

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ С ФЕНОМЕНОМ ВТОРИЧНОЙ БИЛАТЕРАЛЬНОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ

М.А. Ямин¹, И.В. Черникова²

¹ГАУ Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр»,
²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
кафедра неврологии и нейрохирургии с курсами мануальной терапии и рефлексотерапии ФПК и ППС

При эпилепсии появление феномена вторичной билатеральной синхронизацией (ВБС) в большинстве случаев приводит к появлению новых типов приступов, увеличению общего количества приступов и, в целом, к более тяжелому течению эпилепсии. В случае отсутствия эффекта от первой монотерапии перед врачом встает вопрос о введении нового препарата. Целью этого исследования было определить эффективность леветирацетама (ЛЕВ) в качестве первой дополнительной терапии у больных эпилепсией с феноменом ВБС.

Ключевые слова: феномен ВБС; ремиссия; леветирацетам; исследование.

DOI 10.19163/1994-9480-2018-1(65)-71-73

THE EFFICACY OF LEVETIRACETAM AS ADJUNCTIVE THERAPY IN PATIENTS WITH FOCAL EPILEPSY WITH THE PHENOMENON OF SECONDARY BILATERAL SYNCHRONIZATION

М.А. Yamin¹, I.V. Chernikova²

¹Regional Consulting and Diagnostic Center, Rostov-on-Don, Russia,
²FSEI HE «Rostov State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,
Department of Neurology and Neurosurgery with Courses of Manual Therapy and Reflexotherapy

In epilepsy, the emergence of the phenomenon of secondary bilateral synchronization (SBS) in most cases leads to the appearance of new types of seizures, the increase in the total number of seizures and, in general, to a more severe course of epilepsy. In case of absence of the effect from the first monotherapy doctors are faced with the question of introducing a new drug. The purpose of this study was to determine the effectiveness of levetiracetam (LEV) as first complementary therapy in patients with epilepsy with phenomenon of SBS.

Key words: phenomenon of SBS, remission, levetiracetam, study.

Несмотря на то, что феномен вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) остается одной из самых интересных тем в эпилептологии, крайне мало статей, которые освещали бы данный вопрос. Прежде всего, это связано с невозможностью точно разграничить фокальные и генерализованные формы эпилепсии. Известно, что при многих идиопатических генерализованных формах эпилепсии (ИГЭ) на ЭЭГ могут фиксироваться фокальные изменения [5], а кинематика генерализованных приступов может иметь фокальные черты [10]. С другой стороны, фокальные эпилепсии могут проявляться исключительно генерализованными приступами (ГТКП, абсансы, миоклонические), а на ЭЭГ регистрировать только диффузную генерализованную активность за счет быстрого распространения иктакльного разряда из унилатерального коркового очага на оба полушария. Появление феномена ВБС при фокальных эпилепсиях в большинстве случаев приводит к появлению новых типов приступов, увеличению общего количества приступов и в целом к более тяжелому течению эпилепсии. Суть нашей работы была в том, чтобы проанализировать эффективность леветирацетама (ЛЕВ) в качестве первой дополнительной терапии у данной категории пациентов. ЛЕВ был выбран не случайно, этот препарат имеет уровень доказательности А для лечения фокальных приступов у взрослых [3], также известна эффективность ЛЕВ и при генерализованных присту-

пах [6], особенно миоклонических. Практически идеальный фармакокинетический профиль [7] и уникальный механизм действия делают ЛЕВ препаратом выбора в качестве дополнительной терапии как у больных с фокальными так и генерализованными формами эпилепсии.

История вопроса. Впервые феномен вторичной билатеральной синхронизации был описан канадским неврологом Herbert Henri Jasper в 1947 году на II Международном конгрессе по ЭЭГ в Париже у больных с фокальной лобной эпилепсией. Но только в 1952 году в совместной статье с турецким неврологом и нейрофизиологом Kenan Tukul было дано официальное определение ВБС: «Пик-волновые разряды при приступах *petit mal*, преимущественно, представляют собой билатерально-синхронные разряды... их появление может быть не связано с унилатеральным корковым очагом и может иметь подкорковое происхождение... С другой стороны, билатеральный синхронный разряд, исходящий из унилатерального коркового фокуса, мы называем феноменом вторичной билатеральной синхронизации» [9]. В последующем результаты этой работы были опубликованные в книге, написанной совместно с знаменитым канадским нейрохирургом Wilder Graves Penfield «Эпилепсия и функциональная анатомия головного мозга» [8]. На рис. приведен пример феномена ВБС из этой книги.

