

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2015 Том 7 №2



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2015 Vol. 7 №2

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95, факс: +7 (495) 649-54-96, почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2015 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПАЦИЕНТКИ, СТРАДАЮЩЕЙ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ С МИОКЛОНИЧЕСКИМИ ПРИСТУПАМИ

Генералов В.О.¹, Садыков Т.Р.¹, Клименченко Н.И.², Югай А.М.¹,
Казакова Ю.В.¹, Цаллагова Е.В.², Шетикова О.В.²

¹ Центр диагностики и лечения эпилепсии «Планета Мед», Москва

² ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова»
Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. Считается, что для височной эпилепсии у взрослых характерны только простые парциальные, сложные парциальные и вторично-генерализованные судорожные тонико-клонические приступы. **Материалы.** Мы наблюдали 23-летнюю пациентку, обратившуюся к нам на 12-й неделе беременности, с частыми миоклоническими приступами. **Результаты.** У пациентки с 4 лет стали возникать афебрильные судорожные тонико-клонические приступы от 2 до 5 раз в месяц. С 21 года у пациентки появились множественные билатеральные миоклонии в бодрствовании в течение всего дня. Прием карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, ламотриджина, вальпроовой кислоты в терапевтических дозах не оказал существенного влияния на частоту пароксизмов. При проведении видео-ЭЭГ-мониторинга зарегистрированы источники эпилептической активности в правой и левой височных долях. При приеме Клобазама в дозе 40 мг в сутки достигнута клинко-энцефалографическая ремиссия. Пациентка родила здорового ребенка через естественные родовые пути. **Выводы.** Височная эпилепсия может проявляться не только фокальными, но и миоклоническими приступами. Применение бензодиазепинов во время беременности может быть эффективно при лечении этой формы эпилепсии, а наличие приступов во время беременности до получения контроля над заболеванием не препятствует естественному родоразрешению женщины.

Ключевые слова

Эпилепсия, беременность, бензодиазепины.

Статья поступила: 22.01.2015 г.; в доработанном виде: 06.02.2015 г.; принята к печати: 21.06.2015 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Генералов В.О., Садыков Т.Р., Клименченко Н.И., Югай А.М., Казакова Ю.В., Цаллагова Е.В., Шетикова О.В. Клинический случай ведения беременности пациентки, страдающей височной эпилепсией с миоклоническими приступами. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 2: 41-48.

CLINICAL CASE OF PREGNANT PATIENT WITH TEMPORAL EPILEPSY AND MYOCLONIC EPILEPTIC SEIZURESGeneralov V.O.¹, Sadykov T.R.¹, Klimenchenko N.I.², Yugay A.M.², Kazakova Yu.V.¹, Tsalagova E.V.², Shetikova O.V.²¹ Center for diagnosis and treatment of epilepsy "Planet Med", Moscow² Federal State Budget Institution "Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow**Summary**

Rationale: It is thought that temporal lobe epilepsy tends to show three types of seizures: simple partial seizures, complex partial seizures and secondary generalized motor (tonic ore tonic-clonic) seizures. **Methods:** Female 23-years-old patient on 12 week of pregnancy with multiple bilateral myoclonic seizures was investigated. **Results:** At 4 years patient started presenting afebrile paroxysms of generalized tonic-clonic seizures from 2 to 5 times per month. For 2 years before our first meeting patient had been suffering from multiple bilateral myoclonic seizures that happened during wakefulness hundreds time per day. Patient had been treated with Carbamazepine, Phenobarbital, Fenitoin, Lamotrigine, Valproic acid in therapeutic doses without any result. On video-EEG monitoring focal epileptic activity was found in right and left temporal zones. Remission of epilepsy was reached on Clobazame 40 mg per day. The patient bore the healthy term infant through the maternal passages. **Conclusion:** according to this case it becomes clear that temporal lobe epilepsy can manifest not only by focal seizures but by myoclonic seizures too. Benzodiazepines could be appropriate in treatment of such type of epilepsy. The continued epileptic seizures during pregnancy before the prescription of effective treatment aren't the obligatory indication to cesarean section.

Key words

Epilepsy, pregnancy, benzodiazepines.

Received: 22.01.2014; **in the revised form:** 06.02.2015; **accepted:** 21.06.2015.**Conflict of interests**

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Generalov V.O., Sadykov T.R., Klimenchenko N.I., Yugay A.M., Kazakova Yu.V., Tsalagova E.V., Shetikova O.V. clinical case of pregnant patient with temporal epilepsy and myoclonic epileptic seizures. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya/Epilepsy and paroxysmal conditions. 2015; 2: 41-48 (in Russian).

Corresponding author

Address: Varshavskoe shosse, d. 13, Moscow, Russia, 117105.

E-mail address: videoeeg@mail.ru (Generalov V.O.).

Введение

Височная эпилепсия является наиболее распространенной формой среди фокальных форм эпилепсии [17]. С этим связано большое количество публикаций, посвященных ее диагностике и лечению.

