необходимость в отмене препарата из-за НЯ возникла в 1,1% случаев.

Обсуждение

Полученные данные подтверждают высокую клиническую эффективность ламотриджина при фокальных эпилептических приступах у детей.

Отмеченное улучшение когнитивно-поведенческих характеристик, вероятно, связано с уменьшением интериктальной эпилептиформной активности, улучшением функциональной активности мозга и отсутствием выраженной седации.

Аггравация в 18,1% случаев требует тщательной синдромологической верификации, анализа лекарственных взаимодействий и оценки титрации. При анализе случаев аггравации (учащение приступов или нарастание эпилептиформной активности) оказалось, что все случаи аггравации были зарегистрированы у детей, имеющих на ЭЭГ эпилептиформную активность по типу «роландических спайков» (синоним «ДЭПД»). Это либо дети с фокальной возрастзависимой эпилепсией (с роландическими спайками на ЭЭГ) либо особая форма эпилепсии, описанная К.Ю. Мухиным – ФЭДСИМ-ДЭПД (фокальная эпилепсия со структурными изменениями в мозге и доброкачественными паттернами детства на ЭЭГ). Вероятно, Сейзар аггравировает роландические спайки, проявляя общие свойства блокаторов натриевых каналов. В связи с этим имеет смысл учитывать данные графоэлементы при выборе Сейзара, особенно в монотерапии.

Ретроспективный когортный анализ 459 детей 4–17 лет с фокальными эпилептическими приступами продемонстрировал, что Сейзар (ламотриджин) в условиях реальной клинической практики обладает клинически значимой противосудорожной активностью и благоприятным профилем переносимости. Полная ремиссия приступов была достигнута у 54,5% пациентов, а общий клинический ответ (ремиссия или снижение частоты приступов $\geq 50\%$) составил 72,7%. Данные показатели подтверждают высокую эффективность ламотриджина для контроля фокальной эпилептической активности у детей и согласуются с его фармакодинамическим профилем – блокадой потенциал-зависимых Na^+ -каналов и снижением глутамат-опосредованной возбуждающей передачи, что в совокупности уменьшает вероятность генерации и распространения патологической гиперсинхронизации в эпилептогенных нейрональных сетях.

Дуотерапия при которой наступила ремиссия (эффективные сочетания): вальпроат + Сейзар, левитирацетам + Сейзар, перампанел + Сейзар, окскарбазепин + Сейзар. При анализе ЭЭГ оказалось, что Сейзар эффективен при фокальных приступах с региональной и мультирегиональной эпилептиформной активностью. У детей, вышедших в ремиссию на Сейзаре, превалирует расположение эпилептического очага в затылочных отделах. Однако, эффект отмечен и в случае лобной, височной и мультирегиональной локализации эпилептиформной активности. У пациентов любого возраста, страдающих разными формами эпилепсии и находящихся в ремиссии, следует избегать замены препарата в рамках одного МНН, включая замену лекарственной формы, чтобы избежать возобновления приступов, возникновение нежелательных явлений.

Важным результатом является высокая доля наблюдаемого улучшения когнитивно-поведенческих характеристик (75,8%). В детской эпилептологии этот эффект представляет самостоятельную практическую ценность, поскольку у детей даже умеренная эпилептическая и интериктальная активность может вызвать вторичные нарушения внимания, регуляции поведения и обучаемости. Наблюдаемая позитивная динамика может отражать несколько взаимосвязанных механизмов: (1) снижение частоты клинических приступов и интериктальной эпилептиформной активности; (2) отсутствие выраженного седативного и когнитивно угнетающего эффекта, характерного для ряда других ПЭП; (3) вторичную нормализацию сна и дневной активности, что улучшает обучаемость ребенка и эффективность реабилитационных и образовательных вмешательств. Вместе с тем, в силу ретроспективного дизайна и отсутствия стандартизированных шкал, данный результат следует рассматривать как клинически значимый сигнал, требующий дальнейшей проспективной верификации с количественной оценкой.

Профиль безопасности ламотриджина в исследуемой когорте был благоприятным: наиболее частым нежелательным явлением оставались кожные реакции (6,1%); тяжелая реакция гиперчувствительности (ангиоотек) зарегистрирована единично (0,2%), а отмена препарата

из-за выраженных НЯ потребовалась лишь в 1,1% случаев. Эти данные подтверждают, что при корректной титрации и клиническом наблюдении ламотриджин может рассматриваться, как препарат с отличной переносимостью, особенно значимой для детей с коморбидными нарушениями развития и поведения, для которых седативные эффекты и когнитивная «заторможенность» имеют критическое значение.

Заключение

Ламотриджин (Сейзар) демонстрирует высокую эффективность и благоприятную переносимость у детей 4–18 лет с фокальными эпилептическими приступами. Вероятность аггравации требует исключения роландических спайков на ЭЭГ. Интересным направлением является проведение проспективных исследований с использованием стандартизированных психологических исследований.

Клинические примеры эффективности Сейзара

Клинический пример 1

Пациентка 5 лет. Диагноз: Структурная фокальная эпилепсия. ДЦП.

Анамнез жизни: от 3 родов на 34 нед (раннее излитие вод, экстренное кесарево сечение), вес при рождении 1820 г, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов, ИВЛ в течение 5 суток, ВЖК. До возраста 1 мес находилась в отделении патологии новорожденных. Развитие с задержкой, улучшилось после купирования приступов (начала ползать и лепетать). Неврологический статус. Черепные нервы: частичная атрофия зрительных нервов, расходящееся косоглазие. Псевдобульбарный синдром. В двигательной сфере: мышечный тонус повышен, клonus стоп. Самостоятельно садится, ползает, встает у опоры. Отдельные слова. Мелкая моторика нарушена. Сама себя не обслуживает.

МРТ: перивентрикулярная лейкомаляция D<S.

Анамнез заболевания и фармакологический анамнез. В 2 мес на ЭЭГ выявлена эпилептиформная активность, в 5 мес – зарегистрирована гипсаритмия, без приступов. В 6 мес – дебют приступов по типу инфантильных эпилептических спазмов (5 приступов в серию, 2 серии). Получала вальпроевую кислоту, левитирацетам – без эффекта, вигабатрин – временный эффект. Приступы купировались на фоне кортикостероидов (гидрокортизон 10 мг/кг/сут) в возрасте 1,6 лет. Значительно улучшилась ЭЭГ (от гипсаритмии до региональной эпилептиформной активности индексом менее 10%). Отменен левитирацетам. Продолжала прием вальпроевой кислоты после отмены гидрокортизона. В дальнейшем зарегистрировано нарастание индекса эпилептиформной активности до 30%. К терапии добавлен Сейзар – улучшение ЭЭГ. В дальнейшем переведена на альтернативную монотерапию Сейзаром в дозе 5 мг/кг/сут, учитывая НЯ вальпроевой кислоты, и наблюдалась эпилептологом каждые 6 мес. В настоящее время возраст пациентки 8 лет, ремиссия приступов – 6 лет. Диагностирована трансформация СИЭС в ФЭДСИМ-ДЭПД.





Рис. 1. ЭЭГ на фоне приема Сейзара: эпилептиформная активность по типу ДЭПД



Рис. 2. ЭЭГ (на фоне замены Сейзара на ламотриджин Озон): нарастание индекса при замене Сейзара на ламотриджин озон (в течение 5 мес)

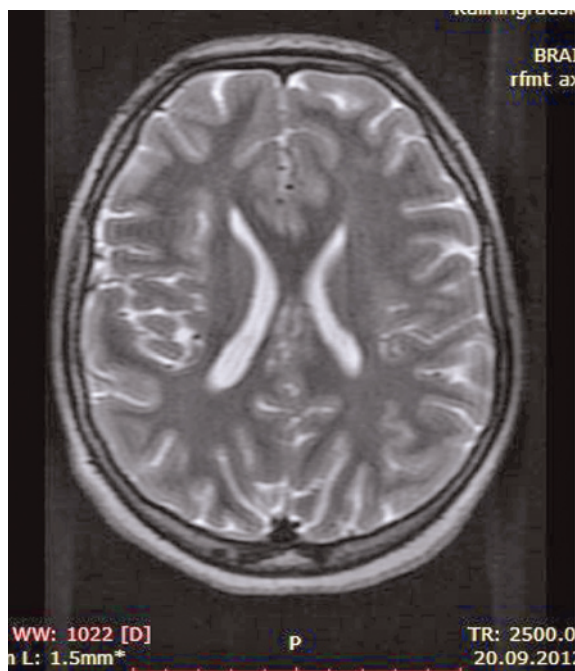


Рис. 3. Данные МРТ пациентки

Клинический случай 2

Пациентка 13 лет. Диагноз: Структурная фокальная эпилепсия. ДЦП, тетрапарез.

Анамнез жизни: девочка от 2 родов на 34 нед, вес при рождении – 1600, длина – 40 см. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. До 2 мес находилась на этапе выхаживания. В дальнейшем отмечалось формирование

мышечного гипертонуса, задержка развития. В возрасте 1 года установлен диагноз: ДЦП. Проводятся реабилитационные мероприятия. Самостоятельно не передвигается, Предметы берет, манипулирует в пределах пареза. Жевание ослаблено, ест мягкую пищу. Сама себя не обслуживает, навыки опрятности не сформированы.

Неврологический статус: ЧН: спонтанный нистагм. Язык по средней линии, дистоничен. В двигательной сфере: мышечный тонус повышен, сухожильные рефлекссы без разницы сторон, повышены. Вес – 27,5 кг.

Анамнез заболевания и фармакологический анамнез. В 8 мес дебют флексорных спазмов, 15 серий по 30 приступов в день. Вальпроат – без эффекта. Приступы купированы при введении Синактена депо (на дозе 0,4 мл). В дальнейшем получала монотерапию вальпроатом. В 4 года появились вздрагивания (перед сном), при повышении дозы вальпроата отмечены НЯ (повышение трансаминаз). В связи с чем была переведена на Сейзар. В связи с длительной ремиссией в возрасте 9 лет Сейзар был отменен по настоянию родителей (при сохранении на ЭЭГ региональной эпилептиформной активности по морфологии, соответствующей ДЭПД, в правой лобно-височной зоне и левой теменно-затылочной области). В 12 лет возобновились фокальные моторные приступы (версивные, гемиклонические), на фоне ОРВИ, стали учащаться до ежедневных, без нарушения сознания. Вернули Сейзар в той же дозе (4 мг/кг/сут). Приступы стали реже и короче, но сохранялись до 5 раз в месяц. Повышение дозы Сейзара до 6 мг/кг/сут – приступы купировались в течение 2 мес, постепенно урежаясь. На фоне приема Сейзара отмечено улучшение понимания речи.

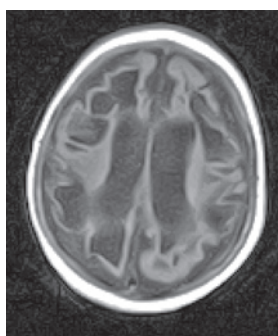


Рис. 4. Данные МРТ пациентки: мультикистозная трансформация

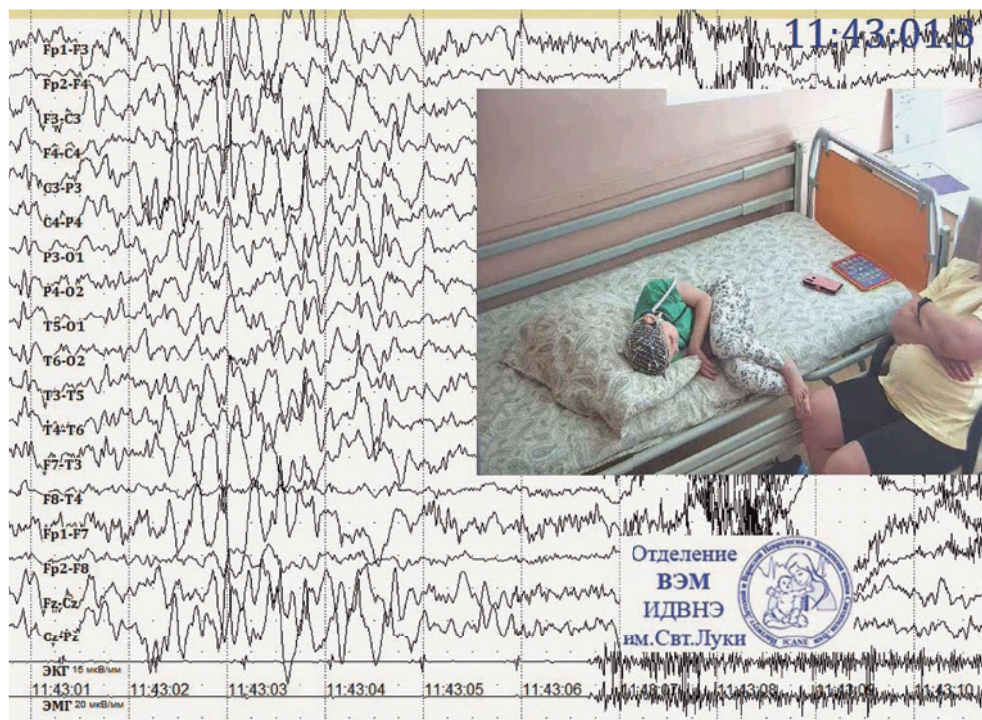


Рис. 5. Фрагмент видео-ЭЭГ мониторинга



Рис. 6. Фрагмент ВЭМ пациентки в возрасте 3 лет. Регистрируется мультирегиональная эпилептиформная активность, диффузные разряды, с феноменом вторичной билатеральной синхронизации, в структуре регионального замедления. Индекс эпилептиформной активности – до 100%. Продолженное замедление тетадиапазона бипарието-окципито-темпорально, бифронтально-центро-темпорально. Зарегистрированы моторные приступы с неизвестным началом (эпилептические спазмы)

Клинический случай 3

Пациентка С., 5 лет. Диагноз: Аномалия развития головного мозга, структурная фокальная эпилепсия. Структурный вариант синдрома Леннокса–Гасто. Фармакорезистентность. ДЦП, тетрапарез. ЧАЗН.

Анамнез жизни: задержка внутриутробного развития плода, роды на 37 нед; экстренное кесарево сечение (нарастание гипоксии плода), вес при рождении – 2600, оценка по шкале Апгар – 6/7 баллов. До 6 мес следила, брала игрушки, переворачивалась, не садилась, не ползала. В 6 мес дебют эпилепсии, регресс развития.

В неврологическом статусе (в возрасте 4 лет): микроцефалия (окружность головы – 46 см). Черепные нервы: взгляд не фиксирует, не следит. Постоянное слюнотечение. В двигательной сфере: мышечный тонус повышен, гиперрефлексия. Продуктивному контакту не доступна.

Дебют приступов: после АКДС в возрасте 6 мес – лихорадка, развитие флексорных эпилептических спазмов («складывания») от 2 до 6 раз в день.

Фармакологический анамнез: вальпроат – без эффекта, 8 мес проведен курс гидрокортизона (по схеме, в течение 6 мес), без эффекта. Вальпроат + вигабатритрин 150 мг/кг/сут – без эффекта. Третьим препаратом добавлен топирамат 8 мг/кг/сут – без эффекта. Этосуксимид 15 мг/кг/сут – без эффекта. Вальпроат + окскарбазепин – в течение 1,5 мес приступы не отмечались. В этот период девочка стала более активна, эмоциональна. Затем вернулись «кивки», сначала единичные, затем серийные.

Далее получала комбинацию: вальпроат 30 мг/кг/сут, окскарбазепин 30 мг/кг/сут, ламотриджин 7 мг/кг сут.

Приступы прекратились. Вальпроат был отменен. Ремиссия приступов в течение 2 лет. Постепенно улучшилось общее состояние, стала сама садиться, ползать. Самостоятельно не ходит. Не говорит. Выполняет простые просьбы. Интересуется игрушками.

В глубине правой верхней лобной борозды определяется углубление (по типу аномальной борозды) без признаков утолщения коры (порок развития левой гемисферы мозга).



Рис. 7. МРТ пациентки

Клинический случай 4

Пациентка 14 лет. Диагноз: Фокальная возрастзависимая эпилепсия с центрально-темпоральными спайками.

Анамнез заболевания. В возрасте 6 лет во время ночного сна развился фарингооральный приступ, затем перекося лица, не могла говорить в течение 10–15 мин, далее сон. Через 1 час такой же приступ повторился. Проведено обследование. ЭЭГ: норма. Лечение не назначалось. В возрасте 7 лет возник аналогичный приступ. Рекомендован вальпроат при повторении приступа. Через 11 мес (в 8,5 лет) зарегистрирован парный приступ, аналогичный приступ повторился через 10 мес (в 9 лет). После этого стала принимать вальпроат 150 мг на ночь. В 10 лет при пропуске лекарства возник однократный приступ. Через 6 мес – приступ после ночи в поезде, далее продолжение приступов с частотой 1 раз в месяц. С 11 лет к терапии добавлен Сейзар с постепенным повышением дозы до 50 мг 2 раза в день (при весе 42 кг). Через 6 мес приема дуотерапии ЭЭГ ночного сна нормализовалась, вальпроат был отменен. Далее в течение 2 лет принимает Сейзар в монотерапии. Приступов больше не было. ЭЭГ не регистрирует эпилептиформную активность. Планируется отмена терапии.

Клинический случай 5

Пациентка 9 лет. Диагноз: Шунтированная многоуровневая гидроцефалия. ДЦП, спастический тетрапарез. G80.0 GMFCS-5. MACS3. СФЭ G40.2.

Анамнез жизни. Девочка от 3 родов на 34 нед, 1-я из двойни (брат-близнец здоров). При рождении вес 2070, рост 45 см. До 2 мес находилась на этапе выхаживания. До 1 года отмечалось нарастание гидроцефалии, оперирована 5 раз. В настоящее время двигательные навыки не сформированы. Не говорит. Хват правой рукой. Глотает самостоятельно.

Анамнез заболевания. Дебют эпилептических приступов в 3 года. БТКП статусного течения, 1 раз в мес, продолжительностью до 8 ч. Стартовая терапия: леветирацетам от 30 мг/кг/сут до 100 мг/кг/сут, леветирацетам + вальпроат 30–50 мг/кг/сут (тромбоцитопения, повышение печеночных ферментов). В 5 лет проведен курс дексаметазона – приступов не было 2 мес. В 6 лет после курса гидрокортизона (начальная доза 10 мг/кг/сут) приступы отсутствовали в течение 2 лет. ЭЭГ: ESES до 40%, с постепенным нарастанием индекса до 60%. Через 3 мес после полной отмены гидрокортизона индекс эпилептиформной активности увеличился до 100%. Возобновление приступов в 8 лет: фокальные моторные приступы с постепенным учащением до 2 раз/мес, БТКП. Добавление к вальпроату топиромата – временный эффект, потеря в весе.

Неврологический статус. Микроцефалия (окружность головы в 8 лет – 46 см). Оперированное косоглазие. Псевдобульбарный синдром. Спастический тетрапарез. Контрактуры крупных суставов, кифосколиоз.

В возрасте 8 лет получала вальпроат + перампанел. На этой терапии приступы купированы, но стало ухудшаться самочувствие (тромбоцитопения до 40, повышение трансаминаз в анализах крови).

ЭЭГ: мультирегиональная эпилептиформная активность по типу ДЭПД, с региональным преобладанием в лобных отделах, индексом 50–60%.

Проведена замена вальпроата на Сейзар в дозе 5 мг/кг/сут. Принимает Сейзар 75 мг, перампанел 8 мг. Ремиссия приступов в течение 3 лет.

ВЭМ: постепенное снижение индекса эпилептиформной активности в динамике. На фоне приема Сейзара улучшилось общее состояние: улучшилось качество сна, дистонические атаки не наблюдаются, нормализовалась перистальтика (компенсировались расстройства ЖКТ – ГЭР, запоры), начала прибавлять в весе, улучшилось настроение, выносливость, время активного внимания на занятиях.

Клинический пример 6

Пациентка, 12 лет. Диагноз: Детская абсансная эпилепсия (G40.3).

Приступы в виде замираний на 5–10 секунд появились в 7 лет (через 1–2 мес после начала обучения в 1 классе). Сначала родители не забили тревогу, так думали, что девочка задумывается и специально не отвечает. Но затем такие же эпизоды появились в школе и на занятиях танцами. Обратились к неврологу. ЭЭГ: норма.

Неврологический статус: очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Вес 43 кг.

НВЭМ: пик-полипик-волновая активность с бифронтальным акцентом, частотой 3–3,5 Гц. Зарегистрировано 11 приступов – типичные абсансы с генерализованным началом с миоклоническим компонентом и ороальментарными автоматизмами.

Рекомендован препарат вальпроевой кислоты, но родители отказались от введения данного препарата. Со 2 класса по совету другого врача введен леветирацетам – без эффекта. Абсансы возникали в течение всего дня, чаще утром, провоцировались эмоциями, утомлением. На фоне лечения леветирацетамом появились нервозность, раздражительность. Переведена на монотерапию Сейзаром 100 мг × 2 раза в день. Клинические абсансы купировались. Мама отмечает улучшение поведения. Контроль ВЭМ не проводился (по решению родителей).

Литература

1. Авакян Г.Н., Воронина Т.А., Хромых Е.А. Эпилепсии. Патогенез. Патогенетическая терапия. Пособие для врачей. М., 2007. 148 с.
2. Гузева В.И., Белоусова Е.Д., Карлов В.А. и др. Эпилепсия у детей. Федеральное руководство по детской неврологии. 2016. С. 270–307.
3. Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» МЗ РФ 2022 г.
4. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. 2-е издание. М.: Бином, 2019. 896 с.
5. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджин) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Св. Луки). Русский журнал детской неврологии. 2020;15(2):17–41.
6. Рудакова И.Г., Белова Ю.А. Эффективность лечения эпилепсии в Московской области в современных условиях лекарственного обеспечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):10–14.
7. Халецкая О.В., Конурина О.В. Прогнозирование течения эпилепсии в дебюте заболевания у детей раннего возраста. Клин. эпилептология. 2009;1. <http://www.epileptology.ru/images/parts/pdf/pdf-76.pdf>
8. Kesselheim AS, Stedman MR, Bubrick EJ, Gagne JJ, Misono AS, Lee JL, Brookhart MA, Avorn J, Shrank WH. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis Review Drugs. 2010;70(5):605–21. doi: 10.2165/10898530-000000000-00000



Оценка влияния терапии препаратом Сейзар (ламотриджин) на качество жизни, тревожно-депрессивные расстройства и когнитивные функции у подростков с идиопатическими генерализованными эпилепсиями

И.В. БУТЛЕРОВСКАЯ¹, Е.А. СОЛОВЬЕВА¹,
Ю.Н. МАНЕНОК²

¹ ЛОГБУЗ ДКБ, детское психоневрологическое отделение, врач-невролог (Санкт-Петербург)

² ЛОГБУЗ ДКБ, заведующая детским психоневрологическим отделением, врач-невролог (Санкт-Петербург)

Введение

Идиопатические генерализованные эпилепсии (ИГЭ) – часто встречающиеся формы эпилепсии у подростков, дебютирующие в критический период социализации и обучения. Современный подход к терапии, отраженный в Резолюции РПЭЛ 2021 года, требует оценки эффективности препарата не только в отношении контроля приступов, но и по влиянию препарата на фармакологическую безопасность, когнитивные нарушения (память, внимание, скорость мышления), поведенческие проблемы (СДВГ, агрессия, тревожность) и эмоциональные расстройства [1]. Подростки с ИГЭ особенно уязвимы развития для тревожно-депрессивных расстройств и когнитивных нарушений, которые могут усугубляться как самим заболеванием, так и приемом некоторых противоэпилептических препаратов (ПЭП) [2]. Ламотриджин (Сейзар), благодаря широкому спектру активности в отношении генерализованных приступов и доказанному нормотимическому эффекту, является препаратом выбора у данной категории пациентов [3, 4].

Цель исследования

Изучить динамику показателей качества жизни, тревоги, депрессии и когнитивных функций у подростков 12–18 лет с идиопатическими генерализованными эпилепсиями на фоне монотерапии препаратом Сейзар (ламотриджин).

Материалы и методы

Дизайн исследования: открытое проспективное нерандомизированное когортное исследование в условиях реальной клинической практики.

Период исследования: набор пациентов осуществлялся с 25.10.2024 по 12.04.2025. Период наблюдения за каждым пациентом составил не менее 300 дней (финальный визит – февраль 2026 г.).

Критерии включения:

1. Подростки 12–18 лет.
2. Верифицированный диагноз ИГЭ: юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ), юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ), эпилепсия с изолирован-

ными генерализованными судорожными приступами (ЭГСП).

3. Назначение Сейзара в качестве стартовой монотерапии, альтернативной монотерапии (перевод с другого ПЭП).

4. Комплаентность пациента и его родителей.

Критерии исключения:

1. Пациенты с фокальными или структурными формами эпилепсии, с нейродегенеративными заболеваниями.

2. Пациенты, получающие политерапию противосудорожными препаратами (исключались с целью более достоверной оценки влияния ламотриджина на качество жизни пациентов при монотерапии).

3. Наличие тяжелых соматических или психических заболеваний в стадии декомпенсации, препятствующих участию в исследовании.

Всего за период набора пациентов терапия Сейзаром была рекомендована 56 подросткам. В окончательный анализ вошли 53 пациента, полностью завершивших 300-дневный период наблюдения. Три пациента (5,4%) были исключены из анализа динамических показателей в связи с отменой препарата из-за развития нежелательных явлений (НЯ): кожная сыпь ($n = 2$) и головные боли/астения в сочетании с ухудшением показателей ЭКГ ($n = 1$).

Методы оценки (батарея тестов):

- Клинические: оценка неврологического статуса, ведение дневника приступов, регистрация нежелательных явлений.
- Инструментальные: видео-ЭЭГ мониторинг для верификации диагноза и оценки динамики эпилептиформной активности.
- Оценка по шкалам для объективизации динамики психометрических, нейрокогнитивных показателей:
 - Качество жизни: Опросник PedsQL 4.0 (подростковая версия).
 - Тревога/депрессия: Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS.
 - Специализированный нейрокогнитивный скрининг для пациентов с эпилепсией: Тест EpiTrack для оценки исполнительных функций и внимания.

Оценка по шкалам проводилась дважды: исходно (до/в момент назначения Сейзара) и через 300 дней терапии.

Статистический анализ: Обработка данных ($n = 53$) проводилась в программе Excel. Рассчитывались средние арифметические (M) и стандартные отклонения (SD). Для оценки динамики применялся парный t -критерий Стьюдента. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика исследуемой группы

В исследование включено 53 подростка (29 девушек, 24 юноши, средний возраст $15,2 \pm 1,3$ года). Распределение по формам ИГЭ и вариантам терапии представлено в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 53)

Параметр	Значение
Средний возраст, лет (M ± SD)	15,2 ± 1,3
Пол (девушки/юноши)	29/24
Форма ИГЭ, n (%):	
Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ)	22 (41,5%)
Юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ)	16 (30,2%)
Эпилепсия с изолированными ГСП (ЭГСП)	15 (28,3%)
Тип терапии Сейзаром, n (%):	
Стартовая монотерапия (СМ)	29 (54,7%)
Альтернативная монотерапия (АМ)*	24 (45,3%)
Средняя суточная доза Сейзара, мг (M ± SD)	161,6 ± 34,8 мг

Примечания:

В группе альтернативной монотерапии (АМ, n = 24) переключение на Сейзар проводилось у пациентов, ранее получавших следующие препараты (в виде последовательной терапии/монотерапии/комбинации препаратов): вальпроевая кислота (VPA, n = 14), леветирацетам (LEV, n = 12), этосуксимид (ETS, n = 3), топирамат (TPM, n = 4), перампанел (PER, n = 1).

Причинами для переключения послужили: недостаточная эффективность предшествующей терапии; непереносимость (нежелательные явления); у девушек, получавших вальпроаты – планирование репродуктивного будущего.

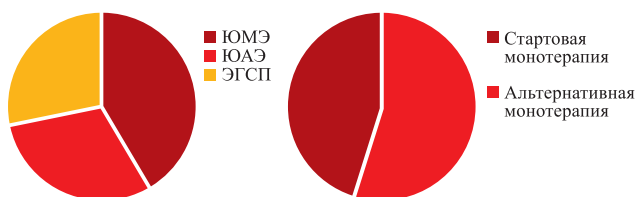


Диаграмма 1. Распределение пациентов по форме ИГЭ и типу терапии

Эффективность в отношении приступов

За период наблюдения на фоне терапии Сейзаром полная клиническая ремиссия (отсутствие всех видов приступов) достигнута у 33 из 53 (62,3%) пациентов. Еще у 15 (28,3%) отмечено значимое урежение приступов (более чем на 50%). Без эффекта/улучшение <50%: 5 пациентов (9,4%). Аггравации приступов не зафиксировано.

Влияние на качество жизни (PedsQL 4.0)

На фоне терапии Сейзаром зафиксировано статистически значимое улучшение по всем шкалам качества жизни (таблица 2, рисунок 1).

Таблица 2

Динамика показателей качества жизни по шкале PedsQL 4.0 (n = 53, M ± SD)

Шкала PedsQL 4.0	До терапии препаратом Сейзар	Через 300 дней наблюдения на фоне терапии препаратом Сейзар	Динамика	p
Общий балл	63,8 ± 11,4	73,8 ± 9,6	+10,0	<0,001
Физическое функционирование	68,0 ± 15,6	77,7 ± 12,7	+9,7	<0,001
Эмоциональное функционирование	54,1 ± 13,6	64,3 ± 12,3	+10,2	<0,001
Социальное функционирование	63,2 ± 11,8	73,2 ± 10,4	+10,0	<0,001
Школьное (школьное) функционирование	70,3 ± 9,3	79,7 ± 7,8	+9,4	<0,001



Рис. 1. Динамика общего балла качества жизни (PedsQL) на фоне терапии Сейзаром

Влияние на тревогу, депрессию и когнитивные функции (HADS, EpiTrack)

Результаты психометрического и нейропсихологического тестирования также продемонстрировали высокую достоверную положительную динамику (таблица 3).

Таблица 3

Динамика показателей тревоги, депрессии (HADS) и когнитивных функций (EpiTrack) (n = 53, M ± SD)

Показатель	До терапии препаратом Сейзар	Через 300 дней терапии препаратом Сейзар	Динамика	p
HADS Тревога (баллы)	10,5 ± 4,2	8,0 ± 3,3	-2,5	<0,001
HADS Депрессия (баллы)	11,2 ± 3,8	8,2 ± 3,1	-3,0	<0,001
EpiTrack (сырой балл)	28,4 ± 3,5	32,3 ± 3,2	+3,9	<0,001

Примечание: исходно средние баллы по HADS соответствовали субклиническому/клиническому уровню тревоги и депрессии. К концу периода наблюдения средние баллы по HADS снизились до значений нормы/субклинического уровня тревоги и депрессии, демонстрируя клинически значимую положительную динамику. Средний балл EpiTrack исходно находился на нижней границе нормы/в зоне легкого снижения, а после терапии у большинства пациентов достиг оптимальных значений.



Клинический пример 1

Пациентка С., 15 лет. Диагноз: юношеская миоклоническая эпилепсия.

Анамнез. Дебют миоклонических приступов с 13 лет; в 14 лет развился генерализованный тонико-клонический приступ. Проведено обследование: МРТ головного мозга отклонений не выявила, по ЭЭГ – генерализованные разряды комплексов полипик-медленная волна, фотопароксизмальный ответ. Установлен диагноз: ЮМЭ. Назначена противосудорожная терапия препаратом вальпроевой кислоты (VPA). На фоне лечения была достигнута полная клиническая и электроэнцефалографическая ремиссия, однако девочка и ее родители предъявляли жалобы на высокий уровень тревожности, раздражительность, внутреннее напряжение, а также снижение фона настроения. Указанные нарушения негативно отразились на учебе: девочка стала часто пропускать школу, ухудшились отношения со сверстниками. В связи с аффективными нарушениями и репродуктивными рисками, ассоциированными с приемом вальпроатов у девушек, было принято решение о переводе на альтернативную монотерапию препаратом ламотриджина (Сейзар) в дозировке 150 мг/сут. Через 300 дней терапии проведено контрольное тестирование по шкалам, отмечена положительная динамика, данные представлены в таблице 4.

Таблица 4

Сравнение показателей на фоне терапии вальпроатом и Сейзаром у пациентки С.

Показатель	На фоне VPA	На фоне Сейзара (через 300 дней терапии)	Динамика
HADS Тревога	13 баллов (клинически выраженная)	10 баллов (субклинический уровень)	снижение
HADS Депрессия	12 баллов (клинически выраженная)	7 баллов (норма)	нормализация
PedsQL (эмоциональное функционирование)	55 баллов	65 баллов	улучшение на 10 баллов
EpiTrack	31 балл (норма)	34 балла	улучшение показателей
Приступы	отсутствуют	отсутствуют	ремиссия сохранена

Заключение: представлен случай успешного переключения с вальпроевой кислоты на Сейзар у пациентки с юношеской миоклонической эпилепсией и тревожно-депрессивными расстройствами с целью снижения репродуктивных рисков и коррекции аффективных нарушений.

На фоне терапии вальпроевой кислотой у пациентки с ЮМЭ был достигнут контроль над приступами, однако отмечались клинически выраженные проявления тревожно-депрессивного расстройства и снижение качества жизни. Перевод на монотерапию Сейзаром позволил не только сохранить полный контроль над приступами, но и добиться значимого регресса тревоги (до субкли-

нического уровня), полной нормализации депрессивной симптоматики, улучшения эмоционального компонента качества жизни и когнитивных функций, а также минимизировать репродуктивные риски, связанные с приемом вальпроатов. Кроме того, на фоне терапии улучшилась школьная адаптация: нормализовалась посещаемость школы, восстановились отношения со сверстниками, повысилась академическая успеваемость. Переносимость терапии хорошая, нежелательных явлений не зарегистрировано.

Клинический пример 2

Пациент М., 13 лет. Диагноз: юношеская абсансная эпилепсия.

Анамнез: дебют заболевания в 12 лет с появления абсансов, которые вначале не были расценены как эпилептические приступы. В дальнейшем родители и школьные педагоги стали отмечать ухудшение в когнитивной и поведенческой сферах: подросток стал медленнее соображать (брадифрения), с трудом переключался между задачами, «зависал» при объяснении нового материала, снизилась успеваемость, появились трудности с концентрацией внимания на уроках и при выполнении домашних заданий. Приступы абсансов возникали от нескольких раз в неделю до ежедневных. Ребенок направлен к неврологу для обследования. МРТ головного мозга – без патологии. Проведена ЭЭГ.

Установлен диагноз: юношеская абсансная эпилепсия.

Назначена стартовая монотерапия препаратом Сейзар, доза титровалась с учетом клинического ответа и данных ЭЭГ в динамике до 150 мг/сут. Через 300 дней терапии проведено контрольное обследование.

Динамика основных показателей представлена в таблице 5.

Таблица 5

Сравнение показателей до лечения и на фоне терапии Сейзаром у пациента М.

Показатель	До введения противосудорожной терапии	Через 300 дней терапии Сейзаром	Динамика
Частота абсансов (в месяц)	30	0	Ремиссия
PedsQL (школьное функционирование)	75 баллов	85 баллов	Улучшение на 10 баллов
EpiTrack (сырой балл)	28	32	Исходные показатели в зоне легкого снижения, в динамике улучшение на 4 балла, что соответствует средним показателям
Данные ЭЭГ	Генерализованные разряды пик-волна 3 Гц, регистрация иктивных паттернов	Редукция эпилептической активности, единичные короткие разряды	Положительная динамика



6. Полученные данные подтверждают, что Сейзар не только эффективно контролирует приступы, но и оказывает комплексное позитивное воздействие на психоэмоциональное состояние, когнитивные способности и качество жизни подростков с ИГЭ.

Предложенные рекомендации

1. Полученные данные позволяют рассматривать Сейзар (ламотриджин) как предпочтительный вариант для стартовой монотерапии идиопатических генерализованных эпилепсий у подростков, особенно у девушек, учитывая благоприятный профиль безопасности Сейзара и отсутствие негативного влияния на репродуктивную систему.

2. Перевод на монотерапию Сейзаром показан подросткам, получающим терапию вальпроевой кислотой, при наличии признаков непереносимости вальпроата (эндокринные нарушения, прибавка веса) или потенциальных репродуктивных рисков, а также при неэффективности или непереносимости других ПЭП.

3. В рутинную практику врача-эпилептолога целесообразно включение скрининговых методов оценки качества жизни (PedsQL) и тревожно-депрессивных расстройств (HADS) для контроля за коморбидными со-

стояниями и при необходимости – для своевременной коррекции терапии.

4. Динамическая оценка когнитивных функций с помощью теста EpiTrack может оказать помощь в персонализации терапии и повышении приверженности лечению, демонстрируя пациенту и его родителям позитивные эффекты лечения помимо контроля приступов.

Литература

1. Эффективность, безопасность и оценка результатов лекарственной терапии больных эпилепсией. Резолюция экспертов РПЭЛ. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021;13(3):306–310.
2. Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, Gandy M. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsia*. 2017;58(6):973–982.
3. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджин) в лечении эпилепсии. *Русский журнал детской неврологии*. 2020;15(2):17–41.
4. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: «Бином», 2020.
5. Alessi D et al. Health conditions and social problems in children and adolescents with epilepsy: The role of quality of life by employing the PedsQL-EM. *Epilepsy Behav*. 2025;172:110747.
6. Francis L, Manuel D. Anxiety and Depression in School-going children with Epilepsy. *Ann Int Med Dent Res*. 2022;8(1):93–97.
7. Kraak M et al. Cognitive dysfunction in children with epilepsy. *Ugeskr Laeger*. 2024;186(13):V10230675.

Опыт применения Сейзара в лечении фокальных и генерализованных эпилепсий у детей и подростков

И.А. БУЧНЕВА

БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1»; заведующий психоневрологическим отделением № 2, к.м.н. (Воронеж)

ПЭП – противоэпилептический препарат;
ПЭТ – противоэпилептическая терапия;
ВЭМ – видео-электроэнцефалографический мониторинг;
МРТ – магнитно-резонансная томография;
ЭЭГ – электроэнцефалограмма;
ЮАЭ – юношеская абсансная эпилепсия;
ЮМЭ – юношеская миоклоническая эпилепсия.

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний детского и подросткового возраста и встречается с частотой 1,5–2% в популяции. У большинства пациентов (до 75%) дебют эпилептических приступов приходится на первые 20 лет жизни [1, 3].

С учетом хронического течения заболевания и необходимости длительной противоэпилептической терапии особое значение приобретает переносимость противосудорожных препаратов, поскольку именно она во многом определяет возможность длительного удержания контроля над приступами и приверженность пациентов к лечению.

Ламотриджин занимает одно из ключевых мест в современной терапии эпилепсии, сочетая доказанную клиническую эффективность с благоприятным профи-

лем безопасности, включая минимальный тератогенный риск.

Цель исследования

Изучить эффективность и переносимость препарата Сейзар у детей и подростков в моно- и комбинированной противоэпилептической терапии (ПЭТ) в условиях рутинной клинической практики детского невролога.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе поликлиники и специализированного психоневрологического отделения областного стационара в период с 25.10.2024 по 12.04.2025 года (период наблюдения составил не менее 300 дней).

Препарат Сейзар был назначен 126 пациентам с фокальной и генерализованной эпилепсией в возрасте от 4 до 18 лет; соотношение пациентов женского и мужского пола составило 4:1, девочки – 78% (n = 99), мальчики – 22% (n = 27).

Критерии включения в исследование: диагноз эпилепсии, установленный в соответствии с критериями ILAE 2025 г. [2]; информированное добровольное согласие пациентов или их законных представителей; возраст до 18 лет; назначение препарата Сейзар в качестве монотерапии или в составе комбинированной противоэпилептической терапии; возможность клинического наблюдения не менее 10 мес от момента начала терапии; регулярное наблюдение пациента у детского невролога и возможность оценки динамики приступов.

Критерии исключения: неподтвержденный диагноз эпилепсии; отмена приема препарата, не связанная с эффективностью или переносимостью (несоблюдение

схемы титрации, нерегулярное посещение невролога, самовольная отмена препарата).

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование вошли 123 пациента в возрасте от 4 до 18 лет (средний возраст составил 14,3 года).

Проведено проспективное клинико-инструментальное исследование, включавшее изучение данных анамнеза, клинического течения заболевания, изучение амбулаторных карт; проводился видео-электроэнцефалографический мониторинг (ВЭМ) во время сна и бодрствования с использованием компьютерного комплекса электро-энцефалографа-анализатора «Энцефалан 9», Медиком МТД, г. Таганрог. ЭЭГ проводилась с использованием 19 накожных электродов, наложенных по стандартной схеме «10–20». Во всех исследованиях проводились функциональные пробы.

Методы нейровизуализации включали проведение МРТ на магнитно-резонансном томографе Philips Intera 1,5 Тл – на базе областной клинической больницы. Осуществлялось сканирование головного мозга, взвешенное по T1 и T2 в аксиальной, сагиттальной, фронтальной плоскостях. Толщина срезов от 2,0 мм.

Проводилась лабораторно-функциональная диагностика: общеклинические обследования (общие и биохимические анализы мочи и крови), ультразвуковое исследование органов брюшной полости – для выявления осложнений и побочных реакций противоэпилептической терапии, молекулярно-генетическое исследование: секвенирование экзома по панели «Наследственные эпилепсии» (медико-генетический центр «Геномед»).

Детям в возрасте от 4 до 12 лет Сейзар назначался в дополнительной терапии (от 75 до 200 мг в сутки, что составило 3–6 мг/кг/сут). В монотерапии Сейзар применялся в дозах от 100 до 400 мг/сут (средняя доза 190 мг/сут) в 1–2 приема.

При описании типов приступов и форм эпилепсии использовались дефиниции рабочей классификации типов эпилептических приступов и классификации эпилепсий (ILAE, 2025 г) [2].

Распределение пациентов (n = 123) по возрасту и полу представлено на рисунке 1.

Большинство пациентов составили подростки (85%, n = 105). В этой возрастной группе преобладали пациенты женского пола.

Большую часть пациентов составили пациенты с генерализованной формой эпилепсии (n = 69, 56%). Распределение пациентов с генерализованными формами эпилепсии представлено в таблице 1.



Рис. 1. Распределение пациентов в исследуемой группе по возрасту и полу

Таблица 1

Формы генерализованной эпилепсии

Формы генерализованной эпилепсии	n = 69 (100%)
Юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ)	20 (29%)
Идиопатическая генерализованными эпилепсия с изолированными судорожными приступами	15 (22%)
Эпилепсия с миоклонией век	12 (17%)
Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ)	20 (29%)
Синдром Леннокса–Гасто	2 (3%)

Фокальные эпилепсии диагностированы у 44% (n = 54). Из них четвертую часть (n = 14, 25%) составили структурные фокальные эпилепсии.

У половины пациентов (50%, n = 62) Сейзар был назначен в качестве стартовой монотерапии, в средней дозе 200 мг в сутки. Из них преобладали пациенты с генерализованными формами эпилепсии (n = 36, 58%). Большинство составили пациенты с юношеской миоклонической эпилепсией (ЮМЭ) (n = 13, 21%), эпилепсией с миоклонией век (n = 7, 11%), с юношеской абсансной эпилепсией (ЮАЭ) (n = 7, 11%) и эпилепсией с изолированными судорожными приступами – n = 9 (14%).

В 25% случаях (n = 31) осуществлялся перевод с вальпроатов на альтернативную монотерапию Сейзаром. Средняя доза Сейзара в данном случае составила 200 мг в сутки.

В качестве дополнительной терапии (вторым и третьим препаратом) Сейзар назначался у 30 пациентов (24%): в 16 случаях в дуотерапии и в 14 случаях в политерапии в средней дозе 195 мг в сутки. Это были пациенты преимущественно с фокальными формами эпилепсии (15%, n = 19); генерализованные формы составили 8,9% (n = 11). Комбинация с вальпроатами и леветирацетамом была наиболее распространенной, что составило 53% (n = 16) и 23% (n = 7) соответственно, реже использовались топирамат – 10% (n = 3), руфинамид – 3% (n = 1), перампанел – 6% (n = 2) и зонисамид – 3% (n = 1).

Всем пациентам, во избежание возникновения аллергических реакций, проводилась медленная титрация Сейзара. У детей старше 12 лет – стартовая доза 12,5 мг/сутки с последующим повышением дозы на 12,5 мг каждые 2 недели, у детей младшего возраста – 0,1 мг/кг/сут при сопутствующем приеме вальпроата и 0,3 мг/кг/сут (без сопутствующих ПЭП, оказывающих влияние на ферменты печени) с шагом титрации 1 раз в 2–3 недели.

Результаты

За время наблюдения удержание на терапии Сейзаром составило 97,6%. Улучшение на фоне монотерапии Сейзаром зарегистрировано у 50% пациентов (n = 62). Полный контроль приступов достигнут у 24% (n = 30) больных; они продолжили прием Сейзара в режиме монотерапии. Снижение частоты приступов на 150% отмечено у 32 (26%) пациентов (таблица 2).



Таблица 2

Эффективность монотерапии препаратом Сейзар

Показатель	n	%
Улучшение	62	50%
Полный контроль приступов	30	24%
Снижение частоты приступов 150%	32	26%

Пациентам с редукцией частоты приступов на 50% и более на фоне длительной титрации Сейзара, а также после достижения терапевтической дозы, к терапии был добавлен второй противосудорожный препарат. Среди них преобладали пациенты с генерализованными формами эпилепсии – 72% (n = 23). Фокальные формы эпилепсии верифицированы у 9 человек (28%). Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

Формы эпилепсии у пациентов на дуотерапии препаратом Сейзар

Форма эпилепсии	N (%)
Фокальные эпилепсии	9 (28%)
Генерализованные эпилепсии	23 (72%)
Эпилепсия с миоклонией век	5
Юношеская миоклоническая эпилепсия	8
Юношеская абсансная эпилепсия	3
Эпилепсия с изолированными судорожными приступами	7

В качестве второго противосудорожного препарата чаще применялся леветирацетам – у 25 пациентов (78%). Значительно реже использовались: перампанел – 2 пациента (6%), вальпроевая кислота – 2 пациента (6%), зонисамид – 2 пациента (6%), лакосамид – 1 пациент (3%). На фоне дуотерапии был достигнут полный контроль приступов и нормализация показателей ЭЭГ.

У 31 пациента (25%) даже при достижении ремиссии на подобранной противоэпилептической терапии проводился перевод с вальпроата на Сейзар либо снижение дозы вальпроата до рекомендованной – 500 мг/сутки. У 11 пациентов (35%) на фоне приема Сейзара удалось полностью отменить препараты вальпроевой кислоты. У 20 пациентов (65%) доза вальпроата была снижена с 1500 мг/сутки до минимальной – 500 мг/сутки – с сохранением ремиссии. Однако у трех пациентов с ЮАЭ (9%) после замены вальпроатов на Сейзар (в дозе 200–300 мг/сутки) отмечалось возобновление генерализованных тонико-клонических приступов и регистрация абсансных паттернов на ЭЭГ. В этих случаях Сейзар не отменяли. Купирование приступов было достигнуто добавлением второго противоэпилептического препарата: у двух пациенток – леветирацетама, у одного пациента – вальпроевой кислоты в минимальной дозе 500 мг/сутки.

Из-за недостаточной эффективности предыдущей противоэпилептической терапии Сейзар был введен

вторым препаратом у 16 пациентов. Наиболее часто применялась комбинация с леветирацетамом (n = 10, 62%) и вальпроевой кислотой (n = 6, 38%). Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4

Результаты вынужденной дуотерапии с включением препарата Сейзар

Показатель	Комбинация с вальпроевой кислотой	Комбинация с леветирацетамом
Общее число пациентов (n)	6 (38%)	10 (62%)
Полный контроль приступов, n (%)	5 (83%)	8 (80%)
Снижение частоты приступов >50%, n (%)	1 (17%)	2 (20%)
Нормализация ЭЭГ, n	3	2
Нежелательные явления	Не отмечены	Не отмечены
Отмена препарата	0	0

В вынужденной дуотерапии в комбинации с вальпроевой кислотой (n = 6) полного контроля приступов удалось достичь у 83% (n = 5) пациентов, с леветирацетамом – у 80% (n = 8), нормализация ЭЭГ отмечалась у 5 пациентов.

При неэффективности дуотерапии проводилась полилитература; наиболее распространенной (71%, n = 10) и эффективной была комбинация: ламотриджин (Сейзар), вальпроевая кислота и леветирацетам. Данная схема позволила достичь полного контроля над приступами в 21% (n = 3) случаев, а также снижения частоты приступов более чем на 50% у 7 пациентов (50%).

Три пациента (2,4%) не завершили исследование. В 2 (1,6%) случаях регистрировалась сыпь в течение первых 2 недель приема Сейзара в начальной дозе 12,5 мг/сутки и 25 мг/сутки, в 1 случае (0,8%) препарат отменен из-за неэффективности.

Клинический случай

Пациент В.М 10 лет.

Из анамнеза известно, что перинатальный период протекал без особенностей. Развивался с легкой задержкой психоречевого развития. В возрасте 7 лет появились ежедневные эпизоды заведения глазных яблок вверх. Родители за медицинской помощью не обращались. В 10 лет впервые развился генерализованный судорожный приступ во время ночного сна. Ребенок проснулся, бесцельно ходил по комнате, в контакт не вступал, с последующим падением, цианозом, клониями в верхних конечностях, продолжительностью 2–3 мин, с постприступной головной болью и сном. Был госпитализирован в стационар.

При осмотре в отделении у ребенка отмечалась персеверация сознания, перемещался на каталке в связи с отсутствием целенаправленных действий и ориентации в пространстве, контакт был затруднен, повторял односложные фразы, совершал неадекватные действия,

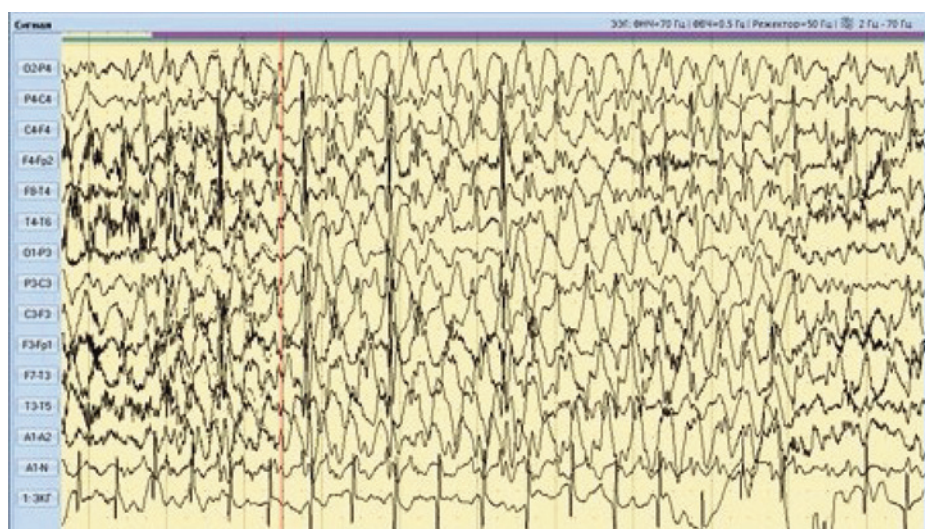


Рис. 2. Данные видео-ЭЭГ мониторинга пациента В.М. до назначения терапии

периодически отмечались частые закатывания глазных яблок вверх. В неврологическом статусе очаговой неврологической симптоматики выявлено не было. На МРТ головного мозга: резидуальные очаги глиоза в левой лобной доле.

При проведении ВЭМ регистрировалась постоянная генерализованная эпилептиформная активность спайк-волна 3–3,5 Гц (рис. 2); во время исследования ребенок плакал, повторял односложные фразы.

В ходе нейропсихологического исследования выявлено сужение объема памяти, интеллект в пределах нормы: вербальный интеллект 10 стенов (норма 7,0–13,4); невербальный интеллект 9 стенов (норма 8,9–14,5).

На основании проведенного обследования был поставлен диагноз: генерализованная эпилепсия со статусом абсансов.

В стационаре начата противосудорожная терапия: раствор вальпроата (Конвулекс) 1500 мг в/в капельно в течение 2 дней, с последующим переводом на Депакин

хроносфера внутрь в дозе 1250 мг/сутки (26 мг/кг/сут), леветирацетам (Леветинол) 1000 мг/сут (21 мг/кг/сут), дексаметазон 12 мг/сут в/в струйно № 5. На фоне лечения на второй день пребывания в стационаре мальчик стал адекватно вступать в контакт, эпизодов с закатыванием глазных яблок вверх не отмечалось.

При проведении видео-ЭЭГ мониторинга в динамике на 8 день пребывания в стационаре: в фоне регистрировалась диффузная медленная активность тета-дельта диапазонов (рис. 3). На фоне гипервентиляции регистрировались генерализованные разряды высокоамплитудных спайк-волн 3 Гц, продолжительностью от 2 до 4 с, без видимых клинических проявлений (паттерны абсансов) (рис. 4).

Выписан домой с рекомендациями продолжить прием противосудорожной терапии: вальпроевая кислота 1250 мг/сут и леветирацетам 1000 мг/сут длительно. При повторной плановой госпитализации через 4 мес эпилептические приступы отсутствовали. Однако от-



Рис. 3. Пациент В.М. Фоновая ритмика на фоне терапии: вальпроаты, леветирацетам, гормональная терапия (дексаметазон)



Рис. 4. Пациент В.М. Проба с гипервентиляцией на фоне терапии: вальпроаты, леветирацетам, гормональная терапия (дексаметазон)

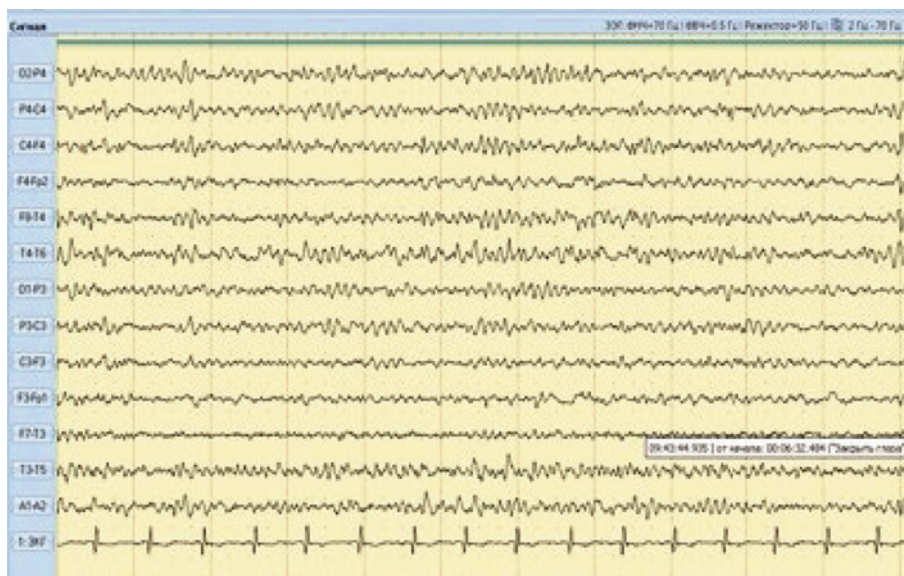


Рис. 5. Пациент В.М. ЭЭГ на фоне комбинированной терапии (Сейзар 300 мг/сут и леветирацетам 1000 мг/сут)

мечались нежелательные явления: повышение аппетита, прибавка в весе, снижение школьной успеваемости. Была проведена коррекция противосудорожной терапии: постепенная замена вальпроевой кислоты на ламотриджин (Сейзар). На фоне лечения (Сейзар 300 мг/сутки и леветирацетам 1000 мг/сутки) отмечалась положительная динамика: отсутствие эпилептических приступов и эпилептиформной активности на ЭЭГ (рис. 5). Нормализовался аппетит, улучшилась школьная успеваемость.

При повторной госпитализации мама пациента пожаловалась, что у младшего брата 7 лет так же отмечаются ежедневные эпизоды «замираний» с заведением глазных яблок вверх. Всего в семье трое детей – мальчиков. На обследование были приглашены младший (7 лет) и старший (13 лет) братья.

Младший брат В.В. 7 лет. Из анамнеза: перинатальный период протекал без особенностей. Развивался с задержкой психоречевого развития. В возрасте 6 лет у пациента возникли ежедневные эпизоды «замираний» с заведением глазных яблок вверх. При осмотре: в неврологическом статусе – без очаговой симптоматики. На МРТ головного мозга структурных изменений не выявлено. На видео-ЭЭГ мониторинге зарегистрированы паттерны абсансов: генерализованные разряды спайк-волна, продолжительностью до 8 с, сопровождающиеся заведением глазных яблок вверх (рис. 6).

При нейропсихологическом обследовании выявлено: слабая концентрация внимания, быстрая истощаемость, слухоречевая память в пределах нормы; снижение интеллекта: вербальный интеллект 7,5 стен (норма: 9,0–11,0), невербальный интеллект 9,0 стен (норма: 8,9–14,5).

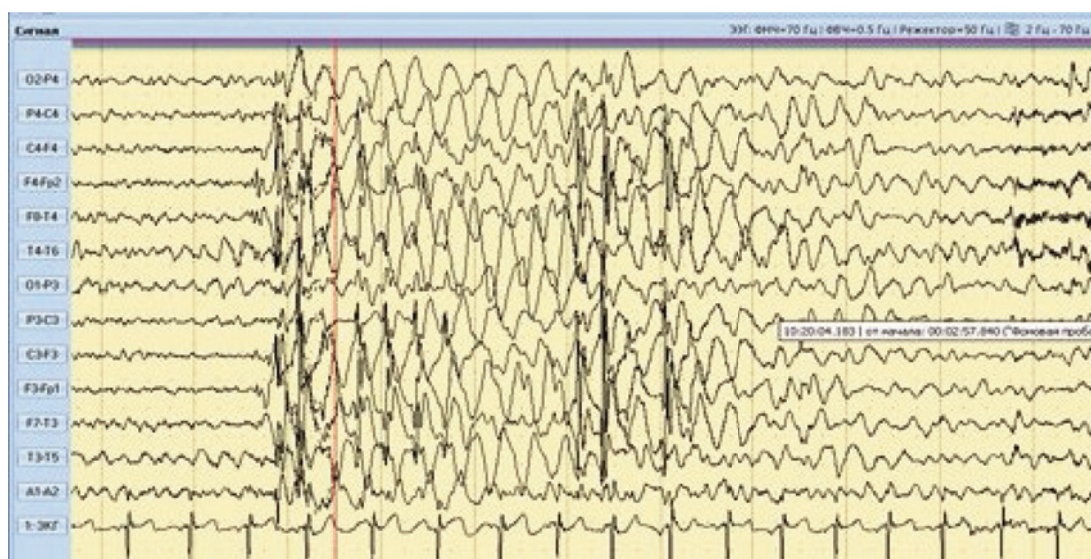


Рис. 6. Пациент В.В. данные видео-ЭЭГ мониторинга до назначения терапии

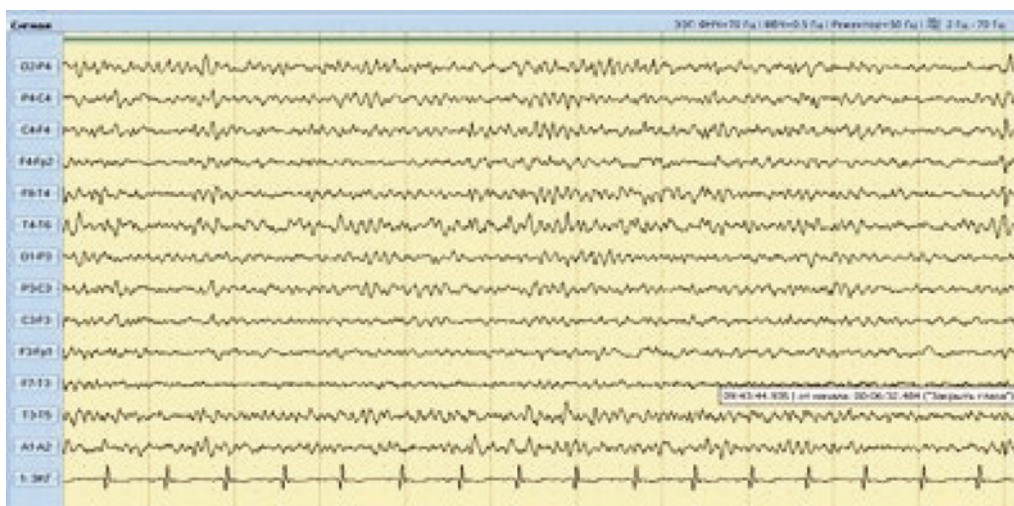


Рис. 7. Пациент В.В. Данные видео-ЭЭГ мониторинга на фоне терапии Сейзаром 200 мг/сут

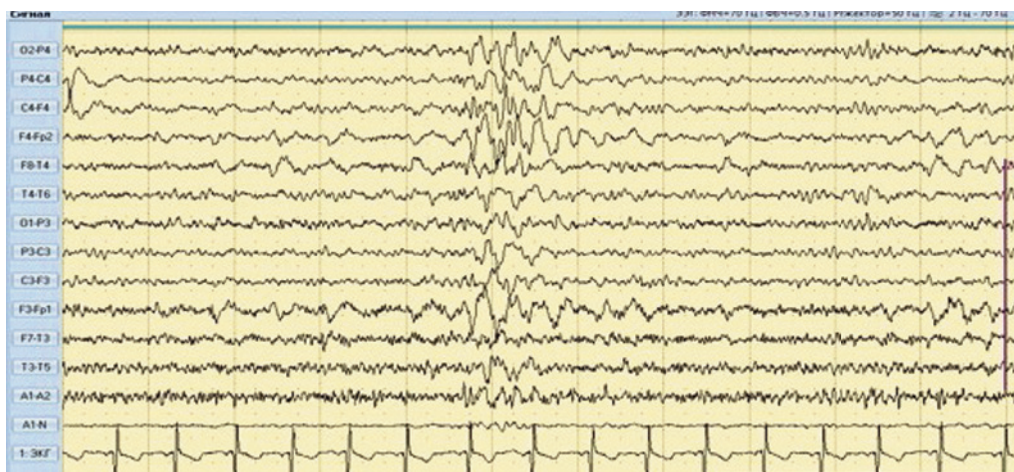


Рис. 8. Пациент В.Д. Данные видео-ЭЭГ мониторинга без противосудорожной терапии

На основании результатов обследования был установлен диагноз: генерализованная эпилепсия с абсансами. Назначена противосудорожная терапия: Сейзар, шаг титрации 12,5 мг каждые 2 недели, до терапевтической дозы 200 мг/сутки. На фоне лечения отсутствуют эпилептические приступы и эпилептиформная активность на ЭЭГ (рис. 7).