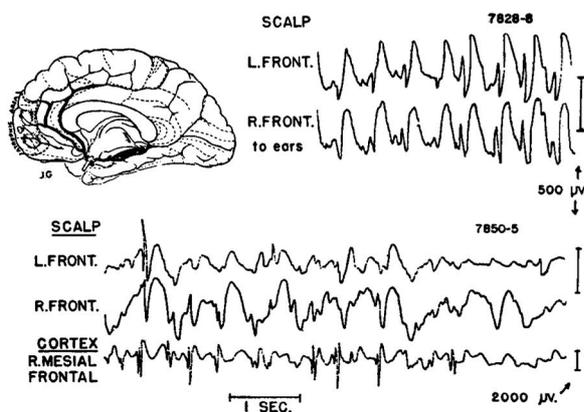


Рис. Случай вторичной двусторонней синхронизации, когда первичный очаг расположен на внутренней поверхности лобной области. На операции в этой области была обнаружена зона атрофии

Современное определение ВБС было дано значительно позже лишь в 1985 году в статье T. W. Blume и N. Pillay: «Вторичная билатеральная синхронизация (ВБС; *secondary bilateral synchronization*) – энцефалографический паттерн, состоящий из последовательности фокальных спайков, полиспайков или спайк-волновых комплексов (реже – медленных волн), за которыми следует вспышка билатеральной, синхронной и симметричной спайк-волновой активности, распространенной на оба полушария» [2].

В России наиболее активно изучением феномена ВБС занимается К. Ю. Мухин, им был предложен термин «псевдогенерализованные приступы», т. е. приступы, имеющие кинематические характеристики генерализованных, диффузные иктальные ЭЭГ паттерны, но по механизму возникновения являющиеся фокальными. Он отмечает, что часть приступов, традиционно классифицируемых как генерализованные (эпилептические спазмы, короткие тонические, атонические, атипичные абсансы, эпилептический миоклонус век и др.), по механизму возникновения являются фокальными, исходящими чаще всего из коры лобных долей, и образуются путем вторичной билатеральной синхронизации [1].

Blume W. T. и Pillay N. были предложены наиболее значимые для клиницистов и нейрофизиологов признаки этого феномена на ЭЭГ [2], которые в модификации Мухина К.Ю. приведены ниже [1].

1. Разряды ВБС состоят из повторяющихся стереотипных паттернов, чаще в виде комплексов острая – медленная волна, имеющих высокую амплитуду.
2. Эпилептиформные комплексы в структуре разряда ВБС должны распространяться билатерально и синхронно.
3. Разряду ВБС должны непосредственно предшествовать региональные спайки, острые волны или пик-волновые комплексы.
4. Морфология региональных эпилептиформных комплексов, непосредственно запускающих ВБС, дол-

жна быть идентичной морфологии других региональных эпилептиформных паттернов, возникающих в тех же отведениях вне связи с ВБС.

5. Триггерные региональные спайки обычно сразу переходят в диффузный разряд, формируя ВБС. Однако окончание разряда ВБС нередко более постепенное; при этом диффузная эпилептиформная активность может переходить в региональную или заканчиваться региональным замедлением. Локализация региональных паттернов, замыкающих разряд ВБС, как правило, совпадает с локализацией триггерных спайков в начале разряда.

6. Продолжительность разряда ВБС должна быть не менее 2 с.

7. ВБС должен встречаться минимум дважды во время одной записи ЭЭГ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить эффективность леветирацетама (ЛЕВ) в качестве первой дополнительной терапии у больных эпилепсией с феноменом ВБС.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены больные с фокальной эпилепсией и феноменом ВБС. Критерием включения было наличие хотя бы на одной ЭЭГ феномена ВБС, отсутствие ремиссии после первой или второй монотерапии. В качестве второго противоэпилептического препарата (ПЭП) назначался ЛЕВ. Все пациенты прошли обследование в ГАУ РО «ОКДЦ». Всего было обследовано 689 человек. Из них 31 пациент с фокальной эпилепсией и феноменом ВБС. 21 пациент не имели ремиссии после первой или второй монотерапии.

Всем пациентам проводился неврологический осмотр, рутинная ЭЭГ, видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ) в бодрствовании и во сне («Энцефалан-121-03» Медиком МТД, Таганрог), магнитно-резонансная томография (МРТ) (Philips Ingenia 1,5 ТЛ или Philips Achieva 3 ТЛ). ВЭМ включал исследование в состоянии активного и пассивного бодрствования с применением тестов на определение уровня сознания, функциональных проб (гипервентиляция, ритмическая фотостимуляция в диапазоне частот 3–40 Гц, проба открывания/закрывания глаз), с включением ночного и/или дневного сна.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Структура и возраст. Тридцать один пациент из 689 (4,4 %) удовлетворял критериям ВБС. 23 пациента не имели ремиссии после первой или второй монотерапии. У 20 не было найдено структурного дефекта, 3 пациента имели структурную фокальную эпилепсию (2 последствия ЧМТ, 1 аномалия развития – гипоплазия височной доли). Средний возраст в этой группе составил 28 лет (от 14 до 51 года). Распределение по полу: 16 женщин и 7 мужчин. 11 человек до перехода на политерапию принимали вальпроаты (ВАП), 8 – ламотриджин (ЛАМ), 2 – топирамат (ТОП), 2 – карбамазепин (КАР).

Данные ЭЭГ. У 13 пациентов (56,5 %) фокус был выявлен в лобной доле, второй по частоте оказалась височная доля 9 (39,5 %) и у 1 (4 %) было более одного фокуса.