Как известно, для височной эпилепсии характерны различные варианты эпилептических приступов, характер которых во многом зависит от расположения первичной эпилептогенной зоны. В частности, проявлениями амигдало-гиппокампальной эпилепсии являются парциальные сенсорные (обонятельные и вкусовые), вегето-висцеральные приступы, парциальные психические приступы и, конечно, сложные парциальные приступы с различными по проявлениям автоматизмами. Латеральная височная эпилепсия характеризуется пароксизмами слуховых и зрительных галлюцинаций, головокружений и, так

называемыми, «височными синкопами» [3]. Помимо зависимости течения эпилепсии от локализации источника, клиническая картина эпилепсии также определяется характером инициального повреждения головного мозга. Так, возможно существование лезиональных и нелезиональных вариантов височной эпилепсии, имеющих различные проявления при нейровизуализации и различных прогноз течения [9].

Подходы к медикаментозному лечению височной эпилепсии не отличаются от таковых при других фокальных эпилепсиях: для взрослых пациентов препаратами первой линии являются карбамазепин, леветирацетам, зонисамид, фенитоин, для пожилых пациентов – ламотриджин, в то время как для пациентов детского возраста – окскарбазепин [4]. При этом в случае резистентного течения при височной эпи-

лепсии возможно проведение хирургического лечения: операции, направленные на удаление структурной основы эпилепсии, наиболее часто применяются именно при височном расположении эпилептического очага [11].

Однако наиболее сложным представляется подбор терапии у беременных пациенток с резистентными вариантами височной эпилепсии в силу потенциальной тератогенности антиконвульсантов. В этом случае от специалиста требуется максимально быстрый подбор терапии в связи с тем, что продолжающиеся приступы представляют угрозу для здоровья как ребенка, так и матери. При высокой частоте эпилептических приступов коррекция терапии осуществляется на основании клинических данных, то есть после каждого пароксизма. При редких приступах, когда эффект от терапии быстро оценить невозможно, в основе коррекции терапии лежит анализ электроэнцефалографической картины.

Клинический случай

Мы наблюдали пациентку П., 23 лет, обратившуюся к нам на 12-й неделе беременности с пароксизмами вторично-генерализованных судорожных приступов, которым за 3-4 дня предшествовали множественные (сотни в день) билатеральные миоклонические приступы в мышцах плечевого пояса.

Из анамнеза известно, что у пациентки в 2 года (июль 1992 г.) возник эпизод потери сознания с тонико-клоническими судорогами на фоне повышения температуры тела до 39,2°C. Аналогичный пароксизм повторно возник через два месяца, также на фоне фебрильной температуры.

Пациентке был назначен фенобарбитал, дифенин, на фоне их применения отмечено появление эпизодов возбуждения, нарушения сна, зрительных галлюцинаций, в связи с чем препараты были отменены.

В 3 года пациентке назначен клоназепам 0,25 мг/сут., на фоне его применения отмечена заторможенность, вялость, после чего доза клоназепама была снижена до 0,125 мг/сут. Через 1 мес. возник аналогичный по кинематике фебрильный пароксизм, доза клоназепама была увеличена до 0,167 мг/сут. На этом фоне в течение 6 мес. зарегистрировано еще два фебрильных пароксизма. Доза клоназепама была увеличена до 0,25 мг/сут., на фоне чего в течение 2 мес. зарегистрировано еще два фебрильных пароксизма.

В 5 лет на фоне терапии клоназепамом в дозе 0,25 мг/сут. зарегистрирован фебрильный судорожный тонико-клонический приступ. После данного пароксизма пациентке был назначен клоназепам 0,5 мг/сут., карбамазепин 50 мг/сут.

В дальнейшем у пациентки возникали исключительно афебрильные пароксизмы.

С 6 лет у пациентки стали возникать судорожные тонико-клонические приступы частотой 2-3 раза в месяц.

На фоне приема клоназепама 0,25 мг/сут. и бензонала 100 мг/сут. отмечено урежение вторично-генерализованных судорожных приступов (ВГСП) до одного раза в год.

При отмене клоназепама и бензонала и назначении карбамазепина 300 мг/сут. отмечено учащение ВГСП до 2-4 раз в месяц.

При добавлении к карбамазепину 300 мг/сут. вальпроевой кислоты 600 мг/сут. и клоназепама 0,125 мг/сут. частота пароксизмов оставалась прежней.

Отмена клоназепама и увеличение дозы вальпроевой кислоты 900 мг/сут. не оказали значимого эффекта.

При добавлении в терапию фенитоина 117 мг/сут. отмечено учащение ВГСП до 6 раз в месяц.

При отмене вальпроевой кислоты и клоназепама, увеличении дозы фенитоина до 260 мг/сут. и добавлении в терапию примидона 187,5 мг/сут. зарегистрировано два ВГСП за месяц.