Старший брат В.Д., 13 лет. Жалоб не предъявлял. Ранний анамнез без особенностей. Развивался по возрасту. В неврологическом статусе без очаговой симптоматики. МРТ головного мозга – без патологии. При нейропсихологическом обследовании выявлено: сужение объема памяти; сохраненный интеллект: вербальный интеллект 10 стен (норма 7,0–13,4); невербальный интеллект 10 стен (норма 8,9–14,5). На видео-ЭЭГ зарегистрированы диффузные вспышки иррегулярных медленных волн со спайковым компонентом, продолжительностью до 1 секунды, без клинических проявлений.

Противосудорожная терапия не назначена. За время наблюдения эпилептические приступы не были зарегистрированы.

Таким образом при генерализованной эпилепсии с абсансами препаратом выбора является ламотриджин, применяемый как в моно-, так и в комбинированной терапии.

Выводы

Сейзар является препаратом первого выбора в монотерапии и рациональной политерапии при различных формах эпилепсии, демонстрируя эффективность и благоприятный профиль безопасности. Препарат обеспечивает долгосрочную переносимость и может рассматриваться как предпочтительный вариант терапии у пациенток с репродуктивным потенциалом с учетом его известного профиля безопасности и клинических рекомендаций.

Литература

1. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии. М., 2002. С. 176–188.
2. International League Against Epilepsy (ILAE). Updated classification of epileptic seizures 2025. *Epilepsia*. 2025. DOI: 10.1111/epi.18338.
3. Wheless J.W. et al. *Epilepsia*. 2002;43(Supl. 3):33–52.



Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении фокальной и генерализованной эпилепсии у детей

Т.Е. ВОЛЬСКАЯ

Эпилептолог КДЦ «ЛОГБУЗ «ДКБ» (Санкт-Петербург)

Материалы и методы

За период с 25.10.2024. по 06.02.2026 под наблюдением находилось 137 пациентов детского возраста, получающих терапию препаратом Сейзар.

Из них: первичное назначение терапии (ранее не лечившиеся противосудорожными препаратами – ПЭП) препаратом Сейзар – 57 пациентов;

В качестве дополнительной комбинированной терапии – 65 пациентов; Переключение на монотерапию Сейзаром – 7 пациентов.

Переключение на Сейзар с ламотриджина других производителей (в связи с недостаточной эффективностью аналога или высокой стоимостью оригинального препарата) – 8 пациентов (из них 3 пациента на монотерапии/ 5 пациентов на комбинированной терапии).

В целом на монотерапии Сейзаром находились 67 пациентов (из них 34 пациента с абсансной эпилепсией), и 70 пациентов находились на комбинированной терапии (из них 21 пациент с абсансной эпилепсией).

Распределение по форме эпилепсии

Генерализованные формы эпилепсии: 74 пациента, из них:

- 55 пациентов с абсансными формами (ДАЭ, ЮАЭ, эпилепсия с миоклонией век и абсансами); из них 34 пациента на монотерапии и 21 пациент – на комбинированной терапии;

- 5 пациентов с генерализованной эпилепсией с фебрильными судорогами плюс (GEFS+);

- 11 пациентов с генерализованными, вероятно генетическими эпилепсиями;

- 3 пациента с синдромом Леннокса–Гасто (СЛГ).

Фокальные формы эпилепсии: 63 пациента, из них:

- аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия – 2 пациента;

- фокальная структурная эпилепсия, ассоциированная с ФКД – 5 пациентов;

- фокальная структурная эпилепсия, ассоциированная с новообразованиями головного мозга, кистами – 10 пациентов;

- фокальная эпилепсия, вероятно структурная, у пациентов с ДЦП, а также у пациентов с шунтозависимой гидроцефалией – 20 пациентов;

- фокальная возрастзависимая эпилепсия с центро-темпоральными спайками – 12;

- фокальная идиопатическая затылочная – 2 пациента;

- фокальные эпилепсии неуточненной этиологии – 10;

- фокальная и генерализованная эпилепсия при фактоматозе: гимомеланоз Ито (клинический диагноз) – 1;

- фокальная и генерализованная эпилепсия неуточненная – 1.

Распределение по возрасту:

- дети с 3 до 12 лет – 74 пациента;

- дети старше 12 лет – 63 пациента.

Распределение по полу:

- мальчики – 67;

- девочки – 70.

За период наблюдения пациенты получали терапию Сейзаром в следующих дозировках:

- в монотерапии – целевая дозировка 200 мг/сут в два приема;

- в комбинированной терапии: в среднем в дозировках 3–6 мг/кг/сут.

Схема титрации:

- при комбинированной терапии: 0,3 мг/кг/сут в первые две недели. Далее по 0,6 мг/кг/сут с шагом в две недели. Такая титрация проводилась независимо от сопутствующего противосудорожного препарата.

- при монотерапии у детей до 12 лет: 0,3 мг/кг/сут в первые две недели, далее по 0,6 мг/кг/сут каждые две недели;

- монотерапия у пациентов старше 12 лет: начальная дозировка Сейзара – 25 мг/сут в первые две недели, далее проводилось наращивание дозировки по 25 мг/сут с шагом 1 раз в 1–2 недели, в зависимости от клинической картины;

- переключение с ламотриджина других производителей проводилось одномоментно с сохранением принимаемой дозировки.

Переносимость и нежелательные явления:

- большинство пациентов удовлетворительно переносили терапию;

- у 17 пациентов наблюдались нежелательные явления в периоде титрации в виде головокружения, головной боли по вечерам, сонливости по утрам; данные явления были купированы путем замедления титрации препарата;

- у 5 пациентов наблюдалась аллергическая реакция в виде покраснения щек, что потребовало применения антигистаминной терапии и снижения темпов титрации препарата;

- у 3 пациентов с абсансными эпилепсиями аллергическая реакция в виде покраснения щек сопровождалась ухудшением явлений атопического дерматита, что потребовало отмены препарата (при хорошем клиническом ответе);

- за данный период наблюдения тяжелых аллергических реакций отмечено не было.

Таблица 1

Эффективность Сейзара в монотерапии

	Генерализованные	Фокальные
Всего	49 пациентов (100%)	18 пациентов (100%)
Полный контроль над приступами	36 пациентов (73,46%)	14 пациентов (77,77%)
Урежение приступов на 25%	7 пациента (14,28%)	–
Урежение приступов на 50%	6 пациентов (12,24%)	4 пациента (22,22%)

Таблица 2
Эффективность Сейзара в монотерапии абсансной эпилепсии

Форма эпилепсии/ количество пациентов	Полный контроль над приступами	Снижение количества приступов более 50%	Снижение количества приступов более 25%
ДАЭ (18 пациентов – 100%)	13 пациентов (72,21%)	2 пациента (13,11%)	3 пациента (16,6%)
ЮАЭ (11 пациентов – 100%)	10 пациентов (90,9%)	1 пациент (9,09%)	–
ЮМЭ (3 пациента)	–	1 пациент (33,33%)	2 пациента (66,67%)
Эпилепсия с абсансами и миоклониями век (2 пациента)	–	2 пациента (100%)	

Таблица 3
Эффективность Сейзара в комбинированной терапии

	Генерализованные (n, %)	Фокальные (n, %)
Всего	25 (100%)	45 (100%)
Полный контроль над приступами	18 (72%)	25 (55,55)
Урежение приступов на 25%	5 (20%)	17 (37,7%)
Урежение приступов на 50%	2 (8%)	3 (6,66%)

Таблица 4
Эффективность Сейзара в комбинированной терапии при абсансных формах эпилепсии

Тип эпилепсии/ количество Пациентов (n, %)	Полный контроль над приступами (n, %)	Снижение количества приступов более 50% (n, %)	Снижение количества приступов более 25% (n, %)
ДАЭ (13, 100%)	13, 100%	–	–
ЮМЭ (5, 100%)	5, 100%		
Эпилепсия с абсансами и миоклониями век (n = 2)		2 пациента – 100%	
Эпилепсия с абсансами неуточненная (n = 1, 100%)			1 пациент – 100%

В комбинированной терапии Сейзар использовался в комбинации с вальпроатами, топираматом, левитирацетамом, перампанелом, окскарбазепином, клобазамом, паглюфералом, этосуксимидом.

За период наблюдения 5 пациентов с генерализованной эпилепсией на монотерапии перешли на прием аналога ламотриджина по льготному рецепту, однако в связи с недостаточной эффективностью (срыв ремиссии/ухудшение картины ЭЭГ) все пациенты возобновили прием Сейзара.

Клинический пример

Пациент Ч., 9 лет.

Диагноз: Структурная фокальная височная эпилепсия. Диффузная астроцитома правой височной доли (WHO Grade I). Остаточная опухоль. Состояние после КПТЧ в правой теменно-височной области, субтотального удаления опухоли правой височной доли с применением нейрофизиологического мониторинга от 01.10.2021.

Сопутствующий диагноз: Синдром гиперактивности с дефицитом внимания (дефицит внимания преобладает).

В неврологическом статусе: без очаговой и общемозговой симптоматики. Эмоционально лабилен. Сложно удерживать внимание. Без явного когнитивного дефицита.

Вес 32 кг.

ВЭМ от ноября 2024 года: основной ритм соответствует возрасту. Умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности. В бодрствовании и во сне в правых центрально-височных отведениях неспецифическая патологическая активность в виде продолженного замедления тета-диапазона с включением деформированных потенциалов волн альфа- и тета-диапазона и редуцированных комплексов острая–медленная волна.

Данные анамнеза: приступы в виде кратковременной остановки активности, улыбка, еле заметные кивки – длительность до полминуты, выходит из приступа самостоятельно, далее всегда сообщает, что его «смешали мальчишки». Частота приступов: 1–2 приступа в день несколько раз в неделю.

На фоне приема вальпроевой кислоты – ремиссия 2 года. Далее возобновление приступов. Попытка введения перампанела – без эффекта, левитирацетама – возникновение агрессии.

Далее с осени 2024 г. введен Сейзар с постепенной титрацией до 200 мг/сут.

Терапия в настоящее время: вальпроевая кислота 20 мг/кг/сут + Сейзар 200 мг/сут (6,25 мг/кг/сут). Терапию переносит хорошо, снизилась эмоциональная лабильность, в школе стал более усидчив, приступы купированы при достижении дозировки Сейзара 150 мг/сут.

Выводы:

– Препарат Сейзар хорошо себя зарекомендовал в терапии разных форм эпилепсии у детей как в монотерапии, так и в комбинированной терапии.

– Терапия Сейзаром хорошо переносится пациентами, хорошо комбинируется с другими противоэпилептическими препаратами.

– Нежелательные явления в виде легкой аллергической реакции, головокружения, головной боли были купированы снижением темпов титрации препарата.



– На терапии Сейзаром пациенты показали стабильную ремиссию или положительную динамику по частоте приступов. Клинически это может свидетельствовать о поддержании стабильной концентрации препарата в крови (однако анализ крови на концентрацию в данном наблюдении не проводился).

– Улучшение эмоционального фона, снижение импульсивности, отсутствие сонливости и заторможенности при терапии Сейзаром очень важны при подборе лечения у детей разных возрастных групп.

Предложения:

– Следование инструкции по применению, а в некоторых случаях, замедление темпов титрации пре-

парата – позволяет избежать развития нежелательных побочных явлений.

– При возникновении аллергической сыпи (не тяжелой формы) – проводить тщательный анализ клинической картины возникновения аллергической реакции, которая может быть обусловлена другими причинами.

– При трудностях достижения малых дозировок препарата в период титрации у детей младшего возраста можно рекомендовать делать порошки в специализированных аптеках.

– При введении Сейзара в комбинации с вальпроевой кислотой или при добавлении вальпроатов к Сейзару следует строго соблюдать медленный режим титрации.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) у детей с генетическими формами эпилепсии

Л.Г. ГЕЙБАТОВА

Эпилептолог МЦ «Нейромед», доцент кафедры неврологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный университет» Минздрава России, к. м. н. (Махачкала)

Общее количество наблюдений за пациентами, получающими Сейзар, составляет 498 пациентов. Из них 320 взрослых пациентов (64,3%) и 178 детей (35,7%).

В период с 25.10.2024 г. по 12.04.2025 г. в исследование с применением Сейзара включено 174 пациента с диагнозом активной эпилепсии. Из них 103 взрослых пациентов (59,2%): 72 женщин (69,9%) и 31 мужчин (30,1%). Средний возраст пациентов взрослой группы (табл. 1) составил: $30,9 \pm 8,54$ лет.

Таблица 1

Распределение взрослых пациентов по полу

Пол	N	%	Накопленный %
М	31	30,1%	30,1%
Ж	72	69,9%	100,0%

У 27 взрослых пациентов (26,2%) Сейзар был назначен в качестве инициальной терапии первого выбора (у пациентов, ранее не принимавших противоэpileптические препараты); 30 пациентов (29,1%) переведены на монотерапию Сейзаром; в качестве комбинированной терапии Сейзар применялся у 46 (44,7%).

Формы эпилепсии во взрослой группе пациентов представлена в таблице 2.

В период с 25.10.2024 по 12.04.2025 в исследование с применением Сейзара включен 71 пациент детского возраста (40,8% от общего числа включенных в исследование): 40 девочек (56,3%) и 31 мальчик (43,7%). Средний возраст детей составил: $10,7 \pm 3,94$ лет.

У 18 детей (25,3%), ранее не принимавших противоэpileптические препараты, Сейзар был назначен впервые,

22 ребенка (31%) переведены на монотерапию Сейзаром; в качестве комбинированной терапии Сейзар применялся у 31 ребенка (43,7%). Формы эпилепсии в детской группе наблюдения представлены в таблице 3.

Таблица 2

Распределение по формам эпилепсии у взрослых с применением Сейзара

Диагноз	N	%	Накопленный %
ЭГСП	23	22,3%	22,3%
ЮАЭ	10	9,7%	32,0%
Структурная фокальная эпилепсия	39	37,9%	69,9%
Неизвестная фокальная эпилепсия	29	28,2%	98,1%
Генерализованная эпилепсия с фебрильными приступами плюс	2	1,9%	100,0%
Всего:	103		100%

Таблица 3

Распределение по формам эпилепсии в группе детей, принимавших Сейзар

Диагноз	Абс.	%
ДАЭ	18	25,4
ЮАЭ	6	8,5
Структурная фокальная эпилепсия	11	15,5
Неизвестная фокальная эпилепсия	7	9,8
Генетические формы эпилепсии	29	40,8
Всего:	71	100 %

Под нашим наблюдением находилось 29 детей с генетическими формами эпилепсии, получавших Сейзар.

Двум пациентам (6,9%), ранее никогда не принимавшим противоэpileптические препараты (не лечившимся), Сейзар назначен первично; восьми пациентам (27,6%), ранее получавшим противоэpileптическую терапию, произведен перевод на Сейзар. 19 пациентов (65,5%) проходили лечение в режиме комбинированной терапии.

Длительность наблюдения составила 300 дней (более 10 месяцев).

Всем родителям (законным представителям) пациентов предложено информированное добровольное участие в исследовании и получено информированное согласие на обработку данных.

Материалы и методы

В исследование вошло 29 детей с установленным диагнозом генетической эпилепсии. Диагноз устанавливался на основе наличия: клинико-анамнестических данных, подтверждающих активную эпилепсию, возраста дебюта и характера течения заболевания, анализа данных электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, наличия патогенных вариантов в гене, ответственных за возникновение приступов эпилепсии по данным OMIM и подтвержденных консультацией клинического генетика.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.12.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка.

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95%-ые доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера–Пирсона.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Средний возраст детей составил $10,66 \pm 3,78$ лет и представлен в таблице 4.

Таблица 4

Показатели возраста в исследуемой группе

Показатель	M $\pm$ SD/Me	95% ДИ/Q1–Q3	n	min	max
Возраст, M $\pm$ SD (год)	10,66 $\pm$ 3,78	9,22–12,09	29	3,00	16,00

Распределение по полу: 16 девочек и 13 мальчиков, что составило 55,2% и 44,8% соответственно и не имело статистически значимых различий (табл. 5).

Таблица 5

Гендерные различия исследуемой группы

Пол	Абс.	%	95% ДИ
Девочки	16	55,2	35,7–73,6
Мальчики	13	44,8	26,4–64,3

Распределение групп генетических заболеваний, сопровождающихся эпилептическими приступами, в анализируемой группе представлено в таблице 6. Наиболее часто встречались энцефалопатии развития и эпилептические (ЭРЭ) – у 19 детей, что составило 65,4% всех наблюдений. Генетические генерализованные и генетические фокальные эпилепсии встречались равной частотой по 3 случая (по 10,3%), эпилептическая энцефалопатия и метаболическая эпилепсия – по 2 случая соответственно (по 6,9%).

Таблица 6

Распределение групп генетических заболеваний в анализируемой группе

Диагноз	Абс.	%	95% ДИ
Генетическая энцефалопатия развития и эпилептическая	19	65,5	42,3–79,3
Генетическая генерализованная эпилепсия	3	10,3	2,2–27,4
Генетическая фокальная эпилепсия	3	10,3	2,2–27,4
Генетическая эпилептическая энцефалопатия	2	6,9	0,8–22,8
Метаболическая эпилепсия	2	6,9	0,8–22,8

17 детей (58,6%) рождено в инбредном браке, 4 (13,8%) – от родителей – выходцев из одного изолята. В 17 случаях (58,6%) отмечалось наследственное отягощение по эпилепсии в семейном анамнезе/в роду, 7 детей (24,1%) имели сибсов с эпилепсией.

В срок от здоровых родителей рождено 26 детей (89,7%), трое (10,3%) родились недоношенными (на сроке 30–31 нед.), у двоих детей (6,9%) эпилепсию имели отцы, у одного (3,4%) – мать. Неонатальные судороги наблюдались в 4 случаях (13,8%). Фебрильные приступы (ФП) отмечались у 13 детей (44,8%). Средний возраст дебюта афебрильных приступов составил 3 года (табл. 7).



Таблица 7
Статистический анализ возраста дебюта приступов

Показатель	M ± SD/Me	95% ДИ/Q1 – Q3	n	min	max
Возраст дебюта приступов, Me (год)	3,00	1,00–4,00	29	0,10	11,00

По типу приступов преобладали фокальные моторные, билатеральные тонико-клонические приступы (БТКП) и их сочетание в 5 (17,2%), 3 (10,3%) и 11 (37,9%) случаях соответственно. Генерализованные типы приступов наблюдались у 10 детей (34,5%). Распределение пациентов по типу приступов представлено в таблице 8. Приступы с нарушением сознания наблюдались у 24 детей, что составило 82,8%. Серийные приступы отмечались в 17 случаях (58,6%), а статусное течение – в 9 (31%).

Таблица 8
Описательная статистика типов приступов у пациентов с генетическими формами эпилепсии

Тип приступов и их сочетание	Абс.	%	95% ДИ
Псевдоабсансы + атонические	5	17,2	5,8–35,8
Псевдоабсансы + ГТКП	1	3,4	0,1–17,8
ГТКП	4	13,8	3,9–31,7
Фокальные	5	17,2	5,8–35,8
БТКП	3	10,3	2,2–27,4
Фокальные + БТКП	11	37,9	20,7–57,7

В неврологическом статусе очаговая неврологическая симптоматика выявлена у 6 детей (17,2%), а именно: по 2 случая вялых и спастических тетрапарезов (по 6,9%), у одного ребенка отмечалась изолированная атаксия, у другого – атаксия и гиперкинезы (по 3,4% соответственно). У 23 пациентов (79,3%) очаговой не-

врологической симптоматики не выявлено. Однако, в структуре данной группы у 79,3% (23 ребенка) отмечалась диффузная гипотония мышц конечностей, в 86,2% (25 детей) случаях выявлены различные стигмы дисэмбриогенеза.

Задержку моторного развития имели 18 детей (62,1%), 22 (75,9%) – задержку психоречевого развития и нарушения речи, из них у 7 (24,1%) констатирована алалия. Умственная отсталость выявлена у 17 детей (58,6%), нарушение поведения – у 18 (62,1%).

На ЭЭГ у всех наблюдаемых детей выявлена эпилептиформная активность (ЭА). По частоте преобладала региональная ЭА – 13 случаев (44,8%). Диффузное замедление в сочетании с региональной и/или мультифокальной ЭА регистрировалось в 7 случаях (24,1%), генерализованная ЭА – в 6 случаях (20,7%), гипсаритмия – в 3 (10,3%).

Нейровизуализация, проведенная всем пациентам с использованием протокола «эпилепсия», патологии вещества головного мозга не выявила в 62,1% случаев (18 детей). Из патологических изменений в 7 случаях (24,1%) выявлены атрофические изменения полушарий большого мозга. У четверых детей (13,8%) выявлены различные пороки развития мозга.

Всем детям проведены исследования крови и мочи на наследственные болезни обмена методом tandem-ной масс-спектрометрии. Неспецифическое повышение ряда метаболитов выявлено у 3 детей (10,3%), у одного ребенка (3,4%) выявлено повышение 3-гидрокси-изовалери-/2-метил3-гидрокси-бутирилкарнитина, что подтвердило диагноз недостаточности биотинидазы.

Структура генетических форм эпилепсии и выявленных патогенных вариантов генов методом секвенирования следующего поколения Next Generation Sequencing (NGS) подробно представлена в таблице.

1. В исследуемой группе преобладали моногенные синдромы, сопровождающиеся эпилептическими приступами – 27 детей (93,1%), у 2 детей выявлены хромосомные нарушения (6,9%). При валидации выявленных патогенных вариантов гена методом секвенирования по Сенгеру в 17 случаях наблюдались мутации de novo (58,6%), в 12 случаях (41,4%) – унаследованные.

Таблица 9

Структура генетических форм эпилепсии в исследуемой группе

Диагноз	Кол-во пациентов (N)	Патогенный вариант гена	Тип наследования, вариант гена	Характер мутации	Валидизация по Сенгеру
Генерализованная эпилепсия с фебрильными приступами плюс, тип 7	2	SCN9A chr.2	Гетерозигота; АД	миссенс	Унаследован от матери
Энцефалопатия развития и эпилептическая, «X-сцепленная умственная отсталость, тип Турнера»	1	HUWE1 chrX: 535780	X-сцеп. рецесс.	c.9226G > Ap.; Asp3076Asn	Мутация de novo
Эпилептическая энцефалопатия, тип 42	2	CACNA1A chr19	Гетерозигота; АД	миссенс	Мутация de novo
Эпилептическая энцефалопатия, тип 32	2	KCNA2 chr1	Гетерозигота; АД	миссенс	Мутация de novo
Энцефалопатия развития и эпилептическая, синдром дефицита переносчика креатина 1	1	SLC6A8 chrX: 152956	Гемизигота; X-сцеп. AP	c.469_472del.>C; p.Tyr157_Tyr158del.	Унаследован от матери

Диагноз	Кол-во пациентов (N)	Патогенный вариант гена	Тип наследования, вариант гена	Характер мутации	Валидизация по Сенгеру
Генетическая фокальная эпилепсия, перивентрикулярная узловатая гетеротопия, тип 9	1	MAP1B chr5: 72197923	Гетерозигота; АД	миссенс	Мутация de novo
Энцефалопатия развития и эпилептическая, X-сцепл. умственная отсталость, тип 99, ограниченное жен. полом	1	USP9X chrX: 4118571	Гетерозигота; АД	c.3454C>T; p.Leu1152Phe	Мутация de novo
Энцефалопатия развития и эпилептическая с нарушением речи и гиперкинезами	1	ZNFI42 chr2: 218643013	Гемизигота; AP	c.4089_4102delA; p.Arg1365fs	Унаследован от обоих родителей
Энцефалопатия развития и эпилептическая. Болезнь Хартнупа	1	SLC6A19 chr5: 120894	Гемизигота; AP	G>A; Arg97Gln	Унаследован от обоих родителей
Эпилептическая энцефалопатия, тип 99	1	ATP1A3 chr19: 41982	Гетерозигота; АД	c. 1079C>T; p. T360M	Мутация de novo
Генетическая фокальная эпилепсия. Синдром Шуурса–Хоймейкерса.	1	PACS1 chr11: 66211	Гетерозигота; АД	c.607C>T; p.Arg203Trp	Мутация de novo
Недостаточность биотинидазы	1	BTBD chr3: 156450	Гемизигота; AP	c.1154T>C; p.Leu385Pro	Унаследован от обоих родителей
Нейрональный цероидный липофузциноз, 5 типа	1	CLN5 chr13: 76996	Гемизигота; AP		Унаследован от обоих родителей
Пропионовая ацидемия	1	PCCB chr3: 136035	Гемизигота; AP	c.988T>G; p.Phe330Val	Унаследован от обоих родителей
Ранняя эпилептическая энцефалопатия, тип 28	1	WWOX chr16q23.	Гемизигота; AP		Унаследован от обоих родителей
Семейные фебрильные судороги, тип 4	2	ADGRV1 chr5	Гетерозигота; АД	миссенс	Унаследован от отца/ матери
Синдром Ангельмана	1	chr15q11	АД	аномальное метилирование	Мутация материнской копии гена UBE3A
Синдром Вольфа–Хиршхорна	1	XY,add (4) (p15) dn	АД	гемизигот. делеция xp.4p16.3.	Мутация de novo
Синдром Ретта	2	MECP2 chrX	Гетерозигота; АД	миссенс	Мутация de novo
Энцефалопатия развития и эпилептическая. Синдром Хоуг–Янссена.	1	PPP2R1A chr 19: 52212959	Гетерозигота; АД	c.656C>T; p.Ser219Leu	Мутация de novo
Энцефалопатия развития и эпилептическая, тип 67	1	CUX2 chr12: 111338453	Гетерозигота; АД	c.3364A>G; p.Met1122Val	Мутация de novo
Энцефалопатия развития и эпилептическая с лицевыми дизморфиями и аномалиями развития конечностей	1	BPTF chr17: 65914	Гетерозигота; АД	c.5324A>T; p.Lys1775Met	Мутация de novo
Генетическая энцефалопатия развития и эпилептическая. Синдром Николаидеса– Барайцера	1	SMARCA2 chr9: 209667	Гетерозигота; АД	A>T p.Lys967Arg	Мутация de novo
Энцефалопатия развития и эпилептическая с неспецифическими аномалиями головного мозга	1	DLL1 chr6: 170594	Гетерозигота; АД	c.1175G>T p.R392L	Мутация de novo
Всего:	29				

На момент включения в исследование 27 детей (93,1%) принимали противоэpileптические препараты (ППП) с сохранением приступов. 2 пациента (6,9%) ППП не принимали. 11 пациентов (37,9%) находились на монотерапии вальпроатами (ВК). Наиболее частой комбинированной схемой терапии было сочетание ВК с левитирацетамом (ЛТЦ) – 10 детей (34,5%); 6 пациентов (20,7%) принимали политерапию в различных комбинациях: ВК, ЛТЦ, топирамат (ТПМ), перампанел (ПМП), карбамазепин (КМЗ), окскарбазепин (ОКЗ), зонисамид (ЗН). Длительность удержания на терапии варьировала в диапазоне от 1 до 5 мес, а частота приступов от – ежедневных до 1 в 6 мес. Фармакорезистентность констатируется у 21 ребенка (72,4%).

С целью контроля над приступами в описанной выше группе детей у 8 пациентов (27,6%), ранее получавших противоэpileптическую терапию, произведен перевод на ламотриджин (Сейзар, ЛТЖ); 19 пациентов (65,5%) проходили лечение в режиме комбинированной терапии, а у 2 детей (6,9%), ранее не получавшим терапию, Сейзар был назначен первично.

Схемы терапии с включением Сейзара у 29 детей с генетическими формами эpileпсии представлены в таблице 10.

Таблица 10

Схемы терапии с включением Сейзара

Препараты и их сочетание	Абс.	%	95% ДИ
ЛТЖ	11	37,9	20,7–57,7
ВК + ЛТЖ	9	31,0	15,3–50,8
ЛТЦ + ЛТЖ	2	6,9	0,8–22,8
ВК + ЛТЦ + ЛТЖ	3	10,3	2,2–27,4
ВК + ПМП + ЛТЖ	2	6,9	0,8–22,8
ПМП + ЛТЖ	2	6,9	0,8–22,8

Результаты

За 300 дней (10 месяцев) наблюдения исследуемой группы пациентов, принимавших Сейзар, как в моно-, так в комбинированной терапии, нами были получены следующие результаты.

11 детей (37,9%) ответили на монотерапию Сейзаром и у них был достигнут полный контроль приступов. Число детей, ответивших на комбинированную терапию с назначением Сейзара и уменьшением частоты приступов на 50% (респондеры) – 16, что составило 55,2%. Приступы у них повторялись реже, но сохранялись частотой до 1 раза в месяц у 6 (20,7%); до 1 в 3 мес – у 9 (31,0%); и у одного ребенка (3,4%) за время наблюдения приступ повторился лишь однократно. У 2 детей (6,9%) с высокой частотой атонических приступов и абсолютной фармакорезистентностью Сейзар не был эффективен. В течение 300 дней наблюдения этим детям подбор ППП был продолжен с сохранением в схеме лечения ЛТЖ, а именно в сочетании с ВК и ЛТЦ.

По типу сохраняющихся приступов преобладали фокальные моторные – у 9 (31,0%), генерализованные типы приступов – у 7 (24,1%), БТКП – у 2 (6,9%) детей (табл. 11).

Таблица 11

Тип сохраняющихся приступов на фоне терапии Сейзаром

Тип приступов	Абс.	%	95% ДИ
Атонические	2	6,9	0,8–22,8
Псевдоабсансы	2	6,9	0,8–22,8
ГСП	3	10,3	2,2–27,4
Фокальные	9	31,0	15,3–50,8
БТКП	2	6,9	0,8–22,8

Сравнительный анализ типов приступов до и после назначения Сейзара показал значимое снижение частоты приступов за счет их полного контроля в 37,9% случаев (11 детей), снижение частоты тяжелых типов приступов, таких как БТКП и ГТКП, отсутствие сочетанных приступов. Так, на фоне терапии Сейзаром не наблюдалось сочетания фокальных и БТКП, атипичных абсансов и атонических приступов, атипичных абсансов и ГТКП. Данный анализ наглядно представлен на рис. 1.

Нами был проведен анализ частоты повторяющихся приступов до и после назначения Сейзара (рис. 2).

На представленной выше диаграмме показано почти 5-кратное уменьшение частоты ежедневных

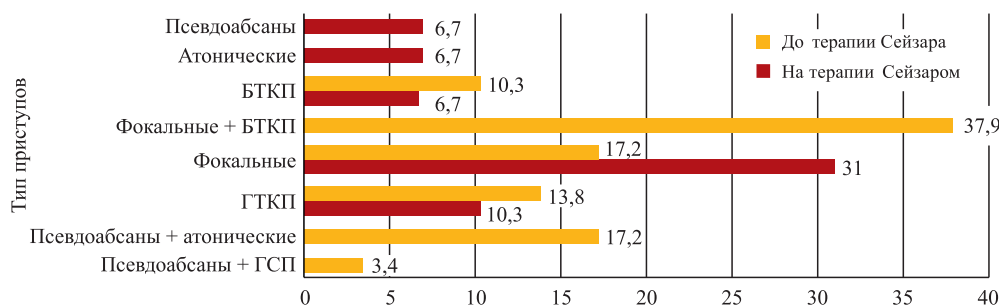


Рис. 1. Диаграмма сравнения типов повторяющихся приступов на фоне терапии до и после назначения Сейзара

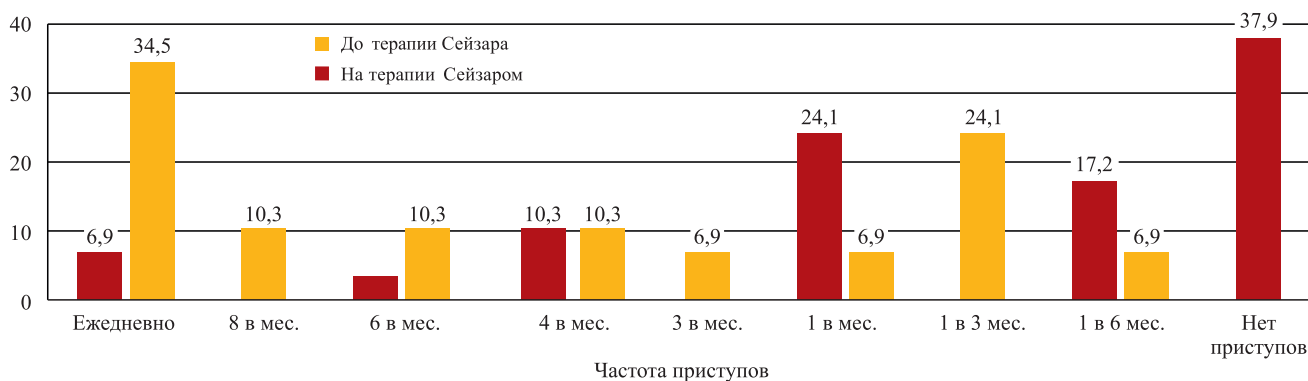


Рис. 2. Диаграмма сравнения частоты повторяющихся приступов до и после назначения Сейзара

приступов на фоне приема Сейзара, а также отмечалась редукция приступов, возникающих чаще 1 раза в неделю, и увеличение межприступных интервалов до 1–6 месяцев.

На рисунке 3 представлена диаграмма частот повторения серийных приступов и эпилептических статусов у детей с генетическими эпилептическими синдромами до и на фоне терапии Сейзаром.

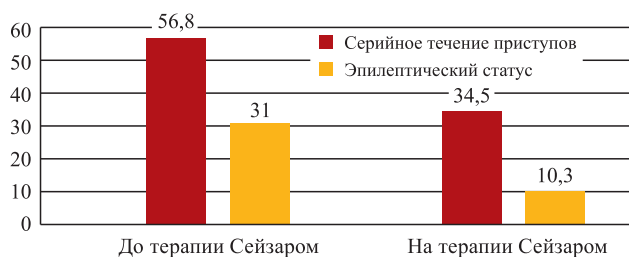


Рис. 3. Диаграмма частот повторения серийных приступов и эпилептических статусов до и на фоне терапии Сейзаром

При сравнительном анализе длительности удержания на моно- и комбинированной терапии до и после назначения Сейзара нами получены статистически значимые различия. Если на первоначальной терапии средняя длительность удержания была 1–2 месяца, то на фоне приема Сейзара средняя длительность составила 8 мес (табл. 12).

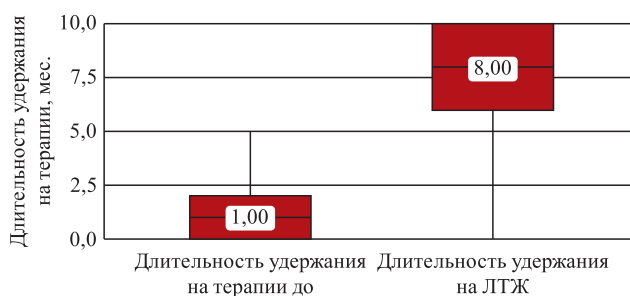


Рис. 4. Диаграмма сравнения длительности удержания на терапии до и после назначения Сейзара

Таблица 12

Сравнительный анализ динамики длительности удержания на терапии до назначения Сейзара и на фоне его приема

Этапы наблюдения				р
Длительность удержания на терапии до назначения Сейзара		Длительность удержания на терапии Сейзаром		<0,001*
Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
1,00 (n = 29)	0,00–2,00	8,00 (n = 29)	6,00–10,00	
* – различия показателей статистически значимы (р < 0,05) (используемый метод: критерий Уилкоксона).				

При проведении анализа длительности удержания на ЛТЖ в зависимости от ответа на терапию Сейзаром, в соответствии с представленной таблицей (табл. 13), были выявлены существенные различия (p < 0,001) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

Таблица 13

Анализ длительности удержания на ЛТЖ в зависимости от ответа на терапию Сейзаром

Показа- тель	Катего- рии	Длительность удержания на ЛТЖ (мес)			p
			Q ₁ –Q ₃	n	
Ответ на терапию Сейза- ром	без эффекта	0,00	0,00–0,00	2	< 0,001* p100% – без эффекта = 0,001 p100% – 50% = 0,001
	50%	6,00	6,00–7,25	16	
	100%	10,00	9,50–10,00	11	
* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					



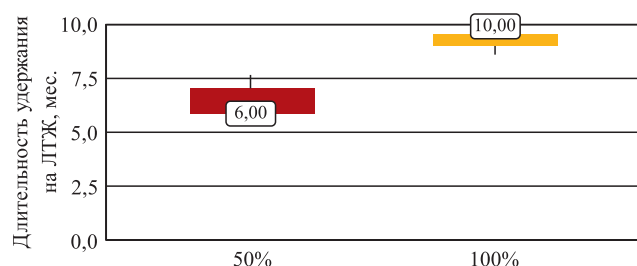


Рис. 5. Анализ длительности удержания на ЛТЖ в зависимости от ответа на терапию Сейзаром

Данные анализа длительности удержания на ЛТЖ в зависимости от типа сохраняющихся приступов на Сейзаре представлены в таблице 14.

Таблица 14

Анализ длительности удержания на ЛТЖ в зависимости от типа сохраняющихся приступов на Сейзаре

Показатель	Категории	Длительность удержания на ЛТЖ (мес)			р
Тип сохраняющихся приступов на Сейзаре	атонические	8,00	7,00–9,00	2	0,004* р фокальные – без приступов < 0,001
	БТКП	7,00	6,50–7,50	2	
	ГСП	7,00	3,50–8,00	3	
	псевдоабсансы	7,00	5,50–8,50	2	
	фокальные	6,00	6,00–6,00	9	
	без приступов	10,00	9,50–10,00	11	
* – различия показателей статистически значимы (р < 0,05)					

В соответствии с представленной таблицей при сопоставлении длительности удержания на терапии в зависимости от типа сохраняющихся приступов на Сейзаре, были выявлены существенные различия (p = 0,004) (используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса).

Нами был выполнен анализ длительности удержания на ЛТЖ в зависимости от последней схемы терапии (таблица 15).

Таблица 15

Анализ длительности удержания на Сейзаре в зависимости от последней схемы терапии

Показатель	Категории	Длительность удержания на ЛТЖ (мес)			p
Схема терапии	ВК + ЛТЖ	6,00	6,00–8,00	9	0,007* pЛТЖ – ВК + ЛТЦ + ЛТЖ = 0,047
	ВК + ЛТЦ + ЛТЖ	0,00	0,00–4,00	3	
	ЛТЖ	10,00	9,50–10,00	11	
	ЛТЦ + ЛТЖ	5,00	4,50–5,50	2	
	ПМП + ВК + ЛТЖ	8,00	7,00–9,00	2	
	ПМП + ЛТЖ	6,00	6,00–6,00	2	
* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Согласно полученным данным при анализе длительности удержания на ЛТЖ в зависимости от последней схемы терапии, нами были установлены статистически значимые различия (p = 0,007) (используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса) (рис. 6).

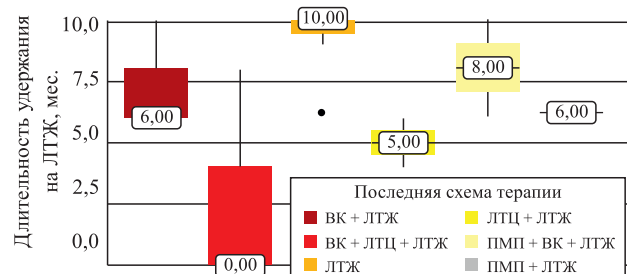


Рис. 6. Анализ длительности удержания на ЛТЖ в зависимости от последней схемы терапии

Далее нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи длительности удержания и количества схем до и на терапии Сейзаром, представленный в таблице 16.

Таблица 16

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи длительности удержания на терапии и количества схем до терапии Сейзаром

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	р
Длительность удержания на терапии до ЛТЖ – количество схем до терапии ЛТЖ	–0,214	Слабая	0,264
Длительность удержания на ЛТЖ – количество схем до терапии ЛТЖ	–0,733	Высокая	<0,001*
* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

При оценке связи количества схем до терапии Сейзаром и длительности удержания на терапии Сейзаром была установлена высокой тесноты обратная связь. При увеличении длительности удержания на ЛТЖ на 1 мес следует ожидать уменьшение количества схем до терапии на 0,383. Полученная модель объясняет 51,2% наблюдаемой дисперсии количества схем до терапии Сейзаром (рис. 7).

При оценке дискриминационной способности отсутствия контроля приступов от длительности удержания на ЛТЖ с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 8).

Длительность удержания на Сейзаре является статистически значимым предиктором полного контроля приступов (AUC = 0,917; 95% ДИ: 0,796 – 1,000, p < 0,001).

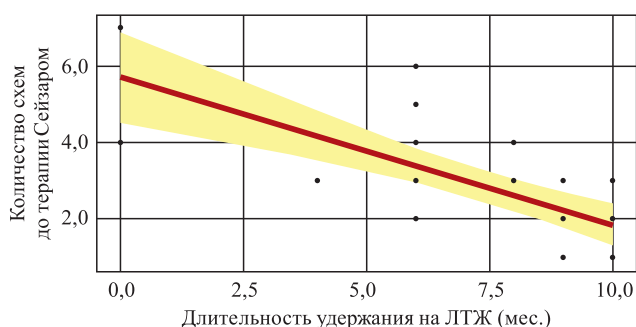


Рис. 7. График регрессионной функции, характеризующий зависимость количества первоначальных схем терапии от длительности удержания на Сейзаре

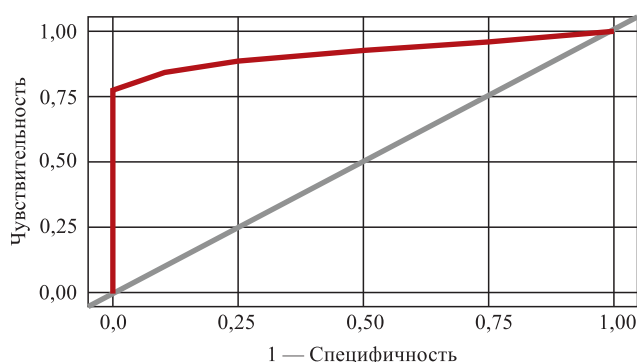


Рис. 8. ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность длительности удержания на ЛТЖ при прогнозировании полного контроля приступов

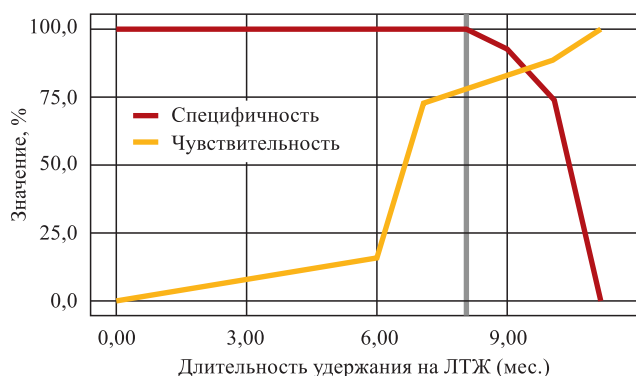


Рис. 9. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности полного контроля приступов

Таблица 17

Анализ дискриминационной способности длительности удержания на Сейзаре

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
10,00	88,9	72,7	84,2	80,0
9,00	83,3	90,9	93,8	76,9
8,00	77,8	100,0	100,0	73,3
7,00	72,2	100,0	100,0	68,8

Пороговое значение длительности удержания на Сейзаре в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 8,000 мес. Отсутствие контроля прогнозировалось при значении длительности удержания на Сейзаре ниже данной величины. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 77,8% и 100,0% соответственно.

Обсуждение

Ведение и лечение детей с генетическими синдромами в сочетании с эпилепсией является сложной, часто неразрешимой задачей. Прежде всего, это связано с отсутствием таргетной терапии в большинстве случаев, ранним проявлением и сочетанием нескольких типов приступов, их персистированием и трансформацией по мере взросления ребенка, как правило, резистентностью приступов к противоэpileптическим препаратам (ППП). Высокий процент фармакорезистентности в когорте детей с генетическими эпилепсиями приводит к частой смене терапевтических схем и подходов, длительному индивидуальному подбору ППП и как следствие – к политерапии [8, 10].

По мнению ряда авторов, от 17% до 80% всех заболеваний, сопровождающихся судорогами, имеют моногенную природу, причем наибольшая доля пациентов с наследственными синдромами отмечена среди пациентов с манифестацией судорог в младенческом и раннем детском возрасте [8, 22].

Благодаря появлению метода секвенирования следующего поколения (NGS) в последние десятилетия достигнут большой прогресс в диагностике генетических заболеваний и описании сотни моногенных эпилепсий. Генетическая диагностика обеспечивает полезность с точки зрения выбора лечения, закрывая диагностическую «одиссею», избегая ненужного дальнейшего тестирования и информируя о будущих репродуктивных решениях [30]. Накопленный опыт позволяет проанализировать фенотипические проявления различных генетических вариантов, определить корреляции между локализацией и типом мутаций с тяжестью клинических симптомов.

Известно, что большинство генетических эпилепсий, включая эпилептические энцефалопатии, обусловлены мутациями в генах, белковые продукты которых формируют ионные каналы мембраны нейронов [2, 30, 14]. Установлено влияние некоторых типов мутаций в этих генах на функцию ионных каналов. Одни – усиливают непрерывный ток натрия через каналы и вызывают гиперовозбудимость нейронов, другие – замедляют их активацию. Понимание этих механизмов может влиять на тактику терапии и подбор методов персонализированного лечения больных, позволяющих исправлять определенные метаболические дефекты (например, назначение биотина при лечении недостаточности биотинидазы) или избегать назначения ППП, усугубляющих патогенетический дефект (например, препараты, блокирующие натриевые каналы, при некоторых вариантах РЭЭ 6 типа, обусловленной мутациями в гене SCN1A, снижающих функцию канала) [2, 8]. Потенциал-зависимые натриевые (Na⁺) каналы представляют собой

трансмембранные белки, которые играют важную роль в инициации и распространении потенциалов действия в нейронах и электрически возбудимых тканях. Проявления заболевания связаны с изменением функциональных свойств пораженных нейронов (увеличение или потеря функции (GOF или LOF)), которые могут направлять лечение. Ингибирование натриевого канала является основным механизмом карбамазепина, фенитоина и ламотриджина, а также является вероятным механизмом для многих других классических и новых ППП [14].

Сейзар (ламотриджин, ЛТЖ) является противоэpileптическим препаратом с влиянием на потенциал-зависимые натриевые каналы пресинаптической мембраны, уменьшая выделение в синаптическую щель медиаторов, в первую очередь глутамата, играющего важную роль в формировании эpileптических разрядов в головном мозге. Обладает широким спектром действия, и хорошей переносимостью. Разрешен детям с 12 лет для лечения фокальных и генерализованных тоникоклонических приступов как в моно-, так и в комбинированной терапии; детям с 3 до 12 лет в качестве монотерапии при детской абсансной эpileпсии и комбинированной терапии фокальных, ГТКП, БТКП и приступов при синдроме Леннокса–Гасто. Как препарат первого выбора, Сейзар рекомендован к применению в лечении эpileптических приступов и основных эpileптических синдромов при лечении фокальных и БТКП, при изолированных генерализованных судорожных приступах (ГСП), изолированных абсансах и тонических приступах [9].

В представленной нами выборке 27 пациентов (93,1%) имели моногенные генетические формы эpileпсии, 2 пациента (6,9%) – хромосомную патологию. Все дети данной группы были старше 3 лет. Сейзар титровался с минимальных доз (12,5 мг) шагом в 10–14 дней до поддерживающей дозы 100–400 мг в сутки (из расчета 3–10 мг/кг/сут).

Valencia I, Piñol-Ripoll G и соавт. (2009) представили исследование оценки эффективности и безопасности монотерапии ЛТЖ при контроле судорог в когорте 72 детей и подростков с различными формами эpileпсии [31]. ЛТЖ применялся в качестве монотерапии первого выбора у 26,4% пациентов и в качестве монотерапии второго выбора у 73,6%. Среднее число ППП, испытанных до назначения ЛТЖ, составило 1,3 (0–6). Среднее время наблюдения составило 33 месяца (от 3 недель до 11,5 лет). Степень снижения частоты приступов была следующей: контроль приступов был достигнут в 42% случаев, снижение частоты на 75–90% в 17,4% случаев, на 50–74% – у 11,6% детей, а на 25–49% – у 10%. Отсутствие эффекта от терапии ЛТЖ отмечено в 16% случаев, а 3% детей имели аггравацию приступов. Наиболее распространенным нежелательным побочным эффектом была сыпь (6,9%). Шесть (8,3%) пациентов прекратили прием ЛТЖ из-за побочных явлений. Ни у одного пациента не было диагностировано развитие синдрома Стивенса–Джонсона. Авторы делают заключение, что ЛТЖ эффективный и хорошо переносимый препарат в качестве монотерапии у детей и подростков как при фокальной, так и при генерализованной эpileпсии [31].

Данные, полученные в нашем исследовании, согласуются с приведенной выше работой. Полный контроль приступов на фоне приема Сейзара был отмечен у 37,9% детей, а снижение частоты приступов на 50% и более – у 55,7%; в 6,9% случаях констатируется отсутствие эффекта. Важным является тот факт, что в представленной нами группе детей не выявлено ни одного случая аггравации приступов, нежелательных побочных эффектов в виде кожной сыпи и проявлений идиосинкразии. Также отмечено сокращение числа серийных приступов. За время наблюдения на терапии Сейзаром серийное течение фокальных приступов сократилось почти в 2 раза, а эpileптические статусы повторялись в 3 раза реже.

Общеизвестно, что выбор противоэpileптической терапии начинается с определения формы эpileпсии (синдрома) и характера приступов [4, 10]. В нашем исследовании 65,5% детей имели фокальные приступы, БТКП и их сочетание (17,2, 10,3 и 37,9% соответственно). Генерализованные типы приступов встречались в 35,5% случаев, среди которых преобладали сочетание атипичных абсансов с атоническими приступами (17,2%), изолированные ГСП (13,8%), и у одного ребенка наблюдались атипичные абсансы в сочетании с ГСП (3,4%). Таким образом, до терапии Сейзаром 58,6% детей имели сочетание приступов. На терапии Сейзаром в течение 300 дней наблюдения отмечалась полная редукция сочетанных типов приступов. Наилучший результат наблюдался в контроле за фокальными и БТКП за счет сокращения сочетанных типов приступов (37,9% на первоначальной терапии и 0% на терапии Сейзаром). Нами отмечено сокращение генерализованных типов приступов как изолированных ГСП, так и сочетания атонических приступов и атипичных абсансов.

На терапии Сейзаром нами получен хороший результат в сокращении частоты приступов. Так, частота повторения ежедневных приступов снизилась почти в 5 раз, а межприступные интервалы увеличились почти вдвое. Это подтверждается статистическим анализом длительности удержания на моно- и комбинированной терапии до и после назначения Сейзара. Если на первоначальной терапии средняя длительность удержания была 1–2 месяца, то на фоне приема Сейзара средняя длительность составила 8 мес. Ответ на терапию Сейзаром был статистически значимым ($p < 0,001$) и коррелировал с длительностью удержания на препарате. Так, при увеличении длительности удержания на ЛТЖ на 1 мес следует ожидать уменьшение количества схем терапии на 0,383. А оценка прогнозирования полного контроля приступов на Сейзаре с помощью ROC-анализа показала, что длительность удержания на терапии Сейзаром является статистически значимым предиктором полного контроля приступов ($AUC = 0,917$; 95% ДИ: 0,796–1,000, $p < 0,001$).

В данном исследовании группы детей с генетическими заболеваниями, сопровождающихся эpileптическими приступами, представлено 25 нозологических форм генетических синдромов (табл. 9). Целесообразность и показания к применению Сейзара в этой группе детей рассматривалась с точки зрения подбора адекватной и хорошо переносимой терапии по типу приступов с учетом фармакологического анамнеза. Всем детям дан-

ной группы Сейзар назначался впервые. У 2 пациентов (6,9%), ранее никогда не принимавшим ППП, Сейзар был назначен в качестве монотерапии.

Пациенту с синдромом Вольфа–Хишхорна, с дебютом приступов после 3 лет с псевдоабсансов и ГСП Сейзар был назначен впервые в комбинированной терапии с вальпроатом (ВК). На протяжении 300 дней наблюдения приступы не повторялись.

Эпилептические приступы при синдроме Вольфа–Хишхорна (СВХ) наблюдаются у 93% пациентов. Манифестация приступов характерна в течение первых трех лет жизни и приступы, как правило, фебрильно-провоцированные. Эпилептический статус отмечен у 50% детей [6, 15]. Эпилепсия, как правило, хорошо контролируется монотерапией. Приступы могут быть как ГСП, так и фокальные гемиконвульсивные. В литературе как наиболее эффективный препарат для лечения ГСП указан фенобарбитал [16]; также возможны атипичные абсансы и миоклонии. Как препараты выбора при этих типах приступов указаны вальпроат или этосуксимид [16]. Сообщалось о случае синдрома Вольфа–Хишхорна с фенотипом синдрома Веста, при котором приступы не поддавались лечению несколькими противоэпилептическими препаратами (были резистентными к вальпроату, клоназепаму и зонисамиду), но реагировали на добавление ламотриджина [26]. Наиболее вероятным механизмом, лежащим в основе эффективности ЛТЖ, является подавление потенциал-зависимых Na^+ и Ca^{2+} -каналов. Ген LETM1 был идентифицирован как критический для появления эпилепсии у пациентов с СВХ. Он кодирует предполагаемый белок, связывающий Ca^{2+} , который регулирует передачу сигналов Ca^{2+} и гомеостаз. У пациента добавление ламотриджина к другим противосудорожным препаратам могло уменьшить эпилептические спазмы за счет увеличения концентрации Ca^{2+} [26].

У 4 детей (13,8%) регистрировались фебрильно-провоцированные и сохраняющиеся афебрильные приступы. Частота приступов у данных детей варьировала от 1 в 3 мес до 1 в 6 мес, у 2 детей возникали серийные приступы. Двое детей, достигших возраста 12 и 13 лет, не принимавших ранее ППП, включены в исследование на монотерапии Сейзаром.

С генетически подтвержденным диагнозом генерализованной эпилепсии с фебрильными приступами плюс (ГЭФП+), ассоциированные с патогенным вариантом в гене SCN9A, наблюдалось двое детей. Семейные фебрильные судороги, тип 4, ассоциированные с мутацией в гене ADGRV1, диагностированы у 2 детей. При фенотипе GEFS+ наблюдается хорошо контролируемая эпилепсия с нормальными когнитивными способностями [11, 13]. Семейные варианты ГЭФП+ оказывают влияние на свойства натриевого канала в варианте усиления функции, с чем связано уменьшение приступов в ответ на лечение блокаторами натриевых каналов [9, 13, 18, 27]. Наше наблюдение подтверждает этот факт, и терапия Сейзаром позволила контролировать приступы у всех 4 детей.

Эпилептические энцефалопатии в нашем исследовании были выявлены у 6 пациентов (20,7%), у 4 в основе лежали мутации de novo. Один ребенок с ранней

эпилептической энцефалопатией 28-го типа, ассоциированной с патогенным вариантом гена WWOX, унаследованным от обоих родителей, с ранним дебютом фармакорезистентных приступов и глубокой задержкой психомоторного развития не ответил на терапию Сейзаром. Приступы носили полиморфный характер, отмечалось сочетание атонических, фокальных и БТКП. Ни одна из схем терапии, включая гормонотерапию и бензодиазепины, не была эффективной в отношении приступов.

Мы идентифицировали две различные мутации de novo в KCNA2 у двух пациентов с эпилептической энцефалопатией, тип 32. У данных пациентов наблюдались фармакорезистентные фебрильные и множественные афебрильные фокальные и БТКП, мультифокальные эпилептиформные разряды, с большей активацией во сне, легкая и умеренная умственная отсталость, задержка речевого развития и атаксия.

По данным литературы нет полной ясности в отношении того, какие препараты более эффективны при эпилепсии, связанной с геном KCNA2 [23]. При эпилепсии, ассоциированной с патогенным вариантом гена KCNA2, часто требуется одновременное применение нескольких препаратов в высоких дозах, однако приступы могут продолжаться даже при использовании наилучших сочетаний ППП. В литературе описываются положительные эффекты приема ацетозаламида и топирамата в лечении данной формы заболевания. При эпилепсии KCNA2 приступы уменьшаются, но никогда по-настоящему не контролируются, что требует постоянной корректировки лекарств и политерапии. В ходе ранних клинических испытаний было показано, что для детей с вариантами KCNA2, перспективен препарат, блокирующий калиевые каналы, под названием 4-аминопиридин (4-aminopyridine, 4-AP). Однако этот препарат по-прежнему считается экспериментальным [23]. В нашем исследовании дети с эпилептической энцефалопатией, 32 типа, ассоциированные с мутациями в гене KCNA2, получали более 3–6 комбинаций ППП без контроля приступов. При назначении ЛТЖ в сочетании с вальпроатом и перампанелом позволило снизить частоту приступов до 1 в месяц и удержаться на данной схеме до 9 мес.

У 2 детей исследуемой группы выявлена эпилептические энцефалопатии 42 типа и у одного – 99 типа (табл. 9). У этих пациентов развились резистентные к терапии фокальные и мультифокальные, БТКП, тонические аксиальные и приступы падений. Дебют эпилепсии в возрасте после 2 лет с фенотипическим проявлением синдрома Леннокса–Гасто. Во всех 3 случаях пациенты имели глубокую задержку психомоторного и речевого развития, развившуюся после появления приступов и диффузную мышечную гипотонию, нарушение поведения. На ЭЭГ регистрировались диффузные медленные разряды спайк-волновой активности 2 Гц. На момент включения в исследование пациенты принимали монотерапию вальпроатом. Наиболее правильным подходом к терапии данных синдромов является рациональная политерапия, и к базовым препаратам относят вальпроаты в сочетании с ЛТЖ, ТПМ [7, 10]. Введение Сейзара в качестве комбинированной терапии с ВК позволило

уменьшить частоту и тяжесть приступов, а также контролировать приступы падений и БТКП.

Один пациент (3,4%) с энцефалопатией развития и эпилептической, 67 типа не ответил на терапию Сейзаром, что, по-видимому, связано с более тяжелым фенотипом. Возраст на момент начала приступов – 6 месяцев. Дебют приступов с миоклоний, атипичных абсансов и фокальных тонических приступов с нарушением сознания. Несмотря на то, что данный ребенок имел характерный фенотип Леннокса–Гасто, приступы были резистентными к лечению, даже на политерапии, в том числе с включением Сейзара [32].

У 2 детей в нашем исследовании выявлены генетически подтвержденные варианты синдрома Ретта. Обе девочки находились на 3 стадии развития заболевания, в 1 случае диагноз установлен в течение 300 дней наблюдения. В клинической картине преобладали БТКП и фокальные моторные приступы и их сочетание, приступы были резистентны к терапии. У обеих девочек терапия началась с ВК с последующим последовательным присоединением ЛТЦ и ТПМ. Перевод с вальпроата на Сейзар позволил сократить частоту и тяжесть приступов с купированием БТКП, однако фокальные моторные приступы сохранялись.

В настоящее время в литературе, посвященной лечению приступов при синдроме Ретта, представлены единичные сравнительные данные о преимуществе определенного ППП и рекомендуется назначение ППП широкого спектра действия [10, 21]. Нуррке Р с соавт. (2007) представил исследование с включением 110 пациенток с синдромом Ретта с анализом эффективности трех ППП: вальпроата, карбамазепина и сульиама [21]. Наилучший контроль приступов был у пациенток, принимавших карбамазепин, наименьшая эффективность была отмечена у вальпроата. Учитывая блокирующее действие на глутаматные рецепторы ЛТЖ и ТПМ, назначение этих препаратов может быть эффективным в лечении синдрома Ретта [10, 20].

Синдром Ангельмана вследствие мутация материнской копии гена убиквитина UBE3A, выявлен у одного ребенка в нашей группе. Дебют фебрильных приступов до 2 лет с последующим появлением афебрильных ГСП, атипичных абсансов и миоклоний, отмечалось сочетание приступов, их высокая частота с развитием бессудорожного эпилептического статуса, и резистентность к проводимой терапии. На момент включения в исследование пациент принимал наиболее эффективные ППП, рекомендованные для лечения синдрома Ангельмана [1]. Это были комбинации ВК, ЛТЦ и ТПМ, этосуксимида. Данные схемы терапии были достаточно эффективными и позволили контролировать миоклонические приступы и уменьшить частоту атипичных абсансов и ГСП [1, 17]. Однако, плохая переносимость ТПМ в сочетании с ЛТЦ в виде нарушения сна и появления приступов агрессии не позволяли пролонгировать данную схему терапии. Перевод пациента на терапию Сейзаром в комбинации с ВК позволил сохранить достигнутый контроль приступов без провокации миоклоний [1, 10, 19].

