

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2020 Том 12 №1S



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2020 Vol 12 №1S

Специальный выпуск
при поддержке Eisai

Supplement Issue funded by Eisai

Данная интернет-версия статьи была размещена с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции: тел. +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Ювенильная миоклоническая эпилепсия. Обновление представлений

Волков И. В.¹, Волкова О. К.^{1,2}

¹ ООО «Городской Неврологический Центр «Сибнейромед» (ул. Мичурина, д. 37, Новосибирск 630096, Россия)

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи» (Красный проспект, д. 3, Новосибирск 630007, Россия)

Для контактов: Волков Иосиф Вячеславович; e-mail: viv114476@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) – достаточно распространенное заболевание. Тем не менее многие аспекты этиологии, патогенеза еще остаются не до конца проясненными. В данной публикации изложено развитие представлений о ЮМЭ, описаны типы приступов, которые имеют место при ЮМЭ, приведен перечень провоцирующих факторов и шкала тяжести прогноза в зависимости от этих провоцирующих факторов. В разделе, посвященном диагностике ЮМЭ, обсуждаются методы нейровизуализации, электроэнцефалографии и подходы к оценке психического статуса больных ЮМЭ. Представлены данные метаанализа распространенности и факторов риска рефрактерной ЮМЭ в контексте оценки течения и прогноза заболевания. Рассмотрены данные о преимуществах и недостатках различных антиэпилептических препаратов (АЭП) для контроля данного заболевания. Приведены результаты собственного исследования спектра АЭП и эффективности терапии у взрослых с учетом гендерных особенностей и рекомендаций ILAE, а также исследования эффективности и безопасности перампанела у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией GENERAL, подтвердившие высокую эффективность перампанела прежде всего в отношении миоклонических приступов и генерализованных тонико-клонических приступов. Также описан клинический случай пациентки с ЮМЭ, в котором отмечена рефрактерность к терапии, в т.ч. вследствие невысокой compliance к назначенной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Идиопатическая генерализованная эпилепсия, ИГЭ, ювенильная миоклоническая эпилепсия, ЮМЭ, миоклонии, антиэпилептические препараты, АЭП, перампанел.

Статья поступила: 12.11.2019 г.; в доработанном виде: 13.12.2019 г.; принята к печати: 13.05.2020.

Представление на научном мероприятии

Данный материал был представлен на XVIII Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» на симпозиуме «Прогресс и проблемы детской эпилептологии в XXI веке. Особенности диагностики и ведения детей с генетическими генерализованными эпилепсиями» (23 октября 2019 г., Москва, Россия).

Конфликт интересов

Симпозиум и публикация финансировались компанией Eisai.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Волков И. В., Волкова О. К. Ювенильная Миоклоническая эпилепсия. Обновление представлений. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2020; 1 (1S): S41-S49. DOI: 10.17749/2077-8333.2020.12.1S.S41-S49.

Juvenile Myoclonic Epilepsy. UpdateVolkov I. V.¹, Volkova O. K.^{1,2}¹ The Novosibirsk City Neurology Center "Sibneiromed" (37 Michurina Str., Novosibirsk 630096, Russia)² Novosibirsk Region City Children Emergency Clinical Hospital**Corresponding author:** *Iosif V. Volkov; e-mail: viv114476@mail.ru***SUMMARY**

Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is a common disease. However, some aspects of etiology and pathogenesis are not yet fully clarified. This publication describes the development of ideas about JME, the types of seizures that occur in JME, provides a list of triggering factors and a prognosis severity scale that depending on these triggering factors. The section on JME diagnostics discusses methods of neuroimaging, electroencephalography, and approaches to assessing the mental status of JME patients. The data of meta-analysis of prevalence and risk factors of refractory JME in the context of assessment of the disease state and prognosis are presented. The data on advantages and disadvantages of various Antiepileptic Drugs (AEDs) for the control of the disease are considered. The results of the own study of AED spectrum and effectiveness in gender-sensitive and ILAE-recommended therapy in adults, as well as the GENERAL study of perampanel efficacy and safety in patients with idiopathic generalized epilepsy, are presented. It confirmed the high efficacy of the perampanel primarily for myoclonic seizures and generalized tonic-clonic seizures. A case study of a female patient with JME was also described, in which refractory to therapy was noted, including due to low compliance to the prescribed therapy.