Пациентке был назначен фенитоин 334 мг/сут. в монотерапии. На этом фоне зарегистрировано возникновение пароксизмов адверсии головы вправо и правосторонними гемифациальными судорогами, без потери сознания, частотой 4-7 раз в месяц.

ЭЭГ (1997 г.) – фокальная эпилептическая активность в правой височной области.

При приеме ламотриджина 100 мг/сут., примидон 300 мг/сут. гемифациальные приступы сменились на ВГСП с частотой два раза в месяц. Увеличение дозы ламотриджина до 200 мг/сут. не оказало эффекта.

При добавлении в терапию примидона 750 мг/сут. частота и кинематика приступов оставалась прежней.

Отмена примидона и увеличение дозы ламотриджина до 300 мг/сут. не оказало эффекта.

При добавлении к ламотриджину 350 мг/сут. карбамазепина 600 мг/сут. отмечено значительное учащение ВГСП – до 14 раз в месяц.

Снижение дозы ламотриджина до 100 мг/сут. и добавление в терапию вальпроевой кислоты 1500 мг/сут. не оказало эффекта.

Повышение дозы вальпроевой кислоты до 2000 мг/сут., ламотриджина до 200 мг/сут., снижение дозы карбамазепина до 200 мг/сут. не оказало эффекта.

При добавлении к вальпроевой кислоте 2000 мг/сут. и ламотриджину 200 мг/сут. клоназепама 1 мг/сут. частота ВГСП снизилась до 1 раза в 2 мес. Через 4 мес. на данной терапии отмечено прекращение эпилептических приступов: с 9 до 16 лет пациентка находилась в клинической ремиссии.

МРТ головного мозга (2006 г.) – структурные потенциально эпилептогенные изменения головного мозга не обнаружены.

При постепенном снижении дозы препаратов, на фоне приема вальпроевой кислоты 250 мг/сут. отмечен рецидив ВГСП с частотой 1 раз в месяц.

Год	Препараты	Эффект ПСТ (% снижения частоты приступов)
1996	Исходная терапия: клоназепам 0,5 мг, карбамазепин 50 мг	–
1996	Клоназепам 0,25 мг, бензонал 100 мг/сут.	95
1996	Карбамазепин 300 мг	Аггравация приступов
1996	Карбамазепин 300 мг, вальпроевая кислота 600 мг, клоназепам 0,125 мг	0
1996	Вальпроевая кислота 900 мг	0
1997	Вальпроевая кислота 900 мг, фенитоин 117 мг	Аггравация приступов
1997	Фенитоин 260 мг, примидон 187,5 мг	66
1997	Фенитоин 334 мг	Аггравация приступов
1997	Ламотриджин 200 мг, Матоин 300 мг	0
1997	Ламотриджин 200 мг, Матоин 300 мг, примидон 750 мг	0
1997	Ламотриджин 300 мг	0
1997	Ламотриджин 350 мг, карбамазепин 600 мг	Аггравация приступов
1997	Ламотриджин 100 мг, карбамазепин 600 мг, вальпроевая кислота 1500 мг	0
1997	Ламотриджин 200 мг, карбамазепин 200 мг, вальпроевая кислота 2000 мг	0
1998	Клоназепам (клобазам) 1 мг, Ламиктал ламотриджин 200 мг, вальпроевая кислота 2000 мг	100, долговременная ремиссия
2006	Вальпроевая кислота 250 мг	Рецидив приступов
2007	Вальпроевая кислота 1500 мг	0
2008-2013	Вальпроевая кислота 250 мг	0

Таблица 1. Результаты лечения пациентки после дебюта афебрильных пароксизмов.

Несмотря на увеличение дозы вальпроевой кислоты до 1500 мг/сут., частота ВГСП выросла до 7 раз в месяц.

Кроме этого, у пациентки за несколько дней до ВГСП стали возникать многократные (сотни в день) билатеральные подергивания в мышцах верхних конечностей.

Схема лечения пациентки представлена в таблице 1.

В 2008 г. ввиду отсутствия эффекта от терапии и наличия нежелательных явлений (увеличение веса, выпадение волос, нарушение менструального цикла) пациентка самостоятельно уменьшила дозу вальпроевой кислоты до 250 мг/сут., позже – до 125 мг/сут.

На момент осмотра у пациентки на фоне приема

вальпроевой кислоты 125 мг/сут. отмечались ВГСП 5 раз в месяц и предшествующие им за 3-4 дня множественные (сотни в день) билатеральные миоклонические приступы.

При проведении ночного видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (на фоне приема вальпроевой кислоты 125 мг/сут.) зарегистрированы независимые источники эпилептической активности в правой, реже – в левой височной области (см. рис. 1,2,3,4).