Лечение метаболических форм эпилепсии, таких как недостаточность биотинидазы, синдром дефицита креатина Х-сцепленный вариант и пропионовой ацидемии,

которые наблюдались в нашем исследовании (по одному случаю каждого из синдромов), требуют прежде всего коррекции метаболических нарушений [25]. После верификации диагноза и включения в схему терапии биотина в суточной дозе до 20 мг/сут в первом случае и введения креатина моногидрата до 500 мг/кг/сут в сочетании с аргинином и глицина – во втором, нам удалось добиться улучшения как моторных и когнитивных функций, так и уменьшения частоты приступов [12, 25]. Стратегия лечения пациентов с пропионовой ацидезией заключается в снижении образования токсических метаболитов, предупреждении развития кетоацидоза, гипераммониемии. Основой такой терапии служат низкобелковая диета и специализированные продукты без патогенетически значимых аминокислот, препараты левокарнитина. По показаниям назначают противоэпилептические препараты, симптоматическую терапию, коррекцию витаминной недостаточности [25]. С учетом сохраняющихся БТКП на фоне приема ЛТЦ было решено перевести пациентов на монотерапию ЛТЖ. В течение 300 дней наблюдения у пациентки с недостаточностью биотинидазы приступ повторился однократно, а у пациентов с синдромом недостаточности креатина и пропионовой ацидезией частота приступов уменьшилась на 50%.

Еще одной формой энцефалопатии развития и эпилептической, связанной с метаболическими нарушениями, является Болезнь Хартнупа (БХ). Это редкое аутосомно-рецессивное метаболическое расстройство, характеризуется неспособностью усваивать нейтральные аминокислоты в желудочно-кишечном тракте и почках, что приводит к почечной аминоацидурии [24]. Мутации гена SLC6A19, расположенного на хромосоме 5, были идентифицированы как причина БХ. Ген SLC6A19 кодирует белок-переносчик «специфический транспортер нейтральных аминокислот» (B0AT1), его дефицит вызывает обильное выделение триптофана с мочой и калом и объясняет основные симптомы заболевания. Первые симптомы возникают в раннем детстве: пеллагра-подобная кожная сыпь при болезни Хартнупа является наиболее частым и первым симптомом, возможен дебют с кожных язв, гиперпигментации кожи. Также описаны такие симптомы как атаксия, задержка развития, эпилептические приступы [24]. В нашем примере задержка развития и динамическая атаксия до дебюта приступов была мягкой, кожных высыпаний не наблюдалось и ведущим симптомом были фокальные моторные и БТКП, резистентные к комбинации трех ППП. После подтверждения генетического анализа проведена коррекция терапии, назначена диета с высоким содержанием белка и триптофана, никотинамид 100 мг в день и Сейзар 50 мг на ночь. Приступы купировались.

В лечении эпилептических приступов при нейрономальном цереоидном липофусцинозе 5-го типа показана высокая эффективность ЛТЖ, что было отмечено и в случае с нашим пациентом [28].

У 9 пациентов верифицированы различные формы энцефалопатий развития и эпилептических (ЭРЭ). Различные моногенные варианты генов у данных пациентов представлены в таблице 9, из них двое имеют сцепленный с Х-хромосомой тип наследования. Все дети демонстрируют глобальную задержку развития с

младенчества, с различной степенью интеллектуальных нарушений, задержкой речевого развития или алалией. Для них характерны различные дисморфические черты, не всегда специфические, мышечная гипотония, эпилептические приступы и нарушения поведения. Частота и тяжесть эпилептических приступов варьируема для разных синдромов, преобладают фокальные и БТКП, тонические приступы, атипичные абсансы, которые для части синдромов хорошо контролируются ППП, но могут быть и фармакорезистентными. Как правило, таргетной терапии нет, основной траекторией ведения таких детей является симптоматическое лечение, подбор ППП и разработка тактики реабилитации, требующие мультидисциплинарного подхода. Все дети на момент включения в исследование принимали комбинированную терапию с сохранением приступов с частотой от ежедневных до 1 в 3 месяца. При переводе на Сейзар или назначении его в комбинированной терапии отмечалось уменьшение частоты приступов не менее чем на 50% у 9 детей (31%), удлинение межприступного интервала от 1 недели до 4 месяцев и редукции сочетанных типов приступов.

Данное исследование проведено с включением наиболее сложных пациентов детского возраста. Генетические эпилептические синдромы представляют собой не только медицинскую, но и социальную проблему, так как они оказывают глубокое влияние на здоровье и качество жизни ребенка, трудоспособность и экономическое благополучие семьи и общества. С другой стороны трудности диагностики и подбора медикаментозного лечения, определение реабилитационного потенциала, прогнозирование течения болезни требует мультидисциплинарного подхода с включением в лечебно-диагностический процесс невролога, клинического генетика, психиатра и специалистов по реабилитации.

В клинической практике многие вопросы, касающиеся лечения и ведения пациентов с генетическими эпилептическими синдромами, остаются дискуссионными. Учитывая высокий процент фармакорезистентной эпилепсии и коморбидный фон в данной когорте пациентов, поиск таргетной терапии, подбор противоприступных препаратов и их лучших сочетаний, снижающих тяжесть и частоту приступов, является очень важной задачей. Наше исследование показало, что терапия Сейзаром оказалась достаточно эффективной с высоким профилем безопасности и переносимости как в моно- так и в комбинированной терапии. Сейзар может быть рекомендован к применению для части генетических эпилептических синдромов.

Выводы

1. Генетическая диагностика, особенно при раннем выявлении симптомов энцефалопатии развития или эпилепсии, влияет на выбор лечения у значительной части пациентов.

2. Сейзар – эффективный и хорошо переносимый препарат для лечения детей и подростков с определенными генетическими эпилептическими синдромами.

3. При назначении Сейзара как в моно-, так и в комбинированной терапии можно ожидать достоверное снижение частоты и тяжести приступов.

4. Длительность удержания на терапии Сейзаром является статистически значимым предиктором полного контроля приступов.

5. Терапия Сейзаром может быть назначена пациентам с серийным и статусным течением фокальных и БТКП.

6. Применение Сейзара у детей с генетическими эпилептическими синдромами уменьшает количество схем терапии и принимаемых противоприступных препаратов.

7. При выборе противоприступного препарата у детей необходимо учитывать механизм действия лекарственного препарата с учетом синдромальной патологии.

8. Проведение функционального анализа влияния отдельных мутаций в генах, ответственных за возникновение эпилепсий, на функционирование их белковых продуктов, и оценка эффективности отдельных лекарственных препаратов, в перспективе будет способствовать разработке этиопатогенетической терапии.

Литература

1. Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю., Кузьмич Г.В., Глухова Л.Ю., Пылаева О.А. Эпилепсия при синдроме Ангельмана. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(7):100–105.
2. Дадали Е.Л., Шаркова И.В., Воскобоева Е.Ю. Клинико-генетические характеристики моногенных идиопатических генерализованных эпилепсий. Нервные болезни. 2014;1:15–21.
3. Дадали Е.Л., Мишина И.А., Боровиков А.О., Шарков А.А., Канивец И.В. Клинико-генетические характеристики эпилепсии, обусловленной мутациями в гене PCDH19 (OMIM: 300088). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(1):55–61. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001155>
4. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е издание. М., 2019.
5. Клинические рекомендации «Пропионовая ацидемия/ацедурия». Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ (2024). 74 с.
6. Косинова Е.И., Зубцова Т.И., Полшведкина О.Б., Колесникова Ю.Г. Синдром Вольфа–Хиршхорна: этиология, патогенез, клиника, особенности симптоматической терапии и анестезиологического пособия, пренатальная диагностика (обзор литературы). Медицинская генетика 2023;22(1):3–11.
7. Латыпов А.Ш., Проскурина Е.В., Сидорова О.П. и др. Синдром задержки интеллектуального развития с врожденными аномалиями 99-го типа, ограниченный женским полом (OMIM: 300968), обусловленный новой мутацией в гене USP9X. Русский журнал детской неврологии 2024;19(4):52–7. DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-4-52-57>
8. Мишина И.А. Клинико-генетический анализ моногенных вариантов ранних эпилептических энцефалопатий. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2020.
9. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Холин А.А. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 1. М.: Русский печатный двор, 2023. 912 с.
10. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Холин А.А. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 2. М.: Русский печатный двор, 2024. 884 с.
11. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Долинина А.Ф., Петрухин А.С. Фебрильные приступы (лекция). Русский журнал детской неврологии. 2010;5(2):17–30.
12. Потешкина О.В., Артюшкина Ю.Н., Щугарева Л.М. и др. Диагностика и лечение дефицита биотинидазы в практике детского невролога. Педиатр. 2018;9(1):106–111. doi: 10.17816/PED91106-111
13. Шарков А.А. Генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (GEFS+). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2020;12(1S):S50–S56. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2020.12.1S.S50-S56>
14. Armijo JA, Shushtarian M, Valdizan EM, Cuadrado A, de las Cuevas I, Adín J. Ion channels and epilepsy. Curr Pharm Des. 2005;11(15):1975–2003. doi: 10.2174/1381612054021006. PMID: 15974971.



15. Battaglia A, Filippi T, Carey JC. Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008;148C(4):246–51. doi: 10.1002/ajmg.c.30187
16. Battaglia D, Zampino G, Zollino M, Mariotti P et al. Electroclinical patterns and evolution of epilepsy in the 4p-syndrome. *Epilepsia*. 2003;44(9):1183–90. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.63502.x
17. Bobylova MY, Mukhin KY, Kuzmich GV, Glukhova LY, Pylayeva OA. Epilepsiya pri sindrome Angel'mana [Epilepsy in Angelman syndrome]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2022;122(7):100–105. Russian. doi: 10.17116/jnevro2022122071100. PMID: 35904299
18. Brunklaus A, Brünger T, Feng T, Fons C, Lehtikainen A et al. The gain of function SCN1A disorder spectrum: novel epilepsy phenotypes and therapeutic implications. *Brain*. 2022;145(11):3816–3831. doi: 10.1093/brain/awac210. PMID: 35696452; PMCID: PMC9679167
19. Dion MH, Novotny EJ Jr., Carmant L, Cossette P, Nguyen DK. Lamotrigine therapy of epilepsy with Angelman's syndrome. *Epilepsia*. 2007;48(3):593–6. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00969.x. Epub 2007 Feb 22. PMID: 17326790.
20. Goyal M, O'Riordan MA, Wiznitzer M. Effect of topiramate on seizures and respiratory dysrhythmia in Rett syndrome. *J Child Neurol*. 2004;19(8):588–91. doi: 10.1177/088307380401900804. PMID: 15605467.
21. Huppke P, Köhler K, Brockmann K, Stettner GM, Gärtner J. Treatment of epilepsy in Rett syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2007;11(1):10–6. doi: 10.1016/j.ejpn.2006.09.003. Epub 2006 Dec 18. PMID: 17178248.
22. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl. 9):10–14.
23. KCNA2 Epilepsy (2024, June 17). Physiopedia, Retrieved 15:17, February 20, 2026 from https://www.physio-pedia.com/index.php?title=KCNA2_Epilepsy&oldid=355439.
24. Kraut JA, Sachs G. Hartnup disorder: unraveling the mystery. *Trends Pharm. Sci*. 2005;26(2):53–55. doi: 10.1016/j.tips.2004.12.003
25. Li J, Xu S. Diagnosis and Treatment of X-Linked Creatine Transporter Deficiency: Case Report and Literature Review. *Brain Sci*. 2023;13:1382. <https://doi.org/10.3390/brainsci13101382>
26. Motoi H, Okanishi T, Kanai S, Yokota T et al. Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome with West syndrome. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2016 Jul 15;6:39–41. doi: 10.1016/j.ebcr.2016.07.001
27. Mulley JC, Hodgson B, McMahon JM, Iona X, Bellows S et al. Role of the sodium channel SCN9A in genetic epilepsy with febrile seizures plus and Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2013;54(9):e122–6. doi: 10.1111/epi.12323. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23895530.
28. Parshina OP, Buianova AA, Mikhaylova SV, Piliya SV, Alikhanov AA et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis type 5 in Russia: first case report and literature review. *Front. Med*. 12:1581597. doi: 10.3389/fmed.2025.1581597
29. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann. Neurol*. 1999;45:75–81. [PubMed: 9894880].
30. Symonds JD, McTague A. Epilepsy and developmental disorders: Next generation sequencing in the clinic. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;24:15–23. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.12.008. Epub 2019 Dec 18. Erratum in: *Eur J Paediatr Neurol*. 2021 Jan; 30:170. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.06.011. PMID: 31882278.
31. Valencia I, Piñol-Ripoll G, Khurana DS, Hardison HH et al. Efficacy and safety of lamotrigine monotherapy in children and adolescents with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(2):141–5. doi: 10.1016/j.ejpn.2008.03.002. Epub 2008 Jun 27. PMID: 18585941.
32. Chatron N, Moller RS, Champaigne NL, Schneider et al. The epilepsy phenotypic spectrum associated with a recurrent CUX2 variant. *Ann. Neurol*. 2018;83:926–934. PubMed: 29630738.

Применение препарата Сейзар (ламотриджин) в терапии юношеской абсансной эпилепсии

М.Ю. ГЛАЗОВ, Ю.С. ЛОСЕВА

Эпилептолог ДГМГКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса, к.м.н., д.м.н. (Санкт-Петербург)

Введение

В практике детского невролога одни из самых распространенных жалоб, с которыми обращаются к специалистам, – это разного рода пароксизмальные расстройства, сопровождающиеся нарушением сознания. К таким расстройствам и относится эпилептические приступы. В настоящее время нет единого определения эпилепсии. В общероссийских клинических рекомендациях, утвержденных в 2022 году, дано следующее определение данному заболеванию:

«Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга различной этиологии, характеризующиеся повторными приступами, возникающими в результате чрезмерных нейронных разрядов (эпилептические приступы) и сопровождающимися разнообразными клиническими и параклиническими симптомами (Гасто А., 1975)». Эпилепсия – заболевание мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к генерированию эпилептических приступов и сопровождающееся нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния (МПЭЛ 2005; Berg A.T. et al., 2010).

Там же дается и другое определение: «Эпилепсия – заболевание головного мозга, определяемое любым из следующих условий: 1) по крайней мере, два неспровоцированных (или рефлекторных) приступа, с интервалом > 24 ч.; 2) один неспровоцированный (или рефлек-

торный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива (160%) после двух спонтанных приступов в последующие 10 лет; 3) диагноз эпилептического синдрома, (160% – следует трактовать как высокую вероятность рецидива) (Fisher RS et al.; ILAE Official Report, 2014).

Эпилепсия считается полиэтиологичным заболеванием. В соответствии с классификацией эпилепсий, предложенной Международной противосудорожной лигой от 2017 года (Scheffer et al., 2017), эпилепсию по этиологии подразделяют на следующие 6 категорий:

- генетические;
- структурные;
- метаболические;
- инфекционные;
- иммунные;
- с неизвестной причиной.

К разряду генетических эпилепсий относят в том числе юношеские абсансные эпилепсии (ЮАЭ).

ЮАЭ – разновидность идиопатической генерализованной эпилепсии, характеризующаяся основным видом приступов – абсансами, дебютирующими в подростковом возрасте, с присоединениями ГСП и характерными ЭЭГ-изменениями в форме генерализованной пик-волновой активности с частотой 3 Гц и более.

С целью оценки эффективности и безопасности приема препарата Сейзар (ламотриджин) у ребенка с ЮАЭ с отягощенным перинатальным анамнезом приводим описание клинического случая.

Клинический случай

Пациентка Ф., 14 лет.

Наблюдение за девочкой 14 лет проведено в течение трехлетнего периода на фоне приема препарата Сейзар.

Родители девочки Ф., 11 лет, в 2022 г. обратились в ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса с жалобами на эпизоды замирания на фоне полного покоя, длительностью несколько секунд; во время приступа девочка отмечает потемнение в глазах и больше ничего не помнит, отмечается дезориентация в пространстве после приступа. Со слов матери, моторные движения сохраняются, фиксация взгляда в одну точку. Учащение до 5–6 эпизодов в сутки, длительностью около 30–40 секунд. Первые эпизод стали отмечаться за 6 месяцев до поступления.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 1 беременности, протекавшей без особенностей. Роды 1, преждевременные, на 30 неделе. Родилась с весом 1700 г. Рост 41 см. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов; дыхательная недостаточность, интубация, курсурф № 2; ИВЛ в течение 1 недели. По данным нейросонографии: перивентрикулярный отек, субэпендимальная киста справа. В дальнейшем развивалась без особенностей. Посещала общеобразовательный детский сад, учится в общеобразовательной школе, успеваемость удовлетворительная.

В неврологическом статусе очаговой патологии ЦНС не выявлено. В стационаре проведено МРТ головного мозга – патологии не выявлено. По данным электроэнцефалографического исследования (ЭЭГ), на фоне достаточно организованной фоновой ритмики регистрируется эпилептиформная активность в виде пароксизмов комплексов острая–медленная волна и полиспайк–медленная волна, билатерально синхронно с фотосенсиitivностью при фотостимуляции (РФС) и предъявлении частот 14, 16, 18, 20 Гц. Учитывая данные жалоб, осмотра и результаты обследования установлен диагноз юношеской абсансной эпилепсии и было принято решение о начале противоэпилептической терапии, препарат выбора – ламотриджин (Сейзар).

На фоне терапии приступы абсансов купировались, однако через 2 месяца у ребенка стали отмечаться приступы по типу билатерально тонико-клонических судорог. Вследствие этого терапевтическая доза препарата была увеличена. Далее в течение года отмечалось сохранение обоих типов приступов на фоне постепенной титрации дозы ламотриджина до максимальных терапевтических значений. На этом фоне в терапию был

введен второй препарат – вальпроевая кислота (Депакин хроносфера), что привело к купированию приступов на относительно непродолжительный период до одного года.

За этот период проведено повторное МРТ головного мозга – без патологии. По данным ЭЭГ и ВЭМ (видео-ЭЭГ мониторинг) дневного сна эпилептиформная активность сохраняется, представлена комплексами пик-волна, генерализованными разрядами и фотопароксизмальным ответом на фоне приема противоэпилептической терапии.

Родители девочки на фоне дуотерапии стали отмечать снижение успеваемости в школе, эпизоды головокружения, шаткости при ходьбе. Важно отметить, что в этот период произошло нарушение комплаенса, и прием противосудорожных препаратов стал мало контролируем со стороны врачей, так как ребенок одновременно стал наблюдаться у нескольких специалистов города Санкт-Петербурга.

В настоящее время ребенку настоятельно рекомендован прием этосуксимида. Наблюдение продолжено.

Заключение

Таким образом, из представленного клинического случая можно сделать следующие выводы:

1. Ламотриджин (Сейзар) в терапии ЮАЭ показал малую эффективность, при наличии отягощенного перинатального анамнеза.

2. Можно с уверенностью констатировать, что низкий комплаенс в данном клиническом случае повлиял на эффективность антиконвульсантной терапии.

Литература

1. Клинические рекомендации – Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. 2022–2023–2024 (15.08.2022). Утверждены Минздравом РФ. 206 с.
2. Berg AT et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676–685.
3. Fisher RS et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–482.
4. Scheffer IE et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. Wiley Online Library. 2017;58(4):512–521.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении различных форм эпилепсии у детей и подростков

А.И. ГРЕЧИХИНА

Эпилептолог КДЦ «ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница» (Екатеринбург)

Введение

Выбор эффективного и безопасного препарата для лечения детей с эпилепсией является актуальной проблемой для детского невролога в связи с особенностями развивающегося мозга ребенка, высоким уровнем ко-

морбидности эпилепсии с различными заболеваниями у детей. Препарат Сейзар (ламотриджин) является хорошо изученным, высокоэффективным лекарственным средством, характеризующимся высоким терапевтическим эффектом и хорошей переносимостью, а также отсутствием или положительным влиянием на нейропсихологические функции. Сейзар («Алкалоид АО», Республика Македония) зарегистрирован в РФ в 2009 г. и в настоящее время является одним из наиболее часто назначаемых препаратов ламотриджина в России.

Под наблюдением эпилептолога КДЦ ГАУЗ СО ОДКБ находятся 93 ребенка, получающих Сейзар, из них в 58 случаях терапия впервые инициирована в период с 12.04.2025 г. по 06.02.2026 г.



Цель исследования

Оценить эффективность и переносимость препарата Сейзар (ламотриджин) в лечении различных форм эпилепсии у детей от 3 до 18 лет.

Материалы и методы

Пациенты находились под наблюдением на базе Детского консультативно-диагностического центра Свердловской областной детской клинической больницы.

Период наблюдения: 300 дней, с 12.04.2025 г. до 06.02.2026 г.

Группа наблюдения: пациенты от 3 до 18 лет, мужского и женского пола. Всего – 58 человек, из них девочки – 38, мальчики – 20.

В составе наблюдаемой группы:

– 33 пациента получали монотерапию Сейзаром, из них 11 – стартовая монотерапия (19%); в 22 случаях Сейзар применялся в качестве альтернативной монотерапии (37,5%);

– 22 пациента получали Сейзар в составе дуотерапии (37,5%);

– 3 пациента находились на политерапии с включением Сейзара (6%).

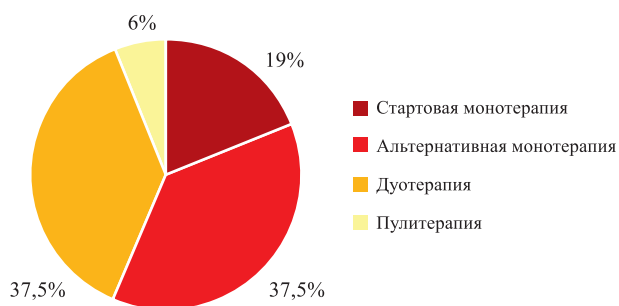


Рис. 1. Распределение наблюдаемых пациентов по варианту терапии Сейзаром

По этиологии пациенты распределились следующим образом:

– структурные формы эпилепсии – 38 пациентов (65,6%);

– неуточненные фокальные – 10 (17 %);

– идиопатические – 8 (14%);

– генетические – 2 (3,5%).

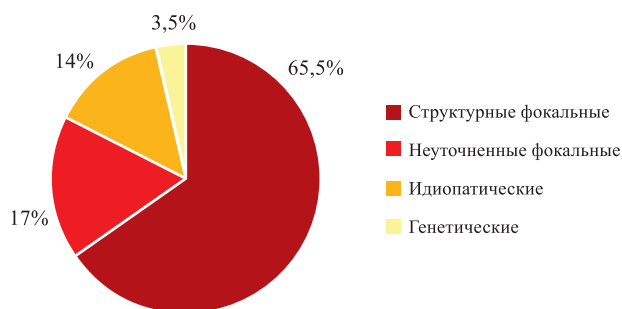


Рис. 2. Распределение наблюдаемых пациентов по этиологии заболевания

Результаты

На фоне терапии Сейзаром отмечалась положительная динамика в виде редукции приступов:

– ремиссия – 28 пациентов (48,2%);

– снижение частоты приступов на 50% и более – 18 (32%);

– снижение частоты приступов менее чем на 50% – 7 (12%);

– отсутствие эффекта – 2 (4%);

– отмена терапии из-за нежелательных явлений в виде аллергической реакции – 2 (4%).

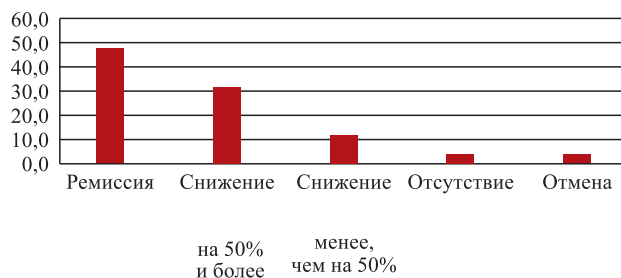


Рис. 3. Эффективность Сейзара у наблюдаемых пациентов

Следует отметить, что при выборе противосудорожного препарата у детей играет роль не только терапевтическая эффективность, но и хорошая переносимость, а также отсутствие или положительное влияние на нейropsychологические функции. Сейзар является препаратом выбора для лечения фокальных эпилепсий у детей в связи с достаточной эффективностью и хорошей переносимостью. Механизм действия ламотриджина включает в себя воздействие на глутаматергические нейроны в области CA1 гиппокампа, что приводит к нормализации работы кортиколимбической сети. Препарат усиливает ГАМКергическую нейротрансмиссию, ингибирует обратный захват моноаминов (дофамин, серотонин, норадреналин), ограничивает эксайтотоксическое действие возбуждающих аминокислот (глутамат, аспартат), увеличивает экспрессию гена BDNF, обуславливая нейропротективное действие, активирует нейрогенез. Течение эпилепсии у детей часто сочетается с аффективными нарушениями, СДВГ, тревожными расстройствами. Сейзар оказывает благоприятное влияние на коррекцию данных проявлений за счет нормотимического и антидепрессивного эффекта, позитивно влияет на спектр импульс-контроля. Улучшение учебных навыков обусловлено нормализацией поведения, развитием усидчивости, снижением импульсивности, агрессии, аффективной симптоматики.

Клинический случай 1

Пациент М., 2020 г.р., 5 лет.

Диагноз: фокальная эпилепсия неуточненной этиологии с фебрильными и афебрильными моторными приступами с фокальным началом и нарушением сознания. Энцефалопатия развития. ОНР 2. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью.

Анамнез жизни: ребенок от 1й беременности, 1 родов, масса при рождении – 3970, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Первые фразы – с 4 лет. С 1 года 8 мес

посещает коррекционный детский сад; гиперактивен, неусидчив, невнимателен, частично выполняет инструкции, частично одевается сам, кушает самостоятельно.

Анамнез заболевания: в возрасте 1 год и 2,5 года – фебрильные приступы (утрата сознания, клонии конечностей). В 3 года – декабрь 2023, январь 2024, апрель 2023 г. – афебрильные приступы при засыпании, БТКП, длительность 7 мин. Впервые обратились на консультативный прием эпилептолога в марте 2025 г. Противосудорожная терапия на момент обращения – вальпроевая кислота 250 мг/сут. Рекомендовано увеличить дозу вальпроевой кислоты до 500 мг/сут (26 мг/кг).

Результаты обследования

МРТ головного мозга (1,5 Тесла) – патологии структуры головного мозга не выявлено. Расширение ретроцереbellарного пространства.

ВЭМ сна 04.06.2025 г.: умеренные изменения биоэлектрической активности головного мозга с нерегулярным альфа-ритмом частотой 8–9 Гц; в фоновой записи регистрируется разряд эпилептиформной активности острая–медленная волна в правой лобной, левой височно-теменной области. Умеренные изменения структуры медленноволнового сна. Физиологические паттерны сна регистрируются в достаточном количестве. При засыпании, во 2й стадии сна регистрируются разряды региональной эпилептиформной активности острая–медленная волна в правой заднелобно-центрально-височной области, в зоне лобно-центрального вертекса, левой заднелобно-височной области. Однократно зарегистрирован разряд билатерально-синхронной эпилептиформной активности острая волна–медленная волна в лобно-центрально-височных областях. Индекс эпилептиформной активности – средний.

Неврологический статус: очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

После увеличения дозы вальпроевой кислоты до 500 мг/сут ухудшилось поведение, усилилась импульсивность, вспыльчивость, замедлилось речевое развитие (в возрасте 3,5 лет говорил отдельные слова).

Учитывая отставание ребенка в нейропсихологическом развитии, поведенческие нарушения, сохранение эпилептиформной активности на ЭЭГ – рекомендовано заменить вальпроевую кислоту на Сейзар в дозе 75 мг/сут (3 мг/кг), с последующим увеличением дозы до 100 мг/сут. Вальпроевая кислота отменена.

На фоне приема Сейзара отмечается положительная динамика в поведенческой и когнитивной сферах – стал спокойнее, усидчивее, увеличился словарный запас, появилась фразовая речь, приобрел новые навыки самообслуживания; в детском саду участвует в обучающих и музыкальных занятиях.

Отмечается улучшение ЭЭГ, снижение индекса эпилептиформной активности.

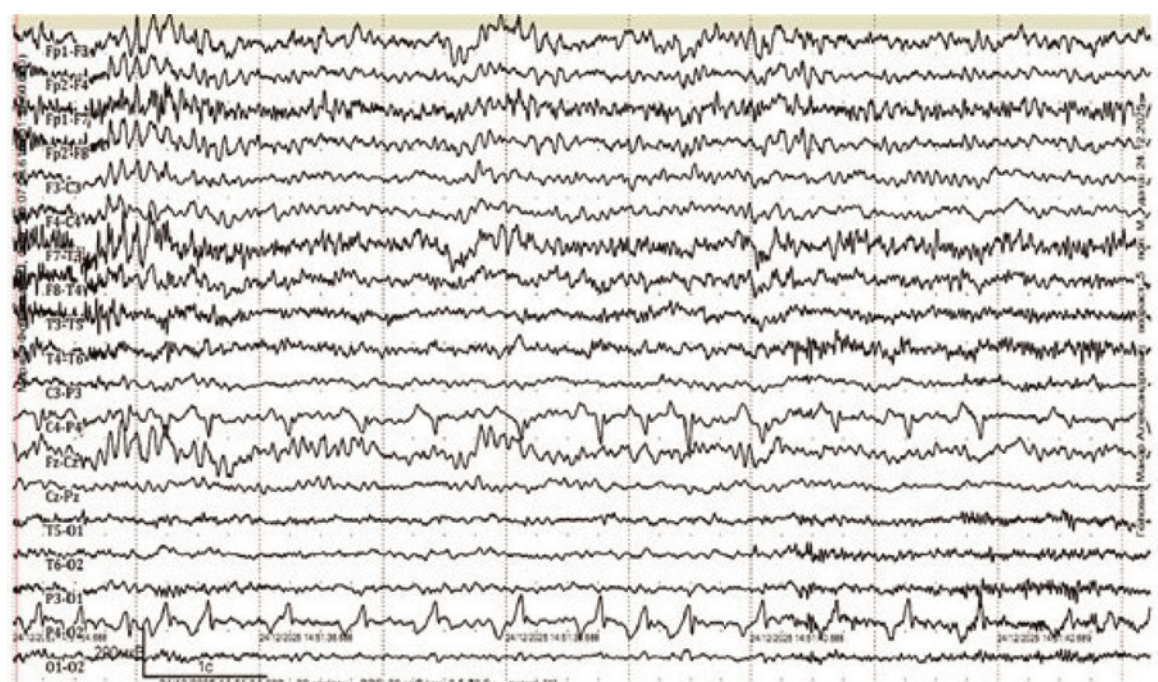
Клинический случай 2

Пациентка П., 2008 г.р., 17 лет.

Диагноз: Фокальная эпилепсия неуточненной этиологии; медикаментозная ремиссия 3 года 6 мес. Астено-депрессивный синдром. Аномальный венозный дренаж.

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, 2-х родов, масса тела при рождении – 3670 г, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. С 1 года до 3 лет регистрировались фебрильные приступы. Росла и развивалась по возрасту.

Анамнез заболевания: 16.09.2021 г. на фоне эмоционального возбуждения возникло ощущение головокружения, повторение одной и той же фразы, затем падение, потеря сознания, БТКП, длительность 30 с. 26.02.2022 г. при принятии вертикального положения после стресса возникло «застывание», падение, судорожные подергивания. Госпитализирована в неврологическое отделение, установлен диагноз «Фокальная эпилепсия», назначен левитирацетам 1500 мг/сут.



Обратилась к epileптологу КДЦ в январе 2025 г. Приступы не повторялись. Неврологический статус: очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Результаты обследования

МРТ головного мозга от 28.09.2022 г.: очаговой патологии головного мозга не выявлено. Мелкая венозная ангиома в полюсе левой лобной доли.

МРТ головного мозга от 28.02.2025 г.: очаговой патологии головного мозга не выявлено. Аномальный венозный дренаж левой лобной доли.

ВЭМ сна от 2021 г.: регистрируется эпилептиформная активность в виде всплесков медленноволновой активности, с включением комплексов спайк-медленная волна в лобно-центрально-височных областях, с тенденцией к диффузному распространению.

ВЭМ сна от 28.08.2024 г.: при засыпании регистрируется вспышка острых волн, с включением комплексов острая волна–медленная волна в центрально-височных областях. Во 2-й стадии сна регистрируются заостренные полифазные комплексы в левой центральной области.

ВЭМ сна 11.08.2025 г.: во сне регистрируется одиночный разряд билатерально-синхронной эпилептиформной активности острая волна–медленная волна в затылочных областях.

На фоне приема леветирацетама отмечалось депрессивное настроение, суицидальные мысли, аутоагрессия. Пациентка наблюдалась психиатром, получала терапию. Учитывая вышеописанные жалобы, было рекомендовано снизить дозу леветирацетама до 1000 мг/сут, ввести в терапию Сейзар в дозе 150 мг/сут, затем снизить дозу леветирацетама до 500 мг/сут, с последующей отменой. После замены леветирацетама на Сейзар прекратились суицидальные мысли, аутоагрессия, улучшилось настроение. В дальнейшем доза Сейзара была увеличена до 200 мг/сут. В настоящее время ремиссия

по эпилепсии продолжается 3,5 года, значительно улучшилось качество жизни. На контрольной ЭЭГ сохраняется эпилептиформная активность низким индексом в затылочных областях.

Выводы

- Сейзар является эффективным противосудорожным препаратом широкого спектра действия у детей различных возрастных категорий в лечении структурных, неуточненных, генетических форм эпилепсии в моно- и политерапии.
- Сейзар обладает хорошим профилем переносимости, у препарата отсутствует негативное влияние на нейropsychологическое развитие ребенка.
- Сейзар способствует улучшению когнитивных, поведенческих функций, нормализует аффективно-личностную сферу.
- Сейзар может быть рекомендован как препарат выбора у пациентов с сопутствующей психиатрической коморбидностью.
- Терапия Сейзаром значительно улучшает качество жизни пациентов с эпилепсией и их семей.

Литература

1. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджина) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки). Русский журнал детской неврологии 2020;15(2):17–41.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата Сейзар.
3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. 2-е издание. М.: Бино, 2019. 896 с.
4. Морозов П.В., Быков Ю.В., Беккер Р.А. Практическая психофармакотерапия психических заболеваний. Руководство для врачей, 2021.
5. Шалькевич Л.В., Жевнеронок И.В. Коморбидные нарушения и их особенности у детей при манифестации эпилепсии. Международный неврологический журнал. 2019;6(108):5–10.
6. Мухин К.Ю. Пылаева О.А. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии. Русский журнал детской неврологии. 2017;12(3):9–33.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении абсансной эпилепсии у детей и подростков с акцентом на юношескую форму

Н.С. ГРИГОРЕНКО

Эпилептолог НОВОМЕД ДЕТИ, МЦ (Калининград)

Юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ) – нозологически самостоятельная форма идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) подростков. В отличие от детской абсансной эпилепсии (ДАЭ) данная форма может манифестировать с генерализованных судорожных приступов (ГСП); абсансы присоединяются позднее. При ЮАЭ отмечаются преимущественно простые абсансы, более редкие, чем при ДАЭ, с частичным выключением сознания. Одним из диагностических критериев является 3,5–4 Гц спайк-волновая активность, имеющая более оптимистичный прогноз с достижением полной терапевтической ремиссии у 65–70% пациентов (Мухин К.Ю., 2005). По мнению Карлова В.А., в 1/3 случаев

ЮАЭ трансформируется в эпилепсию с ГСП при сочетании абсансов с генерализованными судорожными приступами.

Цель исследования

Оценить эффективность, безопасность и переносимость препарата Сейзар (ламотриджин) при абсансной эпилепсии как в составе моно-, так и в комбинированной терапии.

Материалы и методы

Наблюдение проводилось в условиях консультативно-амбулаторного приема детей с эпилепсией в базе клиник НОВОМЕД ДЕТИ и ВАОМАР (г. Калининград). Период набора группы составил 180 дней (с 25.10.2024 по 12.04.2025). Период наблюдения – не менее 300 дней (до 06.02.2026).

Группа наблюдения. Дети с установленным диагнозом эпилепсии, с генерализованными формами эпилепсии. Распределение по формам эпилепсии представлено в таблице 2: дети с ДАЭ – 24 (60%) в возрасте

до 7 лет; дети с ЮАЭ – 9 (22,2%) в возрасте с 7 до 12 лет. Как видно из таблицы, пациенты с синдромами Живонса (миоклонией век с абсансами), Тассинари (эпилепсия с миоклоническими абсансами) и атипичными абсансами – 7 (17,5%) – вошли в группу генерализованных эпилепсий с типичными и атипичными абсансами. Средний возраст детей с ДАЭ составил 6,8 лет, с ЮАЭ – 11,5 лет. У всех детей диагноз абсансной эпилепсии был подтвержден электроэнцефалографически (по данным продолженного видео-ЭЭГ мониторинга, включая дневной или ночной сон). Методы нейровизуализации (МРТ, МСКТ) применялись у детей с очаговой неврологической симптоматикой (преимущественно при первом обращении во время госпитализации в неврологическое отделение ДОО) или в плановом порядке по показаниям. Когнитивное тестирование по протоколу EpiTrak или Монреальской шкале (подросткам) проводили вначале и в конце периода наблюдения.

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрасту

Пол	От 3 до 7 лет	С 7 до 12 лет	Всего
Женский	16 (40%)	7 (17,7)	23 (57,5%)
Мужской	11 (27,5%)	6 (15%)	17 (42,5%)
Всего	27 (67,5%)	13 (32,5%)	40 (100%)

Таблица 2

Распределение пациентов по формам эпилепсии в группе наблюдения

Возраст	Генерализованные с типичными и атипичными абсансами	Детская абсанс эпилепсия (ДАЭ)	Юношеская абсанс эпилепсия (ЮАЭ)	Итого
С 3 до 7 лет	3 (7,5%)	24 (60%)	–	27 (67,5%)
С 7 до 12 лет	4 (10%)	–	9 (22,5%)	13 (32,5%)
Всего	7 (17,5%)	24 (60%)	9 (22,5%)	40 (100%)

У 3 из 9 детей с ЮАЭ дебют эпилепсии – с генерализованных судорожных приступов (чаще при пробуждении), с последующим присоединением типичных абсансов с частотой от 10–12 в день до 2–3 в неделю. В Классификации эпилептических приступов (2017 г.) типичные абсансы отнесены к приступам с генерализованным началом, немоторным (без двигательного компонента) по данным Fisher RS и соавт. Абсансные приступы имеют кортико-таламо-кортикальный механизм возникновения, однако ведущую роль в возникновении абсансов играет фронтальная кора. Диагноз всегда клинико-энцефалографический. Аура отсутствует, но для ЮАЭ характерно присутствие короткого клонического, тонического, атонического и вегетативного компонентов, редко в сочетании с автоматизмами или фокаль-

ными феноменами, которые чаще всего провоцируются депривацией сна или внезапным насильственным пробуждением, гипогликемией, что в некоторых случаях требует проведения дифференциальной диагностики с другими формами эпилепсии (синдромы Живонса и Тассинари, фокальные эпилепсии, другими эпилептическими синдромами, гипогликемическими приступами).

После установления диагноза «абсансная эпилепсия» у 28 из 40 пациентов в качестве инициальной терапии был выбран препарат из группы ламотриджина – Сейзар с медленным титрованием по стандартной схеме, начиная с 6,25 мг 2 раза в день (2 недели), с дальнейшим наращиванием дозы по 12,5 мг еженедельно, с повышением дозы до 50 мг 2 раза в сутки в течение 2 месяцев. Спустя 3 месяца (1 визит) оценивалась эффективность лечения и при необходимости проводилась коррекция терапии, чаще в сторону повышения дозировки. С учетом переносимости и эффективности доза, как правило, не превышала 200 мг в сутки. При появлении сыпи/отеков проводилась немедленная отмена препарата. Аллергические НЯ зарегистрированы у 2 пациенток из группы ЮАЭ – в этих случаях препарат был заменен на этосуксимид (Петинимид и Суксилеп).

Контрольный ВЭМ проводился на втором визите (к исходу 6-го месяца наблюдения). При отсутствии клинико-энцефалографической ремиссии проводился лекарственный мониторинг содержания ламотриджина в сыворотке. При присоединении ВГСП или миоклоний добавлялся второй ПЭП (вальпроат, леветирацетам). При сохраняющемся высоком индексе 3 Гц спайк-волновой активности наиболее эффективной была комбинация Сейзара с этосуксимином. Кроме того, на всех визитах оценивалось психологическое состояние. На фоне приема Сейзара у 2/3 пациентов не отмечено снижения познавательной деятельности или ухудшения памяти, но сохранялись внутреннее беспокойство, инертность мышления, склонность к детализации, обстоятельности, нежелание продолжения лечения.

Таблица 3

Число пациентов на моно- и комбинированной терапии Сейзаром

Монолечение Сейзаром, включая замену других ПЭП (вальпроат, этосуксимид, другие препараты ламотриджина) на Сейзар		Полилечение с включением Сейзара	
28 (70%)		12 (30%)	
С 3 до 7 лет	С 7 до 12 лет	С 3 до 7 лет	С 7 до 12 лет
7 (17,5%)	21 (52,5%)	3 (7,5%)	9 (22,5%)

Эффективность терапии Сейзаром оценивалась по урежению частоты абсансов на 50% (у 55%), на 75% и более, вплоть до достижения полной клинико-энцефалографической ремиссии (у 17%), отсутствие эффекта – у 10%, Присоединение других видов приступов (миоклоний, вторично-генерализованных судорожных приступов (у 5%) и аллергические реакции зарегистрированы у 5% (таблица 4).



Таблица 4

Результаты терапии

Результаты терапии	Число пациентов с ДАЭ	Число пациентов с ЮАЭ	Генерализованные с типичными и атипичными абсансами	Всего
Снижение част. абсансов > чем на 50%	15 (37,5%)	5 (12,5%)	2 (5%)	22 (55%)
Снижение част. абсансов > чем на 75%	3 (7,5%)	4 (10%)	–	7 (17,5%)
Без эффекта	1 (2,5%)	1 (2,5%)	2 (5%)	4 (10%)
Присоединение других приступов	1 (2,5%)	2 (5%)	2 (5%)	5 (12,5%)
Аллергические реакции	1 (2,5%)	1 (2,5%)	–	2 (5%)

В целом, диагностика абсансной эпилепсии не вызывает особых сложностей. НЯ, такие как аллергия, при лечении не всегда связаны с проводимым лечением, что подтверждается клиническим примером.

Клинический пример

Пациентка А., 13 лет, обратилась на прием после выписки из НО ДОБ, куда была госпитализирована.

26.03.2025 г. после впервые возникшего билатерального тонико-клонического приступа с нарушением сознания (упала с дивана с телефоном в руке) длительностью 1 мин. Отмечался прикус языка. Спустя 2,5 минуты внезапно застыла с улыбкой на лице, далее обмякание и сон.

Анамнез, в том числе аллергологический, не отягощен. Развивалась по возрасту, с 10 лет – приступы мигрени.

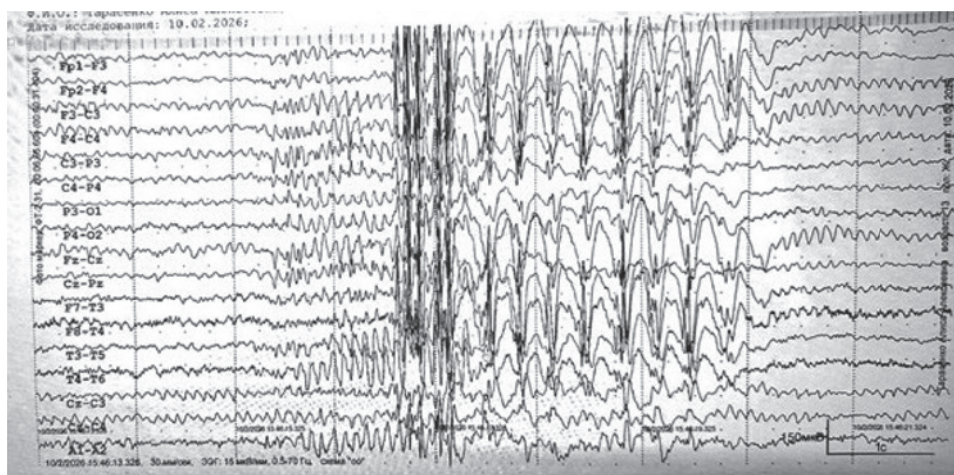
В неврологическом статусе: данных за очаговую неврологическую патологию не выявлено. Осмотрена психологом: «тревожность с аффективным стимулом».

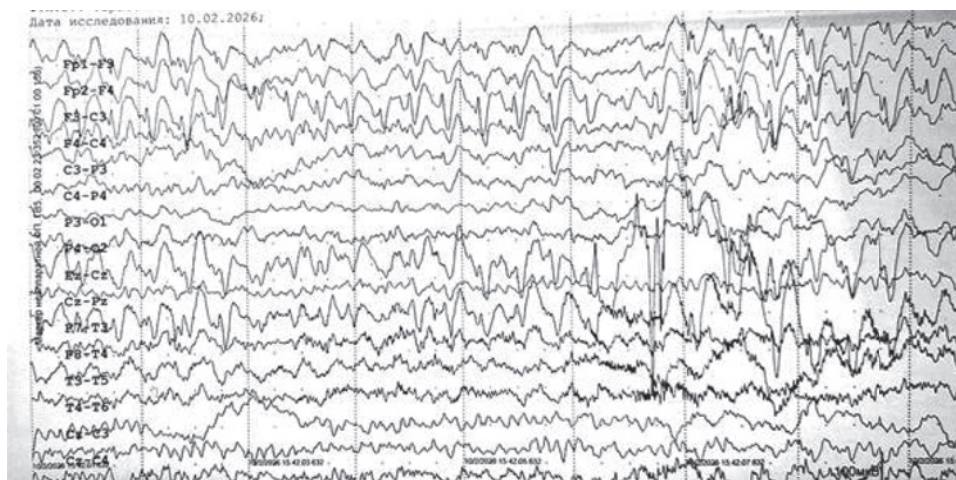
По данным ЭЭГ: зарегистрирован фотопароксизмальный ответ при предъявлении частоты 6 Гц. МСКТ: изменений структуры головного мозга не выявлено.

Начато титрование ламотриджина (Сейзара) по стандартной схеме – 5,25 мг 2 раза в день с рекомендацией до достижения дозировки 150 мг в сутки в 2 приема в течение 2 мес.

На приеме после проведения ВЭМ длительностью 2 ч: регистрировались типичные абсансы продолжительностью от 1 до 7 секунд, сопровождающиеся 3 Гц спайк-волновой активностью (9 абсансов в течение 1 часа). Введен этосуксимид (250 мг 2 раза в день). Абсансы сохранялись. На ЭЭГ зарегистрировано замедление в левой передневисочной области. Доза этосуксимида (Петинимид) увеличена до 500 мг 2 раза/сут. В ноябре 2025 (через 6 мес) – повторный тонико-клонический приступ во время сна. Доза Сейзара увеличена до 200 мг в сутки (в 2 приема). На самочувствие не жаловалась, приступы не отмечала. После перекармливания сладостей, молочного коктейля, газированных напитков на дне рождения подруги появились высыпания по типу крапивницы на коже щек, шеи, передней поверхности грудной клетки, отмечалось затрудненное дыхание. В течение двух суток на фоне антигистаминной терапии состояние стабилизировалось. ПЭП продолжала принимать в прежнем объеме. При проведении контрольного ВЭМ фотостимуляция спровоцировала генерализованный 1,5-секундный полипик-волновой разряд, переходящий в полиспайк-волновой продолжительностью около 0,5 секунды, за которым следовал 3-секундный 3 Гц пик-волновой разряд с лобно-височным доминированием комплексов, который совпал с кратковременным замиранием. Прослеживается интериктальное замедление в левой передневисочной области. За 2 ч записи зарегистрировано 2 абсанса, что расценено как положительная динамика.

Интериктальное замедление под левым височно-центральный электродом указывает на сохраняющийся риск возникновения ВГСП. Доза Сейзара в настоящий момент увеличена до 225 мг в сутки в 2 приема (5 мг/кг/сут) + Петинимид 1000 мг в сутки (10,2 мг/кг). Данных за лекарственную аллергию не выявлено, продолжается наблюдение. В рамках наблюдательного исследования состояние расценено как пищевая аллергическая реакция, рекомендовано дообследование: содержание IgE + клинический анализ крови, биохимический анализ крови.





мический анализ крови (АлАТ, АсАТ, билирубин), лекарственный мониторинг содержания ламотриджина в крови.

Выводы

- Сейзар (ламотриджин) показал высокую эффективность в лечении простых абсансов у детей и подростков как в моно-, так и политерапии;
- При выборе Сейзара в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими ПЭП, включая переход с политерапии на монотерапию, удастся достичь контроля над абсансами в 50–75% случаев;
- Если к абсансам присоединяются ВГСП или абсансная эпилепсия дебютирует с приступов этого типа, то наилучший эффект достигается при политерапии (при сочетании Сейзара с другими ПЭП);

– Медленное титрование является необходимым условием при выборе Сейзара в качестве стартовой или дополнительной терапии, особенно у детей более младшего возраста;

– Замена Сейзара на его дженериковые аналоги недопустима, особенно при достижении длительной ремиссии, так как он обладает наибольшим сродством с оригинальному ламотриджину по своим параметрам, включая биоэквивалентность.

Рекомендации

- Сейзар – препарат выбора при лечении абсансной терапии у детей любого возраста, начиная с 3 лет.
- Во избежание нежелательных реакций, в том числе аллергических, необходимо строгое соблюдение скорости титрования.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в терапии различных форм эпилепсии у детей и подростков

М.А. ГРОМОВА

Невролог детского консультативно-диагностического центра
ОБУЗ «Курская областная детская клиническая больница» (Курск)

Введение

Эпилепсия – одно из наиболее социально значимых заболеваний, которым, согласно данным ВОЗ, страдают около 50 млн пациентов во всем мире. 75% случаев дебюта эпилепсии приходится на детский и подростковый возраст. Диагностика и лечение эпилепсии у детей сочетает в себе ряд особенностей, в частности: не всегда характерные для того или иного вида эпилепсии приступы, несоответствие клинической картины электроэнцефалографическим данным, частая коморбидность детей с когнитивными, поведенческими и др. нарушениями, особенности фармакокинетики у детей и определенные режимы дозирования препаратов.

Лечение эпилепсии – это балансировка между достижением контроля над приступами и стремление к

минимизации побочных эффектов противоэпилептических препаратов (ПЭП).

Одним из самых острых вопросов в детской эпилептологии – это вопрос негативного воздействия ПЭП на когнитивную и психическую сферы ребенка, которые и без того, в большинстве случаев, нарушены на фоне эпилепсии. Также нужно учитывать и то, что большинство ПЭП негативно воздействуют и на гормональный фон, приводят к снижению фертильности как у мужчин, так и у женщин. Соответственно, зная, что репродуктивная функция закладывается задолго до детородного возраста, назначая ПЭП в детской популяции необходимо сразу, на будущее, учитывать и их детородный потенциал. В свете этого, в детской эпилептологии очень значима стартовая терапия, которая, в случае успеха, продлится на много лет. Поэтому к выбору конкретного препарата необходимо подходить комплексно, учитывать множество деталей и отдавать приоритет препарату с доказанным высоким профилем эффективности, безопасности и хорошей переносимостью.

Одним из таких препаратов является Сейзар. В РФ препарат Сейзар применяется уже более 16 лет и является одним из наиболее часто назначаемых препаратов ламотриджина (ЛТД) в России! Сейзар – современный



противосудорожный препарат широкого спектра действия, успешно применяющийся для лечения большинства видов эпилептических приступов, при всех фокальных и генерализованных формах эпилепсий у детей и взрослых. На территории РФ Сейзар зарегистрирован для применения у детей с 3-летнего возраста, что дает возможность широко использовать его в детской неврологической практике. В настоящее время накоплен достаточно большой опыт применения Сейзара в лечении как фокальных, так и генерализованных форм эпилепсии, хорошо изучен его механизм действия. Сейзар, являясь блокатором потенциал-зависимых натриевых каналов, снижает патологическую активность нейронов без угнетения их функции, стабилизирует нейрональные мембраны посредством влияния на Na каналы, блокирует избыточный выброс глутамата, не снижая его нормальное высвобождение, что, помимо активного купирования судорожной готовности, подтверждает не только отсутствие у него негативного влияния на когнитивные и психические функции, но и наличия значимой нормотимической активности.

Цель наблюдения:

1. Изучить и оценить эффективность, безопасность и переносимость препарата Сейзар при лечении различных форм эпилепсий у детей и подростков.

2. Оценить влияние Сейзара на когнитивный, психологический статус детей и репродуктивное здоровье у девочек.

Материалы и методы

Проспективное открытое моноцентровое исследование проводилось на базе консультативного-диагностического центра областной детской клинической больницы, являющегося амбулаторным многопрофильным учреждением, работающим, в том числе, по стационар-замещающим технологиям. Набор пациенток проводился с 10.2024 г. по 04.2025 г. Срок наблюдения за пациентами составил 300 дней.

Всего в наблюдение были включены 71 ребенок, в возрасте от 3 до 17 лет включительно, из них 60 девочек и 11 мальчиков.

Из наблюдаемой группы:

- 37 получали стартовую монотерапию Сейзаром;
- 26 – альтернативная монотерапия Сейзаром: из них 21 ребенок получал Сейзар после перехода с другого ПЭП (17 – ввиду неэффективности ранее назначенного ПЭП, и 4 девочки – в период полового созревания), 5 переведены на Сейзар с терапии ЛТД другого производителя;

- 8 пациентов получали Сейзар в составе политерапии: 7 из них получали Сейзар в сочетании с 1 ПЭП и 1 – сочетании с двумя препаратами (рис. 1).

По форме эпилепсии статистика в наблюдаемой группе распределилась следующим образом:

- структурная фокальная (n = 21);
- фокальная эпилепсия неизвестной этиологии (n = 12);
- генетические генерализованные эпилепсии (n = 10);
- идиопатические генерализованные эпилепсии (n = 27).

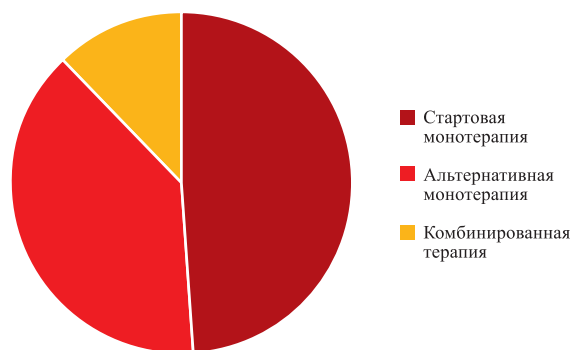


Рис. 1. Распределение пациентов по видам терапии Сейзаром

Режим дозирования устанавливался согласно официальной инструкции и варьировал в зависимости от массы тела и приема вальпроата. В среднем доза ЛТД распределялась в диапазоне от 3 до 15 мг/кг/сут.

За период наблюдения эффективность Сейзара оценивалась по нескольким критериям:

1. Полное купирование приступов;
2. Снижение частоты приступов на 50% и более;
3. Отсутствие клинического эффекта и/или снижение частоты приступов менее чем на 50%;
4. Изменение показателей ЭЭГ;
5. Переносимость препарата;
6. Отсутствие нежелательных побочных явлений;
7. Агравация приступов.

Все пациенты, вошедшие в исследование, проходили динамические осмотры и контрольные обследования, включающие фоновую ЭЭГ и видео-ЭЭГ мониторинг (ВЭМ) через 3, 6 и 9 месяцев; спектр инструментальных и лабораторных обследований (УЗИ органов брюшной полости, общий анализ крови, биохимия крови). Также все вошедшие в наблюдения дети прошли психолого-педагогическое тестирование в начале наблюдательного периода и через 10 месяцев. Фармакомониторинг ЛТД назначался не всем пациентам, а только в случае клинической необходимости, в частности, при отсутствии положительной динамики и/или при возникновении нежелательных побочных реакций.

Результаты

У 27 пациентов (73%), находившихся на стартовой монотерапии, была достигнута клинко-энцефалографическая ремиссия, у 9 (24%) сохранялись редкие приступы, хотя их продолжительность и частота сократились более, чем на 50% и лишь у одного ребенка (3%) приступы сохранялись, уменьшились незначительно (меньше 50%), однако наблюдалась положительная динамика в виде улучшения показателей биоэлектрической активности головного мозга.

Из группы детей, получающих альтернативную монотерапию (после перехода на Сейзар с другого ПЭП и перевода на Сейзар в рамках одного международного непатентованного наименования), 19 (73%) детей достигли клинко-энцефалографической ремиссии, у 6 (23%) – частота приступов сократилась более, чем на 50% и у одного ребенка (3,8%) приступы стали реже

не более, чем на 50%, однако прослеживалась положительная динамика на ЭЭГ. У одного ребенка (3,8%), при переводе с другого противосудорожного препарата, в начале терапии возникали головные боли и тошнота; был своевременно проведен фармакомониторинг ЛТД и скорректирован режим дозирования и титрации; в результате удалось купировать данные нежелательные явления и остаться на проводимой терапии.

Из 7 детей, которые получали Сейзар в дуотерапии: у 4 (57%) удалось достигнуть клинической ремиссии, у 2 (28%) приступы сократились более, чем на 50% и у 1 пациента (14%) приступы уменьшились менее чем на 50%. В подгруппе детей, которым Сейзар был введен в терапию третьим препаратом, у 1-го ребенка (50%) приступы купировались на 50% и более.

К сожалению, у 1 ребенка на фоне политерапии возникла нежелательная побочная реакция в виде кожной сыпи (исключался вариант алиментарной крапивницы) и препарат пришлось отменить. Аггравации приступов в подгруппе детей, получающих комбинированную терапию, не наблюдалось.

Важно отметить, что при переводе на Сейзар с ЛТД другого производителя не наблюдалось срыва ремиссии.

Таблица 1

Эффективность Сейзара в зависимости от формы эпилепсии

	Клиническая ремиссия	Уменьшение частоты приступов на 50% и более	Снижение числа приступов менее чем на 50%
Структурные фокальные эпилепсии (n = 21)	15 (71%)	4 (19%)	2 (10%)
Фокальная эпилепсия неясной этиологии (n = 12)	9 (75%)	2 (17%)	1 (8%)
Идиопатические генерализованные эпилепсии (n = 27)	19 (70%)	6 (2%)	2 (8%)
Генетические генерализованные эпилепсии (n = 10)	6 (60%)	3 (30%)	1 (10%)

Как видно из таблицы 1 эффективность Сейзара одинаково высока в независимости от формы эпилепсии и типов приступов, однако в терапии фокальных эпилепсий Сейзар показал несколько больший процент достижения клинической ремиссии. При терапии генетической эпилепсии процент достижения ремиссии несколько меньше, так как обычно генетические эпилепсии имеют тяжелое, фармакорезистентное течение.

При сравнении данных психолого-педагогического тестирования в начале и в конце наблюдения выявлено улучшение показателей долгосрочной слуховой вербальной памяти, повышение концентрации внимания и снижение уровня тревоги (рис. 2).

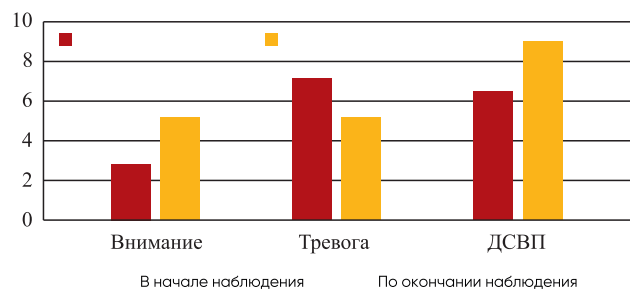


Рис. 2. Сравнении данных психолого-педагогического тестирования до терапии Сейзаром и в конце периода наблюдения на терапии Сейзаром

Выводы

1. Сейзар показал высокую эффективность и безопасность в терапии как фокальных, так и генерализованных форм эпилепсий у детей и подростков.

2. Эффективность препарата Сейзар высока как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими противосудорожными препаратами.

3. Доказана хорошая переносимость препарата: наличие в испытуемой группе минимального числа детей с возникшими нежелательными побочными явлениями это подтверждает.

4. Согласно клиническим данным и данным психолого-педагогического тестирования, у детей, которые имели коморбидные когнитивные, поведенческие и эмоционально-волевые нарушения, улучшились память и мышление, поведение, снизились эпизоды агрессии, внимание стало более устойчивым. Родители также отмечали улучшение когнитивных функций и повышение обучаемости детей в детском саду и школе.

5. Благодаря нормотимическим свойствам, на фоне приема Сейзара, у многих детей и, особенно, подростков уменьшились аффективные расстройства, снизилась раздражительность, стали реже эпизоды агрессии.

6. На фоне терапии Сейзаром у детей не возникали дисметаболические и гепатотоксичные эффекты, набор веса, выпадение волос и другие. Девочки подросткового возраста не отмечали нарушений менструального цикла.

Таким образом, накопленный за период наблюдения опыт применения Сейзара доказывает и подтверждает, что Сейзар перспективен при выборе терапии как фокальных, так и генерализованных эпилепсий у детей и подростков; Сейзар способствует хорошему контролю над эпилепсией, не влияет на нейропсихологический и репродуктивный статус, соответственно, не ухудшает качество жизни детей и их родителей, сохраняя, тем самым, высокую приверженность к терапии.

Рекомендации

1. Сейзар – золотой стандарт при терапии фокальных эпилепсий и предпочтительный выбор при генерализованных формах.

2. Сейзар – препарат выбора в лечении эпилепсии у детей и подростков с сопутствующей коморбидностью по ментальным и поведенческим нарушениям; препа-

рат не вызывает седации и негативного влияния на когнитивные функции.