KEY WORDS

Idiopathic generalized epilepsies, IGE, juvenile myoclonic epilepsy, JME, myoclonia, antiepileptic drugs, AED, perampanel.

Received: 12.11.2019; **in the revised form:** 13.12.2019; **accepted:** 13.05.2020.

Meeting Presentation

This material was presented at the XVIII Russian Congress "Innovative Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery" in the symposium "Progress and Problems of Children's Epileptology in the XXI Century. Features of Diagnostics and Management of Children with Genetic Generalized Epilepsy" (23 October 2019, Moscow, Russia).

Conflict of interests

The symposium and the publication funded by Eisai.

The authors contributed equally to this article.

For citation

Volkov I. V., Volkova O. K. Juvenile Myoclonic Epilepsy. Update. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2020; 1 (1S): S41-S49 (in Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2020.12.1S.S41-S49.

Что нового можно сказать
о ювенильной миоклонической эпилепсии?
С одной стороны, это то, с чем ты встречаешься
каждый день, с другой стороны – в последнее время
открывается много новых знаний
и представлений о данной нозологии.

РАЗВИТИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ЮВЕНИЛЬНОЙ МИОКЛОНИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ / DEVELOPING UNDERSTANDING IN JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY

В 2005 г. проблеме идиопатических генерализованных эпилепсий (ИГЭ), в т.ч. ювенильной миоклонической эпилепсии (ЮМЭ), или синдрому Янца был посвящен спецвыпуск журнала «Эпилепсия» [1,2]. Там была дана характеристика ЮМЭ: указано время дебюта, который случается в возрасте 10-20 лет, в основном в 13-

15 лет, время дебюта абсансов, которые начинаются в 11-12 лет жизни. Генерализованные тонико-клонические приступы и миоклонии появляются к 15-16 годам. А. Covanis (2005) приводит данные, согласно которым не меньше чем у 30% больных имеет место фотосенситивность [3]. Провоцирующими факторами развития приступов при ЮМЭ являются следующие: депривация сна, насильственное внезапное пробуждение, прием алкоголя, фотостимуляция. Также описаны хорошо нам известные «2 кита» идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ): нормальный неврологический статус и нормальный интеллект [1].

Иктальная ЭЭГ при ЮМЭ характеризуется наличием диффузных комплексов пик, полипик-волн 3 Гц и более (до 6 Гц). Интериктальная ЭЭГ при этом нормальная, но уже тогда в публикациях отмечалось, что возможно фокальное замедление или региональные комплексы «пик-медленная волна», то есть уже в те годы были описаны региональные феномены ЭЭГ при ЮМЭ [1,2].

Полная терапевтическая ремиссия возможна в 85–95% случаев. Когда мы видим эти значения, то возникает мысль, а действительно ли у нас 95% случаев ремиссии? На самом ли деле ЮМЭ настолько хорошо лечится? Потому что одной из причин, почему мы сегодня снова ведем речь об этой форме эпилепсии, является тот же вопрос – настолько ли она хорошо отвечает на терапию? Ведь частота рецидивов при ЮМЭ – самая высокая, поэтому большинство пациентов вынуждены получать антиконвульсанты пожизненно.