С учетом наличия в анамнезе положительной динамики при назначении бензодиазепинов (клоназепама), было решено назначить пациентке клобазам

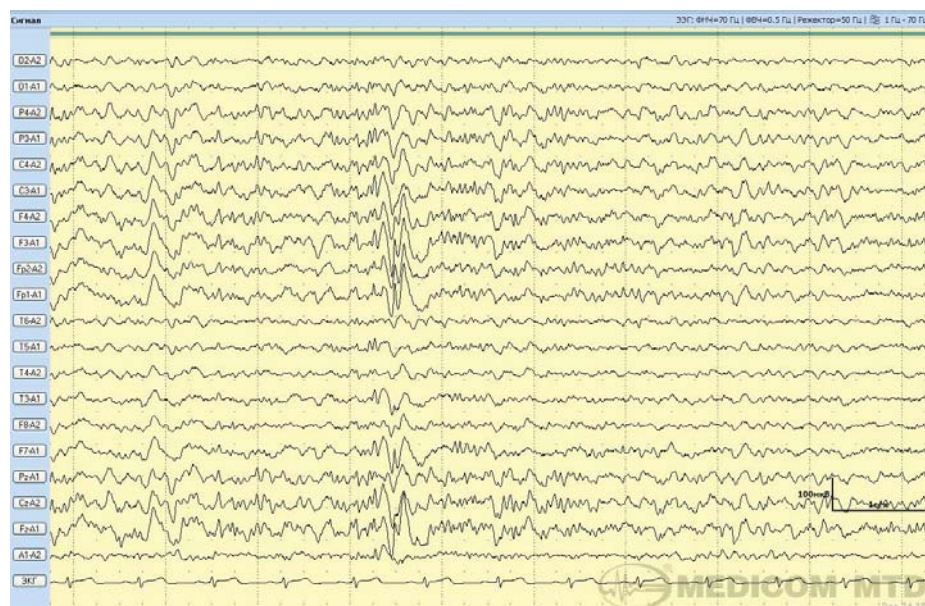


Рисунок 1. Пациентка П., 23 года. Видео-ЭЭГ-мониторинг: 2-я стадия сна. Скорость – 30 мм/сек. Чувствительность – 10 мкВ/мм. В левой заднелобно-височной области регистрируются комплексы острая-медленная волна амплитудой до 120 мкВ.

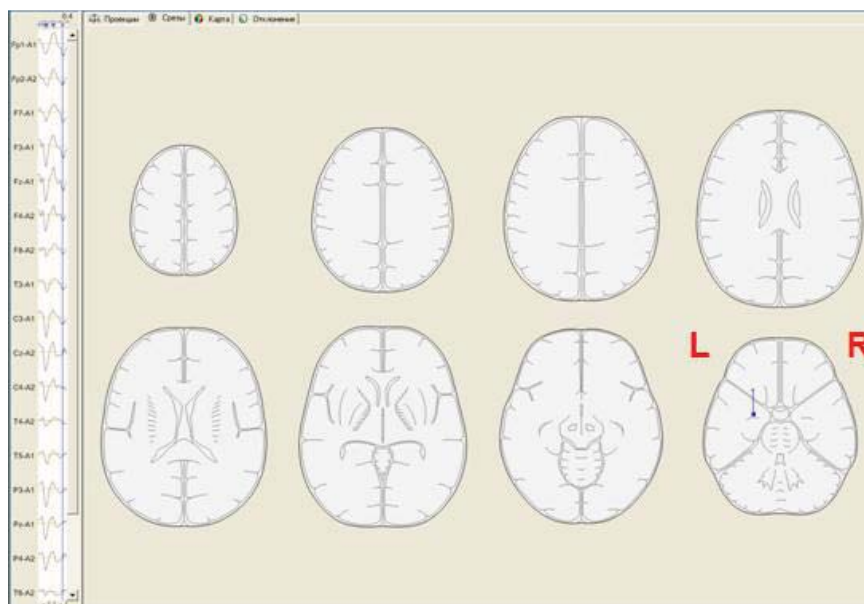


Рисунок 2. Пациентка П., 23 года. Обработка ЭЭГ методом многошаговой дипольной локализации (МДЛ) (BrainLoc 6.1). Источник эпилептической активности расположен в медиобазальных отделах левой височной области.

в дозе 30 мг/сут. На фоне данной терапии зарегистрировано отсутствие эпилептических приступов в течение 15 недель.

При проведении контрольного видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (на фоне приема клобазама 30 мг/сут.) отмечена выраженная положительная динамика в виде отсутствия эпилептической активности в правой височной области, значительного снижения индекса пароксизмальности эпилептической активности в левой височной области.

Пациентка наблюдалась по международному протоколу ведения беременных с эпилепсией: каждый триместр проводился ультразвуковой анализ состояния

плода и ночной ВЭЭГ-мониторинг матери для оценки энцефалографической динамики ее состояния.

К сожалению, несмотря на противосудорожную терапию, в 3-м триместре беременности у пациентки возник abortивный бессудорожный приступ с отключением сознания и падением, длительностью до 30 сек., с быстрым восстановлением. При повышении дозы клобазама до 40 мг/сут. пароксизмы более не повторялись.