3. Ввиду отсутствия тератогенного влияния и негативного воздействия на гормональный фон Сейзар является препаратов первой линии в терапии эпилепсии, особенно, у лиц женского пола, вне зависимости от возраста.

4. Для снижения риска развития нежелательных побочных реакций при применении Сейзара необходима:

- приверженность к монотерапии;
- небольшая начальная дозировка и медленная титрация;
- своевременный фармакомониторинг.

5. Необходимо информирование пациентов о нежелательности замены Сейзара в рамках одного МНН (так как это может привести к аггравации приступов и потере контроля над эпилепсией).

Клинический пример

Пациентка М., 6,5 лет.

Жалобы: на эпизоды «зависания» с остановкой деятельности, поворотом головы вправо, жевательными движениями и потиранием пальцев, длительностью 30–60 с, с последующей спутанностью сознания и сонливостью. Эпизоды происходят преимущественно при пробуждении, частота 1–2 раза в неделю. Дважды зарегистрирован гемиклонический приступ: подергивание правой руки с поворотом головы и глаз вправо.

По данным анамнеза: ребенок от 2-й нормально протекавшей беременности, 2-х родов в срок. Период новорожденности протекал без особенностей. Раннее моторное развитие по возрасту. Психоречевое развитие с темповой задержкой, первые слова – после 2 лет, фразовая речь – с 3 лет. Первый приступ – в возрасте 6 лет. Был назначен леветирацетам. Наследственность по эпилепсии не отягощена.

В неврологическом статусе: без очаговой неврологической симптоматики. Со школьной программой справляется, но есть нарушения концентрации внимания.

Данные обследования:

ВЭМ: зарегистрирована эпилептиформная активность в виде острых волн и комплексов острая–медленная волна в левой височно-теменной области. Во время обследования при пробуждении отмечался эпизод в виде поворота головы вправо и легкого тремора правой верхней конечности – зафиксирован иктальный паттерн с началом патологической активности в той же зоне и последующим распространением на все отведение правого полушария и вертексные отведения.

МРТ головного мозга (по эпилептологическому протоколу): в левой теменной доле, субкортикально, выявлен очаг патологического МР-сигнала с четкими контурами, гипотенсивный на T1-ВИ и гиперинтенсивный на T2-ВИ и FLAIR, что характерно для ФКД II типа.

Диагноз: Структурная фокальная эпилепсия, ассоциированная с ФКД левой теменной доли, с фокальными приступами с нарушением осознанности и фокальными гемиклоническими приступами.

При первичном обращении девочка получала леветирацетам в течение 6 мес. Приступы сократились на 50%. Вместе с тем мама отмечала усиление раздражи-

тельности и появление эпизодов агрессии у девочки, ухудшение успеваемости в школе.

Проведена коррекция терапии: в терапию добавлен Сейзар. Через 3 месяца приступы сократились на 50% и более. Через 6 месяцев достигнута клиническая ремиссия. Леветирацетам постепенно отменен. Побочных эффектов не выявлено. Нейропсихологические показатели стабильны. Через 9 месяцев сохраняется стойкая клинко-энцефалографическая ремиссия. Девочка продолжает получать Сейзар в дозе 150 мг/сутки. Планируется консультация нейрохирурга.

Литература

1. Власов П.Н. Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические, гормональные и терапевтические аспекты. Автореф. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. 39 с.
2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М.: «Бином», 2020. 896 с.
3. Пылаева О.А., Мухин Ю.К. Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджина) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки). Русский журнал детской неврологии 2020;15(2):2–27.
4. Мухин К.Ю. Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами – особая форма эпилепсии в детском возрасте. Русский журнал детской неврологии. 2009;4(2):3–19.
5. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Благосклонова Н.К., Алиханов А.А. Эпилептология детского возраста. М.: Медицина, 2000. 623 с.
6. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Миронов М.Б. Эффективность и переносимость ламотриджина в лечении идиопатических фокальных и генерализованных форм эпилепсии в монотерапии и в политерапии у детей и подростков. Русский журнал детской неврологии. 2013;8(1):3–12.
7. Железнова Е.В., Калинин В.В. Эпилепсия у женщин (нейропсихо-эндокринный аспект). М.: Фантом Пресс, 2010. 224 с.
8. Пивоварова А.М., Горчханова З.К. Оценка эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзара) в моно- и политерапии при генерализованных и фокальных эпилепсиях. Опыт применения ламотриджина (Сейзара) в НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева за период 2019–2021 гг. Вестник эпилептологии. 2021:19–29.
9. Резолюция заседания экспертов Российской Противоэпилептической Лиги по вопросам терапии женского контингента больных эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019;11(2):195–9.
10. Шалькевич Л.В., Жевнеронко И.В. Коморбидные нарушения и их особенности у детей при манифестации эпилепсии Инструкция по применению лекарственного препарата Сейзар.
11. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Эффективность, безопасность и переносимость ламотриджина в лечении эпилепсии. Русский журнал детской неврологии. 2012;7(4):41–54.
12. Aldenkamp A, Besag F, Gobbi G et al. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. Epileptic Disord 2016.
13. Arzimanoglou A. Treatment options in pediatric epilepsy syndromes. Epileptic Disord. 2002;3:217–25.
14. Barron TF, Hunt SL, Hoban TF, Price ML. Lamotrigine monotherapy in children. Pediatr Neurol. 2000;23(2):160–3.
15. Besag FM. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update. Expert Opin Drug Saf. 2004;3(1):1–8.
16. Eriksson AS, Nergårdh A, Hoppe K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. Epilepsia. 1998;39(5):495–501. DOI: 10.1111/j.1528.1157.1998.tb01411.x.
17. Hiilesmaa VK. Fetal and Maternal Risks with Seizures. In: Epilepsy in Women. Ch. 6. Wiley-Blackwell, 2013. P. 115–127. DOI: 10.1002/9781118531037.ch10
18. Kaminow L, Schimschock JR, Hammer AE, Vuong A. Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in patients with epilepsy. Epilepsy Behav. 2003;4(6):659–66.
19. Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. Drug Saf. 2007;30(7):555–567.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) у девочек в лечении эпилепсии различной этиологии

Д.И. ГУКОСЬЯН

Центр эпилептологии и неврологии им. А.А. Казаряна (Краснодар)

Цель наблюдения

Оценка эффективности и переносимости препарата «Сейзар» при эпилепсии различной этиологии у девочек за период с 25 октября 2024 г. по 12 апреля 2025 г., при длительности наблюдения не менее 300 дней.

Материалы и методы

За указанный период времени (с 25 октября 2024 года по 12 апреля 2025 года) на консультации у эпилептолога с назначением препарата «Сейзар» зарегистрировано 78 пациенток в возрасте от 3 до 17 лет включительно с эпилепсией различной этиологии. Период катамнеза составил не менее 300 дней (до 12.02.2026 г.). 78 пациенток разделены на 2 группы: Сейзар был назначен в первичной монотерапии у 38 пациентов, назначение Сейзара в комбинированной терапии – 40 пациентов.

Результаты

Возрастная характеристика пациенток в двух группах отражена в диаграмме 1.

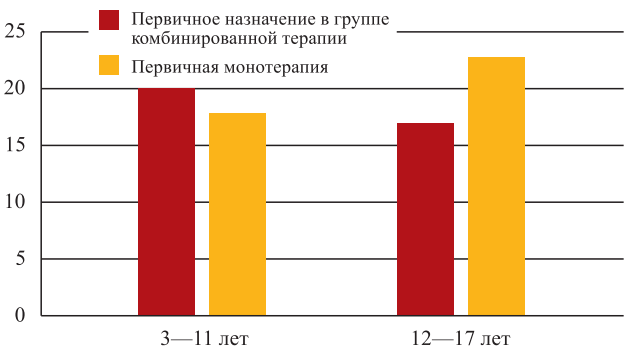


Диаграмма № 1: Возрастная характеристика пациенток в двух группах

Среди пациенток 3–11 лет: в группе первичной монотерапии было 18 девочек, в группе первичного назначения в качестве дополнительной терапии – 20.

Среди пациенток 12–17 лет: в группе первичной монотерапии было 23 девочки, в группе первичного назначения в качестве дополнительной терапии – 17.

Средний возраст пациенток – 9,2 года.

Отдельно выделена группа пациенток, которым изначально Сейзар был добавлен в качестве первой дополнительной терапии, а в дальнейшем препарат был оставлен в качестве монотерапии, учитывая положительный эффект в отношении приступов (по 8 девочек в каждой из групп).

Эпилептические синдромы, при которых назначался Сейзар, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов, получающих Сейзар, по формам эпилепсии

Эпилептический синдром	Монотерапия Сейзаром	Первичное назначение Сейзара в группе дополнительной терапии	Всего пациенток
Структурная фокальная эпилепсия	6	10	16
Фокальная эпилепсия неустановленной этиологии	4	4	8
Генетические генерализованные эпилепсии	10	9	19
Идиопатические генерализованные эпилепсии	13	11	24
Энцефалопатии развития и эпилептические	2	4	6
Возрастзависимые фокальные эпилепсии	3	2	5

Из ПЭП, которые применялись в комбинации с Сейзаром, в группе пациенток с назначением Сейзара в качестве первой дополнительной терапии, преобладали: леветирацетам, вальпроевая кислота, перампанел, зонисамид. Большинство пациенток (25 из 40) в прошлом получали 3 и более различных ПЭП.

Эффективность терапии препаратом Сейзар в двух группах подробно отражена в таблице 2.

Таблица 2

Эффективность Сейзара в двух группах пациенток

	Монотерапия Сейзаром		Первичное назначение Сейзара в группе дополнительной терапии		Всего пациенток	
	n	%	n	%	n	%
Купирование приступов	22	57,9	14	35	36	46
Снижение частоты приступов на 50% и более	9	23,6	16	40	25	32
Отсутствие эффекта	3	7,9	4	10	7	9
Агgravация приступов	2	5,3	3	7,5	5	6,5
Отмена из-за побочных эффектов	2	5,3	3	7,5	5	6,5



Таким образом, респондерами на терапии Сейзаром были 31 (81,5%) пациентка в первой группе, во второй группе – 30 (75%).

В обеих группах доля пациенток с отсутствием эффекта и аггравацией не превышала 10%.

Отмена Сейзара из-за побочных эффектов отмечалась в 5 случаях: 2 – кожная сыпь, 1 – стойкое головокружение, 1 – нарушение сна, 1 случай – выраженное беспокойство у ребенка с энцефалопатией развития и эпилептической (связь с началом приема Сейзара отметили родители пациента).

Средние дозы Сейзара, которые применялись у пациенток в нашем наблюдении, составляли 150 мг в сутки (± 100 мг) или 5,7 мг/кг/сут ($\pm 2,3$ мг/кг/сут). Кратность приема препарата: 2 раза в день. Семь пациенток со стойкой ремиссией были переведены на однократный прием суточной дозы Сейзара на ночь. Более половины

пациенток (42) регулярно контролировали содержание ламотриджина в крови.

Результаты

1. Результаты нашего анализа показывают, что Сейзар может рассматриваться как препарат первой очереди выбора для лечения девочек, независимо от этиологии эпилепсии и конкретного эпилептического синдрома.

2. При длительном наблюдении (более 300 дней) Сейзар демонстрирует высокий показатель ответа на терапию (76%), хороший профиль безопасности и переносимости, высокий уровень комплаентности.

3. Важно отметить низкий показатель отмены из-за неэффективности, малое число случаев аггравации приступов. Не отмечалось каких-либо новых побочных эффектов и сигналов опасности на фоне терапии Сейзаром.

Коэффициент нефротоксичности как неинвазивный маркер оценки уровня интоксикации при лечении пациентов с эпилепсией в динамике

Н.А. ДУДКИНА

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Тверской области «Клиническая детская больница № 2»;
заведующая консультативно-диагностическим кабинетом судорожных
и пароксизмальных состояний у детей; врач-невролог, к. м. н. (Тверь)

Введение

Побочные эффекты (ПЭ) при применении противоэпилептических препаратов (ПЭП) наблюдаются часто, по данным крупных обзоров литературы (Levy et al., 2002; Kothare, Kaleyias, 2007). Побочные эффекты могут варьировать от острой интоксикации с расстройствами сознания (Larrieu et al., 1985; Zaret, Cohen, 1986; Weaver et al., 1988; Meador, 1994, 2001; Martin et al., 1999) до скрытой хронической интоксикации с разнообразными проявлениями (McLeod et al., 1978; Dravet et al., 1980; Gerber et al., 2000).

Сейзар (ламотриджин; «Алкалоид АО», Республика Македония) был зарегистрирован в РФ в 2009 г. и к настоящему времени является одним из наиболее часто назначаемых препаратов ламотриджина в России. Результаты исследований показали высокую эффективность и хорошую переносимость этого лекарственного средства. Его преимущества в лечении фокальных и некоторых типов генерализованных приступов у пациентов различных возрастных групп, как в виде дополнительной терапии, так и в монотерапии, получили подтверждение во многих работах.

Противоэпилептическое действие Сейзара обусловлено двумя основными механизмами: стабилизацией пресинаптической нейрональной мембраны за счет блокады вольтажзависимых натриевых каналов и ограничением высвобождения возбуждающих нейромедиаторов: глутамата и аспартата. Сейзар имеет линейную фармакокинетику. Пик концентрации препарата уста-

навливается спустя 1–5 ч (в среднем 2–3 ч) после перорального приема. Период полувыведения при монотерапии составляет 20–41 ч (в среднем 20–29 ч); процент связывания с белками плазмы не очень высок – 55%, содержание свободной фракции в крови – 45%. Препарат метаболизируется в печени, однако не стимулирует глюкуронилтрансферазную систему, поэтому при длительном приеме его концентрация в крови сохраняется на прежнем уровне. Средняя терапевтическая доза Сейзара составляет 100–400 мг/сут у взрослых и 3–10 мг/кг/сут у детей. Важно отметить возможность однократного приема в сутки. Многие авторы подчеркивают высокую эффективность и хорошую переносимость ламотриджина, в том числе при длительном лечении.

Однако не следует забывать о необходимости динамического наблюдения за пациентами при длительном лечении лекарственными средствами. В последние годы для изучения возможности повреждающего влияния тех или иных лекарственных средств стали уделять внимание исследованию динамики активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) мочи с последующим определением коэффициента нефротоксичности (Wael I., 2002; Donadio C., 1998; Glassford Neil J., 2011). Однако в доступной литературе мы не обнаружили работ, посвященных применению данного неинвазивного способа диагностики в качестве раннего предиктора нарушения функций почек в динамике лечения (особенно у детей), хотя, с нашей точки зрения, такое исследование представляет клинический интерес.

Энзимурия, вероятно, является наиболее чувствительным тестом для мониторинга повреждения почек, вызванного лечением потенциально возможными нефротоксичными лекарственными препаратами. Преимущества определения активности ферментов в моче перед определением уровня белка в моче для оценки повреждения канальцев почек заключаются в повышенной чувствительности (уровень ферментов в моче часто повышается до появления явных признаков нарушения работы почек и может быть использован в качестве прогностического фактора). Соотношение

доза-ответ (уровень ферментной активности в моче точно отражает степень тубулярного повреждения), простота анализа (большинство методов представляют собой довольно простые анализы, которые были хорошо проверены для тех же ферментов, присутствующих в плазме, и могут быть выполнены на автоматических анализаторах). Кроме того, повторные измерения ферментов с течением времени могут быть использованы для определения обратимости или прогрессирования поражения почек.

Дополнительным преимуществом анализа уровня ферментов в моче является возможность локализации повреждения в конкретном участке нефрона, а субклеточное расположение фермента может также служить показателем тяжести основного повреждения (как правило, ферменты щеточной каймы указывают на менее серьезное повреждение, чем цитозольные, митохондриальные или микросомальные ферменты).

Одним из таких методов является определение активности фермента гамма-глутамилтрансферазы (γ -ГТТ, КФ 2.3.2.2.) в моче. Фермент впервые описан Hanes et al. в 1952 г. Гамма-глутамилтранспептидаза – преимущественно мембраносвязанный гликопротеин, катализирующий перенос аминокислот через клеточную мембрану, регулирующий разрушение и конъюгацию глутатиона, а также метаболизм эйкозаноидов. ГТТП представляет собой белок, состоящий из одной полипептидной цепи с молекулярной массой 90 кД. Фермент содержит гидрофильный и гидрофобный фрагменты. Активный центр расположен на гидрофильном участке полипептидной цепи. Гидрофобная область является частью той цепи, которой фермент прикреплен к мембране. Этот энзим катализирует перенос гамма-глутамилового остатка с гамма-глутамилового пептида на аминокислоту или пептид (экстернальная транспептидация), а также на иную субстратную молекулу (интернальная транспептидация) – либо реакцию гидролиза гамма-глутамилового пептида с образованием свободной гамма-глутаминовой кислоты.

Возрастание активности фермента выявлено на ранних стадиях патологии почек и отражает истинное поражение клеток канальцевого эпителия, особенно при поражении проксимальных отделов канальцев почек. Острое поражение почечных канальцев приводит к быстрому нарастанию активности ГТТП в моче, но не в циркулирующей крови. Для ранней диагностики эндотоксичности или влияния экзогенных факторов на выделительную функцию почек применяют показатель – коэффициент нефротоксичности, который повышается еще до появления изменений содержания мочевины и креатинина в крови. При этом у каждого пациента активность фермента индивидуальна. Уровень креатинина был выбран, как универсальный маркер, используемый для расчета клиренса выведения веществ.

Цель исследования

Целью проведения данной работы была разработка неинвазивного маркера в диагностике нефротоксичности лекарственных средств и оценки уровня интоксикации при лечении детей с эпилепсией в динамике.

Материалы и методы

Набор пациентов проведен в период с 25.10.2024 до 12.04.25; период наблюдения составил 300 дней (до 06.02.2026 г.).

За этот период под наблюдением в консультативно-диагностическом кабинете судорожных и пароксизмальных состояний у детей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тверской области «Клиническая детская больница № 2» города Твери находились 84 пациента в возрасте до 18 лет. Гендерный состав: 28 мальчиков и 56 девочек. Распределение по формам эпилепсии среди детей: идиопатическая (генетическая) фокальная эпилепсия – 27 (32,14%), структурная фокальная эпилепсия – 32 (38,1%), генерализованная идиопатическая – 16 (19,05%), эпилептическая энцефалопатия – 9 (10,71%).

Средняя доза Сейзара составила 200 мг/сут (min – 50 мг/сут, max – 400 мг/сут). Сейзар в монотерапии получали 42 пациента, в дуотерапии – 28, в политерапии – 14. Из 42 пациентов, получавших монотерапию, в 32 случаях Сейзар назначен в качестве первого препарата; переведены с другого препарата на Сейзар – 10 пациентов, Сейзар был добавлен вторым препаратом в 28 случаях, третьим препаратом – у 14 детей.

Всем пациентам было проведено обследование, включавшее подробный сбор анамнестических данных с заполнением врачом адаптированной анкеты, оценку неврологического статуса, краткое нейропсихологическое тестирование, видеоэлектронцефалографический мониторинг (ВЭМ) (Нейроскоп 5.4 («Биола», Россия); методы нейровизуализации включали проведение МРТ (не менее 1,5 Тл), определение концентрации ламотриджина в крови и определение коэффициента нефротоксичности в моче.

Исследовалась разовая утренняя порция мочи. Образцы мочи подвергались общепринятому клиническому исследованию мочи – «общий» анализ мочи. В комплекс биохимических методов исследования мочи включены методы определения активности гамма-глутамилтрансферазы (ГТТП) в неразведенной моче (ферментативный колориметрический тест) и концентрации креатинина в разведенной в 50 раз моче (псевдокинетический метод определения креатинина по методу Яффе). Все методики выполняли с использованием коммерческих наборов реактивов фирмы BIOCON (Analyticon) (Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе FLEXOR E (Нидерланды). Коэффициент нефротоксичности рассчитывался как отношение концентрации ГТТП в МЕ/л и концентрации креатинина в ммоль/л. В норме коэффициент нефротоксичности не должен превышать 4,0 вне зависимости от возраста и пола.

Весь полученный цифровой материал обрабатывали методом вариационной статистики по соответствующим биометрическим алгоритмам с применением многомерной статистики – корреляционного, факторного и кластерного анализов – по программе Гарвардского университета BMDP-2M для биомедицинских исследований, а также использовался пакет программ Excel версия 7.0, раздел программ «Анализ данных».



Результаты

Полученные результаты приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

	ГТПП (МЕ/л)	Креатинин (ммоль/л)	Козф. нефрот.
До начала исследования			
монотерапия	33,67 ± 9,62	11,94 ± 3,94	2,82 ± 1,62
дуотерапия	46,94 ± 11,73	15,37 ± 6,62	3,05 ± 2,62
комбинированная	43,85 ± 8,56	11,61 ± 5,79	3,78 ± 2,74
Через 30 дней после начала исследования			
монотерапия	24,3 ± 9,33	7,69 ± 5,46	3,16 ± 3,08
дуотерапия	41,64 ± 12,06	11,61 ± 9,43	3,59 ± 2,88
комбинированная	55,94 ± 11,34	12,68 ± 7,58	4,41 ± 3,11
Через 150 дней после начала исследования			
монотерапия	30,63 ± 10,62	8,82 ± 7,62	3,47 ± 2,34
дуотерапия	59,01 ± 15,06	14,59 ± 9,74	4,04 ± 3,12
комбинированная	54,8 ± 13,44	13,59 ± 9,58	4,03 ± 3,04
Через 300 дней после начала исследования			
монотерапия	59,49 ± 14,72	15,85 ± 9,55	3,75 ± 2,22
дуотерапия	34,88 ± 11,43	8,15 ± 6,62	4,28 ± 3,07
комбинированная	45,14 ± 13,67	9,71 ± 7,88	4,65 ± 3,25

Коэффициент нефротоксичности (КН) до начала исследования составлял от 1,29 до 3,98, в среднем $2,99 \pm 2,62$ единиц (ед.). Через 30 дней КН был повышен у всех детей и находился в диапазоне от 2,04 до 5,73 ед., в среднем составляя $3,89 \pm 3,02$ ед. Через 150 дней КН у всех детей еще более увеличился и оказался в диапазоне от 3,44 до 7,52 ед., а в среднем составил $4,89 \pm 3,02$ ед. Через 300 дней отмечено еще большее повышение: в диапазоне от 3,54 до 11,73 ед., в среднем $5,47 \pm 3,11$ ед.

По ответной реакции на лекарственную терапию дети разделились на три группы.

Первая группа: у 58 пациентов (69,05%) значения коэффициента нефротоксичности не превышали 4,0 ед. на протяжении всего времени исследования (хотя

Таблица 2

	1 группа		2 группа		3 группа		Итого
	п	%	п	%	п	%	
Монотерапия	31	36,9	11	13,10	0	0,00	42
Дуотерапия	19	22,62	8	9,52	1	1,19	28
Комбинированная	8	9,52	4	4,76	2	2,38	14
Всего	58	69,05	23	27,38	3	3,57	84

периодически значение КН в среднем повышались не более 35%).

Вторая группа: у 23 детей (27,38%) детей значения КН первоначально были ниже 3,0 и через 30 дней после начала исследования значения КН превышали 4,0 ед. (то есть были в диапазоне от 4,0 до 9,0 ед.). После проведенных детоксикационных мероприятий КН приходил в норму (приближался к значению 4,0 ед.). Такие дети находились под наблюдением и в динамике 1 раз в месяц сдавали мочу на определение КН без изменения дозы препарата.

Третья группа: у 3 детей (3,57%) значения КН были выше 3,5. Через 30 дней после начала комбинированного лечения коэффициент нефротоксичности увеличился до 8,68, 9,21 и 11,73 соответственно. У этих детей после дополнительного обследования установлен диагноз дисметаболической нефропатии и проведены необходимые лечебные мероприятия совместно с детским нефрологом.

Клинический пример 1

Пациентка К., 14 лет, из группы 1. Жалоб на момент исследования нет.

Наследственность отягощена: у матери пациентки фокальная эпилепсия.

Данные анамнеза: В сентябре 2024 г. появились эпизоды в виде «причмокивания» по ночам, длительность приступов от 30 секунд до 1 мин. Через 2 мес мама обратилась к врачу, был назначен Сейзар в дозе 25 мг/сут с дальнейшей титрацией до 200 мг/сут. На дозе 200 мг/сут приступы не повторялись.

В неврологическом статусе. Черепные нервы – без патологии. Реакция зрачков на свет живая. Тонус в конечностях физиологический. Сухожильные рефлексы симметричные. Мышечная сила достаточная. Чувствительных и координационных нарушений нет. Интеллект соответствует возрасту.

МРТ головного мозга от 16.11.2024: мелкие очаги глиоза в левом полушарии головного мозга.

Содержание ламотриджина в крови (через 1 мес после начала приема препарата): 4,5 мкг/мл. Повторный контроль уровня ламотриджина в крови проводился через 150 и 300 дней (во время наблюдения за пациентом): в среднем 4,35 мкг/мл.

Общий анализ мочи – без особенностей, коэффициент нефротоксичности в нашем исследовании не превышает 30% и составил 3,0 ед.

	ГТПП (МЕ/л)	Креатинин (ммоль/л)	Козф. нефрот.
До начала исследования	39,06	18,633	2,1
Через 30 дней	41,37	16,239	2,55
Через 150 дней	44,31	16,622	2,67
Через 300 дней	49,42	16,48	3,0

Диагноз: Фокальная эпилепсия неустановленной этиологии.

Медикаментозная ремиссия длительностью около 2 лет. Рекомендовано продолжить лечение Сейзаром в дозе 200 мг/сут.

Клинический пример 2

Пациент М., 7 лет, из группы 2.

Жалобы: на задержку развития, расторможенность, приступы кратковременных вздрагиваний с последующим кивком (многократно в течение дня) и эпизоды вздрагиваний с падениями – миоклонически-атонические приступы с частотой 5–7 раз в сутки. Приступы чаще возникали в утренние часы; провоцируются возбуждением. Получал комбинацию из 2 ПЭП: вальпроат (Депакин хроно) в дозе 1500 мг/сут + леветирацетам 1000 мг/сут; также получал рисперидон 2 мг/сутки. На данной схеме приступы сохранялись.

В неврологическом статусе: расторможен, постоянно находится в движении. Речь – единичные слова и простые предложения. Зрение в норме. Мышечный тонус в конечностях умеренно снижен во всех мышечных группах. Сухожильные рефлексы с рук и ног оживлены. Сохраняется шаткость походки. Интеллект снижен. Команды врача не выполняет. Аутистическое поведение (стереотипии).

МРТ головного мозга (от 25.05.22): подозрение на ФКД левой лобной доли. На ЭЭГ: частые диффузные разряды полипик-, пик-волна.

Проведено секвенирование генома – выявлен гетерозиготный вариант в гене SYNGAP1. Ассоциирован с заболеванием: аутосомно-доминантное нарушение умственного развития 5-го типа, MPD5.

В схему лечения введен Сейзар с постепенной титрацией до дозы 150 мг/сут. Приступы сократились с 150 раз в день до 30. Отмечено улучшение когнитивных функций.

Диагноз: Эпилептическая энцефалопатия, вызванная мутацией SYNGAP1 с аутистическим синдромом. Синдром гиперактивности.

В анализе мочи на коэффициент нефротоксичности через 1 мес – значения достигли максимальных значений 11,73 ед.

	ГТП (МЕ/л)	Креатинин (ммоль/л)	Коэф. нефрот.
До начала исследования	44,31	16,62	2,67
Через 30 дней	78,00	6,65	11,73
После детоксикации, через 48 ч	51,78	9,46	5,47
Через 150 дней	54,80	13,59	4,03
Через 300 дней	34,88	8,15	4,28

Пациент был направлен на дообследование к педиатру. В течение 48 ч с целью детоксикации проводилась инфузионная терапия с введением раствора глюкозы и аскорбиновой кислоты. В дальнейшем назначен фильтр-СТИ в течение 1 мес.

Одновременно проведен анализ на содержание ламотриджина в крови: 5,9 мкг/мл, при референтных значениях 4–10 мкг/мл.

При дальнейших исследованиях на 150-й и 300-й день индекс нефротоксичности в моче составлял около 4,0 ед. (не превышал 4,5 ед.). В связи с этим доза препарата не уменьшалась. Препарат переносил хорошо. Проводился дальнейший подбор ПЭП (замена леветирацетама на этосуксимид).

Клинический пример 3

Пациентка М., 10 лет, из группы 3.

Впервые родители обратились с жалобами на приступы замирания, остановки взора, длительностью до 2 мин; часто во время приступа прижимается к матери. Наследственность по эпилепсии не отягощена.

Дебют приступов около года назад, частота приступов до 2–3 раз в месяц. Назначен Сейзар с постепенной титрацией дозы до 100 мг/кг. Приступов в дальнейшем не было.

В неврологическом статусе: Менингеальных знаков нет. Черепные нервы – без патологии. Реакция зрачков на свет живая. Тонус в конечностях физиологический. Сухожильные рефлексы симметричные. Мышечная сила достаточная. Чувствительных и координационных нарушений нет. Интеллект соответствует возрасту.

На МРТ головного мозга от 14.03.2024 г.: признаки мезиального темпорального склероза. Видео-ЭЭГ мониторинге в течение 8 ч от декабря 2024 г.: региональная эпилептиформная активность в височных отведениях слева, комплексы острая–медленная волна.

Диагноз: Структурная фокальная височная эпилепсия.

Через 1 мес наблюдения в анализе мочи коэффициент нефротоксичности составил 6 ед. (уровень, который требует пристального наблюдения).

	ГТП (МЕ/л)	Креатинин (ммоль/л)	Коэф. нефрот.
До начала исследования	47,42	14,48	3,27
Через 30 дней	75,33	12,39	6,08
После детоксикации, через 48 ч	51,23	15,90	3,22
Через 150 дней	39,40	11,15	3,53
Через 300 дней	17,40	5,16	3,37

Концентрация ламотриджина в крови приближалась к 13 мкг/мл. Пациентка была направлена на дообследование к педиатру, установлен диагноз дисметаболической нефропатии, которая протекала без выраженной клинической картины (в моче – оксалатурия). Ребенку был проведен курс детоксикационной (инфузионной) терапии в дневном стационаре, а также рекомендована соответствующая диета. При контрольных исследованиях мочи, проведенных через 48 ч коэффициент нефротоксичности снизился в 2 раза. Концентрация ламотриджина в крови в среднем не превышала



9,8 мкг/мл. Доза препарата в схеме лечения осталась прежней и составила 100 мг/сут.

Выводы

1. С целью определения степени влияния различных лекарственных средств при моно- или комбинированной терапии на функцию почек и для оценки уровня интоксикации при лечении детей с эпилепсией целесообразно определение коэффициента нефротоксичности в динамике.

2. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том что, врачу необходимо учитывать индивидуальный ответ организма ребенка при проведении лечебно-реабилитационных мероприятий, несмотря на то, что дозировки лекарственных средств назначались с учетом рекомендаций по расчету дозы на кг веса ребенка (соответственно инструкции).

3. У большей части детей (69%), участвующих в исследовании в течение 300 дней и получающих препарат Сейзар в монотерапии или политерапии, отсутствовали выраженные явления нефротоксичности и в 27% случаях была зарегистрирована обратимая нефротоксическая реакция (не потребовавшая изменения дозы препарата).

4. На основании полученных данных важно отметить, что самые низкие и стабильные показатели коэффициента нефротоксичности были получены при назначении препарата Сейзар в инициальной монотерапии.

5. При применении Сейзара в дуо- и политерапии также не отмечено выраженного нефротоксического действия, и выявленные нарушения легко корректировались при проведении детоксикационных мероприятий.

6. Определение коэффициента нефротоксичности может стать быстрым, недорогим, часто используемым (в динамике), неинвазивным и ранним маркером повреждения почек и хорошо коррелирует с уровнем концентрации ламотриджина в крови.

Литература

1. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. Том 1. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 495 с.
2. Федотова Т.А., Жуков С.В., Горшкова М.А., Дудкина Н.А., Каплунова Н.В., Большакова Н.В. Способ прогнозирования патологии почек у детей в возрасте 3–7 лет, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями». Патент на изобретение RU 2447442 C1, 10.04.2012. Заявка № 2010131692/15 от 29.07.2010.
3. Зуева Г.А., Дудкина Н.А., Слюсарь Т.А., Горшкова М.А. Эпидемиологические показатели эпилепсии детского возраста в г. Твери. Итоги и перспективы лечебно-профилактической, научно-исследовательской и педагогической деятельности. Ежегодный сборник научно-практических работ ТГМА и ГУЗ ОКБ. Тверь, 2004:75–77.
4. Федотова Т.А., Подгорный Г.Н., Горшкова М.А. Коэффициент нефротоксичности мочи как ранний критерий выявления патологии почек. Научные основы формирования здоровья детей и подростков. Сб. науч. трудов / Под ред. С.Ф. Гнусаева, В.М. Брянцевой. Тверь: ООО «Изд-во Перс», 2006. 201 с.
5. Wael I Mortada, Mohamed A Sobh, Mohamed M El-Defrawy, Sami E Farahat. Mercury in dental restoration: Is there a risk of nephrotoxicity? J. Nephrol. 2002;15:171–176.
6. Ishii N, Ogawa Z, Itoh H, Ikenaga H, Saruta T. Diagnostic significance of urinary enzymes for diabetes mellitus and hypertension. Enzyme Protein. 1994–95;48(3):174–82.
7. Wensing G, Neumann U, Ohnhaus EE, Heidemann HT. Effect of antipyrine and phenobarbital on renal gamma-glutamyltransferase excretion in human urine. Clin Pharmacol Ther. 1990;48(5):575–81.
8. Matteucci E, Gregori G, Pellegrini L, Navalesi R, Giampietro O. Effects of storage time and temperature on urinary enzymes. Clin Chem. 1991;37(8):1436–41.
9. Donadio C, Tramonti G, Lucchesi A, Giordani R, Lucchetti A, Bianchi C. Gamma-glutamyltransferase is a reliable marker for tubular effects of contrast media. Ren Fail. 1998;20(2):319–24.
10. Robeva R, Lagrue J. [Tubular lesions in the nephrotic syndrome] [Article in Bulgarian]. Vutr Boles. 1989;28(6):43–8.
11. Yao H, Wang X, Wang D, Shi A, Xu X, Yang Z, Li Z. [Investigation on injury of liver and kidney among the workers exposed to terephthalic acid, ethylene glycol and(or) dowertherm A] [Article in Chinese] – Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. 2002;20(1):5–9.
12. Deehan DJ, Heys SD, Broom J, Eremin O, Whiting PH. Renal impairment associated with the preoperative administration of recombinant interleukin-2. Clin Sci (Lond). 1994;87(5):513–8.
13. Zafirovska KG, Bogdanovska SV, Marina N, Gruev T, Lozance L. Urinary excretion of three specific renal tubular enzymes in patients treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). Ren Fail. 1993;15(1):51–4.
14. https://meduniver.com/Medical/Neurology/posledstvia_priema_lekarstv_ot_epilepsii.html

Сейзар в терапии различных форм эпилепсии у детей: когнитивные аспекты и перспективы применения

Ю.Ю. КАЛИНИНА

Ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО РязГМУ, главный врач МПЦ «Нейроклиника», врач-невролог, эпилептолог (Рязань)

Введение

Эпилепсия, занимая лидирующие позиции среди хронических неврологических заболеваний, требует длительной, а нередко – пожизненной терапии, что особенно актуально в педиатрической практике. По статистике, частота эпилепсии составляет до 1% популяции, причем значительное число пациентов приходится на детский возраст. Актуальность вопроса состоит не

только в контроле эпилептических приступов, но и в предупреждении развития коморбидных когнитивных, эмоциональных и поведенческих нарушений, которые часто оказывают ключевое влияние на качество жизни и социальную адаптацию больных [1]. Особую сложность представляет выбор противоэпилептических препаратов (ПЭП), которые должны сочетать эффективность, безопасность и минимальное влияние на развивающийся мозг, а также учитывать перспективы репродуктивного здоровья пациентов [2, 3].

В данном контексте ламотриджин (Сейзар, «Алкалоид-АО») заслуживает особого внимания. С момента регистрации в Российской Федерации в 2009 году препарат широко применяется благодаря своему двойному механизму действия: он блокирует натриевые каналы и подавляет высвобождение эксайтотоксических нейромедиаторов (глутамата и аспартата), что обеспечивает выраженное противосудорожное и нейропротективное

действие [4]. Существенным преимуществом препарата Сейзар также является его влияние на моноаминергические системы и их стимулирующий эффект на процессы нейрогенеза, что ассоциируется с улучшением когнитивных функций и снижением уровня тревожности у пациентов [5].

Вместе с тем, в практике детской эпилептологии велик спрос на валидные, надежные методы мониторинга динамики когнитивных функций на фоне лечения. Одним из современных инструментов для скрининга и оценки исполнительных (экзекутивных) функций у детей с эпилепсией является тест EpiTrack [6]. Этот инструмент позволяет объективизировать ранние изменения в когнитивной сфере, появляющиеся при назначении или коррекции ПЭП, а также своевременно выявлять пациентов с риском развития когнитивных нарушений, нуждающихся в более детальном нейropsychологическом обследовании и модификации терапии.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность препарата Сейзар (ламотриджин) в терапии различных форм эпилепсии у детей с акцентом на его влияние на когнитивные функции, а также определить перспективы использования теста EpiTrack для мониторинга и коррекции когнитивных нарушений в процессе противоэпилептической терапии.

Материалы и методы

Клинические наблюдения проводились на базе МПЦ «Нейроклиника» г. Рязань. Набор пациентов осуществлялся с 25.10.2024 г. по 12.04.2025 г., с учетом критериев включения и невключения. Период наблюдения составил не менее 10 месяцев.

В исследование были включены 87 детей (53 девочки и 34 мальчика) в возрасте от 3 до 18 лет с установленным диагнозом эпилепсии (фокальные и генерализованные формы), находящиеся под наблюдением в МПЦ «Нейроклиника» г. Рязань.

Критерии включения: клинически и электроэнцефалографически подтвержденная эпилепсия, отсутствие тяжелых сопутствующих органических заболеваний, возможность проведения нейропсихологического тестирования.

Критерии невключения: выраженная психическая или соматическая коморбидность, невозможность проведения когнитивной оценки, отказ родителей/законных представителей от участия.

Все пациенты получали противоэпилептический препарат Сейзар (ламотриджин, «Алкалоид-АО», Республика Македония) в индивидуально подобранных дозах, согласно современным рекомендациям, с постепенным титрованием препарата до достижения клинического эффекта и переносимости.

В комплексном динамическом наблюдении использовалась оценка:

- частоты и характера эпилептических приступов (по данным дневников и амбулаторных карт);
- состояния когнитивных функций до начала и на фоне терапии Сейзаром.

Для объективной количественной оценки когнитивных изменений применялся тест EpiTrack (официальная русскоязычная версия), предназначенный для быстрой диагностики и динамического мониторинга исполнительных функций у детей с эпилепсией. Оценка когнитивных функций включала 6 субшкал: результаты первых четырех субтестов регистрировались в секундах, пятого – в количестве воспроизведенных слов, шестого – по максимальному числовому ряду. Полученные показатели переводились в баллы отдельно по каждой субшкале, после чего подсчитывалась их сумма, составляя интегральный балл EpiTrack. Далее производилась возрастная корректировка, согласно нормативной таблице протокола, итоговое значение фиксировалось как суммарный балл EpiTrack. Тестирование было выполнено до начала терапии препаратом Сейзар, а затем повторно – через 6 месяцев на фоне проводимого лечения Сейзаром.

Дополнительно у всех пациентов проводился стандартный неврологический осмотр и сбор анамнеза, учитывались сопутствующие когнитивные и поведенческие нарушения. Безопасность оценивалась по сообщениям пациентов о нежелательных явлениях в течение наблюдаемого периода.

Полученные данные были обработаны с использованием критерия Вилкоксона в рамках статистического анализа.

В исследование были включены 87 пациентов, которым Сейзар назначался в различных режимах терапии. У 20 пациентов (23%) препарат применялся в стартовой монотерапии, у 41 пациента (47%) – в виде монотерапии после перехода с другого ПЭП ввиду неэффективности или развития побочных эффектов предыдущей терапии, а у 26 пациентов (30%) Сейзар применялся в составе комбинированной терапии совместно с другими противоэпилептическими препаратами (рис. 1).

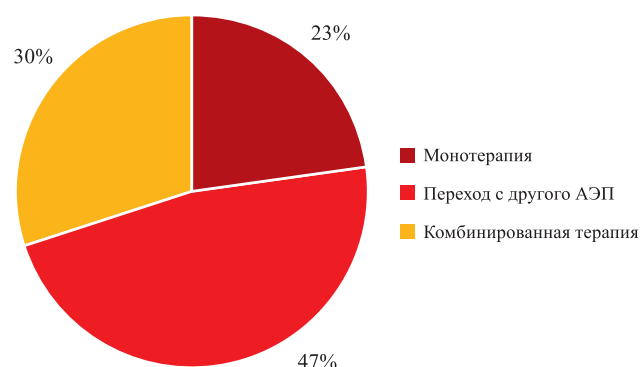


Рис. 1. Распределение по варианту терапии Сейзаром

По этиологии эпилепсии пациенты распределялись следующим образом: с идиопатическими формами заболевания (фокальные и генерализованные) – 38 пациентов (43,7%), со структурными – 15 пациентов (17%), с генетическими – 9 пациентов (10,3%), и с неуточненными – 25 пациентов (29%) (рис. 2).

Таблица 1

Показатели когнитивных тестов у наблюдаемых пациентов до и после назначения Сейзара

Показатели	1 визит (до на- значения Сейзар) Me; LQ; UQ	2 визит (после на- значения Сейзар) Me; LQ; UQ	Z	p
Ответ наоборот, сек	38; 30; 60	36; 27; 50	5,111111	0,00001
Числа, сек	52; 33; 95	49; 30; 96	1,453444	0,014610
Числа и точки, сек	85; 48; 211	65; 48; 130	2,981651	0,002867
Лабиринт, сек	44; 28; 70	36; 25; 55	3,073399	0,002116
Слова, число	10; 5; 15	9; 5; 12	1,877336	0,060472
Обратный числовой ряд, баллы	4; 3; 6	4; 3; 8	2,912176	0,003589
Ответ наоборот, баллы	4; 1; 5	4; 2; 5	4,854239	0,000001
Числа, баллы	3; 1; 5	4; 1; 5	3,875851	0,000106
Числа и точки, баллы	2; 1; 4	3; 1; 5	4,218566	0,000025
Лабиринт, баллы	4; 1; 5	4; 2; 5	2,375000	0,017549
Слова, баллы	4; 4; 5	4; 4; 5	1,202563	0,060000
Обратный числовой ряд, баллы	5; 5; 7	5; 5; 7	2,437087	0,014806
Суммарный балл	27; 20; 29	28; 24; 32	3,190896	0,001418
* Z – нормированный критерий Вилкоксона, p – уровень достоверности.				

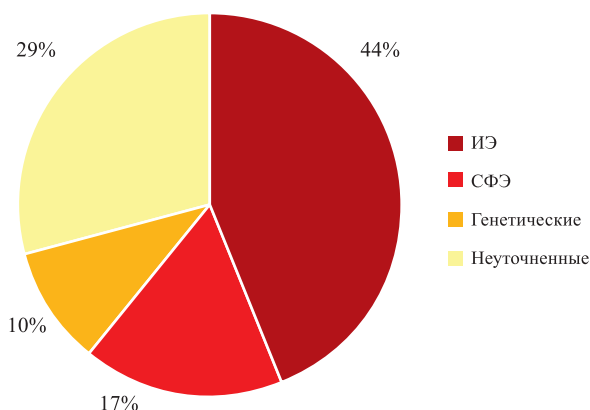


Рис. 2. Распределение по этиологии эпилепсии

Результаты

На фоне приема препарата Сейзар:

- устойчивая ремиссия достигнута у 42 пациентов (48,3%),
- снижение частоты приступов на 50% и более отмечено у 28 пациентов (32,2%),
- снижение частоты приступов на 50% и менее отмечено у 10 пациентов (11,5%),
- отсутствие эффекта терапии зафиксировано у 3 пациентов (3,4%), что связано с фармакорезистентной формой эпилепсии,
- отмена препарата потребовалась у 4 пациентов (4,6%) из-за нежелательных явлений (у двух пациентов возникла кожная сыпь, у одного – диплопия, у одного – вокальные тики) (рис. 3).

Проведен статистический анализ с применением критерия Вилкоксона, результаты которого отражены в таблице 1.

Согласно таблице 1, выявлены статистически значимые улучшения когнитивных функций: зафиксировано повышение баллов по отдельным субтестам теста «EpiTrack», сокращение времени выполнения заданий (в секундах) и рост суммарного показателя на фоне приема Сейзара.

В качестве иллюстрации эффективности применения Сейзара представлено несколько клинических случаев.

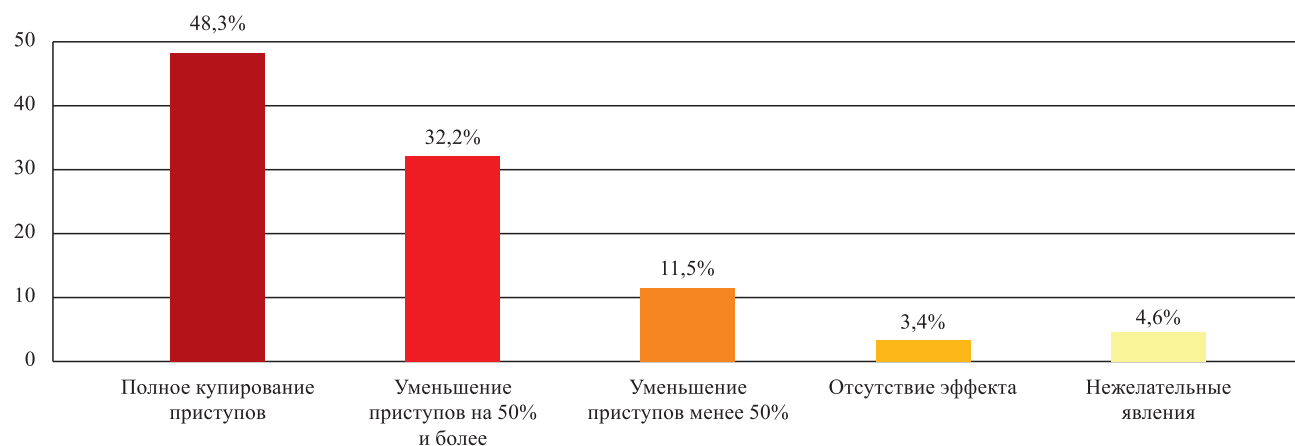


Рис. 3. Эффективность терапии Сейзаром

Клинический случай 1

Пациентка С., 10 лет, 2015 г.р.

Диагноз: Идиопатическая генерализованная эпилепсия (детская абсансная), медикаментозная ремиссия с 2022 г.

Синдром гиперактивности с дефицитом внимания. Расстройство учебных навыков. Анамнез жизни: Перинатальный анамнез не отягощен, росла и развивалась по возрасту.

Анамнез заболевания: В возрасте 7 лет появились приступы замираний и остановки деятельности на несколько секунд, многократно в течение дня. При проведении ЭЭГ зарегистрирована генерализованная спайк-волновая активность 3 Гц, приступы абсансов. Назначена вальпроевая кислота (ВК). Приступы купированы. На ЭЭГ в динамике отмечена редукция эпилептиформной активности. На фоне приема ВК развились нежелательные явления: повышение массы тела, снижение школьной успеваемости, памяти, внимания.

Неврологический статус: очаговой неврологической патологии не выявлено.

Результаты обследования: МРТ головного мозга – очаговых и диффузных изменений не выявлено; ВЭМ (2025 г.) – основная активность фона сформирована по возрасту, эпилептиформная активность не зарегистрирована.

Тест «EpiTrack»: Суммарный балл – 26.

Лечение: Учитывая все данные пациентки, принято решение о замене ВК на ламотриджин Сейзар. В терапию введен Сейзар с постепенным увеличением дозы и последующей отменой ВК по схеме титрации на фоне высокой эффективности. Принимает Сейзар в дозировке 150 мг/сут. На фоне приема Сейзара отмечается контроль приступов и положительная динамика в поведенческой и когнитивной сфере. Тест «EpiTrack»: суммарный балл – 30.

Клинический случай 2

Пациент М., 15 лет, 2010 г. р.

Диагноз: Структурная фокальная эпилепсия, моторные гемиклонические приступы.

ДЦП, хроническая резидуальная стадия, правосторонний гемипарез, с преимущественным поражением правой ноги. GMFCS I уровня. Интеллектуально-мнестические нарушения.

Анамнез жизни. Перинатальный анамнез отягощен (недоношенность 29 недель, ИВК 2 ст), наблюдается неврологом с раннего возраста. Постоянные курсы реабилитации.

Анамнез заболевания: дебют приступов с января 2025 г. в виде подергивания левой руки, с переходом на левую ногу и левую половину лица, с афазией и постприступным параличом Тодда левых конечностей в течение 15 минут (было 3 эпизода).

Неврологический статус: правосторонний гемипарез, с гипотрофией и укорочением мышц правой ноги. Координация не нарушена. Походка гемипаретическая. Посещает коррекционную школу, имеет трудности коммуникации.

Результаты обследования: МРТ головного мозга (01.2025 г.): МР-картина аномалии развития в виде порэнцефалии и локальной полимикроглии в правой теменно-затылочной-височной области. Мелкая арахноидальная киста в правой височной области. ВЭМ (01.2025 г.) – зарегистрирована региональная эпилептиформная активность в правой задневисочной области

с умеренным распространением на правую теменную область, в структуре регионального замедления.

Тест «EpiTrack»: суммарный балл – 21.

Лечение: назначена терапия ламотриджином (Сейзар) с постепенным увеличением дозы по схеме титрации. Принимает Сейзар в дозировке 200 мг/сут.

ВЭМ (06.2025 г.) – основная активность по возрасту, эпилептиформная активность не зарегистрирована.

Тест «EpiTrack»: Суммарный балл – 23.

Выводы

1. В рамках данного исследования Сейзар продемонстрировал высокую клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности в лечении различных форм эпилепсии у детей.

2. Сейзар рассматривался как стартовая монотерапия, как монотерапия после замены другого ПЭП и как часть комбинированной терапии – что демонстрирует гибкость применения препарата.

3. Применение препарата Сейзар сопровождалось достоверным улучшением когнитивных функций у детей с различными формами эпилепсии, что подтверждается статистически значимыми изменениями показателей теста EpiTrack до/после назначения Сейзара (уровень значимости $p < 0,004$). Это говорит о широкой применимости Сейзара в педиатрической практике вне зависимости от этиологии, что расширяет возможности его применения.

4. В целях повышения качества нейропсихологической помощи детям необходимы дальнейшие исследования с более подробной когнитивной детализацией и контролируемыми дизайнами.

Предложенные рекомендации

Таким образом, изучение когнитивных аспектов терапии различных форм эпилепсии у детей с применением безопасных и эффективных препаратов, таких как Сейзар, и внедрение стандартизированных методов оценки, таких как EpiTrack, представляют собой актуальные направления современной детской неврологии и фармакотерапии.

Литература

1. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечение (обзор литературы и описания клинических случаев). Русский журнал детской неврологии. 2015;12(3).
2. Резолюция заседания Российской Противозепилептической Лиги. Об эффективности безопасности и оценки результатов лекарственной терапии больных эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017;13(3).
3. Шалькевич Л.В., Жевнеронок И.В. Коморбидные нарушения и их особенности у детей при манифестации эпилепсии. Международный неврологический журнал. 2019;6(108).
4. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджин) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Св. Луки. Русский журнал детской неврологии. 2020;15(2).
5. Морозов П.В., Быков Ю.В., Беккер Р.А. Практическая психофармакотерапия психических заболеваний – руководство для врачей. 2021.
6. Helmstaedter C, Schoof K, Rossmann T et al. Introduction and first validation of EpiTrack Junior, a screening tool for the assessment of cognitive side effects of antiepileptic medication on attention and executive functions in children and adolescents with epilepsy. Epilepsy Behav. 2010;19(1):55–64. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.06.042>



Опыт применения Ламотриджина (Сейзара) в лечении пациентов детского возраста с различными формами эпилепсии в монотерапии и комбинированной терапии в условиях СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей»

Ю.А. КЛИМАСHEВИЧ

Эпилептолог СПб ГБУЗ КДЦ для детей (Санкт-Петербург)

Введение

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. По данным ряда авторов на детский и подростковый возраст приходится до 70% случаев. Заболеваемость составляет от 41 до 83 случаев на 100.000 детского населения. Фокальная эпилепсия является наиболее распространенной формой, почти треть случаев приходится на долю фармакорезистентных, что обуславливает высокую инвалидизацию в детском возрасте и делает ведение таких пациентов сложной задачей. Международная лига по борьбе с эпилепсией (ILAE) определяет лекарственно-устойчивую эпилепсию как отсутствие устойчивой ремиссии при адекватном применении двух переносимых, правильно подобранных и используемых схем противоэпилептической терапии как в качестве монотерапии, так и в комбинации. Все это диктует актуальность вопроса выбора противосудорожного препарата в качестве первичной монотерапии как при генерализованных и фокальных формах в детском возрасте, так и своевременной правильной комбинации антиконвульсантов с целью достижения наиболее ранней ремиссии при фармакорезистентных формах эпилепсии.

Сейзар (ламотриджин), зарегистрированный в РФ с 2009 г., является препаратом с широким спектром действия, входящим в клинические рекомендации по лечению эпилепсии как препарат первой очереди выбора при различных ее формах, эффективен и безопасен в применении не только у взрослых, но и детей с 3 лет, что позволяет широко применять Сейзар в монотерапии и комбинированной терапии эпилепсий в детском возрасте в разные возрастные периоды, и после достижения контроля над приступами на фоне комбинированной терапии продолжить лечение в монотерапии у детей младше 12 лет. Также важным аспектом является тимостабилизирующее и антидепрессивное действие Сейзара, широко применяемое при лечении эпилептических энцефалопатий, особенно в подростковом возрасте.

Цель исследования

Оценка эффективности, безопасности и переносимости лечения Сейзаром (ламотриджин) преимущественно в первичной монотерапии, а также политерапии при фокальных формах эпилепсии у пациентов с 3 до 12 лет.

Материалы и методы

В данном исследовании проанализирован опыт назначения Сейзара в нашем учреждении в период с

25.10.24 г. по 12.04.25 г. и катамнезом наблюдения до 06.02.26 г.

За указанный период в СПб ГБУЗ КДЦД было обследовано всего 1100 детей с эпилепсией, из них 55 детей находились на монотерапии препаратом ламотриджина (Сейзар) и 78 детей – на комбинированной терапии в сочетании с другими антиконвульсантами. В данную работу включено 40 пациентов неврологического отделения, которым был назначен Сейзар в моно- или комбинированной терапии.

Всем пациентам проводился анализ клинико-анамнестических данных, оценка неврологического статуса, электроэнцефалографическое исследование, включая ВЭМ сна, МРТ головного мозга с индукцией электромагнитного поля не менее 1,5 Тл (в том числе с использованием эпилептопротокола), инструментальные исследования соматического профиля, лабораторные исследования, включая мониторинг лекарственных противоэпилептических средств, генетические исследования (полноэкзомный, полногеномный анализ и др.), а также экспериментально-психологическое исследование с использованием нейропсихологических валидизированных методик, адаптированных для детского возраста.

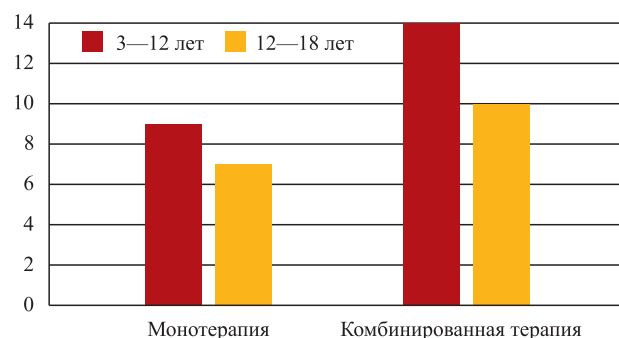


Рис. 1. Распределение пациентов по виду терапии в зависимости от возраста



Рис. 2. Распределение пациентов по формам эпилепсии

Распределение по полу составило: 19 пациентов мужского пола и 21 – пациент женского пола.

Общее соотношение по возрасту: в группе от 3 до 12 лет – 23 ребенка (57,5%). Из них мальчиков – 9 (40%), девочек – 14 (60%). В качестве монотерапии Сейзар по-

лучали 9 пациентов и в качестве комбинированной терапии – 14 детей.

В группе от 12 до 18 лет – 17 пациентов (42,5%). Из них мальчиков – 6 (36%), девочек – 11 (64%). В качестве монотерапии Сейзар получали 7 пациентов и в качестве комбинированной терапии – 10 детей.

Распределение по формам эпилепсии:

1. генетическая эпилепсия (детская абсансная эпилепсия – 5 детей, юношеская абсансная эпилепсия – 3, юношеская миоклоническая эпилепсия – 6 детей, эпилепсия с миоклонией век – 2 ребенка, другие генетически верифицированные эпилептические энцефалопатии – 5): всего 21 ребенок;

2. структурная фокальная эпилепсия – 11 детей;

3. эпилепсия с неуточненной этиологией – 8 детей.

Впервые в монотерапии ламотриджин (Сейзар) получали 11 пациентов (27,5%).

Титрация препарата проводилась медленно для снижения риска нежелательных явлений (особенно из группы идиосинкразических реакций), начиная с 0,15–0,3 мг/кг/сут с титрацией дозировки каждые 2 недели. Дозировка препарата Сейзар в качестве монотерапии составляла 75–200 мг в сутки в 2 приема; в составе комбинированной терапии – 150–250 мг в сутки в 2 приема. Лекарственные концентрации ламотриджина находились в диапазоне 5–7,7 мкг/мл.

Сейзар чаще применялся в комбинации с такими антиконвульсантами как: левитирацетам, вальпроевая кислота, перампанел, топирамат, сультам, лакосамид.

В 60% случаев при введении Сейзара отмечено нормализующее действие на различные, ранее выявлявшиеся, поведенческие нарушения, улучшение когнитивной и эмоциональной сферы пациентов.

Результаты

Проведен анализ применения Сейзара у пациентов за период более 10 мес. Препарат применялся в дозировках 75–250 мг/сут в 2 приема, с постепенной медленной титрацией в течение 8–12 недель.

Терапевтическая ремиссия при введении Сейзара (полный контроль над приступами) достигнута у 23 пациентов (57,5%), урежение приступов на 50–75% – у 4 пациентов (10%), эффективность менее 50% – у 4 пациентов в группе с фармакорезистентной структурно-генетической эпилепсией, получавшей комбинированную терапию.

В 2 случаях возникла аллергическая реакция при назначении Сейзара, которая привела к отмене препарата.

Анализ полученных данных не показал каких-либо патологических изменений соматического статуса пациентов или ухудшения лабораторных показателей.

У 15 пациентов женского пола в возрасте от 8 до 12 лет была проведена коррекция терапии с заменой вальпроевой кислоты на ламотриджин (Сейзар) с целью снижения рисков отрицательного влияния на репродуктивную сферу и потенциально тератогенного эффекта (согласно рекомендации ILAE и резолюции РПЛ 2019 года по пересмотру терапии у девочек и подготовке к переходу во взрослую сеть к 18 годам при ремиссии по эпилепсии).

Ни в одном из случаев, в том числе и у пациентов с миоклоническим приступами, не отмечалось аггравации, что позволяет использовать Сейзар как препаратом в лечении юношеской миоклонической эпилепсии, особенно учитывая гендерные особенности и долгосрочный прием противоэпилептических препаратов у пациентов с данной формой.

Выводы

Проведенное исследование показало высокую эффективность и хороший профиль переносимости препарата ламотриджин (Сейзар) в лечении как генетической, так и структурной эпилепсии у детей, что в целом отражает общемировые данные по использованию антиконвульсанта. Хороших результатов удастся достичь при использовании Сейзара как в монотерапии генетических форм эпилепсии, так и в комбинированной терапии структурных форм эпилепсии.

Ламотриджин (Сейзар) – безопасный препарат для лечения различных форм эпилепсии у детей, обладает высокой комплаентностью, на фоне снижения частоты приступов – помогает улучшить качество жизни пациентов детского возраста, имеет благоприятный профиль переносимости, положительно влияет на когнитивные и поведенческие функции.

В группе девочек подросткового возраста Сейзар должен быть препаратом первого выбора для сохранения фертильной функции и подготовки к будущей беременности.

Рекомендации

Учитывая полученный эффект от терапии, назначение Сейзара в детском возрасте от 3 до 18 лет среди пациентов мужского и женского пола является оптимальным в лечении генерализованных и фокальных форм эпилепсии, имеет высокую эффективность и обоснованность в данной возрастной категории.

Сейзар рекомендован к применению в качестве противосудорожного препарата и корректора психических нарушений с нормотимическими свойствами у детей в различных возрастных категориях.

Для улучшения приверженности к лечению именно в детской группе, рекомендуется рассмотреть перспективу введения жидкой формы препарата и включение ламотриджина в список жизненно необходимых лекарственных препаратов медицинского применения.

Клинический пример

Пациент Д., 11 лет 10 мес.

Жалобы: приступы в бодрствовании и во время сна – фокальные моторные с нарушением осознанности (тонико-клонические в левых конечностях с акцентом в руке, с адверсией глазных яблок влево и клониями периоральной мимической мускулатуры), до 2–3 мин, с последующей слабостью в левых конечностях в течение 30 мин; ауры в виде чувства «покалывания, жжения» в конечностях, продолжительностью несколько минут, постприступный парез Тодда левых конечностей до 20–30 мин, частотой до 5–6 раз в день. Когнитивная дисфункция, дислексия, дизграфия, дизартрия, нарушение лексико-грамматического строя

речи, слабость в левых конечностях с нарушением походки.