Что же изменилось сегодня по сравнению с 2005 г. С одной стороны, эта нозология продолжает оставаться идиопатической генерализованной эпилепсией, в каких-то ситуациях мы можем продолжать применять данный термин. Но сегодня Wolf P. с соавт. (2015) предлагает следующее определение ювенильной миоклонической эпилепсии: ЮМЭ – это системное расстройство мозга с иктогенезом, вовлекающим билатеральные нейронные сети, главным образом в таламусе и селективных участках неокортекса [4]. Это определение, предложенное Питером Вольфом, очень важно. Все сказанное далее продемонстрирует, что ЮМЭ – это действительно системное расстройство, а также откуда берет начало фармакорезистентность при этой патологии. Надеемся, что и другие аспекты, непонятные сегодня, будут до конца прояснены в скором будущем. Интересно, что несмотря на огромные усилия, включая масштабные генетические исследования, мы до сих пор не знаем, какие гены в большей степени ответственны за развитие ювенильной миоклонической эпилепсии.

ТИПЫ ПРИСТУПОВ / TYPES OF THE SEIZURES

При ЮМЭ могут иметь место описанные ниже типы приступов. Обязательно присутствуют миоклонии. В то же время генерализованные тонико-клонические приступы в принципе характерны для генерализованных эпилепсий и поэтому они не являются специфичными для этого синдрома, абсансы также не являются обязательными для ЮМЭ. В ряде исследований есть сообщения о моторных, вращательных, круговых фокальных приступах [5,6]. Есть сообщения об аурах, чаще зрительных. Также важен следующий постулат – имеет место фенотипическое сходство ЮМЭ с идиопатической фотосенситивной затылочной эпилепсией [7]. Причина этому – взаимоотношения таламуса, затылочной и лобной коры,

отраженные Питером Вольфом в определении ЮМЭ [4]: очаговые симптомы в клинике и на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) лучше интегрированы в контекст системного расстройства.

Какое прогностическое значение имеет наличие при ЮМЭ тех или иных типов приступов? Есть множество работ, в которых показано, что если у пациента имеют место все три типа приступов, то это является фактором фармакорезистентности [8,9]. А вот наличие миоклоний или миоклоний вместе с абсансами является прогностически благоприятным. В то же время облегчение или исчезновение миоклоний после 40 лет отмечается у большинства больных (но не у всех), и почему это происходит – пока неясно. Наличие абсансов, как таковое, не является значимым неблагоприятным фактором. А вот наличие в анамнезе детской абсанс-эпилепсии является как раз таким отрицательным прогностическим маркером, и об этом говорит не одно исследование [10,11].

ПРОВОЦИРУЮЩИЕ РЕФЛЕКТОРНЫЕ ФАКТОРЫ / REFLECTIVE PREDISPOSING FACTORS

В некоторых исследованиях в качестве провоцирующего фактора рассматривается фотосенситивность, которая встречается от 38% до 50–90% случаев ЮМЭ и зависит от возраста, лечения, а также параметров рефлекторной фотостимуляции. Фотопароксизмальный ответ, или фотосенситивность на закрытие глаз, представляет собой появление пик-волн и миоклонии век через 2 сек. после закрытия глаз. Фотосенситивность на закрывание глаз может быть свойственна 15–20% пациентов с ЮМЭ. Очень важный момент, на который мы хотели бы обратить внимание в связи с тем, что он является наиболее неблагоприятным прогностическим фактором – это так называемый миоклонус действия: появление миоклоний или эписивности при выполнении когнитивных заданий, вовлекающих видеомоторную координацию и принятие решения. По данным различных исследований, этот феномен имеет место у 29–50% пациентов с ЮМЭ. Также у 25–30% больных ЮМЭ имеет место орофациальный миоклонус – миоклонии в периоральной мускулатуре, языке, глотке, челюсти, которые провоцируются чтением и разговором. И опять же, это каким-то образом сближает ЮМЭ с чертами первичной эпилепсии чтения (то есть происходит вовлечение лобно-зрительной коры).

Uchida C. G. в 2015 г. предложил шкалу тяжести прогноза, в зависимости от этих провоцирующих факторов [12]. Минимальная тяжесть прогноза – для здоровых людей, но имеющих генотип ЮМЭ: например, братьев и сестер пациентов с ЮМЭ. Прогноз ухудшается для субъектов с фотосенситивностью (лабораторной, то есть только на ЭЭГ или фотопароксизмальным ответом на ритмическую фотостимуляцию (РФС)). Еще более серьезный прогноз тяжести

для ЮМЭ с фотосенситивностью, но без миоклонуса действия. Пациенты с ЮМЭ и миоклонусом действия являются самыми неблагоприятными в плане ответа на терапию.