На 38-й неделе произошли самостоятельные роды через естественные родовые пути, проводилась спинальная аналгезия, родился живой доношенный ребенок женского пола, масса 2890 г., оценка по шкале

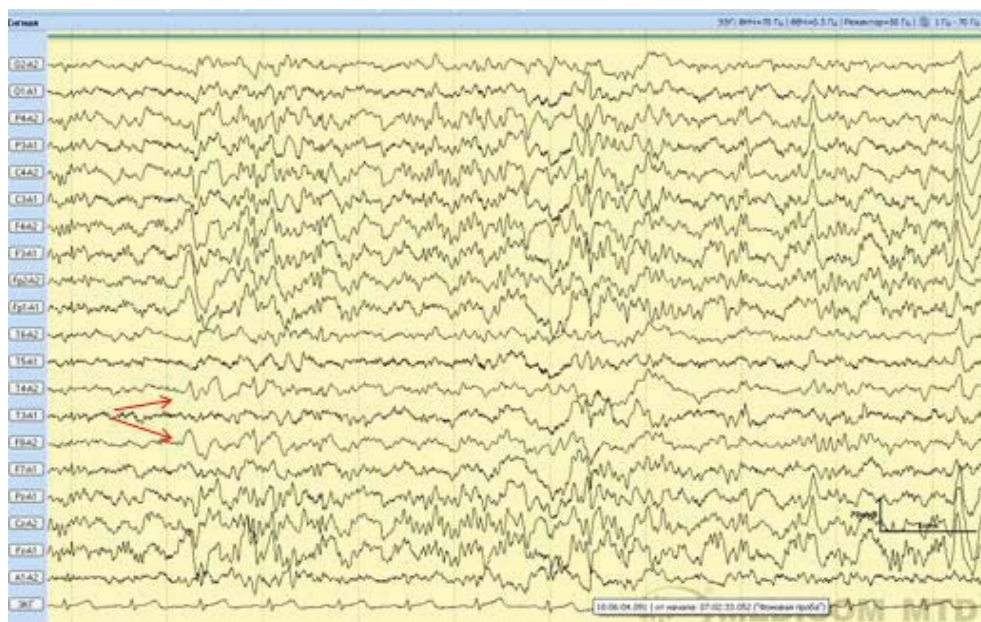


Рисунок 3. Пациентка П., 23 года. 2-я стадия сна. Скорость 30 мм/сек. Чувствительность 10 мкВ/мм. В правой заднелобно-височной области регистрируются комплексы острая-медленная волна амплитудой до 80 мкВ.

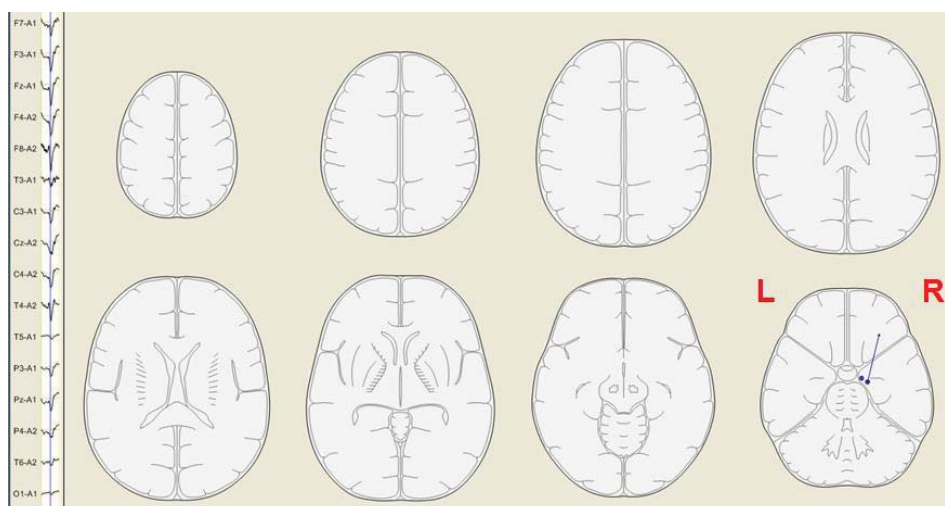


Рисунок 4. Пациентка П., 23 года. Обработка ЭЭГ методом МДЛ (BrainLoc 6.1). Источник эпилептической активности расположен в медиобазальных отделах правой височной области.

Апгар 8/9 баллов. Ввиду удовлетворительного состояния ребенка и матери лактация не блокировалась, ребенок приложен к груди на 2-е сутки. При осмотре ребенка в 1, 3 и 6 мес. неврологической патологии не выявлено.

Обсуждение

При анализе клинико-электроэнцефалографических данных наблюдаемой нами пациентки обнаруживается ряд интересных противоречий. Анализ анамнестических и кинематических данных не позволяет сделать однозначный вывод об этиологии и форме эпилепсии. С одной стороны, на фокальный характер эпилепсии указывают дебют с фебрильных пароксизмов, наличие адверсивных парциальных приступов на фоне терапии. С другой стороны, судорожные приступы с отключением сознания у данной пациентки начинались неожиданно, не имели фокальных черт, проявлялись билатеральным разгибательным тоническим напряжением в конечностях, трансформирующимся в клонические подергивания к окончанию судорожной фазы. Эти приступы не имели строгих циркадных приоритетов, проявлялись в бодрствовании, вне связи с пробуждением.