Анамнез жизни: Перинатальный анамнез не отягощен. Психомоторное развитие: с задержкой, с 12 мес гемипаретическая походка. Задержка психоречевого развития. Наследственность: у сестры – субклинический электрографический паттерн.

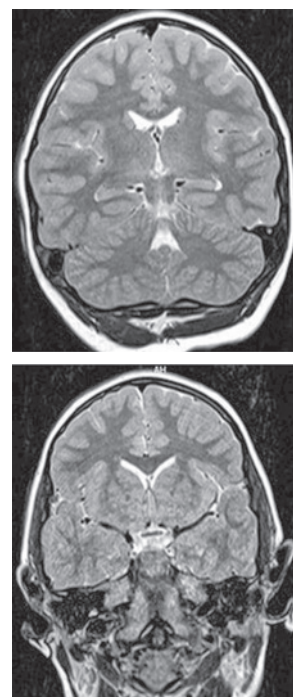
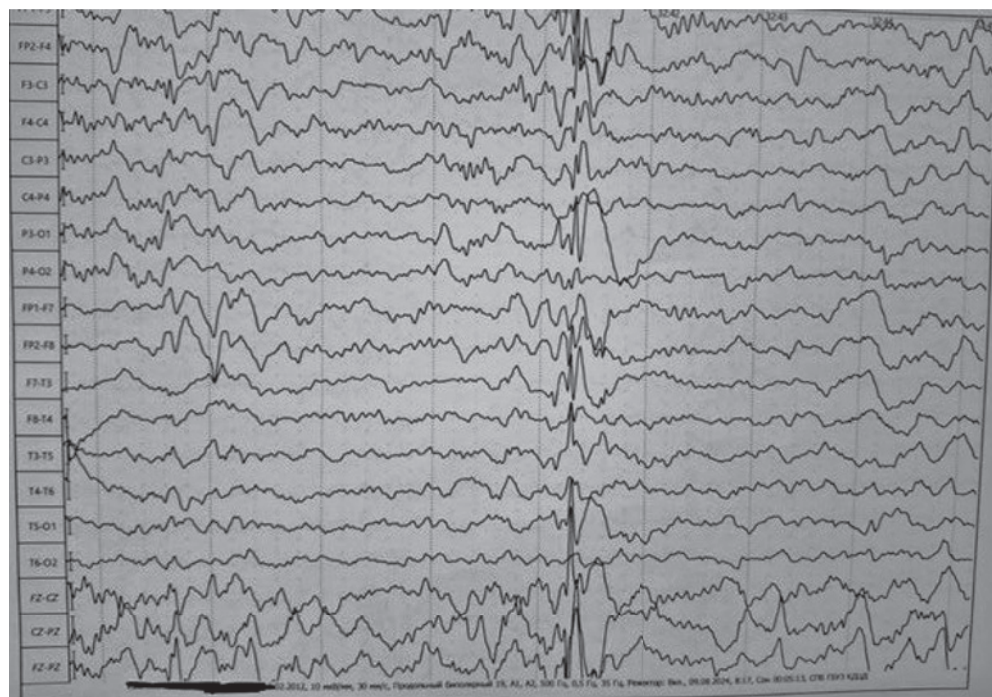
Анамнез болезни. Дебют приступов в 6 лет на фоне курсов реабилитации. В дебюте приступы были расценены как неэпилептические пароксизмы в виде тремора. В дальнейшем отмечалось учащение фокальных моторных приступов (с клоническим компонентом в левых конечностях), появились эпизоды в виде чувства онемения в левой нижней конечности частотой 5–7 раз в неделю. На ЭЭГ и ВЭМ дневного сна в 2017 г.: основная ритмика бодрствования соответствует возрасту. Сон модулирован по фазам и стадиям. Иctalной и интерикталной эпилептиформной активности не зарегистрировано. МРТ головного мозга 1,5 Тл: МР-картина порока развития головного мозга: кортикальная дисплазия в правом полушарии головного мозга (не исключается шизэнцефалия на уровне предцентральной извилины в сочетании с ФКД), аномалия Арнольда–Киари справа. Консультирован нейрохирургом в 2017 г., хирургическое лечение не было рекомендовано.

В 09.2019 г. в бодрствовании развился тонико-клонический приступ с нарушением осознанности, продолжительностью до 5 мин с постприступным сном. ЭЭГ (рутинная в 2019 г.): билатеральные вспышки дельта-волн с максимальной амплитудой в лобных отведениях. МРТ головного мозга (1,5 Тл): ФКД (шизэнцефалия). Аномалия Киари I ст. справа.

Начало АЭТ с 2019 г.: карбамазепин (Финлепсин) 400 мг/сут – сохранение и учащение в динамике фокальных моторных приступов (тонико-клонические судороги в левых конечностях, с постприступным парезом Тодда, частотой до 5–10 раз в сутки). ВЭМ ночного

сна в 10.2020 г.: эпилептических приступов и иктальных паттернов не зарегистрировано, эпилептиформной активности не выявлено. В 11.2020 г., в связи с учащением приступов до 8 раз в ночь, – введение ламотриджина, снижение дозы карбамазепина. На ЭЭГ (11.2020): эпилептиформная активность не регистрируется. С 12.2020 г. присоединились двигательных феноменов конверсионного характера (длительностью до 20–30 мин). В 04.2021 г. Финлепсин был постепенно отменен, без ухудшения состояния в динамике; продолжена монотерапия ламотриджином в дозе 150 мг/сут. На ВЭМ ночного сна (03.2021 г.): типичной эпилептиформной активности, иктальных событий не зарегистрировано. Фокальные моторные тонико-клонические приступы продолжались с уменьшением частоты до 10 раз в мес. ВЭМ ночного сна (09.2021 г.): типичной эпилептиформной активности, иктальных событий не зарегистрировано. В 05.2022 г. в СПб ГБУЗ КДЦД повышение дозы ламотриджина 175 мг/сут, вторым препаратом введен перампанел с постепенной титрацией до 6 мг/сут; на фоне данной комбинации ПЭП – заметное урежение фокальных приступов – до 2–4 раз в месяц, приступы стали короткими и менее выраженными. Отмечается улучшение когнитивных функций и психоэмоционального состояния. ВЭМ сна в 2024 г.: основной ритм сформирован по возрасту, эпилептиформной активности не выявлено. С весны 2023 г. межприступные интервалы увеличились до 1 мес. МРТ головного мозга 3,0Т (10.2023 г.): зону структурных изменений в медиальных отделах правой лобной доли необходимо дифференцировать между глиозно-атрофическими изменениями впоследствии перенесенного ишемического или геморрагического поражения и фокальной кортикальной дисплазией. Атрофия задней половины ствола и перешейка мозолистого тела. Без отрицательной динамики.

Таким образом, применение Сейзара в терапии фокальной структурной эпилепсии с фармакорезистент-



тным течением, в том числе и в комбинации с ранее назначенными ПЭП, позволяет повысить эффективность лечения, что характеризуется положительной клинико-электроэнцефалографической динамикой и уменьшением выраженности когнитивных нарушений.

Опыт применения препарата Ламотриджин (Сейзар) в стартовой терапии роландической эпилепсии в сравнении с препаратами вальпроевой кислоты и левитирацетамом

М.Р. КРЕМЕНЧУГСКАЯ

Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии имени Святого Луки, эпилептолог, к. м. н. (Москва)

Роландическая эпилепсия – возрастзависимая фокальная эпилепсия с центрально-темпоральными спайками – характеризуется дебютом приступов в детском возрасте, наличием в клинической картине фокальных приступов, которые могут протекать как без нарушения уровня сознания – сенсорные, моторные гемифациальные, так и с нарушением уровня сознания – моторные гемиклонические, вторично-генерализованные. При этой форме эпилепсии на ЭЭГ регистрируется типичная эпилептиформная активность, именуемая в различных литературных источниках доброкачественными эпилептиформными паттернами (разрядами) детского возраста (ДЭПД, ДЭРД) или «роландическими спайками». При типичном течении роландической эпилепсии в позднем подростковом возрасте наступает спонтанная устойчивая ремиссия. Роландическая эпилепсия относится к генетическим формам заболевания. Оба пола страдают одинаково часто. Нередко в семье пациента имеются случаи эпилепсии – роландической или других форм [1, 4].

Дебют приступов наблюдается в возрасте от 4 до 14 лет (с пиком частоты в 8–12 лет). Перинатальный анамнез, как правило, не отягощен. В неврологическом статусе не обнаруживается очаговой симптоматики, интеллект соответствует варианту возрастной нормы. У детей во время активного течения эпилепсии могут обнаруживаться поведенческие расстройства, которые в ряде случаев являются причиной слабой социальной адаптации или снижения школьной успеваемости [1, 4, 10].

ЭЭГ в межприступном периоде характеризуется нормальной биоэлектрической активностью с сохранением архитектуры сна. Уни- или билатеральные центрально-темпоральные спайки или комплексы острая–медленная волна могут регистрироваться в бодрствовании и, как правило, активируются во время дремоты и сна. Эпилептиформные разряды могут фиксироваться и вне центрально-темпоральной области. МРТ головного мозга в норме или имеются неспецифические изменения [4, 7, 8].

В соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом РФ, лечение должно начи-

В последние годы в своей практике мы отдаем предпочтение препарату Сейзар перед другими препаратами ламотриджина у пациентов с фокальными формами эпилепсии в связи с преимуществами Сейзара по эффективности и переносимости.

наться сразу после установления диагноза «эпилепсия» за исключением некоторых возрастзависимых синдромов детского возраста с редкими приступами [3]. По нашему мнению, решение о необходимости противосудорожного лечения должно приниматься индивидуально в каждом отдельном случае и требует тщательного подхода к наблюдению пациента и доверительного взаимодействия с его родителями. Следует отметить, что положительное решение о начале противосудорожной терапии при роландической эпилепсии принимается в подавляющем большинстве случаев. Основной целью лечения является достижение стойкой ремиссии заболевания без каких-либо значимых побочных эффектов (неврологических, психических, соматических и др.), что позволяет обеспечить нормальное развитие, образование и социальную адаптацию детей [3]. Известно, что при лечении роландической эпилепсии полный контроль над приступами в большинстве случаев достигается при назначении одного противосудорожного препарата, реже требуется применение комбинации из двух противоэпилептических средств. Тем не менее выбор терапевтической тактики требует уверенности врача не только в потенциальной эффективности препарата в отношении приступов, но и в безопасности его применения, что позволяет достичь оптимального качества жизни пациентов детского возраста в период противосудорожного лечения [7, 8, 9].

В нашей стране бытует устойчивое мнение о безусловной эффективности и надежности вальпроевой кислоты в качестве препарата первого выбора при различных формах эпилепсии, в том числе и роландической [4, 7, 8, 9]. Действительно, применение вальпроевой кислоты может обеспечить наступление устойчивой длительной ремиссии. Однако практикующим неврологам хорошо известны проблемы с переносимостью вальпроевой кислоты, достаточно большое количество побочных эффектов ее применения, что нередко является причиной ее замены на другие противосудорожные средства.

Среди препаратов первого выбора в лечении роландической эпилепсии широко применяется левитирацетам, обладающий как потенциальной эффективностью в отношении приступов, так и потенциально хорошей переносимостью с минимумом побочных эффектов, что является, безусловно, значимым фактором для детей с роландической эпилепсией [6].

В настоящее время, по нашему мнению, актуальным является исследование эффективности и безопасности других противосудорожных средств для лечения роландической эпилепсии, среди которых особого внимания заслуживает препарат ламотриджин, уже хорошо зарекомендовавший себя как высокоэффективный и



безопасный в терапии других видов фокальных эпилепсий как у взрослых, так и у детей [1, 2, 5].

Цель исследования

Оценка эффективности и безопасности стартовой терапии роландической эпилепсии препаратом ламотриджин (Сейзар) в сравнении с препаратами вальпроевой кислотой и леветирацетамом.

Материалы и методы

Исследуемая группа включала 95 пациентов с верифицированным диагнозом возрастзависимой эпилепсии с центрально-темпоральными спайками (роландическая эпилепсия), находящиеся под амбулаторным наблюдением в Институте детской и взрослой неврологии и эпилепсии имени Свяителя Луки за период с 25.10.2024 г. по 06.02.2026. Из них мальчиков было 49 (52%), девочек – 46 (48%). Диагноз роландической эпилепсии был установлен на основании оценки анамнестических, клинических данных и результатов дополнительных методов обследования (длительного видео-ЭЭГ мониторинга, КТ, МРТ головного мозга).

Возраст пациентов, вошедших в группу, варьировал от 4 до 12 лет. У пациентов исследуемой группы дебютными приступами являлись вторично-генерализованные – у 68 (72%), фокальные приступы с нарушением уровня сознания – у 23 (24%), частые фокальные приступы без нарушения уровня сознания – у 4 детей (4%).

36 пациентов (38%) в качестве стартовой терапии получали препарат вальпроевой кислоты, 27 пациентов (28%) – леветирацетам и 32 пациента (34%) – ламотриджин, в последнем случае назначался препарат с торговым названием Сейзар.

По возрастному и половому составу группы не отличались между собой. В большинстве случаев во всех группах в дебюте регистрировались вторично-генерализованные приступы (72, 70 и 72% соответственно). Пациенты с частыми фокальными приступами без нарушения уровня сознания вошли в группы леветирацетама и ламотриджина (Сейзара) – по 2 в каждой группе, 7 и 6% соответственно.

Во всех случаях противосудорожные препараты назначались с постепенной титрацией целевой дозы из расчета 25 мг/кг/сут для препарата вальпроевой кислоты, 30 мг/кг/сут для леветирацетама и 5 мг/кг/сут для ламотриджина (Сейзара), с последующей коррекцией в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости. Все препараты назначались после еды, суточная доза распределялась на два приема с перерывом в 12 часов.

Оценка эффективности и безопасности противосудорожных препаратов проводилась каждые 4 недели в течение 12 месяцев. Родители пациентов были обучены ведению дневников приступов, после чего самостоятельно заполняли дневник, фиксируя приступы и отмечая побочные эффекты препарата.

Критерием клинической эффективности препаратов являлось достижение полной ремиссии в течение 6 мес.

Побочные эффекты препаратов регистрировались на основании активных жалоб родителей пациентов, по дневникам приступов, а также при оценке данных лабораторных и инструментальных исследований (видео-

ЭЭГ мониторинг, общеклинический и биохимический анализы крови, показатели фармакомониторинга, УЗИ внутренних органов). Частота встречаемости побочных эффектов выражалась в процентах.

Результаты исследования

В группе пациентов, начавших принимать препарат вальпроевой кислоты, полный контроль над приступами был достигнут у 27 человек – 75%, еще у 4 пациентов (11%) из-за повторения приступов потребовалась коррекция дозы с последующим достижением ремиссии. У 5 человек (14%), несмотря на коррекцию дозы, приступы повторялись, что потребовало замены вальпроевой кислоты на другой ПЭП (3 пациента – 8%) или включения в терапию второго противосудорожного препарата (2 – 6%).

Таким образом, общая эффективность стартовой терапии препаратом вальпроевой кислоты составила 86%.

Хорошую переносимость препарата вальпроевой кислоты продемонстрировали на протяжении всего периода наблюдения 14 человек – 39%. В остальных случаях наблюдались побочные эффекты как субъективного, так и объективного характера. Среди жалоб родителей были отмечены повышенный аппетит и набор веса, различные расстройства ЖКТ (тошнота, повторная рвота, диарея или запор), вялость, сонливость, снижение концентрации внимания, выпадение волос. Объективно были выявлены изменения в анализах крови (нейтропения, тромбоцитопения, повышение АЛТ, АСТ, уровня билирубина), реактивные изменения поджелудочной железы и печени, поликистоз яичников по данным УЗИ. У 10 пациентов (28%) побочные эффекты удалось устранить путем пролонгации периода титрации дозы, назначения дополнительных лекарственных средств, коррекции режима дня. Однако у 12 человек (33%), несмотря на принятые действия, отмечалось сочетание нескольких побочных эффектов одновременно, что привело к необходимости замены препарата вальпроевой кислоты на другие противосудорожные средства.

Таким образом, переносимость препарата была оценена как удовлетворительная в 67% случаев.

В группе пациентов, получавших леветирацетам, полный контроль над приступами был достигнут у 14 (52%); у 2 пациентов (7%) для достижения ремиссии потребовалась коррекция дозы. В остальных случаях препарат был неэффективным, а у 2 пациентов (7%) наблюдалась аггравация приступов.

Таким образом, общая эффективность стартовой терапии леветирацетамом составила 59%.

Переносимость препарата была хорошей у 23 пациентов (86%). Как отмечалось выше, у 2 человек (7%) наблюдалась аггравация приступов, еще у 2 (7%) пациентов родители отмечали нарушение поведения, расстройство сна и общее беспокойство. Следует отметить, что у этих пациентов эффективность применения леветирацетама также была недостаточной. При лабораторных и инструментальных методах оценки случаев побочного действия леветирацетама выявлено не было.

Таким образом, леветирацетам продемонстрировал удовлетворительную переносимость в 86% случаев.

В группе пациентов, получавших ламотриджин (Сейзар), полный контроль над приступами был достигнут у

27 случаев (84%), у 5 больных (16%) препарат был неэффективным даже после коррекции дозы.

Побочные эффекты при приеме ламотриджина (Сейзара) отсутствовали у 28 пациентов (88%). В остальных случаях препарат потребовал замены на другие противосудорожные средства из-за сыпи на коже, зуда – 2 пациента (6%), сильного тремора кистей рук или выраженного беспокойства – по 1 случаю (по 3%). При лабораторных и инструментальных методах оценки случаев побочного действия Сейзара выявлено не было.

Следует отметить, что у 13 больных (48%) родители отмечали положительные изменения состояния детей: нормализация настроения и поведения, повышение концентрации внимания, стабилизация сна.

Таким образом, в стартовой терапии роландической эпилепсии ламотриджин (Сейзар) продемонстрировал как высокую эффективность (84%), так и хорошую переносимость (88%).

При сравнении полученных результатов было показано, что препарат вальпроевой кислоты продемонстрирован высокую эффективность – 86%, его удовлетворительная переносимость была показана в 67% случаев, причем в 28% из них потребовались дополнительные действия в виде назначения других препаратов, коррекции режима дня и питания, изменения режима титрации дозы.

Левитирацетам продемонстрировал общую эффективность в 59% случаев при высоких показателях переносимости (86%).

В группе пациентов, получавших ламотриджин (Сейзар), была показана как высокая эффективность препарата (84%), так и его хорошая переносимость в большинстве случаев (88%). Необходимо отметить и положительное влияние на общее состояние у 48% больных, получавших ламотриджин (Сейзар).

Выводы

По результатам нашего исследования можно сделать следующие выводы.

В стартовой терапии роландической эпилепсии ламотриджин (Сейзар) обладал высокой эффективностью, сопоставимой с аналогичным показателем у препарата вальпроевой кислоты, но при этом отличался лучшей переносимостью. Ламотриджин (Сейзар) продемонстрировал хорошую переносимость, сопоставимую с таковой при применении левитирацетама, обладая при этом большей эффективностью. Следует также учитывать положительное влияние ламотриджина (Сейзара) на общее состояние детей почти в половине случаев.

Все перечисленные факторы с высокой степенью уверенности позволяют рекомендовать ламотриджин (Сейзар) в качестве препарата первого выбора для стартовой терапии роландической эпилепсии.

Литература

1. Бадалян О.Л., Савенков А.А. Возможные варианты применения препарата ламотриджин для эффективного лечения детей и подростков. Неврология и ревматология. 2018;1:10–15.
2. Дмитриев Г.В. Ламотриджин – препарат нового поколения: более 25 лет в клинической практике. Вестник эпилептологии. 2019;1:11–18.
3. Клинические рекомендации. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей – 2022–2023–2024 (15.08.2022) – Утверждены Минздравом РФ.
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М: Арт-Бизнес Центр, 2000. 319 с.
5. Рудакова И.Г. Ламотриджин в лечении фокальной эпилепсии: современный взгляд на известный препарат (обзор литературы). Вестник эпилептологии. 2021;1:30–35.
6. Asadi-Pooya AA, Forouzes M, Eidi H, Mirzaghafour SE. Levetiracetam versus carbamazepine in treatment of rolandic epilepsy. Epilepsy Behav. 2019;94:1–8.
7. Miranda MJ, Ahmad BB. Treatment of rolandic epilepsy. Ugeskr Laeger. 2017;179(48).
8. Moosa ANV. Antiepileptic Drug Treatment of Epilepsy in Children Continuum (Minneapolis Minn). 2019;25(2):381–407.
9. Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, Marson AG, Tudur Smith C. Cochrane Database Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. Syst Rev. 2022;4(4).
10. Vannest J, Tenney JR, Gelineau-Morel R, Maloney T, Glauser TA. Cognitive and behavioral outcomes in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. Epilepsy Behav. 2015;45:85–91.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении детей с различными формами эпилепсии

Я.Г. КУЛИШОВА

Эпилептолог МЦ «Палитра» (Владимир)

Заболеваемость эпилепсией у детей в России оценивается в 44–103 на 100.000 детского населения ежегодно, с общей распространенностью 0,74–7,4 на 1.000 детей до 18 лет, но актуальная статистика по регионам за 2023–2025 годы фрагментарна и в основном опирается на исследования, проведенные до 2024 г. В федеральных центрах ежегодно регистрируют около 1.000 госпитализаций детей с эпилепсией, но региональные диспропорции сохраняются из-за гиподиагностики в удаленных районах. Общая заболеваемость эпилепсией в РФ в 2017 г. составляла 27,1 на 100.000 населения, с пи-

ком в детском возрасте (до 16 лет – в половине случаев). В детском возрасте: эпилепсия диагностируется у 4–5% детской популяции, распространенность растет с возрастом от 0,270 (до 1 года) до 3,260 (15–18 лет). Около 800 тыс. детей страдают активной эпилепсией.

Эпилепсия часто сочетается с аффективными расстройствами (депрессия, тревога), психозами (включая эпилептический онейроид с галлюцинациями и бредом) и когнитивным дефицитом. У детей и подростков коморбидность достигает 83,6%, с преобладанием когнитивных и аффективных нарушений. Эффективность лечения эпилепсии у детей в регионах России варьирует от 60–80% при медикаментозной терапии до 70–75% в специализированных центрах с применением хирургических методов, но в удаленных районах снижается из-за нехватки мониторинга и резистентности к терапии, поэтому необходим единый подход к выбору препарата, обладающего достаточным терапевтическим эффектом, доступностью для пациентов, хорошей переносимо-



стью и наличием дополнительных эффектов, дающих возможность благоприятного влияния на психоэмоциональную сферу. Таким препаратом является Сейзар (ламотриджин).

На базе Медицинского центра «Палитра» в городе Владимир проведено наблюдение пациентов в период до 6.02.2026 (300 дней) и проанализированы результаты применения Сейзара у пациентов, включенных в группу наблюдения, проходивших амбулаторное лечение.

Цель

Оценить эффективность фармакотерапии Сейзаром в лечении эпилепсии при различных эпилептических синдромах в детском возрасте.

Материалы и методы

В наблюдение включены 75 пациентов, из них 50 – девочки, 25 – мальчики. Возраст – от 5 до 15 лет. Наблюдение проводилось в период с 15 декабря 2024 года. Срок наблюдения – не менее 10 месяцев. Диагноз устанавливался на основании проведенного неврологического осмотра, сбора анамнеза, жалоб, нейропсихологического тестирования, подтверждения с помощью инструментальных методов (ЭЭГ исследование, видео-ЭЭГ мониторинг, МРТ-исследование (вид инструментального метода в зависимости от финансовых возможностей семьи)). Обработка полученных результатов произведена путем стандартных методов статистического анализа.

Таблица 1
Распределение режимов терапии у наблюдаемых пациентов

Стартовая монотерапия:	40
Монотерапия, при переводе с другого ПЭП:	25
Комбинированная терапия с другими ПЭП	10

Переносимость: за 10 месяцев наблюдения в группе не зарегистрировано ни одного нежелательного явления, что, вероятно, связано с подробной беседой с родителями о назначенном лечении, медленной титрацией, контролем соблюдения режима назначенной терапии и применения препарата с конкретным ТН – Сейзара.

Применяемые в данном наблюдении дозы Сейзара варьировались от 6,25 мг до 200 мг в сутки, в один или

2 приема. Терапевтический мониторинг концентрации ламотриджина для оценки эффективности, проводился в зависимости от финансовых возможностей каждой конкретной семьи.

В качестве иллюстрации эффективности Сейзара представлены клинические примеры.

Клинический пример 1

Пациентка, 2019 г. р.

Жалобы: мама заметила эпизоды фиксации взора у ребенка, отведение глазных яблок и одновременное напряжение в руках и ногах, не реагирует на обращенную речь, длительность до 5 минут, после эпизода – позывы на рвоту и или рвота, далее ребенок становится вялым, может уснуть. Мама описывает до 1–3 приступов в месяц.

Данные анамнеза: впервые вышеописанные эпизоды возникли январе 2024 г. Обратились на прием к неврологу, рекомендовано дообследование в виде проведения рутинной ЭЭГ, по результатам которой был выставлен диагноз – ИГЭ. Назначен препарат вальпроевой кислоты в виде сиропа дважды в день. Мама отмечала значительное снижение частоты приступов через 2 недели приема препарата. Переносимость хорошая, однако, логопед стала жаловаться на частую отвлекаемость ребенка во время занятий, снижение активности, внимания, рассеянность. Через 1 мес повторно обратились к неврологу, доза вальпроевой кислоты увеличена, без существенной динамики. Лекарственный мониторинг не проводился.

В сентябре 2024 г. мама обратилась к неврологу с жалобами на возобновление приступов и снижение внимания, девочка стала хуже заниматься на индивидуальных занятиях у логопеда, не выполняет задания, частые истерики. Вальпроат заменен на леветирацетам. Отмечалось отсутствие динамики в отношении приступов, отмечено нарушение сна, появились кошмарные сновидения, ночные пробуждения.

В декабре 24 г. обратилась в МЦ «Палитра». Проведена рутинная ЭЭГ: регистрировалась генерализованная эпилептиформная активность в виде комплексов острая–медленная волна частотой 3 Гц, продолжительностью 11 секунд.

Назначен Сейзар в стартовой дозе 12,5 мг – 1 раза в день, утром, в течение 1 недели; при хорошей переносимости со второй недели – по 12,5 мг 2 раза в день. Через 1 мес приема Сейзара полностью отменен леветирацетам. Через 2 мес приема препарата доза увеличена до

Таблица 2
Эффективность терапии (длительностью 10 мес) в зависимости от формы эпилепсии

Этиология	Число пациентов	Ремиссия	Уменьшение приступов на 50% и более	Уменьшение приступов менее 50%	Аггравация приступов	Отсутствие эффекта
ФЭ	55	40	15	–	–	–
ИГЭ	15	10	3	2	–	–
Генетические эпилепсии	5 (вся группа на комбинированной терапии)	–	5	–	–	–

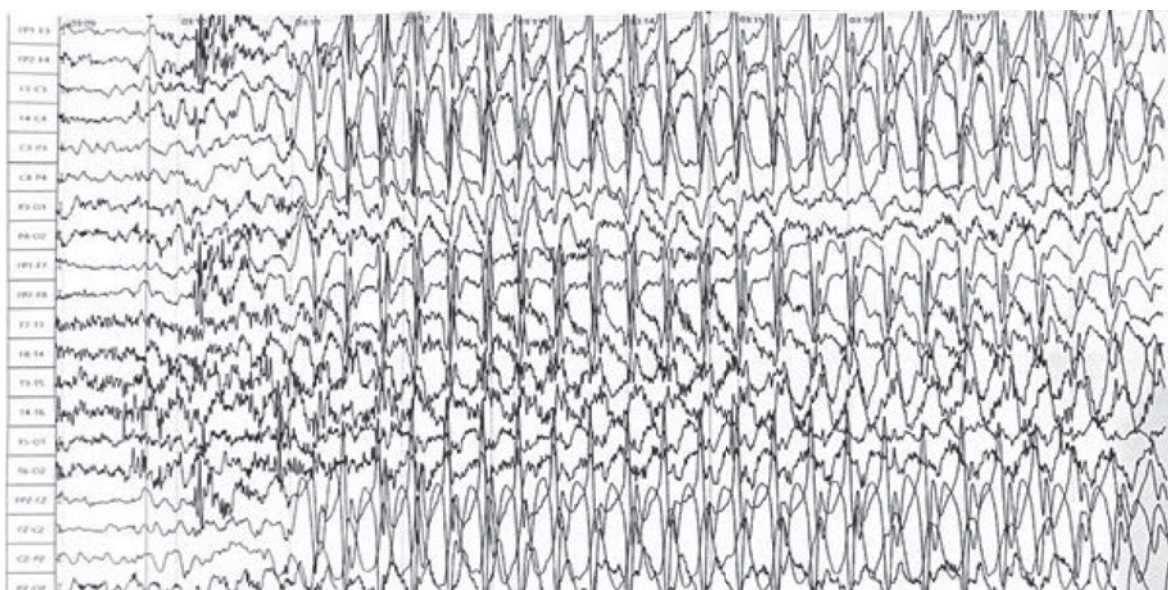


Рис. 1. ЭЭГ (до назначения Сейзара): регистрируется генерализованная эпилептиформная активность в виде комплексов острая-медленная волна частотой 3 Гц, продолжительностью 11 секунд



Рис. 2. ЭЭГ от августа 2025 (при приеме Сейзара): эпилептиформная активность не зарегистрирована. При проведении гипервентиляции в течение 2 минут значимых изменений корковой ритмики не отмечалось

100 мг в сутки. Переносимость хорошая приступы не повторялись, мама отмечает, что девочка стала собраннее, воспитатели в саду отмечают, что на занятиях длительно удерживает внимание, включена учебный в процесс.

Рутинная ЭЭГ от августа 2025: эпилептиформная активность не зарегистрирована. При проведении гипервентиляции в течение 2 минут значимых изменений корковой ритмики не отмечалось.

Терапия Сейзаром продолжается в дозе 100 мг, девочка зачислена в подготовительную группу общеобразовательной школы, на занятиях в ДОУ и с логопедом получены положительные оценки.

Клинический пример 2

Пациентка, 2017 г. р.

Жалобы – однократный ночной эпизод в виде боли и онемения в руке и в лице; недостаточный словарный запас.

Данные анамнеза:

Перинатальный анамнез без особенностей. На первом году росла и развивалась по возрасту.

В возрасте 18 мес на фоне высокой температуры отмечались симметричные подергивания в конечностях, длительностью до 1 мин. Расценены как простые фебрильные приступы.

В возрасте 2,5 лет начала посещать ДОО, отмечались сложности адаптации, частые истерики, нежелательное поведение. С 3 лет посещала логопеда по поводу недостаточного словарного запаса, понимания обращенной речи не в полном объеме.

Консультирована психиатром – F83. Смешанные специфические расстройства психологического развития.

С 4 лет посещает логопедическую группу ДОО.

Впервые обратилась на приме с мамой в декабре 2024 г. по поводу однократного эпизода ночного пробуждения через 1,5 после засыпания от боли и онемения в правой руке; также отмечалось онемение лица, смазанность речи, длительностью до 3 минут. Затем ребенок уснул.

На приеме девочка быстро и легко вступает в контакт, несколько расторможена, словоохотлива. Отвеча-

ет, не дослушав до конца вопрос. Постоянно находится в движении, суетлива.

Экспрессивная речь – предложения, лексико-грамматический строй не нарушен, аграмматизмы в речи.

Неврологический статус: голова округлой формы. Зрачки, глазные щели симметричны, движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметрично. Нистагма нет. Глотание, фонация не нарушены. Девиации языка нет. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексy D = S, торпидные. Чувствительность не нарушена. Патологических рефлексов, менингеальных знаков нет. Координация не нарушена.

При проведении ВЭМ сна: зарегистрирована эпилептиформная активность в левых височно-теменных отведениях в виде как одиночных, так и с группированных комплексов острая-медленная волна (по морфологии – роландические спайки). Во сне на отдельных эпохах индекс увеличивался до средних значений

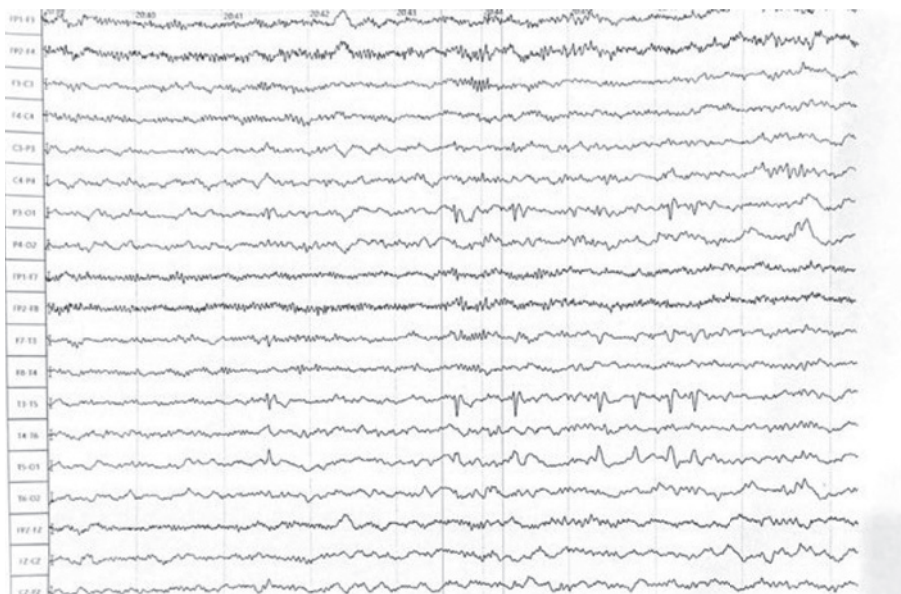
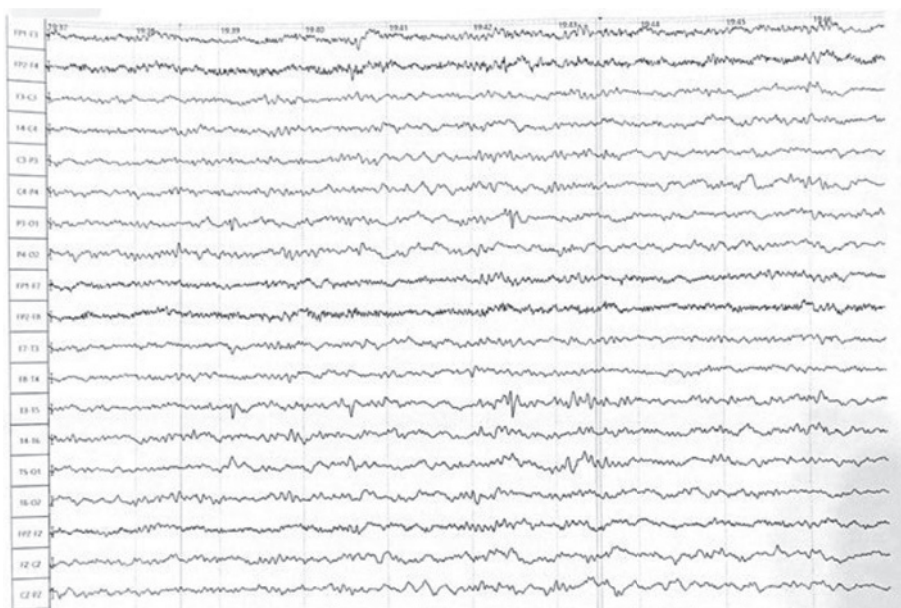


Рис. 3. ВЭМ сна (до назначения Сейзара): зарегистрирована эпилептиформная активность в левых височно-теменных отведениях в виде как одиночных, так и с группированных комплексов острая-медленная волна (по морфологии – роландические спайки). Во сне на отдельных эпохах индекс увеличивался до средних значений



комплексов острая–медленная волна (по морфологии – роландические спайки). Во сне на отдельных эпохах индекс увеличивался до средних значений.

МРТ головного мозга (1,5 Тл) – норма.

Диагноз: Возрастзависимая самокупирующаяся эпилепсия детского возраста с центротемпоральными спайками.

Рекомендован прием Сейзара в стартовой дозировке 12,5 мг с медленной титрацией. В течение 10 недель достигнута доза 125 мг в сутки в 2 приема. После введения Сейзара приступы не повторялись.

ВЭМ дневного сна от августа 2025 г.: во время обследования зарегистрирована эпилептиформная активность в левых височно-теменных отведениях в виде одиночных комплексов острая–медленная волна (по морфологии – роландические спайки), низким индексом, планируется увеличение дозы до 150 мг.

В сентябре 2025 г. девочка пошла в 1 класс общеобразовательной школы; получает Сейзар в дозе 150 мг в 2 приема.

На январь 2026: девочка продолжает обучение, программу усваивает, сохраняются элементы нежелательного гиперактивного поведения (преимущественно к концу учебной недели, когда устает и переутомляется); получает Сейзар в дозе 150 мг в 2 приема, родители приступов не наблюдают.

Важно отметить, что нарушение когнитивных функций – частая проблема у пациентов с эпилепсией. Точная причина нарушения когнитивных функций при эпилепсии остается неизвестной, однако не вызывает сомнения, что определенную роль в этом играют три фактора: заболевание, лежащее в основе эпилепсии, собственно эпилептические приступы, а также негативные побочные эффекты противоэпилептических препаратов. Проблема когнитивных изменений – тяжелое бремя для пациентов и их семей. Дополнительная

возможность положительного влияния основной терапии ПЭП, таким как Сейзар, на когнитивные функции, делает Сейзар препаратом выбора, в тех группах пациентов, например, у детей, где это имеет особое значение. В приведенных клинических примерах одной из целей назначения Сейзара, помимо эффективного купирования приступов, было положительное влияние препарата на когнитивные функции. Результаты показывают, что цели терапии достигнуты – дети имеют возможность посещать образовательные учреждения без ограничений.

Выводы

1. На данный момент Сейзар в РФ зарекомендовал себя как эффективный препарат при различных видах и типах эпилепсии, и результаты проведенного наблюдения это подтверждают.

2. Сейзар обладает эталонным профилем безопасности, при должном уровне взаимодействия с пациентом и его представителями, терапия переносится без побочных явлений.

3. Возможность применения Сейзара как в монотерапии, так и в комбинации с другими ПЭП расширяет шансы пациентов на достижение ремиссии.

4. Наличие положительного влияния Сейзара на когнитивные функции делает его препаратом выбора у тех групп пациентов, где это имеет особое значение.

5. В группе наблюдения все 75 пациентов положительно ответили на терапию Сейзаром, и продолжали лечение с сохранением достигнутого эффекта весь период наблюдения.

Рекомендации

Рассматривать Сейзар как препарат стартовой терапии у детей с различными формами эпилепсии как с наличием когнитивных, поведенческих особенностей так и без таковых.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении фокальной и генерализованной эпилепсии и у детей

Д.В. ЛЕДЕНЦОВА, Н.А. АФАНАСЬЕВА

ГБУЗ Консультативно-диагностический центр для детей;
врач-невролог, эпилептолог (Санкт-Петербург)

Введение

Эпилепсия представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся повторными, преимущественно непровоцируемыми приступами с нарушением двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных или психических функций, возникающими вследствие чрезмерных нейронных разрядов в сером веществе коры головного мозга. Распространенность эпилепсии в детском и подростковом возрасте составляет около 2%, и эпилепсия является одним из частых заболеваний в детской неврологии.

По международной классификации эпилептических синдромов 2022 года выделены идиопатические генерализованные эпилепсии (ИГЭ), к которым относится

детская абсансная (ДАЭ), юношеская абсансная (ЮАЭ), юношеская миоклоническая (ЮМЭ) и эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами (ЭГСП). В последние годы по результатам молекулярно-генетических исследований выявлены гены предрасположенности к этим формам эпилепсии.

Одним из генов предрасположенности к идиопатической генерализованной эпилепсии может быть CACNA1H, кодирующий альфа-субъединицу потенциал-зависимых кальциевых каналов Т-типа; ген находится на 16 хромосоме. Каналы Т-типа вовлечены в формирование возбудимости нейронов, участвуют в регуляции сердечного ритма, в регуляции нейроэндокринной системы.

Препарат Сейзар является блокатором потенциал-зависимых натриевых каналов пресинаптической мембраны, подавляет высвобождение возбуждающих нейромедиаторов – глутамата и аспартата, а также блокирует кальциевые каналы Т-типа.

Цель

Оценка эффективности и переносимости препарата Сейзар при лечении эпилепсии у детей.



Материалы и методы

В анализ были включены 60 пациентов детского возраста, проходивших амбулаторное лечение в ГБУЗ КДЦД с 12.04.2025 по 6.02. 2026 с диагнозом эпилепсия, принимавших препарат Сейзар.

Период наблюдения составил 300 дней. Диагноз эпилепсии был установлен по Международной классификации эпилепсии 2017 года, диагноз эпилептического синдрома – по классификации 2022 года. В исследование были включены пациенты с 3 лет до 17 лет 11 мес. Общее число пациентов – 60.

Распределение по формам эпилепсии было следующим:

- Структурные (кортикальные мальформации; последствия гипоксически-ишемического поражения ЦНС, инсульта, энцефалита; церебральные опухоли) – 25;
- Идиопатические генерализованные эпилепсии – 20;
- Генетические (синдромы Ангельмана, Дауна, нейрофиброматоз 1-го типа) – 3;
- Неизвестной этиологии – 12.

Сейзар применялся в монотерапии у 20 пациентов, в политерапии – у 40.

Детям в возрасте от 3 до 12 лет Сейзар назначался, как дополнительный препарат.

В возрасте от 12 лет Сейзар назначался в монотерапии и политерапии. Сейзар назначался в средней дозе 100–300 мг в сутки в 2 приема.

Препарат Сейзар переносился достаточно хорошо, из нежелательных реакции была отмечена головная боль у 3 пациентов в начале титрации и тошнота у одного пациента; отмены препарата не потребовалось.

У двух пациентов со структурной эпилепсией препарат был отменен из-за недостаточной эффективности.

Препарат Сейзар продемонстрировал высокий эффект при структурной и идиопатической генерализованной эпилепсии. Полная ремиссия на фоне монотерапии Сейзаром при ИГЭ была достигнута в 10 случаях. В остальных случаях при ИГЭ Сейзар был назначен в комбинированной терапии вместе с левитирацетамом – у 8 и перампанелом – у 2 пациентов. При структурных, генетических и неизвестных эпилепсиях Сейзар назначался в комбинации с вальпроевой кислотой – 9, с левитирацетамом – 14, зонисамидом – 5, с топираматом – 5, с лакосамидом – 3, с перампанелом – 4; в этих случаях также был достигнут высокий эффект.

Таблица 1

Эффективность Сейзара при монотерапии (n = 20)

Форма эпилепсии	Число пациентов	Полный контроль приступов	Снижение частоты приступов 75–50%	Снижение частоты приступов 50%
Структурная эпилепсия	9	7 (77,7%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)
ИГЭ	10	10 (100%)	0	0
Неизвестные	1	1 (100%)	0	0

Таблица 2

Эффективность Сейзара при монотерапии (n = 40)

Форма эпилепсии	Число пациентов	Полный контроль приступов	Снижение частоты приступов 75–50%	Снижение частоты приступов 50%
Структурная эпилепсия	25	19 (76%)	5 (20%)	1 (4%)
ИГЭ	10	10 (100%)		
Генетические	3	3 (100%)		
Неизвестные	12	9 (75 %)	2 (16,6%)	1 (8,3%)

Результаты

Клинический пример

Пациент, муж., 2012 года рождения, 13 лет. Наблюдался в ГБУЗ КДЦД с 2019 года.

Диагноз: Юношеская миоклоническая эпилепсия. Специфические расстройства учебных навыков. Дисграфия. Синдром дефицита внимания. Головные боли напряжения.

Сопутствующий диагноз: Арахноидальная киста левой височной области. Минимальная коронарно-легочная фистула. НРС – эктопический ритм вегетативного генеза. Нестабильность шейного отдела позвоночника. Вальгусные стопы. Ожирение I степени. Задержка полового развития.

Жалобы на трудности в обучении, отвлекаемость, повышенный аппетит, головные боли после школьной нагрузки.

Анамнез жизни. Беременность протекала с угрозой прерывания на сроке 13–20 недель, стационарное лечение. Роды преждевременные на сроке 34 недели, самостоятельные. Вес при рождении 2390 г, рост 44 см. Оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. Наследственность не отягощена. Моторное развитие по возрасту, самостоятельная ходьба с 13 мес.

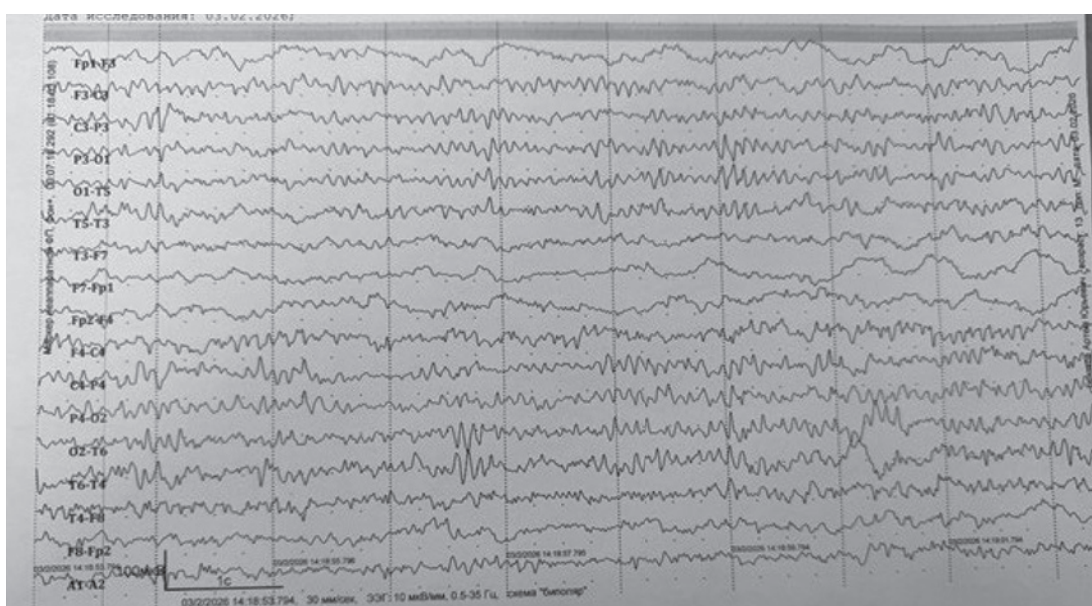
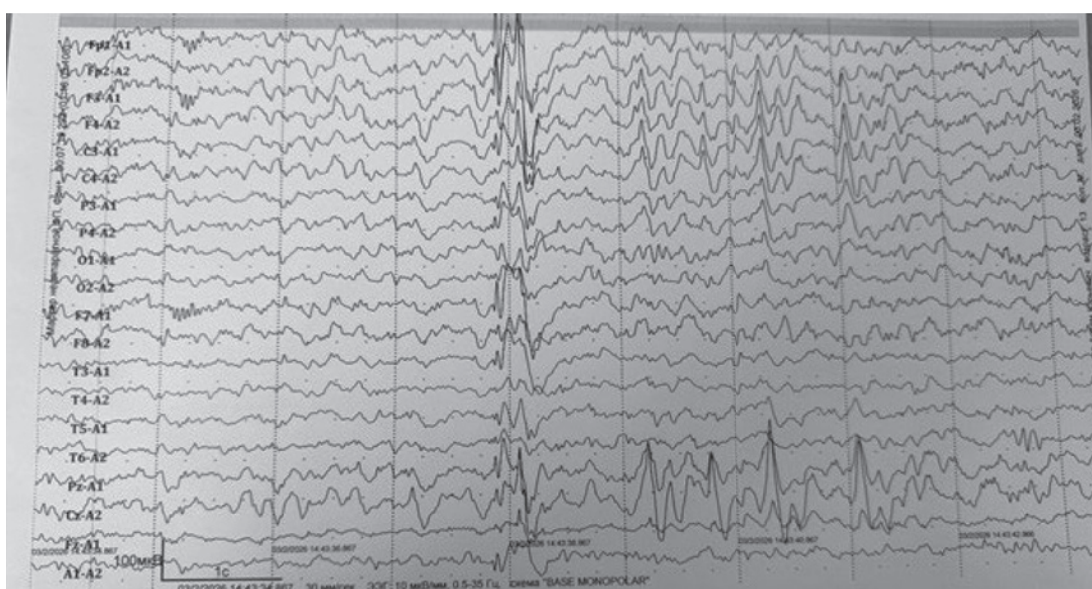
Фразовая речь стала формироваться после 3 лет. Логопедическая коррекция проводилась до начала обучения в школе.

Обучается по общеобразовательной программе, успевает средне (на «3»).

Анамнез болезни. В 2019 году появились приступы по типу абсансов продолжительностью несколько секунд, по 3–5 раз в день. По ЭЭГ регистрировалась генерализованная полипик-медленноволновая активность частотой 2,5–3 в секунду с амплитудным преобладанием по лобным областям. Продолжительность разрядов эпилептиформной активности пик-волна до 20 секунд. Установлен диагноз: Детская абсансная эпилепсия. Назначена вальпроевая кислота (ВК) в дозировке 20 мг/кг/сут. Приступы быстро купировались, последний приступ возник осенью 2019 года.

Рутинная ЭЭГ – без эпилептиформной активности на фоне приема ВК.

ВЭМ дневного сна: периодически регистрировались короткие диффузные разряды эпилептиформной активности в виде комплексов пик-, полипик-медленная волна.



С 2022 года на ВЭМ дневного сна эпилептиформная активность отсутствует.

МРТ головного мозга (2019 г.): МР-картина одиночного очага в белом веществе правой теменной доли (вероятно очаг глиоза сосудистого генеза). Умеренное расширение наружных ликворных пространств. Арахноидальная киста левой височной области.

С 2024 года проводилось постепенное снижение дозы ВК под контролем ВЭМ дневного сна.

На фоне снижения дозы ВК на ЭЭГ отмечена отрицательная динамика в виде появления разрядов эпилептиформной активности пик-полипик-волна с амплитудным преобладанием по лобным областям, продолжительностью до 3–4 секунд. Эпилептиформная активность регистрировалась в фоновой записи, при РСФ, а также во сне. Регистрировались единичные миоклонии век.

В связи с тем, что на том этапе доза ВК была снижена до минимальной (500 мг в сутки, из расчета 10 мг/кг/сут), была предпринята попытка замены ВК на Сейзар.

У ребенка отмечался избыточный вес и задержка психического развития.

Сейзар вводился, начиная с 12,5 мг на ночь в течение 2 недель, далее проводилась титрация по схеме: 12,5 мг утром и на ночь – 2 недели, 12,5 мг утром и 25 мг на ночь – 2 недели, по 25 мг утром и на ночь – 2 недели, 37,5 мг утром и вечером – 2 недели, по 50 мг утром и на ночь – 2 недели, 75 мг утром и 50 мг на ночь – 2 недели, по 75 мг 2 раза в день – 2 недели, по 100 мг утром и 75 мг вечером – 2 недели, по 100 мг 2 раза в день длительно (из расчета 4 мг/кг/сут).

По ЭЭГ отмечалась положительная динамика, приступов не регистрировалось.

Было проведено генетическое исследование – панель генов «Изолированная моногенная эпилепсия и наследственные метаболические эпилепсии» в лаборатории ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Выявлена гетерозиготная мутация, вариант неопределенного клинического значения с.2452-13 C>G в гене CACNA1H.

Ген CACNA1H кодирует потенциал-зависимый кальциевый канал Т-типа, регулирующие ток ионов кальция в клетку. Т-тип кальциевых каналов участвует в функционировании таламокортикальной сети, и некоторые однонуклеотидные варианты в гене CACNA1H повышают риск развития идиопатической генерализованной эпилепсии, в том числе детской абсансной эпилепсии.

Возможно, идиопатическая генерализованная эпилепсия у данного пациента имеет генетическую основу.

Мальчик продолжает получать Сейзар в дозе 200 мг в сутки, терапию переносит хорошо. Вальпроат (Депакин) полностью отменен. Отмечается стабилизация веса.

Стал лучше учиться, улучшилась концентрация внимания.

Выводы

Сейзар (ламотриджин) продемонстрировал максимальную эффективность именно в группе пациентов с идиопатическими генерализованными формами эпи-

лепсии. Во всех случаях применения (как в моно-, так и в политерапии) у пациентов с ИГЭ была достигнута полная ремиссия (100% контроль приступов), что подтверждает клинические рекомендации по выбору ламотриджина как препарата первой линии для данных форм эпилепсии.

Сейзар показал высокую эффективность и в лечении структурных форм эпилепсии. В режиме монотерапии полный контроль приступов достигнут у 77,7% пациентов, а в составе политерапии – у 76%. Это свидетельствует о широком терапевтическом потенциале препарата при различных типах эпилепсии, включая фармакорезистентные формы, требующие комбинации препаратов.

Сейзар продемонстрировал хорошую переносимость у детей. Частота нежелательных явлений была низкой (головная боль – у 3 пациентов, тошнота – у 1), они носили транзиторный характер и не потребовали отмены терапии. Отмена препарата у 2 пациентов была связана с недостаточной эффективностью, а не с побочными эффектами.

Представленный клинический пример демонстрирует важное преимущество Сейзара (ламотриджина) – его положительное влияние на высшие психические функции. У пациента с юношеской миоклонической эпилепсией, синдромом дефицита внимания и трудностями обучения на фоне терапии Сейзаром (после отмены вальпроата) отмечены улучшение концентрации внимания и успеваемости, а также стабилизация веса. В связи с этим Сейзар – предпочтительный препарат выбора у детей с коморбидными расстройствами. Клинический случай подтверждает современные данные о генетической природе ИГЭ. Выявление варианта в гене CACNA1H (кодирующем кальциевые каналы Т-типа) у пациента с ИГЭ с сочетанием абсансов и миоклонических приступов демонстрирует потенциальную связь между патогенезом заболевания и механизмом действия ламотриджина (блокада натриевых каналов и пресинаптических потенциал-зависимых кальциевых каналов), что обеспечивает высокую эффективность терапии.

Рекомендации

Рекомендуется более широкое применение препарата Сейзар (ламотриджин) в качестве терапии первой линии у детей с идиопатическими генерализованными эпилепсиями (детская абсансная, юношеская абсансная, юношеская миоклоническая эпилепсия) с целью достижения полного контроля приступов.

Учитывая хорошую переносимость и положительное влияние на когнитивные функции, Сейзар следует рассматривать как предпочтительный препарат выбора у детей с эпилепсией и сопутствующими расстройствами (СДВГ, трудности обучения, эндокринные нарушения), особенно в случаях, когда требуется замена вальпроатов.

При структурных эпилепсиях Сейзар (ламотриджин) может быть рекомендован как эффективный компонент политерапии, особенно в комбинациях с леветирацетамом, перампанелом, вальпроатом и другими препаратами, для повышения шансов на достижение ремиссии.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении фокальной и генерализованной эпилепсии у детей

Т.А. ЛУКОВЕНКОВА

Центр медико-социальной профилактики ГБУЗ «Городская детская больница», эпилептолог (Петрозаводск)

Цель

Оценить клинический опыт применения Сейзара (ламотриджина) у детей в качестве терапии различных форм эпилепсии.

Материалы и методы

Проанализированы результаты применения Сейзара (ламотриджина) у детей с эпилепсией, находящихся на диспансерном учете у невролога-эпилептолога Центра медико-социальной профилактики ГБУЗ «Городская детская больница». Всего в исследование включено 7 пациентов в возрасте от 4 до 17 лет (средний возраст 12,5 лет). Распределение по полу: 2 девочки (13 и 17 лет), 5 мальчиков (в возрасте от 4 до 16 лет). Распределение по типам эпилепсии было следующим: идиопатическая (генетическая) генерализованная эпилепсия ($n = 2$), структурная фокальная эпилепсия ($n = 2$), фокальная эпилепсия неустановленной этиологии ($n = 3$). Длительность заболевания составила от 1 года до 8 лет. Одному пациенту Сейзар (ламотриджин) был назначен в качестве стартовой терапии; у 2 пациентов, ранее получавших противоэпилептическую терапию, произведен перевод на Сейзар. 4 пациента получали Сейзар в составе комбинированной терапии. Исходная частота всех типов приступов от 1 в месяц до 3–4 приступов в день. В среднем – 2–3 приступа в месяц. В одном случае у пациентки наблюдалась ремиссия приступов в течение 1,5 лет; переход на терапию Сейзаром (ламотриджином) осуществлялся в связи с аменореей на фоне приема вальпроевой кислоты. Сейзар (ламотриджин) применялся в дозах 100–300 мг/сут в два приема.

Эффект от проводимой терапии оценивался по клиническим данным (урегулирование или отсутствие приступов), данным электроэнцефалографии (ЭЭГ); а также данным биохимического анализа крови (показатели АСТ, АЛТ, билирубин, натрий) 1 раз в 3 месяца.

Результаты

После начала терапии Сейзаром (ламотриджином) отмечено снижение частоты приступов на 50–75% у 2 пациентов (28%). Клиническая ремиссия достигнута у 3 пациентов (42%). У одного пациента частота приступов не изменилась (14%). В одном случае, в связи с возникновением побочного действия в виде аллергической реакции по типу генерализованной крапивницы, терапия Сейзаром была прекращена.

У 3 пациентов отмечено улучшение при выполнении контрольной электроэнцефалографии: эпилептиформная активность не регистрируется.

По результатам биохимического анализа крови отклонений не выявлено.

Клинический случай 1

Пациентка А., 13 лет, впервые обратилась к эпилептологу 16.01.2025 г. с жалобами на приступы потери сознания с тонико-клоническими судорогами, прикусом языка. Кроме этого родители замечают кратковременные «замирания» – смотрит в одну точку, не реагирует на окружающих, девочка подобные состояния амнезирует; частота данных состояний от нескольких раз в неделю до нескольких раз в день. Принимает леветирацетам 2000 мг/сут.

Анамнез заболевания: Первый приступ 30.07.2024 – внезапно упала дома, потеряла сознание, тонико-клонические судороги в конечностях, приступ продолжался около 3 минут, купировался самостоятельно. Родители вызвали СМП, госпитализирована в стационар. Диагностирован дебют эпилепсии, начата терапия леветирацетамом 2000 мг/сут. На фоне приема леветирацетама приступов не было, но отмечала плохое настроение, раздражительность, снижение аппетита. Самостоятельно отменила прием леветирацетама; после отмены препарата развился приступ потери сознания с тонико-клоническими судорогами, возобновились «замирания», через неделю вновь развился генерализованный тонико-клонический приступ. Снова начала принимать леветирацетам в дозе 2000 мг в сутки, но приступы сохранялись с частотой 1 раз в 1–2 недели.

Анамнез жизни: наследственность по эпилепсии не отягощена. Перинатальный анамнез не отягощен. Моторное и речевое развитие по возрасту. Учится в общеобразовательной школе, с программой справляется.

Неврологический статус: в ясном сознании. Интеллект соответствует возрасту и уровню полученного образования. Речь не нарушена. Черепные нервы интактны. Дисфагии нет. Парезов нет. Нарушений чувствительности нет. Походка не нарушена. Функции тазовых органов контролирует. Вес 56 кг.

ЭЭГ бодрствования от 31.07.2024: регистрируется частая билатеральная эпилептиформная активность пик-(-полипик-)медленная волна.

ЭЭГ бодрствования от 13.01.2025: длительные диффузные разряды эпилептиформной активности пик-(-полипик-)медленная волна.

МРТ головного мозга от 10.10.2024: данных за очаговое поражение головного мозга не выявлено.

Диагноз: Эпилепсия неуточненного генеза (вероятно генетическая) с билатеральными тонико-клоническими приступами и гипомоторными приступами и абсансами.

В связи с недостаточной эффективностью и плохой переносимостью стартового противоэпилептического препарата (леветирацетам), а также отсутствием положительной динамики по результатам ЭЭГ решено перейти на альтернативную монотерапию Сейзаром (ламотриджин). Стартовая доза ламотриджина – 25 мг. Титрация по схеме до суточной дозы 200 мг в два приема. Леветирацетам постепенно отменен. На фоне приема Сейзара (ламотриджин) приступы полностью купировались. Фон настроения ровный, аппетит сохранен. Выполнена контрольная ЭЭГ бодрствования 20.06.2025 г.: Основной ритм организован. Частота ритма соответст-



вует возрасту. Эпилептиформной активности не зарегистрировано.

Рекомендовано продолжить прием Сейзара по 100 мг × 2 раза в день.

Клинический случай 2

Пациент Н., 12 лет, обратился к эпилептологу 06.02.2025 с жалобами на приступы «дрожания левой руки» без потери сознания частотой 2–4 раз в месяц, гемиклонические приступы слева частотой 1 раз в месяц. На момент обращения принимал вальпроевую кислоту 750 мг в сутки, окскарбазепин 1500 мг в сутки.

Анамнез заболевания: Приступы с 8 лет, стартовый препарат – вальпроевая кислота – без эффекта, затем вальпроевая кислота + паглюферал – без эффекта, затем вальпроевая кислота + карбамазепин – приступы купировались, сохранялась ремиссия в течение 2 лет (с 2021 г. по 2023 г.). Затем возобновились приступы по типу клонических судорог в левой кисти, иногда кисть + мускулатура левой половины лица с нерегулярной частотой, от 3 раз в неделю до 1 раза в 3 недели; купировались введением диазепама ректально.