Еще в 2006 г. Martínez-Juárez с соавт. предложили эндофенотипы ЮМЭ [13], сейчас нахождение этих эндофенотипов внутри синдрома является очень популярной темой. Они выделили следующие эндофенотипы:

- Классическая ЮМЭ с дебютом миоклонуса пробуждения в подростковом возрасте и далее появления ГТКП – 72%;
- Детская абсансная эпилепсия (ДАЭ), эволюционирующая в ЮМЭ – 18%;
- ЮМЭ с дебютом в подростковом возрасте с абсансами – 7%;
- Сочетание астатических и миоклонических приступов – 3%.

ДИАГНОСТИКА / DIAGNOSTICS

Нейровизуализация

Что касается нейровизуализации при ЮМЭ, уже достаточно давно при данной патологии находили изменения на МРТ. В 2013 г. был опубликован метаанализ семи исследований, который показал, что при ЮМЭ имеет место увеличение объема серого вещества билатерально в медиальной лобной извилине и передней части поясной извилины, и снижение объема – билатерально в таламусе [14]. Примечательно, что МР-спектроскопия показала таламическую и лобную кортикальную дисфункцию, которая распространяется у пациентов с фотосенситивностью и на затылочные доли [15]. Таким образом, дисфункция в затылочных отделах связана с фотосенситивностью. Лобная же дисфункция имеет связь с психическими нарушениями, которые также могут быть коморбидными при ЮМЭ.

Электроэнцефалография

Для ЮМЭ характерны нормальная основная активность фона и диффузные иррегулярные вспышки полипик-волн 3-6 Гц, особенно при засыпании и пробуждении. Фокальные аномалии и асимметричная «генерализованная» активность наблюдаются в 6–48% случаев. Они могут быть стабильными в течение многих лет или перейти от одного полушария в другое, даже во время одной и той же записи, что не должно уводить нейрофизиологов и клиницистов в «сторону» от правильного диагноза. Для этого необходимо четко понимать феномен вторичной билатеральной синхронизации, который не характерен для ЮМЭ.

Психический статус

Еще Янц в 1957 г. описал пациента с ЮМЭ как завычивую, ненадежную, нестабильную личность с быстрыми и частыми изменениями настроения. Последующие исследования описывают психиатрическую

коморбидность, которая встречается от 26 до 47% пациентов. Так может проявляться дисфункция лобной доли, которую можно найти на функциональной МРТ. Также отмечается, что пациенты с комбинацией миоклонуса действия и фотосенситивности имеют большую психиатрическую коморбидность [16].

ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ / THE DISEASE COURSE AND PROGNOSIS

В долгосрочных наблюдениях доброкачественное течение отмечалось только у 2/3 пациентов, у 1/6 части – имела место псевдорезистентность, потому что в плане психологического статуса, как указано выше, это довольно «сложные» пациенты, которые могут то следовать рекомендациям лечащего врача, то прекращать следование. У таких пациентов может развиваться псевдорезистентность к терапии. У другой 1/6 части больных отмечается истинная фармакорезистентность. После отмены антиэпилептической терапии (АЭП) высок риск развития рецидивов, но часть пациентов остаются в ремиссии и после отмены АЭП. Причины этого пока не ясны до конца.

В 2019 г. были представлены результаты метаанализа распространенности и факторов риска рефрактерной ЮМЭ, в который вошло 43 клинических исследования, сообщающих о результатах терапии [17]. Согласно данным метаанализа, 35% пациентов были фармакорезистентными. Рецидив приступов после отмены АЭП отмечался у 78% пациентов. Предикторами негативного прогноза явились наличие всех трех видов приступов; абсансные приступы (хотя по другим исследованиям, это не является негативным фактором); психиатрическая коморбидность; ранний дебют приступов; наличие ДАЭ в анамнезе; миоклонус действия, который часто указывает на фармакорезистентность.