С 15 лет у пациентки появились билатеральные миоклонии в мышцах плечевого пояса, учащение которых предшествовало развитию судорожного приступа.

Миоклонические приступы по своей сути относятся к генерализованному типу приступов, возникновение их в подростковом возрасте характерно для идиопатических генерализованных эпилепсий.

В ряде случаев фокальная эпилепсия с паттерном вторичной билатеральной синхронизации ВБС на ЭЭГ может сопровождаться аналогичной для ЮМЭ клинической картиной [6,7].

В нашем распоряжении имелись несколько ВЭЭГ-исследований, проведенных в период 2000-2013 гг., на фоне терапии и после ее отмены. Все исследования имели схожие изменения – в левой височной области

регистрировались фокальные комплексы «острая-медленная волна» очень низкого индекса пароксизмальности на фоне сохранного основного ритма.

Интересно, что в литературе имеются данные о возможности сочетания височной эпилепсии и идиопатической генерализованной эпилепсии. В исследовании O.V. Lie описана пациентка с ювенильной миоклонической эпилепсией, дебютировавшей в 14 лет, у которой в возрасте 43 лет стали возникать сложные парциальные приступы, подтвержденные электроэнцефалографически, а генерализованная эпилептическая активность сменилась на фокальную. Интересно, что фокальная эпилептическая активность в правой височной доле коррелировала со структурными изменениями мозга в виде правостороннего гиппокампального склероза [10]. Однако в случае наблюдаемой нами пациентки речь идет об исходно височной эпилепсии с миоклоническими приступами, в силу того, что на ЭЭГ у пациентки никогда не регистрировалась генерализованная эпилептическая активность.

В ряде случаев появление миоклонических приступов во взрослом возрасте может указывать на наличие прогрессирующего инфекционного или дегенеративного заболевания [1]. Для этих состояний характерен относительно быстрый регресс когнитивных навыков и психических функций, наличие прогрессирующих изменений в неврологическом статусе, замедление фоновой активности на ЭЭГ, сочетающееся с прогрессирующим течением резистентной к медикаментозной терапии эпилепсии [5]. В нашем случае пациентка была психически сохранна, при проведении нейровизуализации не обнаруживалось каких-либо признаков прогрессирующего инфекционного или дегенеративного заболевания, на электроэнцефалограмме отсутствовали изменения фоновой ритмики. При этом течение эпилепсии проявлялось приступами высокой частоты, но не имело явной тенденции к прогрессированию.

На момент обращения в клинику пациентка имела длительный лекарственный анамнез, который был сопоставлен с клинической картиной течения эпилепсии. Согласно классическому подходу лечение эпилепсии определяется ее формой и типом приступов. В данном случае доминирующим типом приступов являлись миоклонии. При этом вальпроевая кислота, являющаяся препаратом первого выбора в лечении миоклонических форм эпилепсии, не оказала существенного эффекта даже при применении в высоких дозах (2 г в сутки). Из анамнеза также известно, что карбамазепин, являющийся препаратом первого выбора в лечении фокальных форм эпилепсии, привел к аггравации эпилептических приступов. По этой причине нами было принято решение не использовать другие препараты, показанные для фокальных форм эпилепсии, но потенциально способные привести к аггравации миоклоний, такие как ламотриджин, окскарбазепин, фенитоин.

Помимо неоднозначного характера клинических данных, сложность представлял сам факт наличия эпилептических приступов у пациентки с беременностью. В оптимальной ситуации пациентка должна подходить к беременности в состоянии клинической ремиссии, так как эпилептический приступ представляет реальную угрозу как для плода [18], так и для матери [15]. По этой причине в случае частых эпилептических приступов на ранних сроках беременности рекомендуется ее прерывание, а при резистентном течении эпилепсии на поздних сроках проводится оперативное родоразрешение.

На момент обращения в клинику пациентка в течение нескольких лет имела еженедельные судорожные приступы и практически ежедневно – миоклонические приступы, продолжавшиеся в первом триместре беременности (12 ВГСП в I триместре, последний – во время визита в клинику). С учетом имеющихся данных об отсутствии прогрессирующего дегенеративного заболевания, наличия ремиссии эпилепсии в подростковом возрасте было принято решение о пролонгации беременности и одновременной попытке введения эффективной противосудорожной терапии. Учитывая высокую частоту приступов, контроль эффективности было решено проводить по степени регресса имевшихся миоклонических приступов. При отсутствии эффекта в течение 1 мес. на фоне активно подбираемой терапии было решено вернуться к вопросу о прерывании беременности по медицинским показаниям (частые судорожные приступы).