Обследован в НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. По результатам МРТ головного мозга выявлена гетеротопия правой лобно-теменной области. Консультирован нейрохирургом, рассматривался вопрос о возможности нейрохирургического лечения, однако было решено от оперативного лечения воздержаться, рекомендовано продолжить подбор противоэпилептической терапии. Была выполнена замена карбамазепина на окскарбазепин (+ вальпроевая кислота) – на фоне замены приступы стали реже и менее тяжелые, но сохранялись до 2–4 раз в месяц.

Анамнез жизни: наследственность по эпилепсии не отягощена. Перинатальный анамнез не отягощен. Моторное и речевое развитие по возрасту. Учится в общеобразовательной школе, с программой справляется.

Неврологический статус: В ясном сознании. Речь не нарушена. Интеллект соответствует возрасту и уровню полученного образования. Черепные нервы интактны. Мышечный тонус снижен в левой руке, снижена мышечная сила в левой руке до 4 баллов. Сухожильные рефлексы с преобладанием слева.

Чувствительных нарушений нет. Походка не нарушена. Вес 39 кг.

ЭЭГ бодрствования от 20.05.2025: частота основного ритма соответствует возрасту. Периодическое замедление биоэлектрической активности в лобно-центрально-височных отведениях справа. В указанных отведениях

регистрируются нерегулярные комплексы острая–медленная волна.

Диагноз: Врожденный порок развития головного мозга: гетеротопия правой лобно-теменной области. Структурная фокальная эпилепсия с фокальными моторными приступами без нарушения осознанности и гемиклоническими приступами.

В связи с сохраняющимися приступами решено постепенно заменить окскарбазепин на Сейзар (ламотриджин). Стартовая доза Сейзара – 12,5 мг. Титрация по схеме до суточной дозы 125 мг в два приема (50 мг утром + 75 мг вечером). После введения в терапию Сейзара (ламотриджина) приступы постепенно купировались: с 26.03 по 26.05.2025 приступов не было, в мае 2025 на фоне снижения дозы окскарбазепина развился короткий приступ в виде клонических судорог в левой кисти. Рекомендовано увеличить дозу Сейзара (ламотриджина) до 150 мг в сутки в два приема, более медленно снижать дозу окскарбазепина. На фоне дальнейшего снижения дозы окскарбазепина возобновились короткие приступы, что потребовало возвращения на предыдущую дозу препарата. В комбинации Сейзар (ламотриджин) 150 мг в сутки + окскарбазепин 750 мг в сутки + вальпроевая кислота 750 мг в сутки достигнута ремиссия приступов; последний приступ 14.07.2025 г. Принято решение сделать попытку постепенной отмены вальпроевой кислоты.

Выводы

1. Сейзар (ламотриджин) эффективен при фокальных и при генерализованных формах эпилепсии как в режиме монотерапии, так и в режиме комбинированной терапии

2. Сейзар (ламотриджин) хорошо переносится большинством пациентов, оказывает положительное влияние на эмоциональный фон, настроение, не вызывает сонливости, заторможенность, снижение когнитивных способностей, агитацию, агрессию, не изменяет массу тела, не влияет на гормональный фон и менструальный цикл у девочек.

3. Отмена препарата требуется только в связи с развитием аллергической реакции, которая в большинстве случаев проявляется в первые недели приема.

Рекомендации

Сейзар (ламотриджин) может быть рекомендован как высокоэффективный препарат в лечении различных форм эпилепсии (фокальной и генерализованной) в режиме монотерапии и политерапии, в том числе у пациентов с когнитивными, поведенческими и эмоционально-волевыми нарушениями.

Сравнительный анализ эффективности терапии ламотриджина (Сейзар) у детей и подростков с идиопатической генерализованной эпилепсией в моно- и политерапии: результаты наблюдения 152 пациентов

К.В. ОСИПОВА

ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗМ; зав. Отделения ПНОН[№] 1, врач-невролог, эпилептолог, к.м.н.

Ламотриджин был впервые синтезирован в начале 1980-х годов. Препарат был одобрен для применения у взрослых в Великобритании в 1991 году, а в США – в 1994 году. В России ламотриджин зарегистрирован с 2009 года. С момента выхода на рынок более 20 лет назад ламотриджин все чаще применяется для лечения эпилепсии у детей. Это наиболее часто назначаемый противосудорожный препарат второго поколения (ПЭП). На его долю приходится 65% новых назначений ПЭП в Великобритании и 12% всех назначений ПЭП детям в Нидерландах. По данным неврологического отделения НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ламотриджин назначается в монотерапии в 35–40% случаев всех пациентов с ИГЭ. При выборе противосудорожного препарата учитываются не только форма эпилепсии, частота приступов, возраст, но и также половая принадлежность пациента. Задачей является не только успешная терапия основного заболевания, но и минимизация побочных проявлений.

При применении ламотриджина у детей существует риск возникновения кожной сыпи. Она может быть разной по интенсивности: от преходящей легкой сыпи до развития синдрома Стивенса–Джонсона (ССД), который может привести к летальному исходу. Дети, как правило, более склонны к кожным высыпаниям, чем взрослые. Большинство других известных побочных реакций имеют неврологический характер и во многом зависят от дозы. Период появления сыпи по данным литературы после начала лечения ламотриджином варьировал от 1 дня до 103 недель, при этом средняя продолжительность появления сыпи составила 25 дней (наиболее часто – 14–35 дней). Риск возникновения сыпи составил 7,3 случая на 100 детей. Также ламотриджин может усиливать миоклонические приступы при отдельных формах эпилепсии, например, при синдроме Драве.

Другими распространенными нежелательными явлениями (11/100 и <1/10) являются: головная боль, сонливость, рвота, головокружение, кашель, агрессия, атаксия и бессонница, тошнота и анорексия.

Также отмечается безопасность назначения ламотриджина у девушек и женщин детородного возраста.

Метаанализ, включающий 65.533 беременных женщин с эпилепсией, подвергавшихся воздействию карбамазепина, ламотриджина, фенобарбитала, фенитоина или вальпроатов, показал, что общая частота врожденных пороков развития у детей, рожденных женщинами с эпилепсией, примерно в три раза выше, чем у здоровых женщин (7,08% по сравнению с 2,28%), при этом самая высокая частота пороков развития – при политерапии противосудорожными препаратами (16,78%). Исследования показали, что наименьший риск серьезных врожденных пороков развития наблюдался у пациенток, принимавших длительное время ламотриджин и левитирацетам.

Цель исследования:

Доказать терапевтическую эквивалентность и сходный профиль безопасности препарата ламотриджин (Сейзар) без снижения качества жизни у пациентов.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты в возрасте 3–18 лет (средний возраст – 8 лет), с клиническим диагнозом «Идиопатическая генерализованная эпилепсия», принимающие Сейзар как в монотерапии, так и в политерапии (комбинации с вальпроатом натрия, левитирацетамом, этосуксимидом). Всего в исследовании приняли участие 104 пациента, которые получали специализированную медицинскую помощь в НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Москва) и 48 пациентов в Клинике «Нейрогенезис», г. Москва в период с 28.10.2024 г. по 12.04.25 г.

Материалы и методы

Общее число пациентов: 152 ребенка с подтвержденной ИГЭ. Пациенты в возрасте 3–18 лет, находящиеся на монотерапии препаратом Сейзар – 70; пациенты 3–18 лет на комбинированной терапии (Сейзар + вальпроат натрия + этосуксимид) – 82.

Группы по возрасту: 3–7 лет – 52 пациента; 7–14 лет – 55 пациентов; 14–18 лет – 45 пациентов. Период наблюдения: 10–12 месяцев.

Оценивались: частота достижения ремиссии; побочные эффекты; когнитивное и поведенческое состояние.

Все пациентам проведен полный диагностический комплекс обследований: (1) клиническая оценка проводилась по данным физикального осмотра; (2) электроэнцефалография, ЭЭГ, Видео-ЭЭГ мониторинг – ВЭМ; нейровизуализация (МРТ головного мозга); электрокардиография, клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови; генетическое консультирование.

Таблица 1

Распределение наблюдаемых пациентов по полу и по формам ИГЭ

Пациенты	Детская абсанс эпилепсия Юношеская абсанс эпилепсия	Эпилепсия с миоклоническими приступами Эпилепсия с миоклоническими абсансами Эпилепсия с миоклонией век	Юношеская миоклоническая (синдром Янца)	Эпилепсия с изолированными тонико-клоническими судорогами
Девочки	30	15	35	18
Мальчики	22	5	20	7



Таблица 2

Результаты терапии ламотриджином при различных формах идиопатических генерализованных эпилепсий

	3–7 лет Моно/поли- литерапия	7–14 лет Моно/поли- терапия	14–18 лет Моно/поли- литерапия
Частота достижения ремиссии	60%/30%	25%/50%	80%/20%
Побочные эффекты	25%	10%	15%
Когнитивное и поведенческое состояние	Улучшение	Улучшение (нормализация настроения, снижение агрессивности, улучшение эмоционального фона)	Без видимого эффекта

Таблица 3

Генетическая предрасположенность к ИГЭ

Идиопатическая генерализованная эпилепсия	Детская абсансная эпилепсия	Юношеская миоклоническая эпилепсия
SCN2A SCN1A (редко) SCN8A	CACNA1H GABRG2 SCN1A	CACNB4 GABRA1 EFHC1

Результаты

По нашим наблюдениям в старшей возрастной группе Сейзар был более эффективен в монотерапии, чем в более младшем возрасте (3–7 лет). Эффективность применения Сейзара в монотерапии увеличивается с возрастом ребенка. Серьезных нежелательных явлений (НЯ) в ходе исследования зарегистрировано не было, лишь в 25% – сыпь, при отмене препарата клинические проявле-

ния регрессировали. Общее состояние всех пациентов отмечалось как удовлетворительное. Отмечено улучшение эмоционального фона у подростков, что свидетельствует об эффективности и безопасности ламотриджина (Сейзара), в том числе в детском и подростковом возрасте.

Клинический пример

Пациентка, 15 лет.

Анамнез жизни: раннее развитие без особенностей. Отмечалась повышенная тревожность.

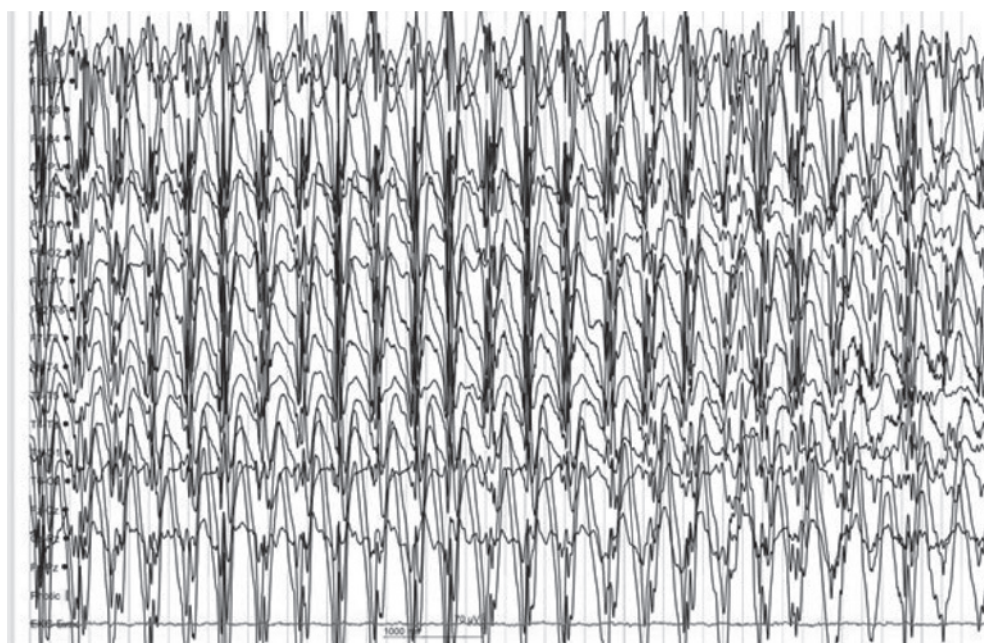
Анамнез заболевания. Дебют приступов в 4 года: на фоне полного здоровья появились эпизоды «замирания». Генерализованных тонико-клонических приступов не отмечалось.

В терапию был введен вальпроат натрия. Но полного терапевтического эффекта от проводимой терапии не отмечалось. Сохранялись единичные абсансы. По результатам ЭЭГ исследования – диффузные разряды эпилептиформной активности. К терапии добавлен этосуксимид. Отмечалась положительная динамика, впоследствии вальпроат натрия отменен. Приступы купировались, но сохранялась эпилептиформная активность (субклинические «абсансы»). Помимо этого у пациентки отмечались эмоциональная лабильность и повышенная тревожность. Следующим препаратом выбора стал Сейзар.

На фоне проводимой терапии достигнута клинко-энцефалографическая ремиссия. В ходе наблюдения этосуксимид был отменен. При попытке замены Сейзара на другой дженерик отмечалось появление распространенной сыпи, которая купировалась обратным переводом на Сейзар.

Контрольное ЭЭГ исследование через 6 мес после введения Сейзара – эпилептиформной активности не зарегистрировано.

При последней консультации: принимает Сейзар в дозе 250 мг/сут. Терапию переносит удовлетворитель-

**Рис. 1. Фрагмент ЭЭГ: паттерн типичного абсанса**

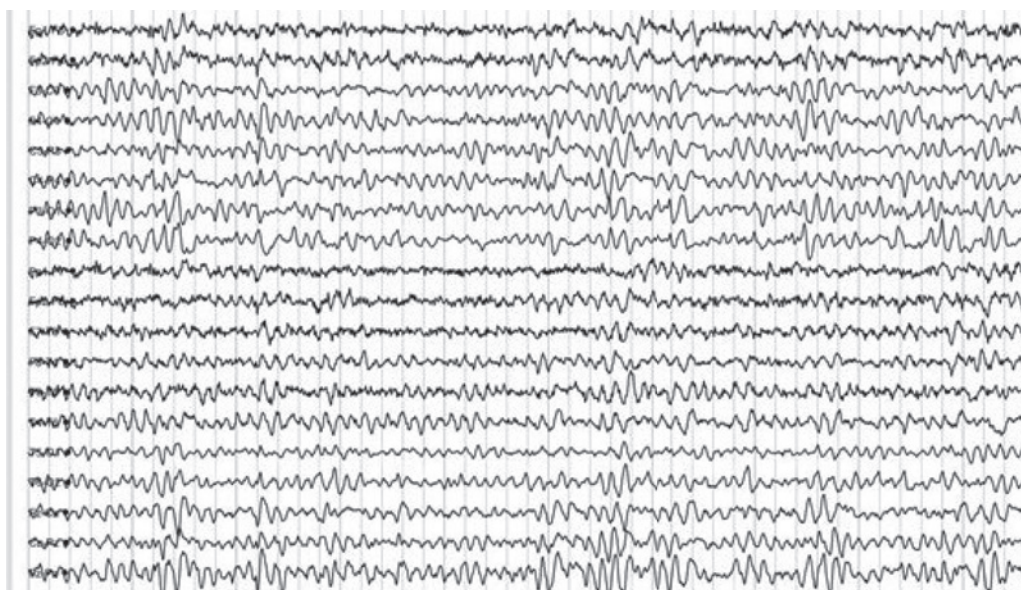


Рис. 2. ЭЭГ через 6 мес после введения Сейзара – эпилептиформной активности не зарегистрировано

но, приступов нет, отмечается улучшение эмоционального фона.

Выводы

Ламотриджин (Сейзар) является эффективным и безопасным препаратом для лечения ИГЭ у детей различных возрастных групп. Наиболее высокая эффективность при монотерапии отмечена в возрастной группе 14–18 лет.

Наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдается у пациентов подросткового возраста в монотерапии. В младшем возрасте положительная динамика чаще была получена в политерапии.

При фармакорезистентных формах эпилепсии возможно достигнуть ремиссии при постепенном введении ламотриджина (Сейзара).

Медленная титрация ламотриджина (Сейзара) снижает риск возникновения кожных реакций.

По нашим наблюдениям ламотриджин (Сейзар) оказывает положительное влияние на когнитивные функции.

Рекомендации

Сейзар рекомендован в качестве препарата первого выбора при лечении лиц женского пола с идиопатической генерализованной эпилепсией.

Постепенное введение Сейзара позволяет избежать побочных проявлений (сыпь и т.д.).

Пациенты, принимающие ламотриджин (Сейзар), имеют возможность проведения фармакомониторинга (определение уровня препарата в крови), что способствует правильному титрованию дозы.

При недостаточной эффективности возможна рациональная комбинация Сейзара с вальпроатом натрия и этосуксимином при ИГЭ.

Литература

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин – 2-е издание. М.: Бино, 2019. 896 с.

2. Meschereyakova TI, Osipova KV, Ayvazyan SO, Zavadenko NN, Prityko AG. Whole exome sequencing as instrument of molecular diagnosis in children with developmental and epileptic encephalopathies. European Human Genetics Virtual Conference, June 12–15, 2021. Poster abstract.
3. Притыко А.Г., Осипова К.В., Соколов П.Л., Ежова Е.А., Котельникова И.Г., Лукьянова Е.Г., Осипова Г.А. Исследование эффективности и безопасности мидазолама при буккальном введении в сравнении с диазепамом при внутривенном введении для купирования первично-генерализованных эпилептических приступов у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021;13(2):193–201.
4. Лукьянова Е.Г., Пыррева Е.А., Сорвачева Т.Н., Айвазян С.О., Осипова К.В., Сушко Л.М., Сафронова А.И. Кетогенная диета в лечении детей с фармакорезистентной эпилепсией. Отечественный опыт и перспективы. Российский неврологический журнал. 2021;26(5):52–60.
5. Притыко А.Г., Осипова К.В., Соколов П.Л., Ежова Е.А., Котельникова И.Г., Лукьянова Е.Г., Осипова Г.А. Исследование эффективности и безопасности ректального введения раствора Сибазона в сравнении с его внутривенным введением при купировании генерализованных эпилептических приступов у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021;13(3):200–209.
6. Инструкция по применению лекарственного препарата Сейзар. Seizar: medication package insert (In Russ.).
7. Campos MS del A, Ayres LR, Morelo MRS et al. Efficacy and tolerability antiepileptic drugs in patients with focal epilepsy: a systematic review and network meta-analysis. Pharmacotherapy 2016;36(12):1255–1271.
8. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Фрейдкова Н.В. Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 4-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки. Русский журнал детской неврологии. 2022;17(3):8–36.
9. Эгунсоло О., Чунара И., Саммонс Х.М. Безопасность ламотриджина в педиатрии: систематический обзор. BMJ Open. 12 июня 2015 г.; 5(6): e007711.
10. Pack AM, Oskoui M, Williams Roberson S, Donley DK, French J, Gerard EE, Gloss D, Miller WR, Munger Clary HM, Osmundson SS, McFadden B, Parratt K, Pennell PB, Saade G, Smith DB, Sullivan K, Thomas SV, Tomson T, Dolan O'Brien M, Botchway-Doe K, Silsbee HM, Keezer MR. Teratogenesis, Perinatal, and Neurodevelopmental Outcomes After In Utero Exposure to Antiseizure Medication: Practice Guideline From the AAN, AES, and SMFM. Neurology. 2024;102(11):e209279.
11. Pack AM, Oskoui M, Williams Roberson S, Donley DK, French J, Gerard EE, Gloss D, Miller WR, Munger Clary HM, Osmundson SS, McFadden B, Parratt K, Pennell PB, Saade G, Smith DB, Sullivan K, Thomas SV, Tomson T, Dolan O'Brien M, Botchway-Doe K, Silsbee HM, Keezer MR. Teratogenesis, Perinatal, and Neurodevelopmental Outcomes After In Utero Exposure to Antiseizure Medication: Practice Guideline From the AAN, AES, and SMFM. Neurology. 2024;102(11):e209279.



Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении эпилепсии у детей и подростков

И.В. ПАНЮКОВА

Эпилептолог КДП «ГАОУ СО ДГКБ 9», МЦ Альфа-ритм (Екатеринбург)

Эпилепсия является одним из наиболее социально значимых заболеваний нервной системы, которым страдают более 70 млн пациентов во всем мире. По данным ряда авторов на детский и подростковый возраст приходится до 70% случаев эпилепсии. Заболеваемость составляет от 41 до 83 случаев на 100.000 детского населения. Распространенность эпилепсии достигает 0,5–0,75% детского населения [2]. Дебют заболевания в 50% случаев отмечен до 15 лет, в 75% – до 20 лет, в 29% – до 3 лет. Эпилепсия на современном этапе является курабельным заболеванием. При адекватной терапии до 70% пациентов достигают ремиссии или наблюдается снижение количества приступов на 50% и более.

Несмотря на многообразие противоэпилептических препаратов (ПЭП), не все из них разрешены в детском возрасте. Препарат Сейзар зарегистрирован на территории Российской Федерации с 2009 года. Профиль эффективности и безопасности препарата хорошо изучен. Сейзар может применяться для лечения фокальных и генерализованных форм эпилепсии у детей с 2-летнего возраста в комбинированной терапии, а с 12-летнего возраста – в монотерапии. Важный аспект терапии Сейзаром – после достижения контроля над приступами при введении Сейзара, на фоне комбинированной терапии, сопутствующие противоэпилептические препараты могут быть отменены, и прием Сейзара продолжен в монотерапии у детей младше 12 лет.

Цель наблюдения

Проанализировать эффективность и переносимость противоэпилептического препарата Сейзар (ламотриджин, «Алкалоид» Македония) у детей с различными формами эпилепсии, оценить влияние препарата на когнитивные функции, психоэмоциональное состояние пациентов.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты, находящиеся под наблюдением в условиях кабинета пароксизмальных состояний детской консультативной поликлиники ГАУ СО ДГКБ 9 и в частном медицинском центре «Альфа-ритм», получавшие лечение ламотриджином (Сейзаром) в моно- и политерапии с 25 октября 2024 г. по 12 апреля 2025 г. Всего под наблюдением находится 128 пациентов, получающих ламотриджин.

В исследовании приняли участие 38 пациентов (16 мальчиков и 22 девочки) в возрасте от 3 до 17 лет включительно, которым Сейзар был назначен в качестве первичной монотерапии, или после перехода с других ПЭП на Сейзар, а так же в составе комбинированной терапии.

Всем пациентам проведен анализ анамнестических данных, оценка неврологического статуса, электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование и/или продолженный видео-ЭЭГ мониторинг (ВЭМ). По показани-

ям проводилось МРТ головного мозга для выявления структурных изменений в веществе головного мозга (за исключением 4 детей с идиопатическими генерализованными эпилепсиями и 3 детей с генетическими возрастзависимыми фокальными эпилепсиями – в этих случаях сомнения в диагнозе отсутствовали).

Пациенты были разделены по группам в зависимости от приема препарата Сейзар в моно- или политерапии. Суточная доза Сейзара (ламотриджина) составила: минимальная – 37,5 мг/сут, максимальная – 350 мг/сут. Минимальная доза 37,5 мг/сут применялась у ребенка в комбинированной терапии с вальпроатом (Депакин хроносфера), максимальная – в монотерапии.

Распределение пациентов по типу эпилепсии, вошедших в исследование, было следующим:

- генерализованные идиопатические эпилепсии (ДАЭ, ЮАЭ, ЮМЭ, эпилепсия с изолированными ГСП (ЭГСП)) – 10 детей;
- генетические генерализованные эпилепсии – 3 ребенка;
- структурные фокальные эпилепсии (СФЭ) – 9 пациентов;
- фокальные эпилепсии неуточненные – 10 пациентов;
- возрастзависимая фокальная эпилепсия с центро-темпоральными спайками – 4 детей;
- энцефалопатии развития и эпилептические – 2 ребенка.

В качестве первичной монотерапии препарат Сейзар (ламотриджин) был назначен 5 пациентам старше 12 лет. В качестве первого дополнительного препарата Сейзар был назначен у 17 пациентов. В качестве второго и последующего ПЭП Сейзар назначен в 16 случаях. В том числе у 2 пациентов Сейзар был назначен повторно, после неудачной попытки введения Ламиктала (появление сыпи на 2й и 3й неделе приема, при хорошем контроле над приступами). В этих случаях титрация была очень медленной, с шагом от 5 до 12,5 мг в неделю и заняла до 3 месяцев, не вызвала аллергических реакций; был достигнут контроль над приступами.

Результаты

Сейзар получают в монотерапии 11 пациентов (6 из них перешли на монотерапию Сейзаром после комбинированной терапии), в комбинированной терапии – 27 пациентов. Наиболее часто применяется комбинация с препаратами вальпроевой кислоты, левитирацетамом, окскарбазепином.

Эффективность препарата Сейзар оценивалась по его влиянию на частоту приступов:

- ремиссия – 16 пациентов (42%),
- снижение частоты на 50% и более – 13 пациентов (34%),
- снижение частоты на 50% и менее – 7 пациентов (18%),
- отсутствие эффекта – 1 пациент (3%) (что связано с наличием фармакорезистентной формы эпилепсии),
- отмена препарата – у 1 пациента (3%) в связи с нежелательными явлениями (появление кожной сыпи),
- аггравация приступов – 0 (случаев не зарегистрировано).

Наибольший клинический эффект продемонстрировала группа генетических эпилепсий, где ремиссии и сокращения частоты приступов более чем на 50% удалось достичь у 76%, наименьший клинический эффект – в группе фокальных эпилепсий и энцефалопатий развития с эпилепсией – 21% (длительный анамнез заболевания и фармакорезистентное течение).

Следует отметить, что ни в одном случае не было жалоб на ухудшение когнитивных функций; напротив, было отмечено улучшение учебных навыков, обусловленное нормализацией поведения, снижением проявлений СДВГ, тревожности, улучшением усидчивости и самоконтроля.

Клинический пример 1

Пациентка П., 2009 г.р., впервые обратилась на консультацию в МЦ «Альфа-ритм» в 02.2023 г. На момент первичного обращения приступов не было, получала вальпроат (Депакин) 750 мг/сут. Периодически жаловалась на головные боли, как правило в учебный период, с тошнотой, рвотой. После рвоты и сна отмечала улучшение.

Анамнез жизни: девочка росла и развивалась по возрасту. Учится отлично. Наследственность по эпилепсии не отягощена.

Анамнез заболевания: первый приступ в 09.2022 г.: девочка была одна дома, пришла в сознание в положении лежа на полу, чувствовала слабость. Приступ повторился в 11.2022 г.: также возник без свидетелей, прикуса языка, урикации не было. Девочка была госпитализирована в неврологическое отделение ГАУЗ СО ДГКБ 9. Однократно со слов девочки был эпизод во время чтения: поняла, что не может читать, при этом видела, но не могла распознать буквы, данный эпизод был коротким.

МРТ (1,5 Тл) от 12.2022: патологии не выявлено. ЭЭГ от 12.2022 г.: региональная эпилептиформная активность в левой височной области, разряды диффузной эпилептиформной активности, длительностью до 1 с.

В отделении начался прием вальпроата (Депакин), терапию переносила хорошо, приступов не было, уменьшились головные боли.

Учитывая анамнез и данные обследований установлен диагноз: Фокальная эпилепсия, неуточненная (2 неуточненных приступа с падением, утратой сознания, фокальный немоторный приступ от 09.2022 г. и 11.2022 г.). Мигренозные цефалгии.

Учитывая отсутствие приступов и снижение частоты мигренозных пароксизмов решено было продолжить прием Депакина и провести ВЭМ сна.

ВЭМ сна от 09.2023 г.: в бодрствовании и сне регистрируется периодическое замедление в левой височной области и нечастая эпилептиформная активность в форме комплексов пик–медленная волна, острая–медленная волна, острых волн в структуре замедления. Отмечена положительная динамика в виде отсутствия разрядов диффузной эпилептиформной активности. Учитывая отсутствие приступов и улучшение по ВЭМ мама пациентки от смены терапии отказалась. При повторении ВЭМ сна сохранялась региональная эпилептиформная активность.

05.10.2024 г. возник судорожный приступ в душе около полуночи (долго не ложилась спать, делала уроки), отмечались клонии в конечностях, длительность приступа около 2 мин. Перед девочкой почувствовала, что теряет сознание, успела снять очки. Учитывая рецидив приступов, пол, возраст, необходимость длительной терапии, было принято решение о смене терапии. В 11.2024 г. начался прием Сейзара с медленной титрацией, начиная с 12,5 мг/сут с постепенным повышением дозы до 200 мг/сут, с последующей постепенной отменой Депакина. Сейзар переносила хорошо, отметила прекращение головных болей.

Проведен контроль МРТ (3Тл): асимметрия мамиллярных тел (изолированная атрофия левого мамиллярного тела). Девочка проконсультирована нейрохирургом. Рекомендовано проведение ПЭТ КТ при возобновлении приступов.



Рис. 1. Фрагмент ВЭМ пациентки П. от 07.2025 на фоне приема Сейзара: нечастая эпилептиформная активность в левой задневисочно-теменно-затылочной области

Концентрация ламотриджина от 07.2025 г до приема – 5,3 (норма: 4–10). Общий анализ крови, печеночные пробы в норме. При контроле ВЭМ сна от 07.2025 г. отмечалось сохранение периодического замедления и нечастой эпилептиформной активности в левой задневисочно-теменно-затылочной области.

Учитывая концентрацию ламотриджина, сохранение эпилептиформной активности, хорошую переносимость, было решено повысить дозу Сейзара до 300 мг/сут.

Учитывая вышеизложенное, установлен диагноз: предположительно структурная фокальная эпилепсия (2 неуточненных приступа с падениями, фокальный немотормный когнитивный приступ, от 09.22 г. и 11.22 г., БТКП от 10.24 г.). Редкие мигренозные цефалгии. Изолированная атрофия левого мамиллярного тела по МРТ.

Последняя консультация 01.2026 г.: приступов нет, Сейзар принимает регулярно, терапию переносит хорошо. На ВЭМ сна от 01.26 г. сохраняется эпилептиформная активность низкого индекса. Решено продолжить прием Сейзара в прежней дозе.

Выводы

Сейзар продемонстрировал хорошую эффективность при всех формах эпилепсии, особенно при генетических эпилепсиях.

Сейзар продемонстрировал хорошую переносимость, не зафиксированы побочные эффекты со стороны эндокринной и кроветворной систем.

Согласно инструкции после достижения контроля над приступами на фоне комбинированной терапии сопутствующие противоэпилептические препараты могут быть отменены, и прием Сейзара продолжен в монотерапии у детей и младше 12 лет. Это является важным аспектом терапии Сейзаром.

Не зафиксировано случаев аггравации приступов на фоне терапии Сейзаром.

Сейзар продемонстрировал хорошее влияние на когнитивные функции, психоэмоциональное состояние. С учетом этого Сейзар можно рекомендовать пациентам с коморбидными расстройствами (СДВГ, тревожное расстройство, депрессивное расстройство и другие).

Литература

1. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. Классификация эпилепсии международной противоэпилептической лиги: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017;9(1):22.
2. Дадали Е.Л. и др. Клинико-генетические характеристики моногенных идиопатических генерализованных эпилепсий. Нервные болезни. 2014;1:15–21.
3. Карлов В.А. Стратегия и тактика терапии эпилепсии сегодня. Журнал неврологии и психиатрии. 2004;104(8):28–34.
4. Шарков А.А., Шаркова И.В., Белоусова Е.Д., Дадали Е.Л. Генетика и дифференцированное лечение ранних эпилептических энцефалопатий. Журнал неврологии и психиатрии. 2016;9(2).
5. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. 319 с.
6. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджин) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им Св. Луки). Русский журнал детской неврологии. 2020;15(2):17–41.
7. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Глухова Л.Ю., Миронов М.Б., Бобылова М.Ю. Основные принципы эпилепсии. Алгоритм выбора противоэпилептических препаратов. Русский журнал детской неврологии. 2014;4:2–11.
8. Инструкция по применению лекарственного препарата Сейзар.
9. Зенков А.Л., Шатенштейн А.А. Влияние противоэпилептических препаратов на когнитивные функции пациентов (обзор литературы). Вестник эпилептологии. 2014;1:2:35–42.
10. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper RN et al The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. Lancet. 2007;369(9566):1000–1015 doi: 10.1016/S0140-6736(07)60460-7
11. Barron T, Hunt SL, Hoban TF, Price ML. Lamotrigine monotherapy in children. Pediatr Neurol. 2000;23(2):160–3.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении генерализованной эпилепсии у детей и подростков женского и мужского пола

О.О. САНИНА

КГБУЗ Детская городская больница № 1, г. Барнаул, заведующая амбулаторным неврологическим отделением; МЦ «Пигмалеон»; невролог, эпилептолог (Барнаул)

Эпилепсия остается одним из самых распространенных неврологических заболеваний, Эпилептическими приступами страдают 51,7 млн человек во всем мире (распространенность 658 на 100 тыс. человек). При этом 80% из них проживают в странах с низким и средним уровнями доходов. До 70% больных эпилепсией могли бы не иметь приступов при своевременно поставленном диагнозе и правильно подобранной терапии. Нередко такие пациенты испытывают стигматизацию и дискриминацию.

«Идиопатический» – общий медицинский термин, означающий независимый этиопатогенез первичного

заболевания. По рекомендации ILAE, 1970, первичными назывались идиопатические эпилепсии, а вторичными – симптоматические. В дальнейшем первичными или вторичными стали называть генерализованные приступы. В настоящее время известно, что в основе идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) лежат генетические дефекты. «Генерализованный» – термин, введенный в практику благодаря определению на ЭЭГ специфической диффузной симметричной билатерально-синхронной («генерализованной») эпилептиформной активности. Различные формы ИГЭ дебютируют в детском и подростковом возрасте. Терапия ИГЭ в большинстве случаев проводится пожизненно. Абсансы – генерализованные эпилептические приступы, характеризующиеся внезапным началом, прерыванием текущей деятельности, отсутствующим взглядом (потерей выражения лица) и в некоторых случаях кратковременным заведением глаз вверх. Их продолжительность составляет от нескольких секунд до полуминуты (в среднем 7 с, диапазон 2–26 с), но в редких случаях они могут длиться более 30 с.

Цель наблюдения

Оценить эффективность и безопасность применения ламотриджина (Сейзара) у лиц женского и мужского пола с идиопатической генерализованной эпилепсией в первичной монотерапии, при переводе на Сейзар с другой альтернативной монотерапии, и в качестве комбинированной терапии.

Материалы и методы

Проведено обследование 39 пациентов с идиопатическими генерализованными формами эпилепсии на базе КГБУЗ «ДГБ № 1, Барнаул», МЦ «Пигмалеон», которые находились на лечение в рамках амбулаторном приеме и получали ламотриджин (Сейзар) в возрастных дозах (в среднем 200 мг). Данное наблюдение длилось более 300 дней: набор пациентов с 25.10.24 по 12.04.25 г.; наблюдение продолжалось до 06.02.206 г. включительно.

Основные критерии включения: возраст – 6–17 лет; клинический диагноз идиопатической генерализованной эпилепсии с генерализованными приступами (подтвержденный анамнестическими данными); проведен сбор жалоб, анамнеза заболевания и семейного анамнеза, клинический осмотр; проведено ЭЭГ и МРТ головного мозга; первичные пациенты, не получающие ПЭП или перевод с монотерапии другим ПЭП на ламотриджин или стабильный режим терапии одним или двумя ПЭП в течение 11 месяца; согласие родителя/опекуна вести дневник приступов; комплаентность пациента; отсутствие выраженного неврологического дефицита; отсутствие выраженной психической патологии.

Критерии исключения: беременность, кормления грудью, мужской пол, возраст младше 3 лет, грубая неврологическая симптоматика, сопутствующая психическая патология, психогенные приступы.

Применялись клинические методы: сбор жалоб, анамнеза, оценка неврологического, психического и соматического статуса и инструментальные методы: МРТ или КТ головного мозга, видео-ЭЭГ мониторинг, ЭКГ, ЭХОКГ, УЗИ органов брюшной полости, а также анализы крови (общий и биохимический).

Результаты

В данном исследовании были проанализированы данные 39 пациентов с ИГЭ (идиопатической генерализованной эпилепсией).

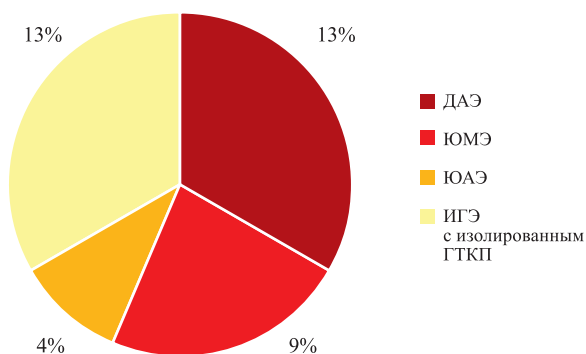


Рис. 1. Структура ИГЭ и у наблюдаемых пациентов

Пациенты распределились по формам ИГЭ следующим образом: детская абсансная эпилепсия – 13 (33,4%), из них мужского пола – 3 (7,7%), женского пола – 10 (25,6%). Юношеская абсансная эпилепсия – 4 (10,2%); из них женского пола – 4 (10,2%). Юношеская миоклоническая эпилепсия – 9 (23,1%); из них мужского пола – 6 (15,4%), женского пола – 2 (6,7%); эпилепсия с изолированным ГТКП – 13 (33,4%), из них мужского пола – 6 (15,4%), женского пола – 7 (18%).

Распределение пациентов по возрасту: 6–10 лет – 13 (33,4%) детей, 11–14 лет – 18 (46,1%), 15–17 лет – 8 детей (20,5%).

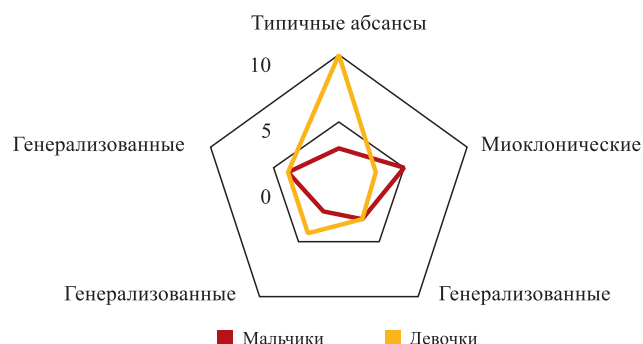


Рис. 2. Характеристика приступов у наблюдаемых пациентов

Рисунок демонстрирует, что у всех детей и подростков отмечались генерализованные приступы, преобладали типичные абсансы, преимущественно у пациентов женского пола.

Эффективность Сейзара в монотерапии у пациентов с ИГЭ, ранее не получавших ПЭП, представлена в таблице 1.

Таблица 1

Эффективность Сейзара в монотерапии у пациентов с ИГЭ, ранее не получавших ПЭП

П/п	Купирование приступов	Респондеры	Редукция эпилептиформной активности
Детская абсанс эпилепсия	4 (10,2%)	2 (5,1%)	4 (10,2%)
Юношеская абсанс эпилепсия	2 (5,1%)	1 (2,6%)	11 (2,6%)
Юношеская миоклоническая эпилепсия	4 (10,2%)	1 (2,6%)	1 (2,6%)
Эпилепсия с изолированным ГТКП	7 (18%)	3 (7,7%)	3 (7,7%)

Представленные в таблице данные демонстрируют эффективность Сейзара в монотерапии у пациентов с ИГЭ, ранее не получавших ПЭП.



Таблица 2

Эффективность монотерапии Сейзара после перевод с другой альтернативной монотерапии

П/п	Купиро- вание присту- пов	Респон- деры	Редукция эпилепти- формной активности
Детская абсанс эпилепсия	3 (7,7%)		
Юношеская абсанс эпилепсия	1 (2,6%)	0	1 (2,6%)
Юношеская миоклоническая эпилепсия	0	0	0
Эпилепсия с изолированным ГТКП	5 (13,1%)	3 (7,7%)	4 (10,3%)

Таблица 3

Эффективность Сейзара в комбинированной терапии (в сочетании с одним ПЭП) у наблюдаемых пациентов с различными формами ИГЭ

П/п	Купиро- вание приступов	Респон- деры	Редукция эпилепти- формной активности
Детская абсанс эпилепсия	1 (2,6%)	0	1 (2,6%)
Юношеская абсанс эпилепсия	1 (2,6%)	1 (2,6%)	3 (7,7%)
Юношеская миоклоническая эпилепсия	2 (5,1%)	1 (2,6%)	2 (5,1%)
Эпилепсия с изолированным ГТКП	3 (7,7%)	2 (5,1%)	4 (10,3%)

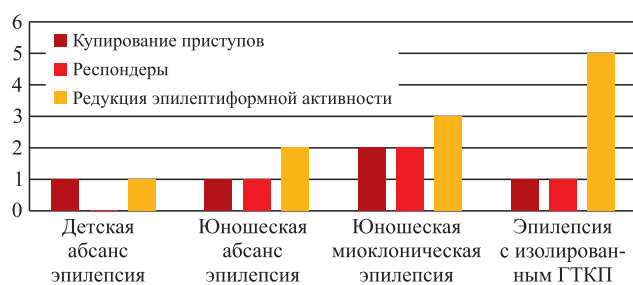


Рис. 3. Эффективность Сейзара в комбинированной терапии (в сочетании с одним ПЭП) у наблюдаемых пациентов с различными формами ИГЭ

Выводы

Сейзар (ламотриджин) в качестве монотерапии и в комбинированной терапии в лечении идиопатических генерализованных эпилепсий продемонстрировал эффективность в виде достижения ремиссии и снижения частоты приступов на 50% и более. Также отмечался положительный эффект в виде блокирования эпилептиформной активности на ЭЭГ. Исследование подтвердило хорошую переносимость Сейзара в монотерапии и в комбинации; побочных эффектов не отмечалось.

Высокую эффективность и хорошую переносимость подтверждает факт комплаентности, который определяет в перспективе повышение приверженности к лечению.

Проведенный анализ терапии Сейзаром (ламотриджином) в монотерапии и комбинированной терапии показал высокую эффективность, что согласуется с данными предыдущих исследований.

Заключение

Наблюдение в течение 300 дней за пациентами с идиопатической генерализованной формой эпилепсией показало эффективность Сейзара, безопасность и хорошую переносимость. Отмечалась нормализация эмоционального фона у пациентов с эпилепсией. Сейзар не оказывал негативного влияния на когнитивные функции, поведение и настроение у детей и подростков.

Литература

1. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджин) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Св. Луки). Русский журнал детской неврологии. 2020;15(2):17–41.
2. GBD Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Public Health. 2025;10(3):e203–27. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(24\)00302-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(24)00302-5)
3. Zhang Y, How S, Li J et al. Global, regional, and national epidemiology of Idiopathic Childhood Epilepsy from 1990 to 2021. Neuroepidemiology. 2025; 1–20. <https://doi.org/10.1159/000545830>.
4. Fountain NB, Van Ness PC, Swain-Eng R et al. Quality improvement in neurology: AAN epilepsy quality measures: report of the Quality Measurement and Reporting Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2011;76(1):94–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318203e9d1>.
5. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):512–21. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
6. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В. и др. Классификация эпилепсии Международной Противоэпилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017;9(1):6–25. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>
7. Rugg-Gunn FJ, Smalls JE (Eds.) From channels to commissioning – a practical guide to epilepsy. 1987.
8. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1985;26:268–78.
9. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1989;30:389–99.
10. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia. 2017;58(4):531–42. <https://doi.org/10.1111/epi.13671>
11. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. Исследование эффективности и безопасности ректального введения раствора Сибазона в сравнении с его внутривенным введением при купировании генерализованных эпилептических приступов у детей 2022;63(6):1333–48. <https://doi.org/10.1111/epi.17237>
12. Блинов Д.В. Эпилептические синдромы: определение и классификация Международной Противоэпилептической Лиги 2022 года. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2022;14(2):101–82. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.123>
13. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005–2009. Epilepsia. 2010;51(4):676–85. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении эпилепсии у детей и подростков в условиях СПб ГБУЗ КДЦД

Е.В. СНЕГОВА

Заведующий неврологическим отделением СПб ГБУЗ КДЦД, зав. неврологическим отделением, врач-невролог высшей квалификационной категории (Санкт-Петербург)

СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей» (далее КДЦД) является амбулаторным многопрофильным учреждением, работающим по стационароразмещающей технологии. Пациентам оказывается помощь по 25 педиатрическим специальностям в возрасте от 0 до 18 лет. Дети с неврологической патологией обследуются в условиях неврологического отделения с проведением нейрофизиологических исследований в соответствии со стандартами ведения, клиническими рекомендациями, на основе законодательной базы РФ. Все врачи КДЦД имеют большой опыт ведения пациентов, постоянно повышают квалификацию и уровень специализации. СПб ГБУЗ КДЦД оснащен самым современным высокотехнологичным оборудованием для диагностики и оказания помощи детям, в том числе с эпилепсией. Особое внимание уделяется детям с орфанной патологией, нервно-мышечными заболеваниями, а также детям с эпилепсией. На базе КДЦД все пациенты имеют возможность пройти в рамках ОМС необходимое обследование, в том числе и консультации невролога, смежных специалистов, ЭЭГ, Видео-ЭЭГ мониторинг, провести МРТ на высокопольном томографе (в том числе и по программе эпилепсия), УЗИ органов брюшной полости, а также мониторинг лекарственных противосудорожных средств.

За отчетный период с 25.10.2024 года по 12.04.2025 в неврологическом отделении СПб ГБУЗ КДЦД прошли обследование 1067 пациентов с диагнозом: G40 Эпилепсия. На прием обращались дети с подозрением на эпилепсию, с установленным диагнозом эпилепсии, а также и дети, проходящие контрольное обследование в ремиссии после окончания терапии. Пациенты продолжают наблюдение до настоящего времени.

За отчетный период пациенты с диагнозом эпилепсии распределялись следующим образом. Общее соотношение по полу: мальчиков – 551 (51,64%) девочек – 516 (48,36%).

Таким образом, соотношение по полу было примерно равным, с небольшим преобладанием мальчиков с диагнозом эпилепсия.

Общее соотношение по возрасту: от 0 до 2 лет 11 мес 29 дней – 44 детей (4,12%); от 3 лет до 12 лет – 562 (52,67%); 12–18 лет – 513 детей (48,7%). Подобное распределение по возрасту было обусловлено показаниями к назначению противоэпилептической терапии (в том числе препарата ламотриджина (Сейзар)). Это соотношение практически не меняется с годами.

Препарат Сейзар (Алкалоид, Македония), с действующим веществом – ламотриджин, является блокатором потенциалзависимых натриевых каналов, что приводит к уменьшению выделения в синаптическую щель меди-

атора глутамата (возбуждающей аминокислоты), играющего важную роль в формировании эпилептических разрядов в головном мозге.

Показания к назначению препарата Сейзар: взрослые и дети старше 12 лет: эпилепсия (парциальные и генерализованные приступы, включая тонико-клонические судороги, а также приступы при синдроме Леннокса–Гасто) в составе комбинированной терапии или монотерапии. Дети от 3 до 12 лет: эпилепсия (парциальные и генерализованные приступы, включая тонико-клонические судороги, а также приступы при синдроме Леннокса–Гасто) в составе комбинированной терапии. После достижения контроля эпилепсии на фоне комбинированной терапии, сопутствующие противоэпилептические препараты (ПЭП) могут быть отменены и прием ламотриджина может быть продолжен в монотерапии. Также Сейзар показан в монотерапии типичных абсансов.

За отчетный период в работе учитывались все пациенты с эпилепсией (и девочки, и мальчики), получающие противоэпилептическую терапию. Из них 57 человек, находившихся в длительной клинической безмедикаментозной ремиссии, и 44 пациента до 3-летнего возраста.

Группу из 966 пациентов составили дети от 3 до 18 лет, которые обращались на контрольное обследование по поводу эпилепсии, и первичные пациенты, которым впервые была назначена ПЭТ. Все пациенты из этой группы получали противоэпилептическую терапию.

Противоэпилептическая терапия характеризовалась значительным разнообразием. Большую долю занимают препараты вальпроевой кислоты, левитирацетам, топирамат (особенно часто данные препараты назначались пациентам со структурной симптоматической формой эпилепсии при ДЦП, пороках развития головного мозга, хромосомной патологии). Следующая группа ПЭП по частоте назначения – перампанел, лакосамид, окскарбазепин, зонисамид. Особую группу противоэпилептических препаратов составляет препарат вигабатрин, который, согласно клиническим рекомендациям по лечению эпилепсии, назначается в том числе и пациентам с инфантильными спазмами и для превентивной терапии эпилепсии у пациентов с туберозным склерозом для предотвращения и купирования судорожных приступов и сохранения когнитивного потенциала. В настоящее время в КДЦД наблюдается 59 пациентов с данным заболеванием, которым в полном объеме организована диагностическая помощь с учетом мультидисциплинарного подхода в амбулаторных условиях. Надо отметить, что доля назначения ламотриджина значительно растет с каждым годом. Всего терапия ламотриджином за последние 3 года назначена более чем 350 пациентам.

За отчетный период, с 25.10.24 по 12.04.25, препарат ламотриджин с торговым наименованием Сейзар получили 227 пациентов (первичные пациенты и пациенты, которым Сейзар был назначен в прошлые годы).

В прошлые годы препарат ламотриджина (Сейзар) назначался преимущественно пациенткам женского пола, однако за 2024–2025 годы отчетливо проявилась тенденция к назначению ламотриджина не только девочкам, но и мальчикам.



Впервые за отчетный период препарат Сейзар был назначен 134 пациентам (13,87% от всех пациентов 3–18 лет, обратившихся с диагнозом эпилепсии и получавших терапию).

В монотерапии Сейзар был назначен у 55 пациентов, в комбинированной терапии – у 79 пациентов.

Таблица 1

Распределение пациентов, получавших Сейзар, по видам терапии

	3–12 лет	12–18 лет	Всего
Монотерапия	16 (11,9%)	39 (29,1%)	55 (41,0%)
Комбинированная терапия	23 (17,2%)	56 (41,8%)	79 (59,0%)
Итого	39 (29%)	95 (70,1%)	134 (100%)

Как видно из таблицы 1, за отчетный период группа пациентов с комбинированной терапией, включающей Сейзар, по-прежнему преобладает.

Однако значительно увеличилось число пациентов, которым ламотриджин (Сейзар) был назначен в монотерапии.

Данная группа пациентов, получавших Сейзар в монотерапии, представляет наибольший интерес, так как именно она подверглась максимальным изменениям по назначению препарата ламотриджин (Сейзар) в сравнении с прошлыми годами.

Группа детей от 3 до 12 лет включала 16 пациентов (из них 5 мальчиков), группа детей от 12 до 18 лет составила 39 человек (из них 11 мальчиков).

Таблица 2

Распределение пациентов, получавших Сейзар в монотерапии

Возрастная группа	Девочки	Мальчики	Всего
3–12 лет	11 (20,0%)	5 (9,1%)	16 (29,1%)
12–18 лет	28 (50,9%)	11 (20,0%)	39 (70,9%)
Итого	39 (70,9%)	16 (29,1%)	55 (100%)

Как видно из таблицы 2, в группе с назначением ламотриджина (Сейзар) в монотерапии преобладают девочки, однако также увеличилось число пациентов мужского пола, которым был назначен данный противоэпилептический препарат в сравнении с прошлыми годами.

Таблица 3

Распределение пациентов, получавших Сейзар, по формам эпилепсии

Возрастная группа	Девочки	Мальчики	Всего
3–12 лет	11 (20,0%)	5 (9,1%)	16 (29,1%)
12–18 лет	28 (50,9%)	11 (20,0%)	39 (70,9%)
Итого	39 (70,9%)	16 (29,1%)	55 (100%)

Как видно из таблицы 3, основную группу при назначении ламотриджина (Сейзар) в монотерапии составляют фокальные формы эпилепсии у пациентов старше 12 лет. В группе пациентов 3–12 лет преобладают генерализованные абсансные формы, что соответствует инструкции по применению данного противоэпилептического препарата. По сравнению с прошлыми годами возросла частота назначения препарата ламотриджин (Сейзар) детям с абсансной формой эпилепсии в монотерапии.

При анализе группы пациентов, получавших ламотриджин (Сейзар) в монотерапии в обеих возрастных группах от 3 до 18 лет, – 41 пациент остался на монотерапии весь период наблюдения. И только у 14 пациентов был добавлен второй противоэпилептический препарат.

Таблица 4

Динамика вида терапии на протяжении периода наблюдения в зависимости от формы эпилепсии

Возраст/форма эпилепсии	Генерализованная	Абсансная	Фокальная с/без вторично-генерализованных приступов	Итого
3–12 лет	–	12 (21,8%)	4 (7,2%)	16 (29,1%)
12–18 лет	9 (16,4%)	3 (5,4%)	27 (49,1%)	39 (70,9%)
Итого	9 (16,4%)	15 (27,2%)	31 (56,4%)	55 (100%)

Представляет интерес частота назначения других ПЭП в дополнение к ламотриджину (Сейзар). К Сейзару был добавлен левитирацетам – у 8 пациентов, этосуксимид – у 3 пациентов, перампанел – у 1 пациента, клобазам – у 1 пациента, вальпроевая кислота – у 1 пациента. Надо сказать, что вальпроевая кислота была добавлена пациенту мужского пола с медленной титрацией и в невысокой дозе, чтобы избежать возможных побочных действий.

В монотерапии в группе детей от 3 до 12 лет наблюдалось 12 пациентов с абсансной формой эпилепсии и 4 человека с фокальной формой эпилепсии, которым, согласно показаниям к назначению ламотриджина (Сейзар), был постепенно отменен второй противоэпилептический препарат в связи с достижением ремиссии на ламотриджине (Сейзар).

За период наблюдения в этой группе изначально дозировка ламотриджина (Сейзар) составляла 2–3–4 мг/кг/сут, но в дальнейшем была проведения коррекция в повышении дозы Сейзара до 7–8 мг/кг/сут. Практически все дети удержались на одном противоэпилептическом препарате (была достигнута ремиссия по приступам). Только в 2 случаях детям добавлен второй препарат. В одном случае это была девочка со сниженной комплаентностью. На ЭЭГ сохранялась эпилептиформная активность. Родители не хотели поднимать дозу ламотриджина (Сейзар), опасаясь развития аллергических реакций. Было принято совместное решение добавить второй противоэпилептический препарат левитирацетам, что привело к ремиссии приступов и

отсутствию патологических изменений на ЭЭГ. Второй пациент с редким генетическим диагнозом: Синдром Коффина–Сириса (верифицированная мутация в гене ARID1B), симптоматической фокальной эпилепсией. Изначально ремиссия приступов сохранялась на дозе 4 мг/кг/сут. Но на фоне противоэпилептической терапии ребенку для коррекции поведения психиатром был назначен препарат атомоксетин (перевод с арипипразола), что послужило причиной возникновения судорожного приступа. Проводился дальнейший подбор противоэпилептической терапии (лакосамид, перампанел); и только при введении этосуксимида возникла ремиссия по приступам, которая длится до настоящего времени в течение 7 месяцев.

Монотерапия. Группа детей с 12 до 18 лет. В данной группе преобладали назначения препарата в монотерапии пациентам с фокальными формами эпилепсии. Значительно чаще Сейзар назначался при фокальных возрастзависимых формах эпилепсии без структурных нарушений на МРТ. Сейзар также назначался и при генерализованных формах эпилепсии.

Доза ламотриджина (Сейзар) изначально составляла 2–3 мг/кг/сут. Однако достаточно быстро возникла необходимость скорректировать дозу до 4–5 мг/кг/сут.

В этой возрастной группе в монотерапии получали препарат 27 человек. У 12 пациентов были добавлены другие противоэпилептические препараты.

Согласно резолюции РПЛ 2019 года при пересмотре терапии у девочек (особенно в группе 12–18 лет) и подготовке к переходу во взрослую сеть к 18 годам, при ремиссии эпилепсии мы продолжали переводить девочек на монотерапию препаратом ламотриджин (Сейзар), и также отдавали Сейзару предпочтение в комбинированной терапии с целью в дальнейшем, при достижении ремиссии, перейти на монотерапию ламотриджином (Сейзар) в связи с возможностью подготовки к беременности и родам будущей мамы. Но за последние годы необходимость в замене терапии стала ниже, так как изначально пациенты получали ламотриджин (Сейзар) с самого начала противоэпилептической терапии.

Комбинированная терапия. Группа пациентов 3–12 лет – 23 пациента (из них 4 мальчика).

Группа пациентов 12–18 лет – 56 пациентов (из них 12 мальчиков). В группе пациентов 3–12 лет ламотриджин (Сейзар) назначался чаще вторым (у 17 пациентов) и третьим (у 6 пациентов) препаратом в дополнении к леветирацетаму, вальпроатам, лакосамиду, этосуксимида и окскарбазепину.

В группе пациентов 12–18 лет ламотриджин (Сейзар) вторым препаратом назначался у 35 пациентов, третьим – у 20 пациентов и четвертым – у 1 пациента.

Сложный подбор противоэпилептической терапии в этой группе был обусловлен диагнозами пациентов. В данной группе наблюдались пациенты со следующими нозологиями.

1. Состояние после многократных повторных (10!) оперативных вмешательств по поводу лечения объемного образования головного мозга (инфантильной десмопластической ганглиоастроцитомы) правой височной области, осложненной фокальной структурной эпилепсией.

2. Лизосомная болезнь накопления. Болезнь Ниман-на Пика тип С, структурная фокальная эпилепсия.

3. Эпилептическая энцефалопатия развития.

4. ДЦП, структурная фокальная эпилепсия.

5. Порок развития головного мозга (шизэнцефалия). Структурная фокальная эпилепсия.

6. Генетическая эпилептическая энцефалопатия с полиморфными судорожными приступами в мутацией в гене PCDH19.

7. Последствия вирусно-бактериального менингоэнцефалита. Структурная эпилепсия.

8. Туберозный склероз. Структурная фармакорезистентная эпилепсия.

9. Мукополисахариоз 3 типа. Симптоматическая фармакорезистентная эпилепсия. И другие.

Такие пациенты требуют особенно большого внимания и длительного подбора противоэпилептической терапии. Помимо противоэпилептической терапии у части этих пациентов требуется и патогенетическая (ферментозаместительная, субстратредуцирующая и пр.) терапия. Необходимо не забывать о возможном взаимодействии препаратов между собой и учитывать механизм действия каждого из них.

В группе комбинированной терапии терапевтическая ремиссия достигалась значительно тяжелее и дольше. Далеко не всем пациентам удастся добиться полной ремиссии. Стоит стремиться к значительному снижению частоты приступов и улучшению качества жизни таких пациентов.

Отчетный период наблюдения пациентов на терапии ламотриджином (Сейзар) составил не менее 10 мес после периода набора группы пациентов. Препарат назначался в возрастных дозировках в соответствии с инструкцией. Переносимость препарата была благоприятной. За время наблюдения только в 1 случае пришлось корректировать терапию в связи с побочными действиями в виде кожной сыпи. Это было связано с покупкой ламотриджина другого производителя. При возврате на Сейзар побочные явления регрессировали. Ни одного случая аггравации приступов на фоне приема препарата ламотриджин (Сейзар) не было зарегистрировано. Пациенты отмечали также улучшение настроения, снижение агрессии, что приводило к повышению комплаентности терапии.

В настоящее время коррекция эпилепсии проводится с учетом не только приступов, но и качества жизни. Комплаенс был достигнут у всех пациентов, получавших ламотриджин (Сейзар).

Надо отметить, что препарат ламотриджин (Сейзар) все чаще назначается и лицам мужского пола в качестве моно- и дополнительной терапии.

Клинический пример 1

Пациент И., муж., 2010 г. р.

Жалобы на момент первого обращения в 9 лет на пароксизмальные состояния.

Данные анамнеза. За 2 года до первого обращения, после того как пошел в 1 класс, отмечалось 6 схожих однотипных эпизодов: днем или вечером возникала однократная рвота (в течение 2 ч после засыпания), после пробуждения приступ не помнил.

С 8 лет появились интенсивные головные боли в лобной области, вялость, слабость, затем возникала рвота, приносящая облегчение, и сон. После сна состояние нормализовалось. Также отмечено 2 эпизода головной боли, слабости, без рвоты, сонливости; в дальнейшем после ночного сна был вялый и вялость сохранялась целый день, через сутки состояние нормализовалось.

В 8,5 лет впервые развился генерализованный судорожный приступ после школы: головная боль, покраснел, лег, дезориентация, потеря сознания, слюнотечение, стереотипные движения руками и ногами, клонические подергивания в конечностях. Госпитализирован в реанимационное отделение. После введения диазепама заснул. Наутро ничего не помнил.

Также отмечались повторные эпизоды рвоты после катания на горках в возрасте 9 лет, с последующим сном и быстрым восстановлением, и повторные эпизоды расстройства сознания (стеклянные глаза, вялость), сопровождающиеся вялостью, рвотой.

Анамнез жизни: роды: 1-е в срок, гипоксия в родах, обвитие пуповиной вокруг шеи. Вес при рождении – 3.500. Оценка по Апгар: 7/7 баллов. В роддоме отмечалась гипотония, гипорефлексия, переведен в ПИТ. Выписан на 7й день жизни. Далее психомоторное развитие соответствовало возрасту. Наследственность по неврологическим заболеваниям неотягощена. Проживает в г. Находка, там же проведены первые обследования в возрасте 8 лет. МРТ головного мозга 1,5 тесла: без патологии, Видео-ЭЭГ мониторинг – без пароксизмальных форм активности.

При осмотре очаговой неврологической симптоматики не выявлено. В клинической картине – проявления СДВГ.

Результаты обследования в возрасте 9 лет, на момент обращения.

Видео-ЭЭГ мониторинг ночного сна: регистрируются редкие диффузные вспышки деформированных потенциалов тета-диапазона с включением редуцированных комплексов острая-медленная волна с амплитудным акцентом в бифронтно-центральных отделах, без отчетливой инициальной зоны.