ТЕРАПИЯ ЮМЭ / JME MANAGEMENT

Согласно многим данным, вальпроат считается наиболее эффективным АЭП у 90% пациентов с ЮМЭ. Несмотря на опасения по поводу тератогенности и побочных эффектов, он хорошо работает [18]. Этосуксимид высокоэффективен при абсансах и миоклониях в дозе 30–40 мг/кг. Бензодиазепины тоже эффективны, но известно, что у них есть тяжелые побочные эффекты, ламотриджин эффективен при всех видах приступов, особенно при абсансах. Топирамат особенно выделяется при ЮМЭ, но эффективными являются высокие дозы, а они часто негативно влияют на когнитивные функции. Левитирацетам эффективен при всех типах приступов ИГЭ, максимально – при миоклониях и фотосенситивных эпилепсиях. Перампанел эффективен при судорожных приступах, не аггавирует абсансы и миоклонии.

Кажется – вот он, весь спектр препаратов, все замечательно, какие могут быть проблемы? На самом деле, проблемы действительно остаются, начиная с назначения вальпроата, который согласно рекомендациям ILAE 2015 г. мы не можем назначить в дозировке более 500–600 мг женщинам детородного возраста, и специалисты стараются следовать этим рекомендациям (рис. 1).

Поэтому в нашем исследовании, которое готовится к публикации, мы определяли, изменился ли спектр терапии при ИГЭ после того, как был принят постулат о том, что терапия вальпроатом женщин детородного возраста должна осуществляться в дозировке не более 500–600 мг. Целью исследования было выполнить оценку спектра АЭП и эффективность терапии у взрослых, страдающих ГГЭ, с учетом гендерных особенностей и рекомендаций ILAE. Когорта формировалась по обращениям пациентов с 2013 по 2017 г. Было сформировано две группы согласно срокам обращения. I группа – пациенты, обратившиеся в 2013–2014 гг. – 80 человек (35 мужчин, 45 женщин); средний возраст – 27,1 лет ($\pm 3,6$). II группа – пациенты, обратившиеся в 2015–2017 гг., после выхода рекомендаций ILAE – 137 человек (53 мужчины, 84 женщины); средний возраст – 29,4 лет ($\pm 4,6$).

У пациентов с ЮМЭ спектр практически не изменился (рис. 2). Режимы терапии действительно несколько поменялись, а спектр препаратов остался тот же. Клинико-электроэнцефалографическая ремиссия была достигнута у меньшего количества пациентов во II группе. Таким образом, фармакорезистентность остается проблемой для больных ЮМЭ.

В этих условиях «свежим глотком воздуха» являются новые препараты для контроля ЮМЭ. В недавнем исследовании GENERAL (idiopathic GENERALized epilepsy treated with perampanel) в рутинной клинической практике изучали эффективность и безопасность перампанела у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией [19]. 40% участников составили пациенты с ЮМЭ, которые и получали перампанел в качестве дополнительной терапии в дозе 4 мг (самая распространенная доза) (рис. 3).

Это очень небольшая доза, позволяющая в том числе и финансово не обременять пациентов (рис. 4).

Результаты исследования, выражаемые в доле пациентов, достигших свободы от приступов, представлены на рисунке 5. Особенно показательны результаты по генерализованным тонико-клоническим приступам и миоклоническим приступам. Хотя перампанел и не зарегистрирован для лечения миоклоний и абсансов, мы видим по результатам этого исследования, что он работал в особенности на миоклонические приступы.

В качестве примера хотелось бы привести историю болезни пациентки с ЮМЭ (пациентка Ч.Ю.А., 1997 г.р.). При первичном приеме в июне 2017 г. предъявлялись жалобы на приступы миоклоний в утреннее время, которые могут появляться при

РЕКОМЕНДАЦИИ ILAE, 2015 г.