При выборе препарата мы особое внимание уделили анализу схемы лечения, принимаемой пациенткой в подростковом возрасте, в период ремиссии. Ремиссия была достигнута при приеме препаратов вальпроевой кислоты в дозах 1000 мг/сут. в сочетании с ламотриджином (200 мг/сут.) и клоназепамом (2 мг/сут.). Впоследствии ламотриджин и клоназепам был отменен, пациентка осталась на монотерапии вальпроатами, на которых и произошел рецидив приступов. В периоде,

предшествующем ремиссии, вальпроаты и ламотриджин не были эффективны, после рецидива увеличение вальпроатов до максимальных (2000 мг/сут.) доз также не привело к уменьшению количества приступов. Таким образом, мы трактовали ремиссию в подростковом возрасте как результат появления в схеме лечения бензодиазепинов (клоназепама). Однако в анамнезе имелись указания на его плохую переносимость, появление выраженной заторможенности.

По этой причине пациентке был назначен клобазам, препарат из группы бензодиазепинов, сходный по механизму действия с клоназепамом.

Решение о применении данного препарата расходится с рекомендациями многих специалистов, небезосновательно считающих бензодиазепины препаратами, увеличивающими риск возникновения пороков развития и малых аномалий плода [8]. При том что отсутствуют объективные данные о тератогенном действии клобазама у людей, данные эффекты подтверждены в опытах на животных (категория C по FDA). Однако часть исследователей говорит о тератогенности бензодиазепинов при их использовании лишь в высоких дозах, значительно превышающих используемые при лечении эпилепсии [2]. А ряд авторов оценивают тератогенный риск бензодиазепинов как низкий [13].

С другой стороны, вероятность возникновения пороков развития при приеме бензодиазепинов незначительно превышает таковую в популяции. В исследовании A. Ornoy с соавт. частота возникновения аномалий плода при использовании бензодиазепинов составила 3,1%, что слегка превышало показатели в группе женщин, не принимавших препараты (2,7%) [12]. Выводы о неочевидности выраженного тератогенного эффекта подтверждают B.N. Wilkner с соавт., которые, тем не менее, выявили увеличение вероятности досрочных родов и низкого веса новорожденных, чьи матери принимали бензодиазепины [16].

При решении вопроса о лечении мы учли, что при выборе тактики ведения беременности первичным является контроль над приступами. Потенциальный тератогенный эффект терапии требует дополнительного контроля состояния плода, однако не может служить поводом для отказа от лечения. В связи с этим был назначен клобазам в дозе 30 мг в сут., на фоне чего приступов не было до 27-й нед. беременности, когда у пациентки развилось abortивное отключение сознания без судорог. Появление приступа, с высокой дозой вероятности, было связано с падением концентрации клобазама в крови, характерным для метаболизма клобазама в 3-м триместре беременности [14]. Повышение дозы клобазама до 40 мг в сут. привело к клинической ремиссии эпилепсии.

Учитывая рекомендации по оперативному разрешению пациенток с резистентным течением эпилепсии, клиническая ремиссия пациентки позволила избежать операции кесарева сечения и вывести пациентку в роды через естественные родовые пути.

Заключение

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует возможность подбора противосудорожной терапии у беременных с редким типом течения фокальной эпилепсии — височной эпилепсии с миоклоническими и вторично-генерализованными

приступами. Обоснованное применение бензодиазепинов во время беременности может быть эффективно при лечении этой формы эпилепсии, а наличие приступов во время беременности до получения контроля над заболеванием не препятствует естественному родоразрешению женщины.

Литература/References:

1. Al-Awwad A.A., Alsuleiman B., Ng Y.T. Late-onset epilepsy with status myoclonicus: a diagnostic and management dilemma. *Neurodiagn J.* 2014 Mar.; 54 (1): 22-7.
2. Bergman U., Rosa F.W., Baum C. et al. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *Lancet.* 1992 Sep.; 340 (8821): 694-6.
3. Engel J., Pedley T.A., Aicardi J., Dichter M.A., Moshé S.L. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook.* Philadelphia. 2007; 770.
4. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of anti-epileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013 Mar.; 54 (3): 551-63.
5. Knupp K., Wirrell E. Progressive myoclonic epilepsies: it takes a village to make a diagnosis. *Neurology.* 2014 Feb.; 82 (5): 378-9.
6. Kobayashi K., Maniwa S., Ogino T., Yoshinaga H., Ohtsuka Y., Oka E. Myoclonic seizures combined with partial seizures and probable pathophysiology of secondary bilateral synchrony. *Clin Neurophysiol.* 2000 Oct.; 111 (10): 1813-1816.
7. Kubota F., Shibata N., Shiihara Y., Takahashi S., Ohsuka T. Frontal lobe epilepsy with secondarily generalized 3 Hz spike-waves: a case report. *Clin Electroencephalogr.* 1997 Jul.; 28 (3): 166-171.
8. Laegreid L., Olegård R., Walström J. Teratogenic effects of benzodiazepine use during pregnancy. *J Pediatr.* 1989 Jan.; 114 (1): 126-31.
9. Lee S.K., Hong K-S, Lee D-S. Non-lesional localization-related epilepsy. *Neurology Asia.* 2004. 9 (1): 43.
10. Lie O.V., Holmes M.D. Late-onset temporal lobe epilepsy in a patient with juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord.* 2012 Jun.; 14 (2): 190-4.
11. Lüders H., Comair Y.G. *Epilepsy surgery.* Philadelphia. 2001; 1068.
12. Ornoy A., Arnon J., Shechtman S. et al. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic? *Reprod Toxicol.* 1998 Sep-Oct.; 12 (5): 511-5.
13. Pérault M.C., Favrelière S., Minet P. Benzodiazepines and pregnancy. *Therapie.* 2000 Sep-Oct.; 55 (5): 587-95.
14. Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology.* Arlington. 2009; 1616.
15. Steegers-Theunissen R.P., Renier W.O., Borm G.F. et al. Factors influencing the risk of abnormal pregnancy outcome in epileptic women: a multi-centre prospective study. *Epilepsy Res.* 1994 Jul.; 18 (3): 261-9.
16. Wikner B.N., Stiller C.O., Bergman U., et al. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007 Nov.; 16 (11): 1203-10.
17. Wyllie E. *The treatment of epilepsy. Principles and practice.* Third edition. Philadelphia. 2001; 757.
18. Yerby M.S., Kaplan P., Tran T. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. *Cleve Clin J Med.* 2004; 71 (2): 25-37.

Сведения об авторах

Генералов Василий Олегович — д.м.н., главный врач Центра диагностики и лечения эпилепсии «Планета Мед». Адрес: Варшавское шоссе, д. 13, Москва, Россия, 117105. Тел.: +74955092759. E-mail: planetamed@mail.ru.

Садыков Тимур Русланович — к.м.н., врач-невролог, Центр диагностики и лечения эпилепсии «Планета Мед». Адрес: Варшавское шоссе, д. 13, Москва, Россия, 117105. Тел.: +74955092759. E-mail: dr.timiko@gmail.com.

Клименченко Наталья Ивановна — к.м.н., заведующая отделением, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. Адрес: улица Опарина, д. 4, Москва, Россия, 117997. E-mail: secretariat@oparina4.ru

Югай Антон Меликсович — врач-невролог, Центр диагностики и лечения эпилепсии «Планета Мед». Адрес: Варшавское шоссе, д. 13, Москва, Россия, 117105. Тел.: +74955092759. E-mail: tonyacedoc@yahoo.com.

Казакова Юлия Владимировна — врач-невролог, Центр диагностики и лечения эпилепсии «Планета Мед». Адрес: Варшавское шоссе, д. 13, Москва, Россия, 117105. Тел.: +74955092759. E-mail: videoeeg@mail.ru.

Цаллагова Елена Владимировна — к.м.н., врач-эндокринолог, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. Адрес: улица Опарина, д. 4, Москва, Россия, 117997. E-mail: gogayeva@mail.ru.

Шеткина Ольга Владимировна — к.м.н., врач акушер-гинеколог, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова. Адрес: улица Опарина, д. 4, Москва, Россия, 117997. E-mail: secretariat@oparina4.ru

About the authors

Generalov Vasilii Olegovich — MD, chief medical officer of the Center for diagnosis and treatment of epilepsy "Planet Med". Address: Varshavskoe shosse, d. 13, Moscow, Russia, 117105. Tel.: + 74955092759. E-mail: planetamed@mail.ru.

Sadykov Timur Ruslanovich — PhD, neurologist, Center for diagnosis and treatment of epilepsy "Planet Med". Address: Varshavskoe shosse, d. 13, Moscow, Russia, 117105. Tel.: + 74955092759. E-mail: dr.timiko@gmail.com.

Klimenchenko Natal'ya Ivanovna — PhD, head of the department, Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician VI Kulakov. Address: ul. Oparina, 4, Moscow, Russia, 117997. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

Yugai Anton Melikovich — neurologist, Center for diagnosis and treatment of epilepsy "Planet Med". Address: Varshavskoe shosse, d. 13, Moscow, Russia, 117105. Tel.: + 74955092759. E-mail: tonyacedoc@yahoo.com.

Kazakova Yuliya Vladimirovna — neurologist, Center for diagnosis and treatment of epilepsy "Planet Med". Address: Varshavskoe shosse, d. 13, Moscow, Russia, 117105. Tel.: + 74955092759. E-mail: videoeeg@mail.ru.

Tsallagova Elena Vladimirovna — PhD, endocrinologist, Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician VI Kulakov. Address: ul. Oparina, 4, Moscow, 117997, Russia. E-mail: gogayeva@mail.ru.

Shetikova Ol'ga Vladimirovna — PhD, endocrinologist, Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician VI Kulakov. Address: ul. Oparina, 4, Moscow, 117997, Russia. E-mail: secretariat@oparina4.ru.