МРТ головного мозга (3,0 Тл по программе «эпилепсия»): легкая асимметрия полюсных отделов лобных долей ($S < D$) на фоне незначительного дефицита белого вещества обеих гемисфер. МР-признаки метаболических изменений гиппокампов с невыраженной левосторонней латерализацией. Мелкие участки последствий незавершенной миелинизации в лобных долях.

Диагноз: Фокальная эпилепсия неуточненной этиологии с вегето-висцеральными, моторными и вторично-генерализованными судорожными приступами.

Терапия: вальпроевая кислота в дозе 30 мг/кг/сут.

Видео-ЭЭГ мониторинг (в возрасте 11 лет): без пароксизмальных форм активности. Во сне в теменно-затыльно-задневисочных отделах ($S > D$) в структуре пробегов POSTS отмечены одиночные заостренные и полифазные потенциалы в том числе близкие по морфологии к деформированным комплексам острая-медленная волна. Без отрицательной динамики.

Видео-ЭЭГ мониторинг ночного сна (в возрасте 12 лет): типичной эпилептиформной активности не зарегистрировано

МРТ (по программе «эпилепсия», срезы 0,6 мм): признаки легкой асимметрии объема височных долей ($D > S$) на фоне признаков небольшого снижения объема белого вещества головного мозга. Венозная ангиома на границе левой височной и затылочной доли. Единичные очаговые изменения вещества головного мозга, вероятно, сосудистого генеза.

В связи с отсутствием приступов в течение 3,5 лет на фоне приема вальпроевой кислоты 25 мг/кг/сут начата постепенная отмена ПЭТ.

Видео-ЭЭГ мониторинг ночного сна (в возрасте 13 лет, ЛДЦ МИБС): во сне выявлены эпизодические разряды деформированных высокоамплитудных волн тета-диапазона в лобных отделах, на отдельных фрагментах напоминающих деформированные комплексы острая-медленная волна. В затылочных отведениях нерегулярно прослеживаются низкоамплитудные бифазные потенциалы альфа-диапазона (отличные от транзитов сна). По сравнению с предыдущим исследованием отмечается появление акцента деформированных бифазных волн в затылочных областях.

Доза вальпроевой кислоты (получал в дозе 10 мг/кг/сут, 450 мг) была увеличена до 600 мг в сутки (15 мг/кг/сут).

В клинической картине отмечались проявления СДВГ. Приступов не отмечалось.

При повторном обращении в возрасте 15 лет: пациент находился без противоэпилептической терапии в течение 2 месяцев (отмена самостоятельная, постепенная). Последний судорожный приступ 6 лет назад.

Видео-ЭЭГ мониторинг ночного сна: основная ритмика соответствует возрасту. Диффузные изменения биоэлектрической активности с акцентом в передних отделах. Эпилептических приступов и паттернов эпилептических приступов не зарегистрировано. По сравнению с предыдущим исследованием отмечается положительная динамика в виде полной редукции эпилептиформной активности.

МРТ головного мозга: без патологии.

Диагноз: Фокальная эпилепсия неуточненной этиологии с вегето-висцеральными, моторными, вторично-генерализованными приступами (клиническая ремиссия). Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (улучшение). Специфические расстройства учебных навыков.

С мая 2025 года пациент находился без противоэпилептической терапии.

С июня 2025 вновь отмечалось 4 судорожных приступа, возникавших с интервалом через 1–2 недели. С июля 2025 вновь начата ПЭТ: назначен ламотриджин (Сейзар). Причина выбора: фокальная эпилепсия со вторично-генерализованными приступами; Сейзар разрешен в монотерапии с 12 лет, менее выражено влияние ламотриджина на гормональный фон у мальчика.

Проводилась медленная титрация ламотриджина. Пятый судорожный приступ на дозе 1 мг/кг/сут (в процессе титрации дозы). После достижения дозы 2 мг/кг/сут приступов нет, На ЭЭГ от сентября 2025: эпи-

лептиформных нарушений не выявлено. Ремиссия приступов в течение 7,5 месяцев. Улучшилось поведение. Плановая терапевтическая доза Сейзара 200 мг в сутки.

Клинический пример 2

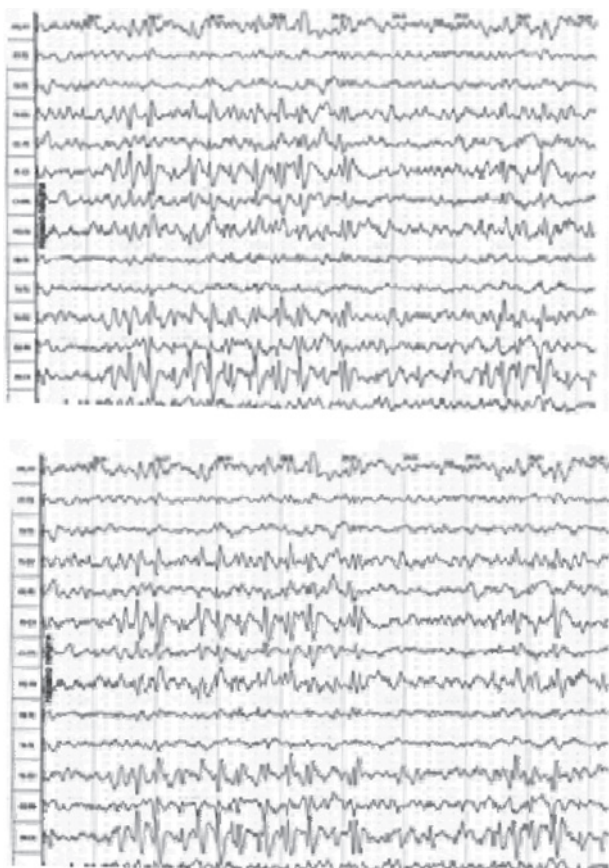
Пациент Д., муж., 2016 г.р.

Родители обратились в возрасте ребенка 2 лет 11 мес с жалобами на задержку речевого развития: бедный словарный запас, отсутствие фразовой речи.

Анамнез жизни. Беременность 1-я, протекала на фоне ХУГИ. Роды преждевременные на 35 неделе, 2-й из двойни. Вес/рост при рождении 2310 г/46 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов.

Речь в виде отдельных слов отмечалась в возрасте 2 лет, затем отмечен регресс речевого развития. Наследственность по неврологическим заболеваниям не отягощена.

ЭЭГ в возрасте 3 лет: основной ритм дезорганизован, регистрируется низким индексом, частотные характеристики по нижней границе нормы. В теменных, теменно-височных областях, чаще правого полушария, регистрируется эпилептиформная активность в виде редуцированных комплексов острая-медленная волна, пик-медленная волна (по морфологии соответствующая ДЭПД).



В динамике прослеживалось стойкое нарастание индекса эпилептиформной активности.

В 5 лет возник первый судорожный приступ при пробуждении: клонии в левой руке, затем в нижней челюсти, спутанность сознания, афазия. Введена вальпроевая кислота 25 мг/кг/сут.

Видео-ЭЭГ мониторинг дневного сна: значительное нарастание индекса эпилептиформной активности в медленном сне до 100% на отдельных эпохах в виде продолженных билатерально синхронных, асимметричных (амплитудный акцент по правому полушарию) рядов комплексов острая-медленная волна.

МРТ головного мозга по эпипротоколу с толщиной срезов 0,1 см: патологии не выявлено.

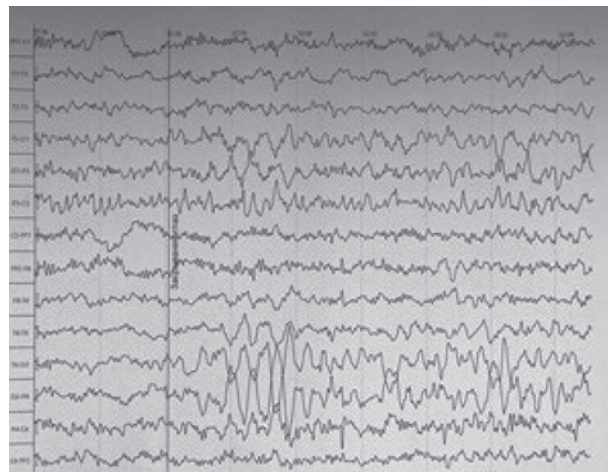
Повторно в детском саду во время тихого часа возник приступ продолжительностью около 15 мин в виде клонических сокращений мимической и жевательной мускулатуры. Доза вальпроевой кислоты повышена до 35 мг/кг/сутки. ЭЭГ через 3 месяца: без изменений. К терапии добавлен леветирацетам 35 мг/кг/сут в возрасте 6 лет.

На ЭЭГ сохранялась региональная и билатерально-синхронная эпилептиформная активность высоким индексом.

После введения леветирацетама отмечено резкое усиление агрессивного поведения пациента. Стал очень возбудимым, раздражительным, плаксивым. Нарушился сон. Сильно прибавил в весе. Леветирацетам был отменен.

При обращении в КДЦД в возрасте 7 лет в терапию введен ламотриджин (Сейзар) 125 мг. После выхода на терапевтическую дозу (очень медленная титрация) достигнута ремиссия приступов. Приступы отсутствуют с возраста 7,5 лет.

На ЭЭГ отмечено значительное снижение индекса эпилептиформной активности и отсутствие билатеральной синхронизации.



Диагноз: Фокальная эпилепсия. Приступы: моторные с фокальным началом, с нарушением сознания. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция. Общее недоразвитие речи. СДВГ.

Видео-ЭЭГ мониторинг в возрасте 8,5 лет: значительная редукция эпилептиформной активности в медленном сне.

Мальчик учится в школе, посещает речевой класс. Занимается с логопедом-дефектологом. Купировалась раздражительность, сонливость. Стабилизировался вес. Нормализовалось поведение, стал общаться с одноклассниками.

Клинический пример 3

Пациентка М., 9 лет.

Родители обратились в возрасте ребенка 9 лет 4 месяцев с жалобами: тревога и страх, которые усилились за последний месяц. На момент обращения получала Сейзар 125 мг в сутки (3,7 мг/кг/сут).

Анамнез жизни. Роды: 1-е, в срок. Вес/рост при рождении (г/см): 3650/52. Оценка по шкале Апгар: 8/9 баллов. Психомоторное развитие по возрасту. Учится в 3-м классе, успевает хорошо.

Анамнез болезни. В возрасте 8 лет впервые возник судорожный приступ на фоне полного здоровья: в ночь с 04.08 на 05.08 при засыпании через 2 мин возникло напряжение правой половины туловища, затем подергивание правой щеки и правой руки со слюнотечением. Была в сознании, говорить не могла в течение 2 мин, затем рвота, вялость. Госпитализация в стационар. ЭЭГ без патологии, эпилептиформной активности не выявлено. КТ, МРТ головного мозга – без патологии. На ЭКГ – синусовая аритмия. Повторно через 3 дня возник фокальный судорожный приступ. Видео-ЭЭГ мониторинг ночного сна: выявлена эпилептиформная активность в левой переднелобно-височной области с нарастанием во сне. Назначен леветирацетам 750 мг в сутки. На фоне приема леветирацетама 750 мг стала более раздражительной, возбудимой, появился тремор в руках, тошнота. Дозу препарата снизили до 500 мг, ввели Сейзар 100 мг в сутки. Стала спокойнее, менее выражены позывы на тошноту, леветирацетам был отменен. Видео-ЭЭГ мониторинг через 6 мес – без патологических форм активности.

При осмотре в возрасте 9 лет – очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

В последние месяцы мама стала отмечать повышение тревожности и нарушения сна у девочки.

Видео-ЭЭГ мониторинг: во время сна регистрируется эпилептиформная активность в виде частых разрядов комплексов острая–медленная волна, одиночных и в виде групп, в центрально-вертексных отведениях, с периодическим распространением на центральные отведения с двух сторон, по морфологии соответствующих «роландическим спайкам», индекс представленности низкий.

Повышена доза ламотриджина до 137,5 мг в сутки.

При сборе дополнительного анамнеза выяснилось, что за 3 месяца до обращения была проведена замена ламотриджина (ТН Сейзар) на аналог, предложенный в аптеке. Девочка в течение 2 месяцев получала ламотриджин другого производителя, появилась сыпь на теле, стала более возбудимой. Стали отмечать повышение тревожности и нарушения сна. Через 3 месяца после возврата на ламотриджин (Сейзар) отмечена положительная динамика по ЭЭГ: уровень «зрелости» корковой ритмики в пределах возрастных норм. Патологических форм активности не выявлено, эпилептиформная активность отсутствует.

По сравнению с предыдущим исследованием: редукция эпилептиформной активности, некоторая возрастная динамика основного альфа-ритма по частоте.

Рекомендовано продолжить прием Сейзара в дозе 137,5 мг в сутки (4 мг/кг/сут).

Выводы

Проведенный анализ за отчетный период с участием 227 пациентов, получающих Сейзар, подтверждает высокую эффективность препарата при лечении вторично генерализованных и фокальных приступов и форм эпилепсии в комбинированной терапии.

Подтверждена эффективность Сейзара не только при фокальных формах, но и в качестве монотерапии абсансной эпилепсии у детей с 3-летнего возраста (12 из 16 пациентов младшей группы).

Сейзар имеет благоприятный профиль переносимости, положительно влияет на когнитивные и поведенческие функции, улучшает настроение.

Наиболее оптимальным сочетанием в комбинированной терапии, приводящим к ремиссии приступам и улучшению настроения, было сочетание Сейзара и леветирацетама.

У пациентов с фармакорезистентными генетически формами эпилепсии (в том числе и с орфанной патологией) препарат Сейзар также доказывает свою эффективность. Добавление Сейзара к терапии в этой группе детей значительно уменьшает количество приступов, а в некоторых случаях, приводит к ремиссии эпилепсии.

Препарат демонстрирует благоприятный профиль безопасности. За весь период наблюдения только в 1 случае (0,44%) потребовалась коррекция из-за кожной сыпи. Таким образом не рекомендовано менять производителя препарата даже в одной фармакологической группе. Ни одного случая аггравации не было выявлено.

Рекомендации

В группе девочек подросткового возраста ламотриджин (Сейзар) по-прежнему должен быть препаратом выбора ввиду его минимального влияния на репродуктивную систему. Крайне важно раннее планирование терапии Сейзаром для обеспечения плавного перехода пациенток во взрослую сеть с подобранной, эффективной и безопасной для будущей беременности монотерапией. В процессе ведения этой группы пациентов с детского возраста до взрослого крайне важна преемственность и согласованная работа медицинских структур детской и взрослой сети.

Расширение применения Сейзара на мальчиков (тенденция 2024–2025 гг.) также оправдано, благодаря положительному влиянию на когнитивные функции и поведение, что было наглядно продемонстрировано в клинических примерах (купирование агрессии, улучшение социализации).

Выявлена критическая важность сохранения торгового названия препарата в течение всей терапии эпилепсии. Замена Сейзара на ламотриджин другого производителя может привести к ухудшению течения заболевания. Возврат на Сейзар позволил восстановить контроль над заболеванием, что диктует необходимость информирования родителей о недопустимости и нежелательности немедицинской замены противоэпилептического препарата.

Доступность Сейзара (доступная цена, наличие формы 200 мг) значительно повышает комплаентность и соответственно улучшает прогноз и качество жизни пациентов.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) у пациентов с эпилепсией в возрасте от 5 до 12 лет

Я.Б. СЫЧЕВА

КДП ОГАУЗ «Областная детская больница»; эпилептолог (Томск)

Сейзар – современный препарат для лечения эпилепсии у детей и взрослых, помимо противосудорожного эффекта обладает также и нормотимической активностью.

Наблюдение за пациентами с эпилепсией проводилось на базе консультативно-диагностической поликлиники (КДП) ОГАУЗ «Областная детская больница» г. Томск во время амбулаторного приема.

Период набора группы пациентов: 25.10.2024–12.04.2025. Период наблюдения: 12.04.2025–06.02.2026.

Цель исследования

Выработка алгоритма назначения Сейзара (ламотриджина) в практике врача-эпилептолога с использованием оценки клинических и параклинических данных.

Материалы и методы

За период с 25.10.2024 по 12.04.2025 Сейзар был впервые назначен 35 пациентам с разными формами эпилепсии – девочкам и мальчикам в возрасте от 5 до 12 лет.

Таблица 1

Распределение по полу и возрасту

Пол/возраст	5–8	9–12	Всего
Мальчики	3 (8,5%)	11 (31,4%)	14 (39,9%)
Девочки	14 (39,9%)	7 (20,2%)	21 (60,1%)
Всего	17 (48,4%)	18 (51,6%)	35 (100%)

Таблица 2

Нозологические формы в группе наблюдения

Нозология	Число пациентов
Детская абсансная эпилепсия	6
Генетическая фокальная эпилепсия	17
Структурная фокальная эпилепсия	6
Фокальная эпилепсия неуточненной этиологии	6

Таблица 3

Число пациентов на монотерапии и комбинированной терапии препаратом Сейзар

Монотерапия	Комбинированная терапия
18 (51,6%)	17 (48,4%)

К моменту введения Сейзара в терапевтическую схему пациенты получали вальпроевую кислоту или левитирацетам. Сейзар был введен в схему лечения ввиду неэффективности терапии:

- продолжение эпилептических приступов (абсансы, моторные приступы, ГТКП),

- ухудшение поведения у детей, появление страхов и проблем с адаптацией в школе, снижение мотивации к обучению,
- изменения на ВЭЭГ,
- изменения в биохимическом анализе крови (повышение АЛТ, ЩФ).

При введении Сейзара применялась длительная схема титрации с начальной дозой 12,5 мг, с увеличением на 12,5 мг каждые 7 дней до суточной дозировки 3–5 мг/кг/сут (в зависимости от выбора терапии – комбинированной или монотерапии).

В период наблюдения с 12.04.2025 по 06.02.2026 пациенты каждые 4 мес приходили на контрольный осмотр для оценки динамики клинического состояния, а также результатов ВЭЭГ дневного сна длительностью 2 часа (обследование проводилось на базе КДП ОГАУЗ «Областная детская больница») и биохимического анализа крови.

При первом контрольном осмотре в случае неэффективности терапии (отсутствие значимого эффекта в отношении приступов, сохранение изменений биохимических анализов крови, отсутствие положительной динамики по ВЭЭГ) было рекомендовано проведение терапевтического лекарственного мониторинга (определение концентрации ламотриджина в крови). Референсные значения ламотриджина в плазме составляют 4–10 мкг/мл.

Результаты

Таблица 4

Эффективность Сейзара у наблюдаемых пациентов детского возраста

	Через 4 мес	Через 8 мес
Клиническая картина	Улучшение – 72% (25)	Улучшение – 96% (33)
ВЭЭГ	Отсутствие эпилептиформной активности – 75% (26)	Отсутствие эпилептиформной активности – 78% (27)
Биохимический анализ крови	Без изменений – 96% (33)	Без изменений – 96% (33)

В 1 случае при ухудшении клинической картины (учащении приступов) был проведен терапевтический лекарственный мониторинг и концентрация ламотриджина составила 12,5 мкг/мл. В данном случае Сейзар применялся совместно с вальпроевой кислотой. Доза вальпроевой кислоты была снижена с 20 до 10 мг/кг/сут, доза Сейзара не менялась.

При контроле терапевтического лекарственного мониторинга через 1 мес – концентрация ламотриджина снизилась до 8 мкг/мл. Приступы у пациента более не повторялись.

В остальном на контрольных осмотрах были получены положительные результаты на фоне терапии Сейзаром.

За период наблюдения лишь в 1 случае возникла необходимость в отмене Сейзара в связи с появлением аллергической реакции (при увеличении дозы на фоне титрации препарата).



Клинический случай

Пациентка 7 лет.

Диагноз: Детская абсансная эпилепсия.

Терапия: Сейзар 200 мг/сутки; вес 40 кг; 5 мг/кг/сут.

Анамнез: Масса тела при рождении – 4.280, функциональные запоры до 5 лет, росла и развивалась по возрасту, с 3–4 лет – дебют абсансов.

Наследственность: по эпилепсии неотягощена.

ВЭЭГ от 14.12.2025 (второй контрольный осмотр): регистрируется эпилептиформная активность низкого индекса (острые волны, пик-, полипик-волна).

На втором контрольном осмотре (14.12.2025): приступы абсансов отсутствуют; девочка учится в 1 классе, с программой справляется; за время наблюдения у ребенка улучшилась коммуникация, уменьшились страхи, с удовольствием посещает школу.

Выводы: назначение Сейзара необходимо осуществлять прежде всего с учетом массы тела для получения хорошего клинического эффекта.

Выводы

- Сейзар имеет высокий уровень удержания клинической ремиссии.
- Назначение Сейзара необходимо проводить не только с учетом возраста, но и с учетом массы пациента для получения оптимального терапевтического эффекта (иногда параметры массы тела могут не соответствовать параметрам возраста).
- Сейзар у пациентов младшего и среднего школьного возраста способствует лучшей адаптации в школе, снижению страхов, повышению мотивации к учебе, оказывая нормотимический эффект.
- При отсутствии положительной динамики при назначении Сейзара как в комбинированной, так и в монотерапии нельзя забывать о проведении терапевтического лекарственного мониторинга; данное исследование способствует правильной коррекции доз препаратов и достижению клинического эффекта.

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении эпилепсии у детей

Л.И. ТАБАКОВА

Эпилептолог МЦ «АКСИС», к. м. н. (Москва)

Эпилепсия у детей и подростков всегда была и остается актуальной проблемой. Эффективность современных противоэпилептических препаратов (ПЭП) достаточно высока, и значительное урежение или даже прекращение эпилептических приступов уже не кажется достаточным преимуществом лечения [1, 3, 11, 14]. Теперь на первый план выходят целостные показатели качества жизни пациента, определяющие физическое, психологическое, эмоциональное и социальное здоровье [2, 5, 6, 8, 12, 17]. Ламотриджин является «золотым стандартом» терапии эпилепсии у мужчин и женщин, оценивается экспертным сообществом и пациентами как наиболее эффективный препарат [10, 13, 15, 16]. Сейзар (ламотриджин; «Алкалоид АО», Республика Македония) был зарегистрирован в России в 2009 г. [4]. Препарат создан по стандартам Европейской GMP и сертифицирован, согласно Российским требованиям Надлежащей производственной практики.

Цель исследования

Оценка эффективности, безопасности и переносимости Сейзара в лечении различных форм эпилепсии в монотерапии и политерапии у детей.

Материалы и методы

Всего наблюдалось 114 пациентов с абсансной и другими формами эпилепсии.

В данное наблюдение было включено 76 пациентов с эпилепсией в возрасте от 3 до 18 лет (средний возраст – 10,5 лет); 42 пациентов женского пола и 34 – мужского пола.

Длительность наблюдения составила более 10 месяцев, с 25.10.2024 г. по 06.02.26 г. Все пациенты, вошедшие в исследование, были распределены по формам эпилепсии: Идиопатические формы эпилепсии (n = 22):

– эпилепсия с изолированными тонико-клоническими судорогами – 4;

– возрастзависимая эпилепсия с центрально-височными спайками – 12;

– возрастзависимая затылочная эпилепсия – 6.

Структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия (n = 38):

– последствия перинатального поражения ЦНС – 7;

– дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (ДНЭО) (после оперативного лечения) – 2;

– гигантская астроцитома левой лобно-височной области (после оперативного лечения) – 1;

– фокальные кортикальные дисплазии – 3;

– структурные нарушения головного мозга – 6;

– фокальная эпилепсия с неустановленной этиологией – 19.

Генетическая и предположительно генетическая эпилепсия (n = 11):

– синдром Ретта – 1;

– синдром Рубинштейна–Тейби – 1

– генетические, включая мутации в генах CACNA1E, ARID1B, PGAP1, CSNK2B, COL4A2 – 5;

– предположительно генетические – 4.

Энцефалопатия развития и эпилептическая (n = 5).

При назначении стартовой терапии Сейзаром полного контроля на приступами удалось достичь у 17 пациентов. Предыдущая терапия была пересмотрена у 14 пациентов, получающих вальпроовую кислоту, окскарбазепин, леветирацетам, топирамат, в связи с неэффективностью препарата и побочными явлениями (тромбоцитопения, расстройство поведения, снижение когнитивных функций). В 2 случаях с фокальной эпилепсией с неустановленной этиологией и в 1 случае с ДЭНО после оперативного лечения стал возможным

успешный переход с политерапии на монотерапию Сейзаром. Сейзар был добавлен в качестве дополнительного препарата в связи с недостаточной эффективностью предшествующей терапии у 42 пациентов. Сочетание Сейзара с 1 ПЭП – у 29, с 2 ПЭП – у 13 пациентов. Наиболее эффективными комбинациями были: сочетание Сейзара с вальпроевой кислотой, леветирацетамом, этосуксимидом, перампанелом.

Доза Сейзара варьировала от 50 до 400 мг/сут в 2 приема. Большинство пациентов (n = 47) получали Сейзар в средней дозе 5 мг/кг/сут. В суточной дозе 7 мг/кг Сейзар получали 9 пациентов, остальные – в суточной дозе 3-4 мг/кг массы тела.

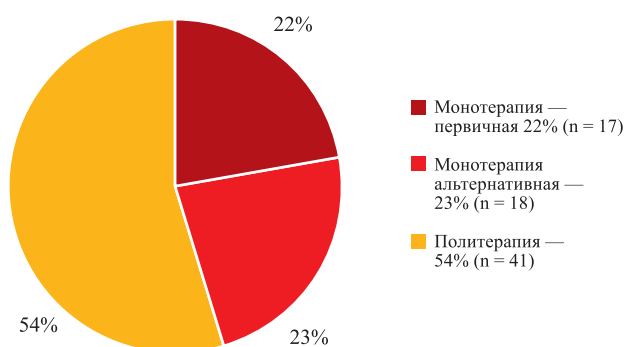


Рис. 1. Распределение пациентов по виду терапии

Терапевтическая эффективность Сейзара оценивалась по изменению частоты приступов согласно стандартным критериям: полная клиническая ремиссия – купирование приступов на 75–100%; уменьшение частоты приступов на 50% и более; уменьшение приступов менее, чем на 50 % или отсутствие эффекта.

Таким образом, в целом хороший терапевтический эффект (ремиссия и уменьшение частоты приступов более 50 %) достигнут у 60 (78%) пациентов из 76. Ремиссия приступов при введении Сейзара была достигнута в 31 (41%) случае. У 29 (38%) детей отмечалось достоверное снижение как частоты, так и тяжести приступов.

Эффект Сейзара был ниже или отсутствовал у 16 (21%) пациентов. Все они имели фармакорезистентное течение заболевания. Эту группу составляли пациенты с корковыми дисплазиями, кистозно-глиозными изменениями головного мозга, с генетическими эпилепсиями, энцефалопатиями развития и эпилептическими. Не зарегистрировано ни одного случая аггравации.

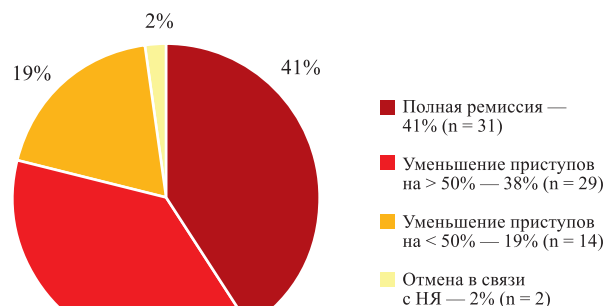


Рис. 2. Эффективность терапии Сейзаром

Нежелательные явления были зарегистрированы в 11 (14%) наблюдениях и носили преходящий характер в виде тремора рук, головокружения, тошноты, аллергической мелкопапулезной сыпи, которая купирована после терапии антигистаминными препаратами. Однако в 2 случаях препарат пришлось отменить из-за возникновения крапивницы, отека Квинке. Сейзар продемонстрировал позитивное психотропное и нормотимическое влияние. В большинстве случаев у детей отмечено выравнивание психоэмоционального состояния, улучшение концентрации внимания и школьной успеваемости, приобретения новых навыков. Это достоверно улучшает качество жизни и повышает комплаентность терапии.

Клинический случай 1

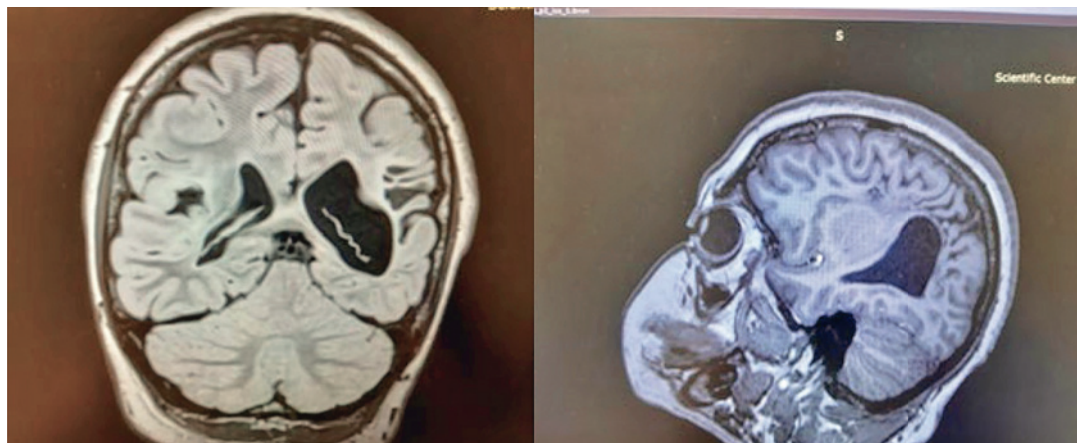
Пациент Х., муж., 19.09.2012 г.р. находится под наблюдением с 29 ноября 2024 г.

Таблица 1

Распределение пациентов по формам эпилепсии и эффективность терапии Сейзаром при различных формах эпилепсии

Показатель	Клиническая ремиссия (клинико-электроэнцефало-графическая ремиссия)	Уменьшение частоты приступов на 50% и более	Уменьшение приступов на < 50% или отсутствие эффекта
Всего пациентов (n = 76)	31(17)	29	16
Идиопатические генерализованные эпилепсии (n = 4)	4 (4)	–	–
Возрастзависимые фокальные эпилепсии (n = 18)	16 (9)	1	–
Структурные и предположительно структурные фокальные эпилепсии (n = 19)	4 (1)	11	6
Фокальные эпилепсии неуточненной этиологии (n = 19)	7 (3)	9	2
Генетические и предположительно генетические эпилепсии (n = 11)	–	6	5
Энцефалопатии развития и эпилептические (n = 5)	–	2	3





Диагноз: Структурная фокальная эпилепсия. Приступы: фокальные моторные, гемиклонические судорожные приступы. ДЦП, спастический тетрапарез, D > S, псевдобульбарный синдром. GMFCS 4.

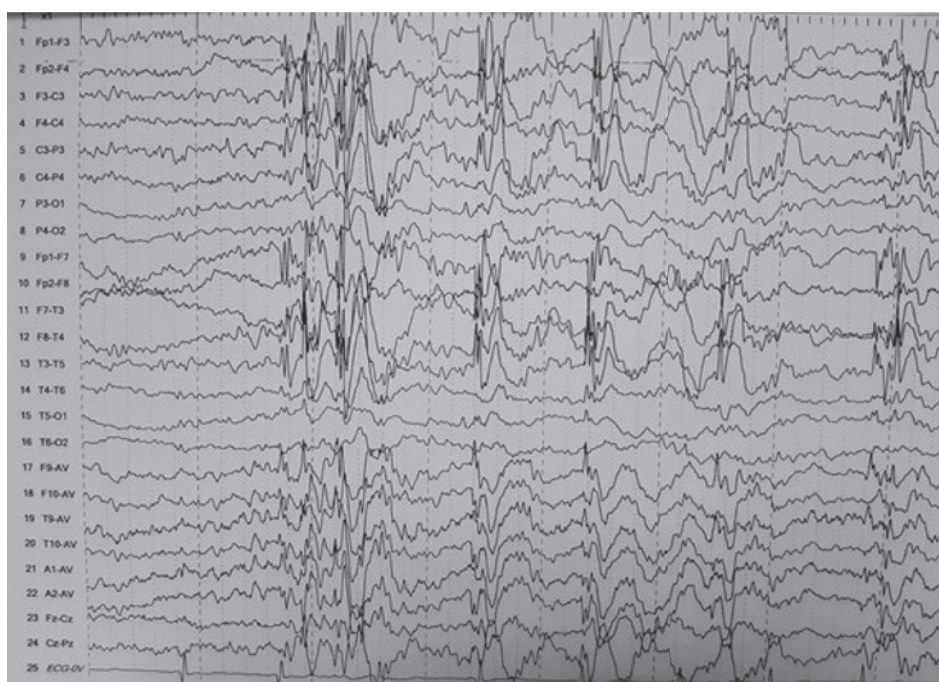
Обратились с жалобами на приступы с остановкой взора, тоническое напряжение, клонические судороги правых конечностей, длительностью до 1 мин; последние 2 приступа сопровождались последующим развитием пареза Тодда; трудности общения со сверстниками, раздражительность, вспыльчивость, снижение концентрации внимания, отвлекаемость.

По данным анамнеза: ребенок от беременности, протекавшей с протеинурией на сроке 34 нед – стационарное лечение, роды на сроке 37 нед, в головном предлежании, со стимуляцией окситоцином, масса тела – 2.840, длина 47 см, оценка по шкале Апгар – 3 балла. В связи с тяжестью состояния переведен в ОРИТН, ИВЛ проводилась в течение 7 суток. На 10-ые сутки переведен в Филатовскую ДГБ с диагнозом: Ишемия 2 степени, правосторонний гемипарез. С раннего возраста наблюдается с диагнозом ДЦП, правосторонний спастиче-

ский гемипарез. Задержка речевого развития: фразовая речь – с 3,5 лет.

Приступы судорог – с 7-летнего возраста. Назначена терапия вальпроевой кислотой (Депакин хроносфера) в суточной дозе 600 мг. До 2023 г. сохранялась ремиссия. С октября 2023 г. приступы участились до 1 раза в месяц. С декабря 2023 г. суточная доза Депакина хроносфера была увеличена до 800 мг в сутки. В связи с сохраняющимися приступами в терапию добавлен левитирацетам (Кеппра) в суточной дозе 1500 мг – приступы продолжают, появилась раздражительность, агрессивность, замкнутость.

Неврологический статус. Черепные нервы: непостоянное двухстороннее расходящееся косоглазие; асимметрия лицевой мускулатуры (сглаженность носогубной складки слева, смещение оскала вправо, не может надуть щеки, собрать губы в трубочку). Язык в ротовой полости – по средней линии, не может высунуть язык изо рта. Фоноция не нарушена, поперхивается при глотании. Движения активные и пассивные в конечностях ограничены, D>S, с преобладанием в правой руке. Тонус



мышц повышен в сгибателях рук, разгибателях стоп, D > S. Мышечная сила снижена, D > S. Сухожильные рефлексы высокие, D > S. Брюшные рефлексы – живые, D = S. Вызывается спонтанный рефлекс Бабинского. Походка гемипаретическая. Ребенок обучается в специализированной школе. Вес – 46 кг.

МРТ головного мозга по эпипротоколу от 22.02.23 г: МР-картина левосторонней гемиатрофии, бивентрикулярной заместительной гидроцефалии, вероятнее всего как следствие НМК, с преобладанием изменений в левой гемисфере; признаки двустороннего повреждения гиппокампов и лимбической системы.

Ночной ВЭМ (09–10.12.2024 г): регистрируется эпиплептиформная активность в виде одиночных и сгруппированных комплексов пик-медленная волна, острая-медленная волна в левой лобной, теменной области с распространением на соседние отделы гомологичного полушария, с нарастанием индекса активности во сне в виде полипик-волна, полиспайк-волна в левой лобной области с бифронтальным распространением и латерализацией по левому полушарию.

Кеппра заменена на Сейзар. Получает Сейзар в суточной дозе 250 мг (из расчета 5 мг/кг). На фоне комбинированной терапии Сейзаром и Депакином хроносфера приступы не повторялись. Настроение улучшилось, ребенок стал более общительным, улучшилась речь, появились успехи в учебе.

Клинический случай 2

Пациентка Х., 18.12.2012 г.р.

Наблюдается с 12.02.2025 г. с диагнозом: Генетическая фокальная эпилепсия с билатеральными тонико-клоническими судорогами. Синдром Ретта. Нейромышечный сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника 3 степени.

Обратилась с жалобами на приступы замиранья, тонико-клонические судороги, миоклонические судоро-

ги; нарушение походки, множественные стереотипии, бруксизм, задержку развития, нарушение дыхания.

Данные анамнеза. Перинатальный анамнез без патологии, масса при рождении 3.300 г, длина 50 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 б. Раннее развитие: сидит с 7 мес, ходит с 1,5 лет.

С 3 лет – регресс развития, появились стереотипии рук в виде моющих движений, эпизоды учащенного дыхания, приступы замиранья. По месту жительства ребенку назначена терапия вальпроевой кислотой (Депакин хроносфера) 400 мг в сутки, леветирацетамом (Кеппра) 875 мг в сутки. В возрасте 4 лет в результате проведения ДНК-диагностики – поиска мутаций в гене MeCP2 методом прямого секвенирования – подтвержден диагноз: синдром Ретта.

Речь – отдельные звуки, слушает музыку, смотрит мультфильмы. Сидит с поддержкой. Ходит с поддержкой.

Неврологический статус: окружность головы 52 см. Черепные нервы: без очаговой симптоматики.

Мышечная дистония с преобладанием спастического тонуса. Сухожильные рефлексы – оживлены, D = S. Большие пальцы кистей рук приведены к ладони. Формирование контрактур в локтевых и лучезапястных суставах. Ходит с поддержкой, широко расставив ноги.

Дневной ВЭМ от 24.11.2024 г.: продолженная высокоамплитудная генерализованная эпиплептиформная активность в виде комплексов острая-медленная волна частотой 2,5 Гц, с амплитудным преобладанием в лобных отведениях.

Вальпроевая кислота постепенно заменена на Сейзар, добавлен этосуксимид с последующей отменой леветирацетама.

Приступы полностью купированы. Девочка самостоятельно садится, сидит устойчиво, самостоятельно ходит, широко расставив ноги.

Дневной ВЭМ от 26.09.2025 г: регистрируется мультифокальная эпиплептиформная активность в виде





комплексов острая–медленная волна, спайк-волна в правой лобно-центральной, в левой лобной областях, в правых и левых лобно-центрально-теменных отведениях, с нарастанием индекса эпилептиформной активности во сне.

Таким образом, два приведенные клинических случая наглядно показывают повышение качества жизни пациентов за счет высокой эффективности, хорошей переносимости Сейзара, улучшения психоэмоционального состояния, восстановления утраченных навыков.

Выводы

Полученные клинические данные показали широкий спектр действия Сейзара, высокую эффективность как при генерализованных, так и при фокальных формах эпилепсии.

Отмечено благоприятное влияние Сейзара на эмоциональную сферу, поведение, когнитивные функции, что делает данный препарат особенно перспективным для применения у детей и подростков.

Доказана хорошая переносимость препарата. Сейзар не оказывал седативного эффекта, не выявлено развития нейроэндокринных нарушений, косметических побочных действий, негативного влияния на когнитивные функции. Препарат показал минимальную вероятность аггравации эпилептических приступов. Эта комбинация качеств демонстрирует уникальные показатели удержания на терапии, что способствует высокой приверженности лечению.

Рекомендации

1. Сейзар рекомендован как «золотой стандарт» в монотерапии и комбинированной терапии в лечении широкого спектра эпилептических приступов и форм эпилепсии.

2. Сейзар может применяться как дополнительный препарат при лечении фокальных и генерализованных

форм эпилепсии у пациентов с 3-летнего возраста, с дальнейшим переводом на альтернативную монотерапию.

3. Сейзар может назначаться пациентам с различными коморбидными заболеваниями.

4. Рекомендовано назначение Сейзара в дополнительной терапии резистентных форм эпилепсии детям с 3-летнего возраста.

5. Рекомендовано расширить возрастной диапазон применения Сейзара в детском возрасте.

Литература

1. Белоусова Е.Д., Дорофеева М.Ю. Вопросы достижения качества ремиссии в условиях спонтанной замены противоэпилептических препаратов. Вестник эпилептологии. 2023;1:11–18.
2. Рудакова И.Г. Лечение эпилепсии в режиме взаимозамен и качество контроля эпилепсии – актуальные вопросы клинической практики. Фокус – ламотриджин. Вестник эпилептологии. 2023;1:19–29.
3. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Фрейдкова Н.В. Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 4-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки. Русский журнал детской неврологии. 2022;17(3):8–36.
4. Panayiotopolus CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2edn. Springer, 2010. P. 45–49; 325–335.
5. Panayiotopolus CP. Principles of therapy in the epilepsies. In: Clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Springer, 2007. P. 155–184.
6. Wallace SJ. Add-on open trial of lamotrigine in resistant childhood seizures. Brain Devel. 1990;12:734.
7. Panayiotopoulos CP. Principles of Therapy in the Epilepsies. In: Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Berlin: Springer, 2007.
8. Strandberg MC, Soderberg-Lofdal K, Kimland E et.al. Evidence-based antiseizure monotherapy in newly diagnosed epilepsy: a new approach. Acta Neurol Scand. 2020;142(4):323–32.
9. Faight E, Matsuo FU, Schachter S, Messenheimer J, Womble GP. Long-term tolerability of lamotrigine: data from a 6-year continuation study. Epilepsy Behav. 2004;5(10):1–6.

Применение Сейзара в терапии генерализованной эпилепсии у детей от 3 до 15 лет

А.А. ТАРБАНАКОВА

СПб ГБУЗ «Детская городская больница святой Ольги»; врач-невролог (Санкт-Петербург)

Фармакологическое лечение эпилепсии включает в себя несколько важных аспектов, которые должны основываться на индивидуальном анализе соотношения риска и пользы. К ним относятся: форма эпилепсии и тип приступа, возраст, пол, сопутствующие заболевания, длительно принимаемые лекарственные средства, выбор противосудорожного препарата, учитывая его спектр эффективности, путь и частоту введения, побочные действия, нежелательные явления и индивидуальную непереносимость.

Ламотриджин – первый из новых противоэпилептических препаратов (ПЭП), был зарегистрирован для лечения эпилепсии в 1991 г. Результаты многочисленных исследований, в том числе сравнительных исследований ПЭП, показали эффективность и хорошую переносимость ламотриджина и его преимущества в лечении фокальных и некоторых типов генерализованных приступов у пациентов разных возрастных групп, как в виде дополнительной терапии, так и в монотерапии.

Сейзар (Ламотриджин, АО «Алкалоид», Республика Македония) применяется у детей старше 12 лет и взрослых в составе моно- или политерапии для лечения фокальных и генерализованных (включая тонико-клонические) эпилептических приступов, эпилептических приступов при синдроме Леннокса–Гастро, у детей от 3 до 12 лет в составе политерапии. При этом возможен переход на монотерапию Сейзаром по достижении контроля над приступами. У детей с типичными абсансами возможен прием Сейзара с 3 лет в монотерапии.

Цель

Оценка эффективности и переносимости Сейзара в терапии генерализованной эпилепсии у детей от 3 до 15 лет.

Материалы и методы

В период с 25.10.2024 г. по 12.04.2025 г. в исследование включено 33 пациента с генерализованной эпилепсией, получающих противоэпилептический препарат Сейзар как в монотерапии, так и в дуотерапии. Период наблюдения – с 25.10.2024 г. по 06.02.2026 г. Диагноз генерализованной эпилепсии был установлен на основании оценки анамнестических и клинических данных, результатов дополнительных методов обследования (видео-ЭЭГ мониторинга, МРТ головного мозга 1,5 Тл) и согласно классификации Международной противоэпилептической лиги от 2017 г.

Распределение по возрасту: от 3 до 6 лет – 8 пациентов, от 7 до 10 лет – 16, от 11 до 15 лет – 9. Среди них пациентов 18 женского и 15 – мужского пола.

По частоте и типу приступов пациенты распределялись следующим образом: приступы с частотой 1–2 р/год – у 6% (2 пациентов), 1–3 раза в месяц – 45%

(15 пациентов), 1 р/неделю – 15% (5 пациентов), ежедневные приступы – 34% (11 пациентов).

Абсансы регистрировались у 13 пациентов (40%), миоклонии у 2 (6%), генерализованные тонико-клонические судороги – у 11 пациентов (33%), полиморфные приступы – у 7 (21%) (рис. 1)

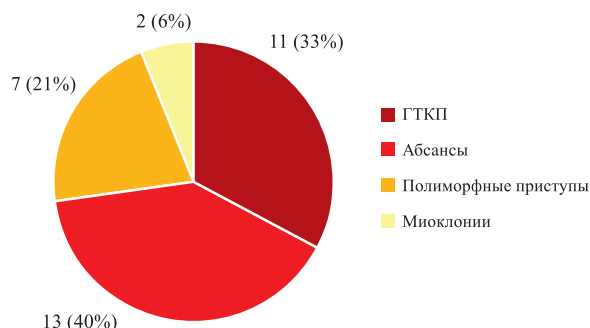


Рис. 1. Распределение пациентов по типу приступов

16 пациентов получали Сейзар в качестве первичной монотерапии. У 10 пациентов произведена замена препаратов других групп на Сейзар ввиду побочных действий, неэффективности или достижения пубертатного возраста. В комбинации с другими препаратами Сейзар получали 7 пациентов.

Дозировка Сейзара варьировала от 50 мг до 200 мг в сутки в два приема. Титрация дозы начиналась у детей до 12 лет с дозы 0,1–0,3 мг/кг/сут, с дальнейшим постепенным повышением дозы на 0,5–1 мг/кг/сут в 10–14 дней, у детей с 12 лет – с дозы 25 мг/сут с дальнейшей титрацией дозы на 25 мг/сут каждые 10–14 дней до достижения средней терапевтической дозы с последующей корреляцией в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости.

Результаты

Пациенты, принимающие Сейзар в монотерапии, достигли ремиссии в 75% случаев (12 человек). Купирование приступов более, чем на 50% получено у 3 пациента (18%), у 1 пациента (6%) наблюдалось продолжение приступов с прежней частотой (табл. 1).

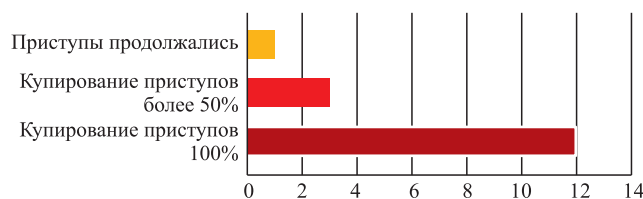


Таблица 1. Эффективность Сейзара в монотерапии

У 10 пациентов, переведенных на прием Сейзара (монотерапия) с других ПЭП, препарат также показал высокую эффективность. Шесть пациентов находились в клинической ремиссии на фоне приема других ПЭП (вальпроєвая кислота, леветирацетам, этосуксимид, топирамат), но при этом наблюдались побочные реакции (увеличение веса, алопеция, тремор пальцев рук, возбудимость, нарушение сна). В 4 случаях (67%) ремиссия была



сохранена, в 2 случаях (33%) альтернативная монотерапия оказалась недостаточно эффективной, в связи с чем на контрольном визите было принято решение о дуотерапии, но с уменьшением дозы первого ПЭП для снижения выраженности побочных реакций. У 4 пациентов, получавших первичную неэффективную монотерапию другими ПЭП с сохранением приступов, переход на прием Сейзара в 50% наблюдений (2 пациентов) привел к купированию приступов, у 2 пациентов (50%) Сейзар привел к сокращению числа приступов на 50% и более (табл. 2).

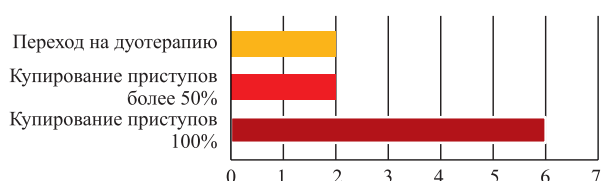


Таблица 2. Эффективность при переходе на монотерапию Сейзаром с другого ПЭП

Из 7 пациентов на политерапии полной клинической ремиссии удалось достичь у 3 пациентов (43%), у 2 пациентов (29%) приступы снизились более чем на 50%, у 1 пациента (14%) – менее 50%, и у 1 пациента (14%) количество приступов не изменилось, что требует дальнейшей коррекции терапии (табл. 3).

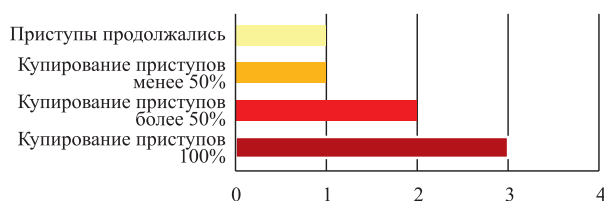


Таблица 3. Эффективность Сейзара в политерапии

Опыт применения Сейзара (ламотриджина) в лечении генетических и фокальных эпилепсий у детей и подростков

Т.Р. ТОМЕНКО

Президент Уральской Ассоциации Эпилептологов, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии Уральского медицинского университета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, заведующая лабораторией клиничко-поведенческих исследований человека ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», заведующая Центром мозговых дисфункций и эпилепсии Европейского медицинского центра УГМК-Здоровье, к. м. н., невролог-эпилептолог (Екатеринбург)

Аннотация

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность и переносимость ламотриджина (Сейзар) у детей с различными формами эпилепсии в условиях специализированного центра.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ базы данных пациентов, получавших Сейзар в условиях реальной клинической практики с 25.10.2024 по 12.04.2025 гг. В клинически описанную выборку вошли 87 детей в возрасте от 4 до 18 лет, из них 54 девочки и 33 мальчика; средний возраст составил $11 \pm 3,8$ года, которые наблюдались в центре

Ни в одном случае не наблюдалось аггравации приступов, в том числе при эпилепсии с миоклоническим компонентом. Побочные действия в виде тошноты, головокружения, потери аппетита возникли у 4 пациентов в начале терапии и регрессировали при более медленной титрации дозы.

Выводы

1. Сейзар продемонстрировал высокую эффективность в терапии генерализованной эпилепсии с различными типами приступов, как в моно-, так и в политерапии.

2. Сейзар применяется для лечения эпилепсии у детей до 12 лет в составе комбинированной терапии. Важным аспектом является возможность перевода пациентов с политерапии на монотерапию Сейзаром.

3. Ни в одном из случаев, в том числе у пациентов с миоклоническими приступами, не отмечалось аггравации, что делает Сейзар перспективным препаратом в лечении юношеской миоклонической эпилепсии.

4. Побочные действия, возникшие при введении препарата в терапию, регрессировали при более медленной титрации дозы.

Рекомендации

1. Возможность применения Сейзара у детей от 3 до 12 лет не только в составе комбинированной терапии, но и в монотерапии.

2. Возможность применения Сейзара в терапии эпилепсии с миоклоническими приступами без аггравации.

3. Возможность снизить риски побочных действий и нежелательных явлений Сейзара медленной титрацией дозы при старте терапии.

мозговых дисфункций и эпилепсии клиники УГМК Здоровье г. Екатеринбург. Помимо сбора анамнеза, жалоб, клинической оценки всем пациентам проводились инструментальные методы исследования: ЭЭГ видео мониторинг, МРТ головного мозга по эпилептологическому протоколу. Пациентам с подозрением на генетическую природу заболевания выполнялось генетическое исследование (хромосомный микроматричный анализ, полногеномное или полноэкзомное секвенирование методом NGS, исследование кариотипа).

Электронная таблица содержала 343 переменные, включая демографические, клинические, нейровизуализационные, генетические и терапевтические характеристики, что позволило выполнить расширенный описательный и корреляционный анализ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием описательной статистики. Количественные показатели представлены в виде средних значений и стандартного отклонения или медианы и межквартильного размаха в зависимости от распределения. Для оценки различий между группами применялись критерий Стьюдента или U критерий Манна-Уитни для независимых выборок, критерий χ^2 или точный критерий Фишера для качественных признаков. Для анализа динамики частоты приступов использовались парные критерии (парный t критерий или критерий Уилкоксона). Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Результаты. В структуре форм эпилепсии преобладали фокальные эпилепсии – 39/87, включая 22 случая фокальной неуточненной эпилепсии (ФНЭ) и 17 случаев фокальной структурной эпилепсии (ФСЭ), генетические генерализованные эпилепсии (ГГЭ) – 26/87, возрастзависимые фокальные эпилепсии с началом в детском возрасте – 4/87, энцефалопатии развития и эпилептические (ЭРЭ) – 18/87. Генетические генерализованные эпилепсии были представлены различными формами: эпилепсия с миоклонией век ($n = 13$), юношеская миоклоническая эпилепсия ($n = 2$), детская абсансная эпилепсия (3) и неклассифицируемые варианты ($n = 8$). В структуру возрастзависимых фокальных эпилепсий вошли фотосенситивная затылочная – 3, эпилепсия с центрально-темпоральными спайками – 1. Энцефалопатии развития и эпилептические энцефалопатии отмечены в 18 случаях и были представлены моногенной (12), хромосомной (4) и структурной (2) этиологией.

Фотосенситивность отмечена у 34 из 87 пациентов (39,1%), преимущественно при ГГЭ – 23 из 34 фотосенситивных пациентов (67,6%), реже при фокальных формах – 7 из 34 (20,6%) и ЭРЭ – 4 из 34 (11,8%). Среди всех видов приступов преобладали фокальные формы приступов – 54 из 87 пациентов (62,1%), против генерализованных – 33 из 87 (37,9%). В структуре фокальных приступов доминировали фокальные приступы с наблюдаемыми симптомами – 41 из 206 (19,9%) и билатеральные тонико-клонические приступы – 40 из 206 (19,4%), среди генерализованных – эпилептический миоклонус век с абсансами и без 25 (12%).

Средняя суточная доза Сейзара составила 179 ± 74 мг, или $4,9 \pm 1,58$ мг/кг/сут. На фоне терапии суммарное число типов приступов снизилось с 206 до 110 у 52 из 87 пациентов (59,8%), уменьшение числа типов приступов зарегистрировано у 62 из 87 (71,3%), серийные и/или статусные приступы сократились с 34 случаев (39,1%) до 18 (20,7%). Клиническая ремиссия достигнута у 35 из 87 пациентов (40,2%), в том числе у 14 пациентов с ГГЭ, 17 с фокальными эпилепсиями и 4 с ЭРЭ; клинико-электроэнцефалографическая ремиссия отмечена у 7 из 87 (8,0%) пациентов.

Заключение. Сейзар продемонстрировал клиническую эффективность в широкой педиатрической когорте пациентов с эпилепсией, обеспечивая редукцию частоты и спектра приступов, снижение числа серийных и статусных эпизодов, а также формирование ремиссии у значительной части пациентов. Наиболее перспективными предикторами ответа представляются форма эпилепсии, исходная тяжесть течения, коморбидный фон, наличие фотосенситивности и терапевтический контекст применения препарата.

Ключевые слова: дети, эпилепсия, Сейзар, фокальная эпилепсия, генетическая генерализованная эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия, фотосенситивность, ремиссия.

Введение

Эпилепсия детского возраста охватывает гетерогенную группу заболеваний, существенно различающихся по этиологии, клиническому фенотипу, характеру и частоте приступов, нейрокогнитивному профилю и эффективности противосеизмической терапии. Ламотриджин (Сейзар) первоначально позиционировался как препарат для лечения фокальных приступов, однако в реальной клинической практике его нередко применяют и у пациентов с иными электроклинически-

ми синдромами. Адекватная оценка места препарата в терапии требует анализа не только динамики частоты приступов, но и всей совокупности клинически значимых исходов: регресса серийных и статусных эпизодов, достижения клинической и клинко-энцефалографической ремиссии. Не менее важно установить, с какими дополнительными клиническими характеристиками – фотосенситивностью, генетическими данными, структурными изменениями в мозге, исходной тяжестью заболевания – ассоциирован более благоприятный ответ на терапию.

Цель исследования

Целью настоящего исследования была комплексная оценка эффективности ламотриджина (Сейзар) у детей с различными формами эпилепсии на основе ретроспективного анализа клинической базы данных с последующей статистической обработкой и корреляционным анализом предикторов терапевтического ответа.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование на основе базы клинических данных пациентов детского возраста, получавших Сейзар в период с 25.10.2024 по 12.04.2025 гг. в составе моно- и политерапии.

Согласно описанию выборки, в анализ включены 87 детей: 54 девочки и 33 мальчика в возрасте от 4 до 18 лет, средний возраст $11 \pm 3,8$ года, которые наблюдались в центре мозговых дисфункций и эпилепсии клиники УГМК Здоровье г. Екатеринбург.

По формам эпилепсии пациенты распределялись следующим образом: ГГЭ – 26/87, фокальные эпилепсии – 39/87, из них ФНЭ – 22/87 и ФСЭ – 17/87, возрастзависимые фокальные эпилепсии с началом в детском возрасте – 4/87, ЭРЭ – 18/87.

В базу данных были включены переменные, отражающие пол, возраст, форму эпилепсии, этиологию, наличие фотосенситивности, тип приступов, число типов приступов, их частоту до и после терапии Сейзаром, наличие серийных и статусных эпизодов, суточную дозу Сейзара и дозу в мг/кг, число ранее применявшихся противосеизмических препаратов, вид текущей терапии (моно или политерапия), данные неврологического статуса, МРТ, генетического обследования, а также эффективность терапии.

Первичными исходами считали снижение частоты приступов, уменьшение количества типов приступов, исчезновение серийных/статусных приступов и достижение ремиссии. Дополнительно анализировали клинко-ЭЭГ ремиссию, отсутствие эффекта, ухудшение, а также связь исходов с формой эпилепсии, фотосенситивностью, рефрактерностью, неврологическим дефицитом, коморбидностью, генетическими и нейровизуализационными характеристиками.

Для количественных переменных была рассчитана описательная статистика, включая средние значения, стандартные отклонения, минимумы и максимумы. Для числовых и кодированных переменных построены матрицы корреляций Пирсона и Спирмена.



Результаты

Клинико-демографическая характеристика выборки

В исследуемой когорте преобладали девочки – 54 из 87 наблюдений (62,1%), тогда как доля мальчиков составила 33 из 87 (37,9%). Возраст пациентов варьировал от 4 до 18 лет, средний возраст – $11 \pm 3,8$ года, что соответствует смешанной детско-подростковой когорте с широким спектром эпилептических синдромов.

Из всех представленных форм эпилепсии наиболее многочисленной была группа фокальных – 39 (44,8%) и генетических генерализованных эпилепсий (ГГЭ) у 26 из 87 пациентов (29,9%). Фокальные формы эпилепсии были разделены на две основные группы по этиологическому фактору – неизвестные (ФНЭ) 22/87 и структурные – 17/87, что соответствовало 43,6% среди фокальных форм и 19,5% в общей выборке. Фокальные структурные эпилепсии (ФСЭ) формировали клинически более тяжелую подгруппу за счет наличия структурного субстрата, неврологического дефицита и более высокой рефрактерности. Среди причин структурных эпилепсий преобладали нарушения кортикального развития, выявленные у 10 из 17 пациентов (58,8%): полимикрогирия отмечалась у 4 пациентов (23,5% от структурных форм), кортикальная гетеротопия – у 2 (11,8%), улегирия – у 1 (5,9%), микроцефалия – у 1 (5,9%), фокальная кортикальная дисплазия – у 3 (17,6%). Кистозно-глиозные изменения как причина структурной эпилепсии зарегистрированы у 7 детей (41,2%), кавернозная гемангиома – у 1 (5,9%), астроцитомы – у 1 (5,9%).

Генетические генерализованные эпилепсии (ГГЭ) были представлены такими формами как, эпилепсия с миоклонией век ($n = 13$), юношеская миоклоническая эпилепсия ($n = 2$), детская абсансная эпилепсия (3) и неклассифицируемые варианты ($n = 8$). В структуру возрастзависимых фокальных эпилепсий вошли фотосенситивная затылочная – 3, эпилепсия с центрально-темпоральными спайками – 1. Энцефалопатии развития и эпилептические энцефалопатии отмечены в 18 случаях и были представлены моногенной (12), хромосомной (4) и структурной (2) этиологией.

Фотосенситивность выявлена у 34 из 87 пациентов (39,1%) и была наиболее характерна для ГГЭ, где зарегистрирована у 23 из 34 фотосенситивных пациентов (67,6%). В группе фокальных эпилепсий фотосенситивность встречалась реже – 7 из 34 фотосенситивных пациентов (20,6%), в том числе у 3 пациентов с фотосенситивной затылочной эпилепсией, а среди пациентов с ЭРЭ отмечалась у 4 из 34 (11,8%).

Среди всех типов приступов доминировали фокальные приступы, отмеченные у 54 из 87 пациентов (62,1%), тогда как генерализованные преобладали у 33 из 87 (37,9%). В общей совокупности 206 зарегистрированных приступных фенотипов наиболее частыми были фокальные моторные приступы – 41 из 206 (19,9%) и билатеральные тонико-клонические приступы – 40 из 206 (19,4%), что отражает значимый вклад фокальных форм эпилепсии в структуру выборки.

Очаговая неврологическая симптоматика в виде гемипарезов, пирамидной недостаточности, а также атаксии различной степени выраженности выяв-

лена у 39 из 87 пациентов (44,8%). Наиболее часто такие изменения отмечались при фокальных эпилепсиях и ЭРЭ – по 13 пациентов в каждой группе. Отягощенная наследственность по эпилепсии установлена в семьях у 18 пациентов (20,7%). По нозологическим группам это включало 7 пациентов с ГГЭ, 2 – с возрастзависимыми фокальными эпилепсиями, 7 – с фокальными эпилепсиями структурной или неуточненной этиологии и 2 – с ЭРЭ.