Valproate in the treatment of epilepsy in women and girls.

Pre-Publication Summary of Recommendations from a joint Task Force of ILAE-Commission on European Affairs and European Academy of Neurology. Torbjörn Tomson et al., Mar 2015

«У женщин детородного возраста вальпроевая кислота должна быть использована в минимальных эффективных дозах, по возможности не превышающих 500–600 мг в день, хотя зачастую для контроля над приступами требуются более высокие дозы»



Рисунок 1. Рекомендации ILAE по лечению вальпроатами женщин и девочек (2015).

Figure 1. ILAE recommendations on valproate treatment in women and girls (2015).

ПАЦИЕНТЫ С ЮМЭ

2013–2014 гг.

- 15 пациентов
- У 6 (40%) достигнута клинико-энцефалографическая ремиссия
- Режимы терапии: 5 моно, 1 дуо
- Спектр препаратов: ВК, ЛЕВ, ЛТЖ

2015–2017 гг.

- 20 пациентов
- У 7 (35%) достигнута клинико-энцефалографическая ремиссия
- Режимы терапии: 4 моно, 3 дуо
- Спектр препаратов: ВК, ЛЕВ

Рисунок 2. Результаты собственного клинического исследования спектра АЭП и эффективности терапии у взрослых с учетом гендерных особенностей и рекомендаций ILAE.

Примечание. ВК – вальпроевая кислота; ЛЕВ – левитирацетам; ЛТЖ – ламотриджин.

Figure 2. Results of the performed clinical study on the spectrum of activity of AED and the efficiency of the therapy in adults considering the gender-related peculiarities and ILAE recommendations.

Note. ВК – valproic acid; ЛЕВ – levetiracetam; ЛТЖ – lamotrigine.

волнении, и усилились на фоне приема флувоксамина, несколько раз в неделю. Сохраняются генерализованные судорожные приступы. Диагноз: «ювенильная миоклоническая эпилепсия». Пациент получает ламотриджин утром 100 мг и фенобарбитал вечером 100 мг. Неврологический статус не изменен, но в психическом статусе есть депрессивное постстрессовое расстройство, поэтому пациентка

GENERAL: ретроспективное наблюдательное исследование дополнительной терапии перампанелом у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ)

Received: 17 May 2018 | Revised: 2 July 2018 | Accepted: 6 July 2018
DOI: 10.1111/epi.14522

FULL-LENGTH ORIGINAL RESEARCH

Epilepsia

Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: The 12-month GENERAL study

Vicente Villanueva¹ | Javier Montoya^{2,3} | Ascension Castillo² | José Á. Mauri-Llerda⁴ | Pau Gine⁵ | Francisco J. López-González⁶ | Anna Píera⁷ | Pedro Villanueva-Hernández⁸ | Vicente Bertol⁹ | Alejandro García-Escrivá¹⁰ | Juan J. García-Pedraza¹¹

	Перампанел (N = 149)
Средний возраст дебюта эпилепсии, лет (МКР)	15 (11–20)
Женщины, n (%)	76 (51)
Медиана продолжительности эпилепсии, лет (МКР)	14 (5–29)
Медиана предшествующих ПЭП (МКР) (за исключением текущих)	2 (1–3)
Медиана предшествующих ПЭП (МКР) (включая текущие)	3 (2–5)
Классификация основного синдрома, n (%)	
Юношеская миоклоническая эпилепсия	60 (40,3)
Только генерализованные тонико-клонические приступы	51 (34,2)
Юношеская абсансная эпилепсия	21 (14,1)
Детская абсансная эпилепсия	10 (6,7)
Предшествующее психическое сопутствующее заболевание, n (%)	38 (25,5)
Медиана частоты ГТКП в месяц (МКР)	0,7 (0,3–1)

Villanueva et al., Epilepsia. 2018 Jul 31. doi: 10.1111

Рисунок 3. Исследование GENERAL: профиль пациентов.

Figure 3. GENERAL study: patients' profiles.