Эффективность. Средняя доза ЛЕВ составляла 1348 мг/день (1000–2000 мг/день). Двадцать из 23 пациентов (87 %) имели положительный ответ. Кроме того, у 15 из 23 (65 %) наблюдалось полное прекращение приступов. В группе ремиссии 10 пациентов имели фокус в лобной доле и 5 в височной. У всех пациентов оценивался сон для определения влияния ЛЕВ на ЭЭГ. 14 пациентов показали уменьшение индекса эпилептиформной активности, у 6 наступила электроэнцефалографическая ремиссия. Наиболее эффективной оказалась комбинация ЛАМ + ЛЕВ, второй по эффективности схема ВАП + ЛЕВ. В одном случае добавление ЛЕВ к ВАП вызвало агравацию приступов. Клиническая эффективность и влияние на ЭЭГ представлены в табл. 1, 2

Таблица 1

Клиническая эффективность левитирацетама при ВБС

Комбинация препаратов	Всего	Ремиссия	>50 %	<50 %	Агравация
ВАП + ЛЕВ	11	8	2		1
ЛАМ + ЛЕВ	8	5	1	2	
ТОП + ЛЕВ	2	2			
КАР + ЛЕВ	2		2		
Всего	23	15	5	2	1

Таблица 2

Влияние на ЭЭГ левитирацетама при ВБС

Комбинация препаратов	Высокоэффективен	Эффективен	Неэффективен	Агравация
ВАП + ЛЕВ	2	5	3	1
ЛАМ + ЛЕВ	4	2	2	
ТОП + ЛЕВ			2	
КАР + ЛЕВ		1	1	
Всего	6	8	8	1

Распространенность ВБС у больных с фокальной эпилепсией, по данным разных авторов, колеблется от 0,5 % до 36 % [2, 4]. В нашем исследовании она составила 4,4 %. У большинства пациентов не было найдено причины возникновения эпилепсии (у 20 из 23), что соответствует литературным данным. Наиболее часто ВБС возникает при лобной эпилепсии, на втором месте височная эпилепсия. В качестве основного показателя эффективности была взята свобода от приступов в течение 6 месяцев, а также исчезновение ВБС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показывают, что использование левитирацетама в дополнительной терапии может быть высоко эффективно, как для контроля частоты приступов, так и для снижения интериктальных эпилептиформных разрядов, таких как ВБС. Так, доля пациентов, достигших ремиссии составила 15 человек (65 %), а у 14 из них также исчез и феномен ВБС. Наиболее эффективными оказались схемы ЛАМ + ЛЕВ и ВАП + ЛЕВ. В одном случае была зарегистрирована агравация приступов (комбинация ВАП + ЛЕВ). Комбинация КАР + ЛЕВ была малоэффективна, но окончательные выводы сделать не представляется возможным из-за небольшой выборки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Тысячина М.Д., Алиханов А.А., Петрухин А.С. [Muhin K.Ju., Mironov M.B., Tysjachina M.D., Alihanov A.A., Petruhin A.S.]. Электро-клиническая характеристика больных симптоматической фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ [Jelektro-klinicheskaja harakteristika bol'nyh simptomaticheskoi fokal'noj jepilepsiej s fenomenom вторичной билатеральной синхронизации на JeJeG. Electro-clinical characteristics of patients with symptomatic focal epilepsy with the phenomenon of secondary bilateral synchronization on EEG] // *Русский журнал детской неврологии* [Russkij zhurnal detskoi neurologii. Russian Journal of Pediatric Neurology]. – 2006, Т. 1, Вып. 1. – С. 6–17. (In Russ., Abstr. in Engl.).
2. Blume W.T., Pillay N. Electrographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony // *Epilepsia*. – 1985. – Nov–Dec 26(6). – P. 636–41.
3. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Guerreiro C., Kalviainen R. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // *Epilepsia*. – 2013. – № 54 (3). – P. 551–563.
4. Gobbi G., Tassinari C.A., Roger J., Bureau M., Dravet C., Salas Puig X. Particularites electroencephalographiques des epilepsies partielles symptomatiques de l'enfant // *Neurol. Physiol. Clin.*, 1989. – Vol. 19. – P. 209–218.
5. Leutmezer F. Focal EEG signs in generalized epilepsies // *Epilepsia*. – 2004. – № 45 (Suppl. 3). – P. 46–47.
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care. NICE clinical guideline 137. Issued: January 2012; last modified: January 2015. URL: <http://guidance.nice.org.uk/cg137>. Accessed August 15, 2015.
7. Patsalos P.N. Properties of antiepileptic drugs in the treatment of idiopathic generalized epilepsies // *Epilepsia*. – 2005. – № 46 (Suppl. 9). – P. 140–8.
8. Penfield W. and Jasper H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. – Little, Brown, Boston, 1954. – 896 p.
9. Tuckel K., Jasper H. The EEG in Parasagittal lesions // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1952. – № 4. – P. 481–94.
10. Unterberger I. Focal seizure semiology in generalized epilepsies // *Epilepsia*. – 2004. – № 45(Suppl. 3). – P. 46.

Контактная информация

Ямин Максим Анатольевич – врач-невролог высшей категории, Областной консультативно-диагностический центр, г. Ростов-на-Дону, e-mail: ma_yamin@mail.ru