Коморбидные состояния выявлены у 72 из 87 пациентов, что составило 82,8% выборки. Задержка моторного развития отмечалась у 32 пациентов (36,8%), в том числе у 5 с ГГЭ, 13 с фокальными эпилепсиями и 14 с ЭРЭ. Задержка речевого развития наблюдалась у 59 детей (67,8%), включая 13 пациентов с ГГЭ, 28 – с фокальными эпилепсиями и 18 – с ЭРЭ. Когнитивные нарушения различной степени выраженности встречались у 60 пациентов (69,0%). Кроме того, расстройства аутистического спектра отмечены у 12 детей (13,8%), синдром дефицита внимания и гиперактивности – у 12 (13,8%), поведенческие нарушения – у 20 (23,0%), головные боли – у 11 (12,6%), энурез – у 6 (6,9%).

Фармакорезистентное течение заболевания зарегистрировано у 49 из 87 пациентов (56,3%). Среди них преобладали больные с фокальными эпилепсиями – 25 случаев, тогда как ГГЭ составили 9 случаев, а ЭРЭ – 15 случаев. У 8 пациентов (9,2%) в качестве дополнительного метода лечения использовалась стимуляция блуждающего нерва (таблица 1).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика выборки

Показатель	Значение
Общее число пациентов	87 (100%)
Девочки	54 (62,1%)
Мальчики	33 (37,9%)
Возраст, лет	4–18
Средний возраст, лет	$11 \pm 3,8$
ГГЭ	26 (29,9%)
Фокальные эпилепсии всего	39 (44,8%)
ФНЭ	22 (25,3%)
ФСЭ	17 (19,5%)
ВФЭ	4 (4,6%)
ЭРЭ	18 (20,7%)
Фотосенситивность	34 (39,1%)
Рефрактерные формы	49 (56,3%)
VNS	8 (9,2%)

Структурные изменения мозга по данным МРТ включали нарушения кортикального развития, кистозно-глиозные изменения, кавернозную гемангиому и опухолевые поражения. Эти находки были наиболее характерны для ФСЭ и части пациентов с ЭРЭ и сопровождалась более частым неврологическим дефицитом и рефрактерным течением заболевания.

Генетическое тестирование проведено 37 пациентам, что составило 42,5% всей выборки. Из них 10 пациентов относились к группе ГЭ, 9 – к группе фокальных эпилепсий, 18 – к группе ЭРЭ. Полногеномное секвенирование выполнено 11 пациентам (29,7% от протестированных), полноэкзомное секвенирование – 3 (8,1%), панели генов «наследственные эпилепсии» – 7 (18,9%), хромосомный микроматричный анализ и/или кариотипирование – 4 (10,8%).

Каузогенные моногенные варианты, валидированные по Сенгеру, выявлены у 8 пациентов, что составило 21,6% от числа протестированных; все эти пациенты относились к группе ЭРЭ. Хромосомные aberrации выявлены у 3 пациентов (8,1%). У 25 пациентов (67,6%) клинически значимые генетические варианты не обнаружены. Все 11 пациентов с верифицированными генетическими диагнозами имели когнитивные нарушения и иные коморбидные состояния; у 9 из них (81,8%) отмечалось рефрактерное течение эпилепсии и необходимость политерапии.

Эффективность терапии Сейзаром

Средняя суточная доза Сейзара составила 179 ± 74 мг, а средняя дозировка в пересчете на массу тела – $4,9 \pm 1,58$ мг/кг/сут. Эти значения соответствуют диапазону доз, в котором препарат применялся как в монотерапии, так и в составе политерапии.

На фоне терапии суммарное число приступов уменьшилось с 206 до 110, то есть на 96 эпизодов, что соответствует снижению на 46,6%. Снижение частоты приступов зарегистрировано у 52 из 87 пациентов (59,8%), уменьшение количества типов приступов наблюдалось у 62 из 87 пациентов (71,3%), отсутствие динамики по этому критерию отмечено у 25 из 87 (28,7%), а отрицательная динамика с появлением нового типа приступов зафиксирована у 1 из 87 пациента (1,1%) в контексте эволюции синдрома Леннокса–Гасто. Всего было выделено 15 типов приступов, на фоне терапии Сейзаром выявлено статистически значимое снижение числа пациентов с билатеральными тонико-клоническими приступами ($40 \rightarrow 22$; $p \approx 0,002$), фокальными приступами с наблюдаемыми симптомами (ФНС) ($41 \rightarrow 25$; $p \approx 0,006$) и фокальные с ненаблюдаемыми симптомами (ФННС)

($15 \rightarrow 4$; $p \approx 0,004$), генерализованными тонико-клоническими (ГТКП; $8 \rightarrow 1$; $p \approx 0,008$) и абсансами ($16 \rightarrow 6$; $p \approx 0,011$). Для остальных типов приступов отмечалась тенденция к снижению, однако статистически значимые различия не были достигнуты, что, вероятно, связано с небольшим числом наблюдений по отдельным фенотипам (рис. 1). Это позволяет предположить, что в реальной клинической практике профиль действия препарата может выходить за пределы узко понимаемого фокального спектра, особенно при правильно подобранных комбинациях терапии.

Число пациентов с серийными и статусными приступами уменьшилось с 34 (39,1%) до 18 (20,7%), что соответствует снижению на 16 случаев (47,1%). Биномиальный анализ, основанный на оценке доли пациентов, у которых серийные/статусные приступы исчезли, не показал статистически значимого отличия от нулевой гипотезы ($p \approx 0,70$), что, вероятно, связано с малым числом исходно серийных/статусных пациентов. Тем не менее клиническое снижение почти вдвое числа пациентов с серийными и статусными приступами представляется значимым с практической точки зрения и особенно для пациентов с ЭРЭ и тяжелыми фокальными формами эпилепсий. Из всех представленных вариантов эпилепсии 49 случаев были рефрактерными (56,3%), при этом среди них доминировали фокальные эпилепсии и ЭРЭ. Высокая доля рефрактерных форм подчеркивает клиническую сложность анализируемой когорты и объясняет активное использование комбинированной терапии, а также вспомогательных методов, включая стимуляцию блуждающего нерва у 8 пациентов.

Клиническая ремиссия была достигнута у 35 из 87 пациентов (40,2%): у 14 из 26 пациентов с ГЭ (53,8% внутри группы), у 17 из 39 пациентов с фокальными эпилепсиями (43,6% внутри группы) и у 4 из 18 пациентов с ЭРЭ (22,2% внутри группы). У 7 из 87 пациентов (8,0%) сформировалась клинко-электроэнцефалографическая ремиссия; у 16 из 87 (18,4%) отмечалась положительная динамика в виде снижения частоты и интенсивности приступов более чем на 50%, а у 6 из 87 (6,9%) клинически значимого эффекта не получено (таблица 2).

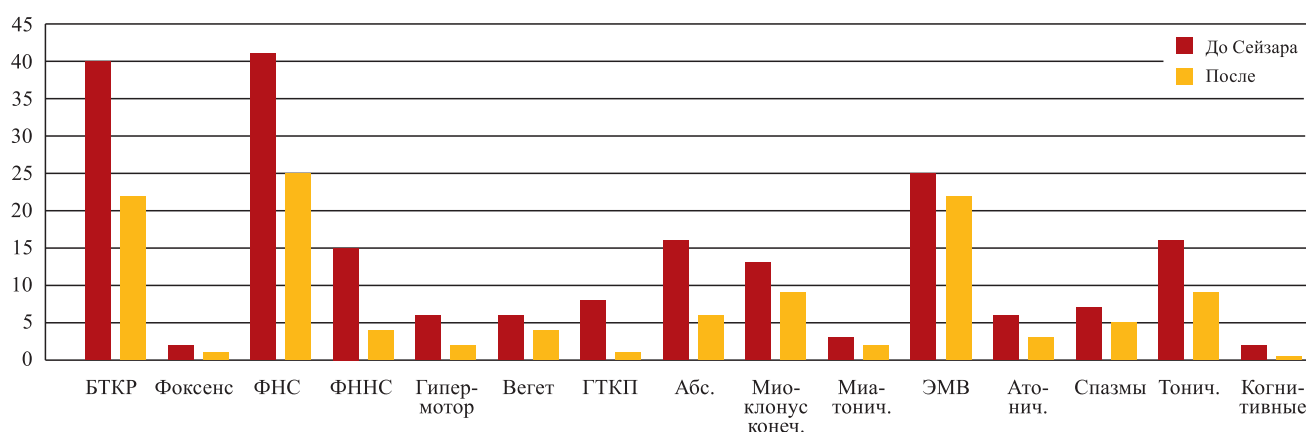


Рис. 1. Эффективность Сейзара в отношении разных типов приступов



Таблица 2

Основные исходы терапии Сейзаром

Показатель	Значение
Средняя доза, мг/сут	179 ± 74
Средняя доза, мг/кг/сут	4,9 ± 1,58
Снижение суммарного числа приступов	206 × 110 (снижение на 46,6%)
Пациенты со снижением частоты приступов	52 (59,8%)
Пациенты со снижением числа типов приступов	62 (71,3%)
Без динамики по числу типов приступов	25 (28,7%)
Отрицательная динамика	1 (1,1%)
Серийные/статусные приступы до терапии	34 (39,1%)
Серийные/статусные приступы после терапии	18 (20,7%)
Клиническая ремиссия	35 (40,2%)
Снижение частоты приступов на 50%	16 (18,4%)
Без эффекта	6 (6,9%)

Стартовая или итоговая монотерапия Сейзаром применялась у 21 из 87 пациентов (24,1%), включая 7 пациентов с ГЭ, 13 пациентов с фокальными эпилепсиями и 1 пациента с ЭРЭ. В качестве первой стартовой терапии препарат использовался у 10 пациентов (11,5%), преимущественно при ГЭ (7 случаев) и реже при фокальных эпилепсиях (3 случая). В первой дополнительной терапии Сейзар применялся у 25 из 87 пациентов (28,7%), в том числе у 15 с ГЭ, 7 с фокальными эпилепсиями и 3 с ЭРЭ.

Среднее количество противоэпилептических препаратов, применявшихся до назначения Сейзара, составило $2,8 \pm 2,3$, что указывает на существенную предварительную лекарственную нагрузку и высокую долю сложных, потенциально рефрактерных случаев. Это обстоятельство важно при интерпретации результатов, поскольку достижение ремиссии в такой когорте имеет особенно высокую клиническую значимость.

Наиболее часто в составе политерапии с Сейзаром использовались левитирацетам – у 22 пациентов (25,3%), вальпроаты – у 21 (24,1%), руфинамид (Иновелон) – у 8 (9,2%), перампанел – у 7 (8,0%), топирамат – у 6 (6,9%). Реже применялись зонисамид, ацетазоламид, клобазам – по 5 случаев (по 5,7%), сультиам – 4 (4,6%), этосуксимид, окскарбазепин и фенobarбитал – по 3 случая (по 3,4%), вигабатрин – 1 случай (1,1%). Преобладание таких комбинаций отражает использование Сейзара в реальной клинической практике как компонента многоступенчатой терапии сложных и нередко резистентных форм эпилепсии.

Корреляционный анализ проводился на расширенной базе числовых и кодированных переменных.

Ввиду высокой доли бинарных и порядковых признаков основное интерпретационное значение имели коэффициенты Спирмена, тогда как матрица Пирсона использовалась преимущественно для непрерывных показателей, таких как возраст, доза препарата, число типов приступов и категориальная частота приступов.

Структура данных указывала связь между исходной тяжестью заболевания, числом типов приступов, наличием серийных/статусных эпизодов, рефрактерным течением и политерапией. Другой блок ассоциаций формировали этиологические признаки: фотосенситивность была более характерна для ГЭ и возрастзависимым фокальным синдромам, тогда как структурные МРТ-изменения и очаговый неврологический дефицит концентрировались в подгруппе ФСЭ.

С клинической точки зрения наиболее значимыми представлялись ассоциации ремиссии и положительной динамики с меньшей исходной тяжестью заболевания, меньшей предшествующей нагрузкой ПЭП и отсутствием грубого неврологического и когнитивного дефицита. Напротив, наличие генетически верифицированной ЭРЭ, рефрактерного течения, политерапии и разнообразия типов приступов отражало более сложный терапевтический профиль и потенциально меньшую вероятность полного контроля заболевания.

Дополнительный корреляционный анализ, выполненный на клинической выборке из 87 пациентов, показал различающиеся паттерны ассоциаций между основными нозологическими группами и ключевыми исходами терапии. Для группы ГЭ выявлена статистически значимая отрицательная корреляция только с серийными и статусными приступами ($r_s = -0,361$; $p = 0,0007$), что отражает меньшую представленность данного неблагоприятного феномена в этой группе. Корреляции ГЭ с коморбидными состояниями ($r_s = -0,157$; $p = 0,1504$), монотерапией ($r_s = 0,097$; $p = 0,3750$), политерапией ($r_s = -0,115$; $p = 0,2926$) и благоприятным эффектом терапии ($r_s = -0,070$; $p = 0,5257$) статистически значимыми не были.

Для группы фокальных эпилепсий статистически значимых ассоциаций с анализируемыми параметрами не получено. Отмечалась лишь тенденция к положительной связи с серийными и статусными приступами ($r_s = 0,206$; $p = 0,0583$), тогда как корреляции с коморбидными состояниями ($r_s = -0,024$; $p = 0,8254$), монотерапией ($r_s = 0,034$; $p = 0,7604$), политерапией ($r_s = -0,003$; $p = 0,9762$) и благоприятным эффектом терапии ($r_s = -0,029$; $p = 0,7941$) были слабыми и статистически незначимыми.

Для группы ЭРЭ выявлены наиболее клинически ожидаемые связи: положительная статистически значимая корреляция с серийными и статусными приступами ($r_s = 0,268$; $p = 0,0132$) и политерапией ($r_s = 0,231$; $p = 0,0334$), а также отрицательная статистически значимая корреляция с монотерапией ($r_s = -0,242$; $p = 0,0257$). Корреляция ЭРЭ с коморбидными состояниями имела положительное направление, но не достигала уровня статистической значимости ($r_s = 0,196$; $p = 0,0725$). Связь ЭРЭ с благоприятным эффектом терапии была минимальной и статистически незначимой ($r_s = 0,017$; $p = 0,8791$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат Сейзар применялся в преимущественно сложной клинической выборке, характеризующейся высокой частотой коморбидных нарушений, значительной долей фармакорезистентных форм и преобладанием политерапии. Несмотря на это, более чем у половины пациентов было достигнуто снижение частоты приступов, а у 40,2% – ремиссия после введения препарата в схему лечения.

Обсуждение

Полученные результаты согласуются с данными литературы, в которых препарат Сейзар демонстрирует эффективность при фокальных приступах как в качестве дополнительной, так и монотерапии [1, 2]. Вместе с тем настоящая работа показывает, что в реальной клинической практике диапазон его применения у детей может быть существенно шире: препарат оказался эффективным и при ГГЭ, и при ЭРЭ. Снижение числа и типов приступов, редукция серийных и статусных эпизодов, наконец, достижение ремиссии у 40,2% пациентов свидетельствует о значимом терапевтическом потенциале препарата даже в когортах с высокой долей рефрактерных форм [3].

Профиль действия Сейзара подчеркивает его эффективность в отношении различных типов приступов [4], и наблюдаемое в настоящей работе влияние на БТКП, фокальные и генерализованные приступы вписывается в эту концепцию. Данную интерпретацию дополнительно необходимо рассматривать с учетом гетерогенности выборки и комбинированного характера терапии, однако она в целом согласуется с публикациями по применению препарата в реальной практике [5].

Фотосенситивность в исследуемой когорте закономерно преобладала в группе ГГЭ (67,6% фотосенситивных пациентов), что соответствует установленной синдромальной специфичности этого феномена [6]. Методологические рекомендации ILAE предписывают рассматривать фотосенситивность как маркер, имеющий диагностическое и прогностическое значение при классификации эпилептических синдромов [7]. Вместе с тем ее выявление у части пациентов с фокальными синдромами – в первую очередь с затылочной эпилепсией – указывает на то, что данный признак не является исключительно атрибутом генерализованных форм и может служить дополнительным критерием при дифференциации внутри фокальных форм.

Высокий уровень коморбидности (82,8%) и значительная доля рефрактерных форм (56,3%), особенно среди генетически верифицированных ЭРЭ, согласуются с общими закономерностями, описанными в популяционных исследованиях при энцефалопатиях развития у детей [8, 9]. В подобных когортах однозначная оценка эффективности по критерию ремиссии заведомо недостаточна: клинически не менее значимы редукция серийных и статусных приступов, а соответственно снижение потребности в экстренных вмешательствах и госпитализации [10]. Именно в этом контексте отмеченное уменьшение частоты серийных и статусных приступов почти вдвое (с 39,1 до 20,7%) следует расце-

нивать как самостоятельный значимый исход терапии, отражающий реальное клиническое улучшение даже при отсутствии полного контроля приступов, что может указывать не только на противосудорожную активность препарата, но и на его потенциальное влияние на общую тяжесть течения эпилепсии в ряде клинических ситуаций.

Ограничения исследования

Исследование имеет ограничения, характерные для ретроспективного дизайна: отсутствие рандомизации, неоднородность политерапии, различие между числом клинически описанных пациентов и числом наблюдений в электронной базе, а также зависимость части показателей от полноты рутинной документации. Кроме того, корреляционный анализ позволяет оценивать ассоциации, но не доказывает причинно-следственные связи между клиническими признаками и исходом лечения.

Выводы

1. Сейзар в условиях реальной клинической практики продемонстрировал значимую эффективность у детей с различными формами эпилепсии, включая генерализованные, фокальные формы и энцефалопатии развития и эпилептические.

2. Применение препарата сопровождалось уменьшением частоты приступов, снижением числа их типов, уменьшением серийных и статусных эпизодов, а также достижением ремиссии у значительной части пациентов.

3. Наиболее выраженный эффект был отмечен в отношении фокальных приступов, абсансов и генерализованных и билатеральных тонико-клонических приступов. Форма эпилепсии, наличие фотосенситивности, исходная тяжесть течения, степень лекарственной нагрузки до назначения препарата и наличие генетически или структурно детерминированного неблагоприятного фона могут рассматриваться как значимые клинические модификаторы ответа на терапию.

4. В детской практике Сейзар может использоваться как в составе моно, так и политерапии; преобладание комбинированных схем обусловлено возрастными ограничениями назначения препарата в качестве монотерапии до 12 лет.

5. Сейзар является оптимальным вариантом стартовой или ранней дополнительной терапии при генерализованных и фокальных эпилепсиях у детей и подростков, особенно женского пола.

Предложенные рекомендации

Сейзар может применяться у детей и подростков с различными формами эпилепсии независимо от этиологии (структурной, генетической, неизвестной), эффективно влияя на разные типы приступов, течение заболевания, способствуя улучшению коморбидного фона и снижению частоты нежелательных явлений сопутствующей терапии и симптоматики заболевания, положительно влияя на поведение и когнитивный статус пациентов, что в итоге улучшает качество жизни пациентов и их семей.



Список литературы

1. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджина) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки). Русский журнал детской неврологии 2020;15(2):17–41.
2. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Фрейдкова Н.В. Ламотриджин (сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 4-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. святителя Луки. Русский журнал детской неврологии. 2022;17(3):8–36. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-8-36
3. Ермоленко Н.А., Рудакова И.Г., Калмыкова Г.В. и др. Оценка эффективности и переносимости терапии больных эпилепсией: материалы заседания Совета экспертов неврологов-эпилептологов Центрального Федерального округа. Москва, 10 декабря 2022 г. Клинический разбор в общей медицине. 2023;4(6):13–19. DOI: 10.47407/kr2023.4.5.00266
4. Карлов В.А. Эпилепсия и женщина – женщина найдена! Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2022;14(3):227–241. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.125>.
5. Чебаненко Н.В. Применение Сейзара (ламотриджина) у детей и подростков при лечении фокальных и генерализованных эпилепсий. Вестник эпилептологии. 2023;1:30–42.
6. Kasteleijn-Nolst Trené D, Rubboli G, Hirsch E et al. Methodology of photic stimulation revisited: updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. Epilepsia. 2012;53;1:16–24.
7. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58;4:512–521.
8. Reilly C, Atkinson P, Das KB et al. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. Pediatrics. 2014;133;6:e1586–e1593.
9. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022;63;6:1398–1442.
10. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia. 2015;56;10:1515–1523.

Опыт применения сейзара (ламотриджина) в лечении различных форм эпилепсии у детей и подростков

М.А. ЧВЫКОВА

ДКДЦ ОБУЗ КОДКБ; врач-невролог (Курск)

Введение

Сейзар (ламотриджин) является препаратом с широким спектром действия, входящим в клинические рекомендации по лечению эпилепсии как препарат первой очереди выбора при различных ее формах. Препарат эффективен и безопасен в применении не только у взрослых, но и детей с 3 лет, что позволяет широко применять препарат в монотерапии и комбинированной терапии эпилепсий в детском возрасте в разные возрастные периоды.

Цель исследования

Оценить эффективность, безопасность и переносимость препарата Сейзар при назначении его пациентам детского возраста с 3 до 18 лет при различных формах эпилепсии.

Материалы и методы

Пациенты находились под наблюдением на базе Детского консультативно-диагностического центра и медицинского центра «Мир Здоровья».

В исследование были включены дети с 3 до 18 лет с установленным диагнозом эпилепсии, при условии соблюдения режима дозирования и регулярности приема препарата, посещения невролога в назначенные сроки, предоставления пациентом дневника наблюдения за частотой приступов и переносимости препарата (с указанием титрования дозы и побочных эффектов).

Эффективность Сейзара оценивалась по параметрам: отсутствие приступов, уменьшение числа присту-

пов более чем на 50%, отсутствие эффекта или снижение числа приступов менее чем на 50%

Набор пациентов осуществлялся с 25.10.24 по 12.04.25. Период наблюдения продолжался до 06.02.26 и составил 300 дней.

Все пациенты в соответствии с клиническими рекомендациями прошли необходимые обследования, включая: общий анализ крови, биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости ЭКГ, ЭЭГ (рутинная, видео-ЭЭГ мониторинг бодрствования/ночного сна), МРТ головного мозга, консультацию медицинского психолога.

Всего в исследовании участвовало 64 пациента (37 девочек и 27 мальчиков) в возрасте от 3 до 18 лет. Из них в возрасте 3 до 12 лет – 25 пациентов и с 12 до 18 лет – 39 пациентов.

Распределение по типу эпилепсии: идиопатическая (генетическая) генерализованная эпилепсия – 12 (исключена детская абсансная эпилепсия); идиопатическая (генетическая) фокальная эпилепсия – 11; структурная фокальная эпилепсия – 33; фокальная эпилепсия неустановленной этиологии – 8.

Сейзар применялся в первичной монотерапии, в комбинированной терапии, а также проводился перевод с других противосудорожных препаратов (ПЭП) на монотерапию Сейзаром.

Дозировка Сейзара варьировала от 25 мг/сут до 400 мг/сут.

У детей младшего возраста доза Сейзара рассчитывалась по массе тела. У детей с 3 лет стартовая доза составляла 0,3мг/кг/сут, в один или 2 приема, с последующим повышением дозы до 0,6 мг/кг/сут каждые 2 нед до достижения оптимального терапевтического эффекта; терапевтическая доза составляла 1–15 мг/кг/сут.

У детей с 12 лет титрование начиналось с дозы 25 мг в сутки в течение 2 нед, с последующим повышением дозы на 25 мг каждые 2 нед до достижения эффективной дозы.

Пациентам, ранее никогда не получавшим противосудорожную терапию, Сейзар был назначен первично в качестве монотерапии: n = 31, из них в возрасте от 3 до 12 лет – 9, 12–18 лет – 22 пациента.

Сейзар был добавлен к другим ПЭП в 15 случаев; Сейзар был добавлен вторым препаратом у 3 детей в возрасте 3–12 лет и у 7 детей в возрасте 12–18 лет. Сейзар был добавлен третьим препаратом у 2 детей в возрасте 3–12 лет и у 3 детей в возрасте 12–18 лет.

У 18 пациентов осуществлен перевод с других ПЭП на монотерапию Сейзаром: 7 детей от 3 до 12 лет, у 11 детей от 12 до 18 лет.

Таблица 1

Распределение противосудорожной терапии Сейзаром у детей и подростков в зависимости от возрастной группы

Возрастные группы	3–12 лет	12–18 лет
Всего	25 (39,1 %)	39 (60,9 %)
Стартовая монотерапия	9 (14,1 %)	22 (34,4 %)
Переведены с других противосудорожных препаратов на Сейзар	7 (10,9 %)	11 (17,2 %)
В комбинированной терапии: добавлен к 1 ПЭП добавлен к 2 ПЭП	3 (4,7 %) 2 (3,1%)	7 (10,9 %) 3 (4,7 %)

Эффективность при стартовой монотерапии Сейзаром: клиническая ремиссия достигнута в 16 (51,6%) пациентов; уменьшение числа приступов более чем на 50% – у 12 (38,7%); отсутствие эффекта или снижение числа приступов менее чем на 50% – у 3 (9,7%).

Таблица 2

Эффективность стартовой монотерапии Сейзаром в зависимости от возраста

Возрастные группы	3–12 лет	12–18 лет
Клиническая ремиссия	5 (16,1%)	11 (35,5%)
Уменьшение числа приступов более чем на 50%	3 (9,7 %)	9 (29,0 %)
Отсутствие эффекта или снижение числа приступов менее чем на 50%	1 (3,2%)	2 (6,5 %)

Эффективность при переводе с других противосудорожных препаратов на монотерапию Сейзаром: клиническая ремиссия – 9 (50%) пациентов; уменьшение числа приступов более чем на 50% – 7 (38,9%); отсутствие эффекта или снижение числа приступов менее чем на 50% – 2 (11,1%).

В данном исследовании перевод на монотерапию Сейзаром осуществлялся с вальпроовой кислоты, левитирацетама, карбамазема, окскарбазепина, топирамата, этосуксимида.

Таблица 3

Эффективность терапии при переводе с других противосудорожных препаратов на монотерапию Сейзаром

Возрастные группы	3–12 лет	12–18 лет
Клиническая ремиссия	4 (22,2 %)	7 (38,9 %)
Уменьшение числа приступов более чем на 50%	2 (11,1 %)	5 (27,8 %)
Отсутствие эффекта или снижение числа приступов менее чем на 50%	1 (5,55%)	1 (5,55 %)

Эффективность Сейзара в комбинированной терапии. В данном исследовании в комбинированной терапии применялись следующие ПЭП: вальпроовая кислота, левитирацетам, карбамазепин, окскарбазепин, этосуксимид, топирамат, клоназепам.

Сейзар был добавлен к одному ПЭП (введен в терапию вторым препаратом): клиническая ремиссия достигнута в 5 (50%) случаях; уменьшение числа приступов более чем на 50% – 3 (30%); отсутствие эффекта или снижение числа приступов менее чем на 50% – 2 пациента (20%).

Сейзар был добавлен к 2 ПЭП (введен третьим препаратом): клиническая ремиссия достигнута у 2 пациентов (40%); уменьшение числа приступов более чем на 50% – 2 пациента (40%); отсутствие эффекта или снижение числа приступов менее чем на 50% – 1 (20%).

Таблица 4

Эффективность Сейзара в терапии различных типов эпилепсии

	Идиопатическая (генетическая) генерализованная эпилепсия (n = 12) (исключена абсансная эпилепсия)	Идиопатическая (генетическая) фокальная эпилепсия (n = 11)	Структурная фокальная эпилепсия (n = 33)	Фокальная эпилепсия неустановленной этиологии (n = 8)
Клиническая ремиссия	6 (50%)	6 (54,5%)	16 (48,5%)	4 (40%)
Уменьшение числа приступов более чем на 50%	3 (25%)	5 (45,5%)	10 (30,3%)	4 (50%)
Отсутствие эффекта или снижение числа приступов менее чем на 50%	2 (16,6%)	1 (9,1%)	4 (12,1%)	1 (12,5%)



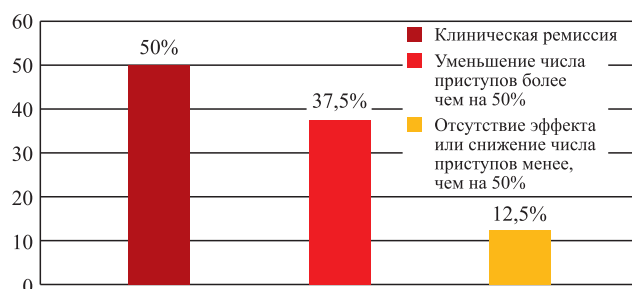


Рис. 1. Эффективность назначения Сейзара при лечении эпилепсии у детей и подростков

Выводы

Клиническая ремиссия при приеме Сейзара была достигнута в 32 случаях (50%). Уменьшение числа приступов более чем на 50% отмечалось у 24 пациентов – 37,5%.

Отсутствие эффекта или снижение числа приступов менее чем на 50% отмечалось у 8 пациентов (12,5%).

Побочные эффекты отмечались у 1 пациента в виде кожной сыпи, которая была купирована при снижении дозы препарата.

Результаты исследования продемонстрировали эффективность и безопасность Сейзара; препарат рекомендован к применению в лечении фокальной и генерализованной эпилепсии у детей и подростков.

Клинические пример

Пациентка Т., 17.03.2017 г.р., 8 лет, вес 23 кг

Диагноз: G40.2 Структурная фокальная эпилепсия (медикаментозная ремиссия с 10.2025). Этиология: врожденный порок развития головного мозга; фокальная полимикрия правая лобно-теменная область.

Сопутствующий диагноз: смешанное специфическое расстройство развития с речевыми нарушениями. Дизартрия. Дисграфия. Дислексия.

Жалобы: продолжающиеся судорожные приступы в утреннее время, во время сна, в виде заведения глаз, учащенного дыхания, гиперсаливации, напряжение конечностей, длительностью до 1–3 мин, частотой 1 раз в 3 мес; на снижение памяти, нечеткость звукопроизношения.

Данные анамнеза. Перинатальный анамнез отягощен (беременность протекала на фоне внутриутробной инфекции). Роды в срок. До года наблюдалась с диагнозом: последствия ПЭП. Раннее психомоторное развитие по возрасту.

Дебют приступов: в возрасте 5 лет зарегистрирован первый судорожный приступ с утратой сознания, тоническим напряжением конечностей, слюнотечением во время утреннего сна, длительностью до 4 мин, с последующей головной болью.

В настоящее время в неврологическом статусе: проявление дизартрия, дисграфии, дислексии. Данные дополнительных методов исследования:

На ЭЭГ: регистрируется эпилептиформная активность, латерализованная по правому полушарию, с захватом лобного и теменного вертекса, с явлением вторичной билатеральной синхронизации и распространением на аналогичные отведения левого полушария, в виде раз-

рядов полифазных острых волн, комплексов острая–медленная волна, амплитудой 450 мкВ, высоким индексом.

КТ головного мозга: в белом веществе лобной доли справа определяются точечные участки пониженной плотности до 5 мм без четких границ. Кистовидные очаги в веществе лобной доли справа.

МРТ головного мозга: фокальная полимикрия правой лобно-теменной области.

Фармакологический анамнез. Назначен вальпроат (Депакин хроносфера) в дозе 30 мг/кг/сут; концентрация вальпроевой кислоты в крови до и после приема: 60–61,8 мкг/мл. Судорожный приступ повторился через 3 мес (тоническое сжатие челюстей – тризм, длительность до 1 мин), следующий приступ повторился через 30 мин (с отведением глаз, длительность до 2–3 мин, без тонического напряжения конечностей). Доза Депакина хроносфера увеличена до 45 мг/кг/сут; концентрация вальпроевой кислоты в крови до приема – 129 мкг/мл.

На ЭЭГ на фоне приема вальпроата сохранялась эпилептиформная активность высокого индекса.

Консультирована нейрохирургом: Врожденный порок развития головного мозга, диффузная кортикальная дисплазия правого полушария (полимикрия). Структурная фокальная эпилепсия. Оперативное лечение не показано.

К терапии добавлен левитирацетам в дозе 40 мг/кг/сут. Через 2 мес повторились приступы с тоническим напряжением конечностей.

Учитывая сохраняющиеся судорожные, с 05.2025 г. в терапию введен Сейзар с титрованием дозы до 50 мг 2 раза в день (4,3 мг/кг/сут) и постепенной отменой Депакина хроносферы. Приступы судорог не повторялись с 06.2025 г.

ЭЭГ в динамике от 07.2025 г: регистрируется эпилептиформная активность, латерализованная по правому полушарию, с максимальной выраженностью в центрально-теменной области, низким индексом.

В настоящее время ребенок находится в медикаментозной ремиссии. Побочных эффектов не отмечалось.

Литература

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. 2-е издание. М.: Бином, 2019. 896 с.
2. Мухин К.Ю. Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами – особая форма эпилепсии в детском возрасте. Русский журнал детской неврологии. 2009;4(2):3–19.
3. Резолюция заседания экспертов Российской Противопилептической лиги об эффективности, безопасности и оценке результатов лекарственной терапии больных эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021.
4. Власов П.Н. Эпилепсия у женщин: клинические, электрофизиологические гормональные и терапевтические аспекты. Автореферат дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2000.
5. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджин) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Св. Луки). Русский журнал детской неврологии. 2020.
6. Клинические рекомендации. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. МЗРФ. 2022.
7. Мухин К.Ю., Гатауллина С.Х., Петрухин А.С. Палеокортикальная височная эпилепсия, обусловленная мезиальным височным склерозом: клиника, диагностика и лечение (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии. 2008;3.
8. Мухин К.Ю. и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. Четвертое издание. М.: «Бином», 2018.

Эффективность и переносимость Сейзара (ламотриджина) в терапии различных синдромов генетических эпилепсий у детей

Н.В. ЧЕБАНЕНКО

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кафедра неврологии детского возраста; эпилептолог, к. м. н.

Введение

В настоящее время генетическая этиология доказана в 30–40% случаев эпилепсий у детей. Согласно ILAE (2017), генетические эпилепсии имеют как моногенный (5–10%), так и полигенный тип наследования. Моногенный тип наследования характерен для энцефалопатий развития и эпилептических.

Генетические генерализованные эпилепсии (ГГЭ) (ILAE, 2017) охватывают широкую группу эпилепсий с генерализованными типами приступов и генерализованной спайк-волновой активностью на ЭЭГ, предположительно генетической этиологии (установленной на основании наличия сходных проявлений у близнецов, а также других членов семьи) (рис. 1).

Группа ГГЭ включает множество как распространенных, так и редко встречающихся генетических синдромов генерализованной эпилепсии. В связи с этим Рабочая группа ILAE отдельно выделила подгруппу идиопатических генерализованных эпилепсий (ИГЭ)

по следующим причинам: ИГЭ являются наиболее распространенными синдромами в пределах ГГЭ; как правило, при ИГЭ хороший прогноз в отношении контроля приступов; ИГЭ не трансформируются в эпилептическую энцефалопатию; у данных форм есть схожие ЭЭГ-проявления, в т.ч. нормальная фоновая активность в сочетании с генерализованными разрядами спайк-волновой и/или полиспайк-волновой активности частотой 2,5–6 Гц при гипервентиляции и фотостимуляции.

Наиболее важными факторами для выбора противосудорожного препарата (ПЭП) у детей с эпилепсией являются эпилептический синдром, тип приступа, этиология и выявленные изменения на ЭЭГ. Однако выбор препарата также должен основываться на информации о безопасности и переносимости ПЭП. Монотерапия может уменьшить токсичность, лекарственные взаимодействия, тератогенные эффекты и повышать compliance, а также в ряде случаев улучшать контроль приступов (при переходе от комбинированной терапии на монотерапию).

Сейзар (ламотриджин) – препарат широкого спектра действия, который может применяться как у детей, так и у взрослых в моно- и комбинированной терапии, что делает его удобным для применения у пациентов любого возраста, начиная с раннего возраста.

Сейзар имеет множественный механизм действия:

- Блокирует Na ионные каналы, что приводит к снижению высвобождения нейромедиаторов.
- Блокирует Ca-чувствительные неселективные катионные каналы (kr HСК) и K ионные каналы Т-типа в гиппокампальных нейронах, которые участвуют в

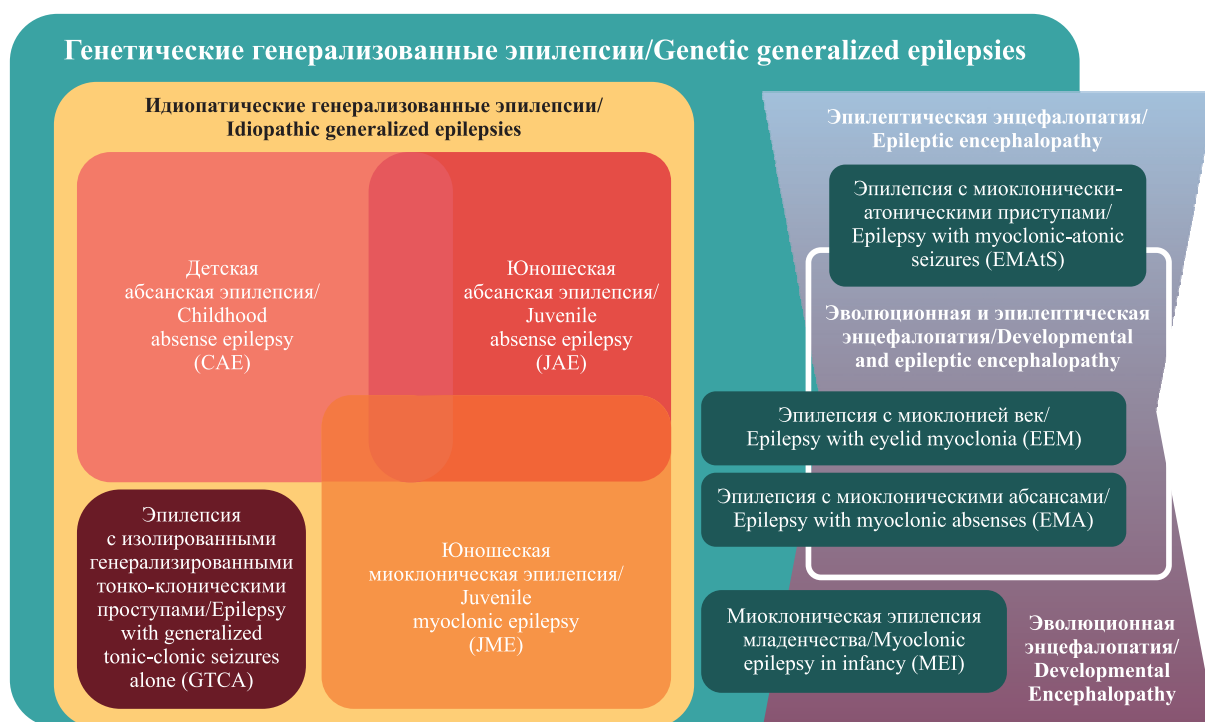


Рис. 1. Классификация эпилептических синдромов ILAE 2022 г.: ГГЭ, включающие ИГЭ (взято с изменениями из: Hirsch E., French J., Scheffer I.E., et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1475–99)



генерации и поддержании эпилептической активности. Это дополнительно снижает возбудимость нервных клеток.

- Блокирует пресинаптическую мембрану окончаний возбуждающих аксонов, что ограничивает избыточный патологический выброс возбуждающих аминокислот глутамата и аспартата.
- Увеличивает на 25% концентрацию ГАМК.

Цель работы

Оценить эффективность и переносимость препарата Сейзар (ламотриджин) в терапии различных синдромов при генетических эпилепсиях у детей.

Материалы и методы

Исследование проведено на клинических базах Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Под наблюдением находились 44 пациента с 3 лет до 18 лет с различными синдромами генетических эпилепсий, 22 мальчика и 22 девочки. Средний возраст составил $10,9 \pm 4,3$ лет. Набор пациентов в исследование происходил в период с 25.10.2024 по 12.04.2025. Катамнестическое наблюдение за пациентами проводилось с 12.04.2025. по 06.02.2026, и период составил 300 дней (минимально) и 14 мес (максимально).

Монотерапию Сейзаром получали 18 (40,9%) пациентов, из них инициальная терапия Сейзаром была назначена 13 пациентам. На альтернативную монотерапию переведено 5 пациентов. Комбинированную терапию получали 26 пациентов (59,1%), из них инициальную терапию Сейзаром получили 22 пациента.

Терапевтические дозы Сейзара рассчитывались в соответствии с рекомендациями Регистра лекарственных средств России от минимально терапевтической (1–5 мг/кг/сут) до максимальной (10 мг/кг/сут) в зависимости от индивидуальной переносимости и эффективности. В среднем Сейзар применяли в дозах от 75 до 300 мг/сут в 1–2 приема.

Всем пациентам были проведены: сбор анамнеза, исследование неврологического статуса, оценка дневника наблюдения за приступами, видео-ЭЭГ мониторинг, магнитно-резонансная томография, нейropsychологическое тестирование (тест тревожности Р. Тэмпл, В. Амен, М. Дорки). Оценка когнитивных функций включала в себя исследование внимания (тест Тулуз–Пьерона, субтест «Шифрование»), исследование слухоречевой памяти (проба 10 слов по А.Р. Лурия) и зрительной памяти (методика «Память на образы»).

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты обоего пола в возрасте от 3 до 18 лет; установленный диагноз определенного эпилептического синдрома согласно классификации и дефиниции эпилептических синдромов 2022 г., утвержденной Международной противосудорожной лигой (International League Against Epilepsy, ILAE).

Критерии исключения пациентов из исследования: детская абсансная эпилепсия (исследуется в отдельной работе); повышенная чувствительность к компонентам препарата; аллергические реакции на компоненты

препарата; острая почечная недостаточность; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания.

Ответ на лечение оценивался количественно с анализом данных о частоте приступов до и во время лечения Сейзаром (на основании дневников приступов, которые вели родители). Эффективность терапии оценивали как «ремиссия» при отсутствии приступов, «респондеры» – при снижении количества приступов на 150%, «недостаточная эффективность» – при снижении количества менее, чем на 50%. Время оценки эффективности Сейзара составило 300 дней (минимально).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ: MS Office Excel 2010 (Microsoft), STATISTICA v.6.0 (StatSoft).

Результаты

В исследуемой группе генетические эпилепсии были представлены двумя группами синдромов: генетические генерализованные эпилепсии (ГГЭ) и энцефалопатии развития и эпилептические (ЭРЭ).

Группа ГГЭ состояла из 4 синдромов: юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ) – 12 пациентов, юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) – 12, эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами (ЭГСП) – 7 пациентов и генетические эпилепсии с фебрильными приступами плюс (ГЭФС+) – 3.

В состав группы ЭРЭ вошли 2 синдрома: эпилепсия с миоклоническими-атоническими приступами (МАЭ) – 3 пациента и синдром Леннокса–Гасто (СЛГ) – 7. Структура распределения по эпилептическим синдромам пациентов, получающих Сейзар, представлена на рисунке 2.

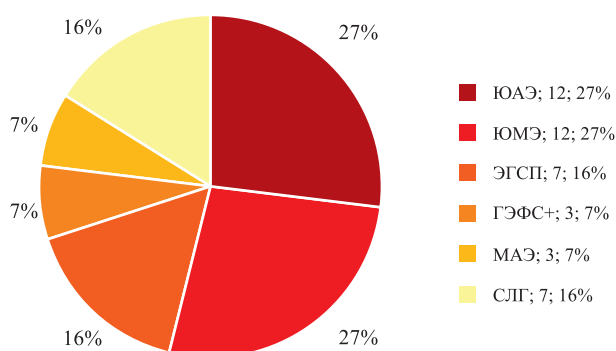


Рис. 2. Структура синдромов генетических эпилепсий у детей, принимающих Сейзар

Основные характеристики синдромов генетических эпилепсий у детей, принимающих Сейзар, представлены в таблице 1.

Анализ общей эффективности терапии Сейзаром при синдромах генетических эпилепсий у детей демонстрирует достижение полной ремиссии в 54,5% случаев, в группу респондеров вошли 40,5%, недостаточная эффективность наблюдалась лишь в 4,5% случаев (таблица 2).

Таблица 1

Основные характеристики синдромов генетических эпилепсий у детей, принимающих Сейзар

Эпилептический синдром	Средний возраст дебюта	Тип приступов	Нарушение психического и речевого развития	Монотерапия или комбинированная терапия
ЮАЭ	11,3 ± 1,1 года	Типичные абсансы ГТКП	Нет	Монотерапия, Альтернативная монотерапия, Вальпроевая кислота, Этосуксимид
ЮМЭ	11,6 ± 1,4 лет	ГТКП, Абсансы, Миоклонические, Миоклонико-тонико-клонические, Абсанс-ГТКП	Нет	Монотерапия Альтернативная монотерапия, Леветирацетам, Перампанел, Вальпроевая кислота, Топирамат
ЭГСП	11,2 ± 1,3 года	ГТКП	Нет	Альтернативная монотерапия (вальпроат заменен на Сейзар)
ГЭФС +	3,7 ± 4,1 года	БТКП, абсансы, Типичные фебрильные	Легкой степени	Вальпроевая кислота, Топирамат, Этосуксимид
МАЭ	6,2 ± 2,9 лет	Миоклонически-атонические ГТКП, Миоклонические, Типичные абсансы, Типичные фебрильные	Средней степени тяжести	Вальпроевая кислота, Этосуксимид, Перампанел
СЛГ	3,6 ± 2,2 лет	Тонические, Атонические, Атипичные абсансы, БТКП, ГТКП, Миоклонико-атонические	Тяжелой степени	Вальпроевая кислота, Руфинамид, Топирамат, Перампанел, Клобазам

Таблица 2

Терапевтическая эффективность Сейзара при генетических эпилепсиях

Эпилептический синдром	Полная ремиссия	Респондеры	Недостаточная эффективность	Всего пациентов
ЮАЭ	8 (66,7%)	4 (33,3%)	0	12
ЮМЭ	7 (58,3%)	5 (41,7%)	0	12
ЭГСП	7 (100%)	0	0	7
ГЭФС+	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0	3
МАЭ	0	3 (100%)	0	3
СЛГ	0	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7
ВСЕГО	24 (54,5%)	18 (40,9%)	2 (4,5%)	44

Генетические генерализованные эпилепсии

Группа ГГЭ включала 4 синдрома: ЮАЭ – 12 пациентов, ЮМЭ – 12, ЭГСП – 7 и ГЭФС+ – 3 пациента.

На фоне приема Сейзара полная ремиссия достигнута у детей с ЭГСП в 100% случаев (3 пациента) (рис. 3).

Также хорошая терапевтическая эффективность Сейзара наблюдалась при ЮАЭ и при ГЭФС+; при дан-

ных синдромах ремиссия достигнута в 66,7% (по 8 пациентов), респондерами явились 33,3% (по 4 пациента).

В большинстве случаев отмечена хорошая переносимость препарата. У 1 пациента в первые дни титрации наблюдалась сыпь, 2 пациента жаловались на головные боли. Эти побочные эффекты продолжались 3 дня и не привели к отмене препарата. Побочные эффекты в начале терапии наблюдались у 4 пациентов (8,5%). У 3 пациентов отмечалась тошнота, у 2-х пациентов была головная боль, одна девушка жаловалась на бессонницу. Данные побочные эффекты наблюдались короткое время и также не повлекли за собой отмену терапии Сейзаром. Аггравации приступов не отмечено.

Клинический пример 1

Пациентка Ю., 12 лет

Жалобы: эпизоды замиранья с отсутствием реакции, чаще утром, 2-3 раза в неделю. Наследственность: не отягощена.

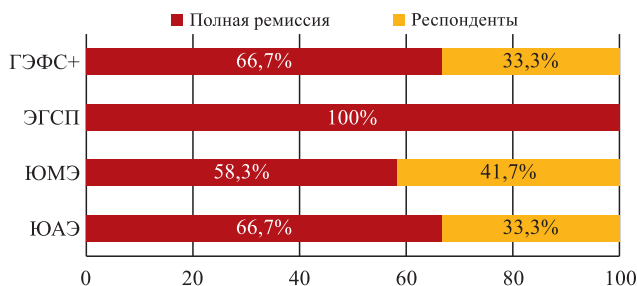


Рис. 3. Терапевтическая эффективность Сейзара при генетических генерализованных эпилепсиях



Дебют заболевания с 11 лет – девочку обнаружили на полу без сознания. При просмотре камер: общий судорожный приступ.

Неврологический статус: без очаговой симптоматики. Результаты обследования:

Ночной ВЭМ: в бодрствовании и во сне зарегистрирована эпилептиформная активность в виде: региональных разрядов в правых лобно-центральных отделах, диффузных ритмичных разрядов, длительностью до 3–4 с, региональных разрядов в левых лобных и вертексных отделах. При проведении функциональных проб: отмечается фотопароксизмальная реакция на частотах 16, 18, 20 Гц, при гипервентиляции – повышение частоты генерализованных разрядов.

МРТ головного мозга: МР-признаков структурной патологии головного мозга не выявлено.

Диагноз: Идиопатическая генерализованная эпилепсия: юношеская абсансная эпилепсия. Приступы: типичные абсансы, ГТКП. Приступный период.

Фармакологический анамнез: леветирацетам (Кепра) 2000 мг/сутки. На фоне приема леветирацетама появилась тревожность, мнительность, негативизм, проявления агрессивности.

Леветирацетам заменен на Сейзар 5 мг/кг/сут с постепенной титрацией дозы.

ВЭМ в динамике: зарегистрирована эпилептиформная активность в виде бифронтальных или диффузных билатерально-асинхронных разрядов, частотой 3,5–4,5 Гц, длительностью до 2 сек, с акцентом в передних отделах, амплитудой до 260 мкВ. В состоянии утреннего бодрствования регистрируются ЭЭГ-паттерны абсансных приступов в виде появления ритмичных пик-, полипик-волновых разрядов, частотой 3,5–4,5 Гц.

Катамнез: Клинико-медикаментозная ремиссия 1 год. Отсутствуют проявления тревожности и агрессивности.

При ЮМЭ ремиссия приступов была достигнута у 7 пациентов (58,3%), респондерами были 5 пациентов (41,7%). Случаев аггравации приступов не зарегистрировано. Сыпь наблюдалась у 2 пациентов в течение 1 дня, не привела к отмене препарата.

Клинический пример 2

Пациентка: К., 13 лет.

Жалобы: приступы в виде подергиваний в руках по утрам, единичные, 1 раз в неделю; приступы в виде потери сознания с тоническими и клоническими судорогами, 1 раз в неделю. Эмоциональная лабильность, низкий фон настроения, тревожность.

Анамнез: с 12 лет отмечала эпизоды подергивания в руках по утрам, единичные, 1 раз в неделю; на фоне недосыпания и непостоянного приема ПЭП отмечаются ГТКС с частотой 1 раз в неделю. Установлен диагноз юношеской миоклонической эпилепсии. На ЭЭГ зарегистрированы генерализованные эпилептиформные разряды. Принимала вальпроат (Депакин) с положительным эффектом в виде купирования приступов; однако появились жалобы на повышение аппетита, увеличение веса, эмоциональную лабильность, низкий фон настроения и тревожность.

ВЭМ со сном: единичные разряды эпилептиформной активности во сне.

При осмотре – без очаговой неврологической симптоматики. Учится в школе на «отлично».

Заключение: Идиопатическая генерализованная эпилепсия: юношеская миоклоническая эпилепсия. Приступы: генерализованные тонико-клонические, миоклонические (редкие).

Рекомендовано: ввести в терапию Сейзар в дозе 150 мг/сутки с постепенной титрацией, с постепенной отменой вальпроевой кислоты. Контроль видео-ЭЭГ мониторинга со сном раз в полгода. Регулярная дозированная физическая нагрузка.

Катамнез: На фоне приема Сейзара в течение 10 мес достигнута клинико-медикаментозная ремиссия. Со слов пациентки повысился фон настроения, стабилизировались эмоции, исчезла тревожность; улучшились внимание и память и «стало легче учиться»; снизился вес.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировано высокую терапевтическую эффективность Сейзара при ГТЭ в виде купирования приступов, а также улучшения эмоционального фона и настроения (по показателям нейропсихологического тестирования). Оценка когнитивных функций (по результатам тестирования) выявила улучшение внимания, слухоречевой и зрительной памяти.

Энцефалопатии развития эпилептические. В состав группы ЭРЭ вошли 2 синдрома: МАЭ – 3 пациента и СЛГ – 7 пациентов. Терапевтическая эффективность Сейзара представлена на рисунке 4.



Рис. 4. Терапевтическая эффективность Сейзара при энцефалопатиях развития и эпилептических

Все 3 пациента (100%) с МАЭ ответили на введение в терапию Сейзара (респонденты): полностью купированы ГТКП, типичные абсансы; частота других приступов уменьшилась более чем на 70–80%.

В исследование включено 7 пациентов с синдромом Леннокса-Гасто. У 4 из этих пациентов был диагностирован детский церебральный паралич. У из этих 5 пациентов (71,4%) получен высокий терапевтический ответ на добавление Сейзара к принимаемому ПЭП (респонденты). Два пациента (28,6%) ответили на терапию снижением частоты приступов на 20–30%. При этом у всех 7 пациентов (в 100% случаев) полностью купировались ГТКП, абсансы, тонические и атонические приступы. Это согласуется с данными других исследований. Синдром Леннокса-Гасто – классическая энцефалопатия развития и эпилептическая с дебютом в детском возрасте, характеризующаяся резистентностью к терапии, неблагоприятным прогнозом и во многих случаях пожизненным течением.

Клинический пример 3

Пациент Л. 7 лет.

Жалобы: на сохраняющиеся ежедневные приступы резких падений, тонические, тонико-клонические и замирания.

Данные анамнеза: Дебют приступов в 2 года 9 мес. До дебюта приступов развитие соответствовало возрасту, после дебюта – регресс психического и моторного развития. Отмечались билатеральные тонико-клонические приступы, миоклонико-атонические, атипичные абсансы, тонические, атонические. Получал вальпроовую кислоту в дозе 800 мг/сут, леветирацетам 1500 мг/сут, этосуксимид (Суксилеп) 500 мг/сут – без эффекта, отменен. Проводилась гормональная терапия (метилпреднизолон, пульс-терапия, 19 мг/кг/сут, 5 курсов) – без эффекта, отменен.

В 6 лет на ЭЭГ диагностирован феномен SWAS, индекс представленности эпилептиформной активности достигал 90%.

MPT головного мозга: изменения на уровне парагиппокампальной извилины слева могут быть расценены как участок глиоза. Умеренно выраженные перинатальные изменения больших полушарий в виде диффузной атрофии.

Полное секвенирование экзона: выявлен ранее описанный гетерозиготный патогенный вариант в гене PASC1. Клиническая картина пациента полностью соответствует фенотипу Синдрома Шурса–Хоймейкера.

В сентябре 2022 г. в терапию введен перампанел 4 мг/сут – появились приступы агрессии. Учитывая сохраняющиеся приступы агрессии, добавлен сонапакс 10 мг/сутки. На фоне проводимой терапии отмечалось дальнейшее урежение приступов.

Диагноз: Синдрома Шурса–Хоймейкера. Энцефалопатия развития и эпилептическая: синдром Леннокса–Гасто. Приступы: билатеральные тонико-клонические, миоклонико-атонические, атипичные абсансы, тонические, атонические. Нарушение психического развития, нарушение развития импрессивной и экспрессивной речи. РАС. Приступы агрессии.

В декабре 2024 г. проведена коррекция терапии: в терапию добавлен препарат Сейзар 150 мг/сут. (5 мг/кг/сут).

В настоящее время получает: Сейзар 5 мг/кг/сутки, вальпроовая кислота 27,5 мг/кг/сут, перампанел по 4 мг через день.

Катамнез. На фоне приема трех ПЭП частота приступов снизилась более чем на 50%: БТКП возникают 3–4 раза в неделю, тонические ночные – 2–3 раза в неделю, атипичных абсансы – 5–6 раз в сутки. Миоклонико-атонические, тонические и атонические приступы купированы. Приступы агрессии не повторялись. Пациент стал спокойнее; отмечено улучшение памяти, внимания и речи.

Заключение

Таким образом, результаты исследования подтверждают, что Сейзар имеет высокую эффективность и хорошую переносимость в монотерапии и комбинированной терапии генетических эпилепсий, в том числе Сейзар перспективен в комбинированной терапии

при резистентных к предшествующей терапии формам эпилепсии. Широта фармакологической активности позволяет Сейзару воздействовать на многие уровни эпилептогенеза. Воздействие Сейзара на натриевые каналы нейронов, а также на кальциевые каналы (преимущественно пейсмекерные) затрудняет построение вертикально и горизонтально организованных aberrантных эпилептогенных сетей, а воздействие на концентрации ГАМК и активность пресинаптической мембраны глутаматных нейронов снижает активность уже организованных гиперактивных нейрональных сетей. Эти же свойства препарата объясняют его активность в сочетании с другими ПЭП.

Выводы

1. Применение препарата Сейзара (ламотриджин) при генетических эпилепсиях с дебютом в детском возрасте показало высокую эффективность: 54,5% случаев – полная ремиссия, 40,5% случаев – респондеры; таким образом, терапия Сейзаром была высоко эффективна в 95% случаев.

2. Сейзар эффективен в отношении различных типов приступов при генетической генерализованной эпилепсии. Отмечен значительный положительный эффект в отношении абсансов и ГТКП.

3. При генетических генерализованных эпилепсиях терапия Сейзаром сопровождалась нормализацией настроения, снижения тревожности (что доказано улучшением показателей тестов), улучшением внимания, слухоречевой и зрительной памяти, улучшением развития экспрессивной речи.

4. Сейзар оказывает положительное влияние на эмоциональное состояние, выраженное, в частности, отсутствием тревоги. Выявленная в исследовании значимость позитивного восприятия различных аспектов жизни у пациентов с ГЭ и показателя удержания на терапии согласуется с новой концепцией понятия «эффективности» терапии эпилепсии, изложенной в Резолюции заседания экспертов РПЭЛ.

5. При энцефалопатиях развития эпилептических добавление Сейзара к другим ПЭП способствовало уменьшению частоты приступов более чем на 70–80% при эпилепсии с миоклоническо-атоническими приступами и на 20–30% при синдроме Леннокса–Гасто. Эффект добавления Сейзара выражается в полном купировании ГТКП, абсансов, тонических и атонических приступов.

6. Не было отмечено нежелательных реакций, не описанных в инструкции по применению Сейзара, что свидетельствует о достаточно высоком профиле лекарственной безопасности и переносимости препарата. Агравации приступов не отмечено.

Практические рекомендации

1. В инициальной монотерапии Сейзар рекомендован при идиопатических генерализованных эпилепсиях для лечения следующих синдромов: юношеская абсансная эпилепсия с 12 лет, юношеская миоклоническая эпилепсия с частыми ГТКП с 12 лет и для лечения эпилепсии с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами с 12 лет. При отсутствии



ремиссии Сейзар необходимо применить в комбинированной терапии.

2. В альтернативной монотерапии Сейзар рекомендован при идиопатических генерализованных эпилепсиях с 3 лет для лечения следующих синдромов: юношеская абсансная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия и для лечения эпилепсии с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами. При отсутствии ремиссии Сейзар необходимо применить в комбинированной терапии.

3. При генетической эпилепсии с фебрильными приступами плюс, ассоциированной с типичными абсансами, Сейзар рекомендован с 3 лет как в альтернативной монотерапии, так и в комбинированной терапии при отсутствии ремиссии.

4. Сейзар эффективен в комбинированной терапии при следующих синдромах ЭРЭ: эпилепсия с миоклоническо-атоническими приступами и синдром Леннокса-Гасто (при фармакорезистентности к ранее проводимой терапии). При этом эффект добавления Сейзара выражается в полном купировании ГТКП, абсансов, тонических и атонических приступов. Это улучшает качество жизни родителей.

5. Сейзар целесообразно назначать детям с сопутствующим нарушением внимания, памяти, с нарушением развития экспрессивной речи, так как препарат улучшает когнитивные возможности.

6. Сейзар может быть полезен при применении у пациентов с коморбидными эмоциональными нарушениями и изменением поведения, так как препарат стабилизирует настроение и снижает уровень тревоги.

Литература

1. Eriksson AS, Nergårdh A, Hoppu K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia*. 1998;39(5):495–501.
2. Fisher RS, Cross JH, French JA et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522–30.
3. Hirsch E, French J, Scheffer IE et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1475–99.
4. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *Lamictal Lennox-Gastaut Study Group*. *N Engl J Med*. 1997;337(25):1807–12.
5. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–21.
6. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P. et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1398–442.
7. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В. и др. Классификация эпилепсии Международной Противозепилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017;9(1):6–25.
8. Белоусова Е.Д., Бурд С.Г., Ермоленко Н.А., Мухин К.Ю. Диагностика и возрастная эволюция синдрома Леннокса-Гасто. Ведение пациентов в разных возрастных периодах. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022;14(3):276–293. [Belousova ED, Burd SG, Ermolenko NA, Mukhin KYu. Diagnostics and age-related evolution of Lennox-Gastaut syndrome. Management in diverse patient age periods. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2022;14(3):276–293 (In Russ.)].
9. Карлов В.А. *Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин*. 2-е издание. М.: Бином, 2019. 896 с.
10. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома Леннокса-Гасто (обзор литературы). *Русский журнал детской неврологии*. 2023;18(4):36–43. [Mukhin KYu, Pylaeva OA. The modern approaches to the diagnostics and treatment of Lennox-Gastaut syndrome (literature review). *Russian Journal of Child Neurology*. 2023;18(4):36–43 (In Russ.)].
11. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Фрейдкова Н.В. Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 4-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки. *Русский журнал детской неврологии*. 2022;17(3):8–36. [Mukhin KYu, Pylaeva OA, Bobylova MYu, Freydkova NV. Lamotrigine (Sazar) in the treatment of epilepsy: four years of experience in Svt. Luka's Association of Medical institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy. *Russian Journal of Child Neurology*. 2022;17(3):8–36 (In Russ.)].