получала антидепрессант флувоксамин. Анамнез: первый судорожный приступ – в 10 лет: на ЭЭГ типичная полипик волна и далее присоединяются миоклонии в первой половине дня (**рис. 6**).

Назначалось следующее лечение: вальпроат 500 мг (развились побочные эффекты – тошнота, рвота); переведена на топирамат (также развились побочные эффекты в виде императивных позывов

- Медиана продолжительности лечения перампанелом: 12,1 месяца (интервал от 0,5 до 13,8 месяцев)
- Медиана дозы перампанела к 12-му месяцу терапии: 6 мг
- Самая распространенная доза: 4 мг (48% из 124 пациентов)
- На 3-й месяц титрация была быстрой (2 мг или меньше каждые две недели) у 62,9% (90/143)

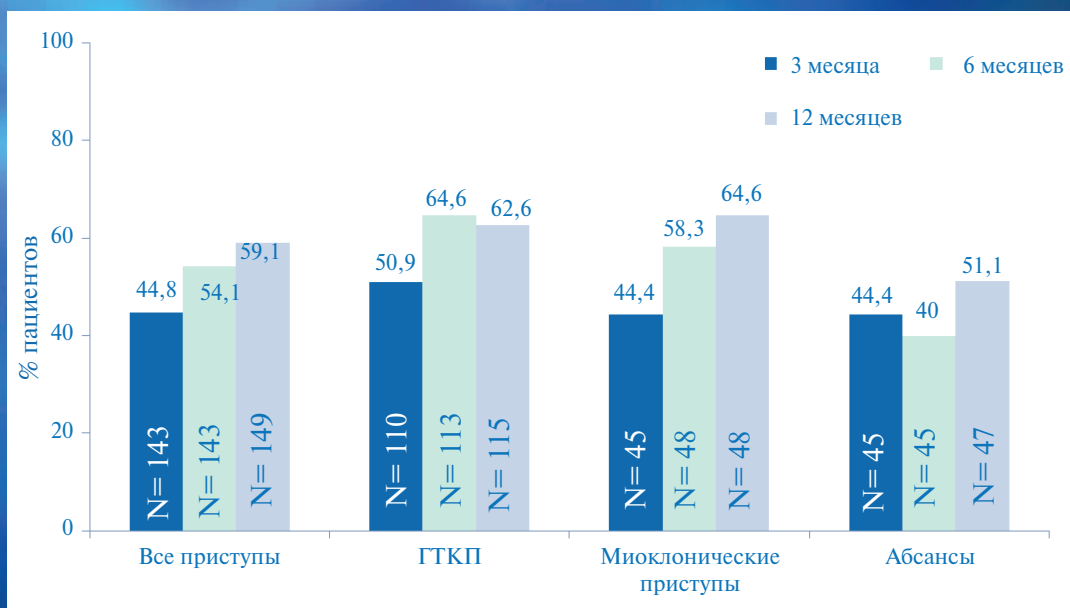
Причины выбывания из исследования:
НЯ n=16
Отсутствие эффективности n=6
Обе причины n=3

Villanueva et al., Epilepsia. 2018 Jul 31. doi: 10.1111

Рисунок 4. Исследование GENERAL: профиль терапии перампанелом и причины выбывания из исследования.

Figure 4. GENERAL study: perampanel therapy profile and reasons for the withdrawal from the study.

Свобода от приступов (%)



Перампанел не зарегистрирован для лечения миоклоний и абсансов

Villanueva et al., Epilepsia. 2018 Jul 31. doi: 10.1111

Рисунок 5. Результаты исследования GENERAL: свободу от приступов через 12 мес. терапии имеют 64,6% пациентов с миоклоническими приступами, 62,6% – с генерализованными тонико-клоническими приступами.

Figure 5. Results of GENERAL study: after 12 months of the therapy, seizure-free period was established in 64.6% of patients with myoclonic seizures and 62.6% of patients with generalized tonic-clonic seizures.

Анамнез:

- Первый ГСП – при пробуждении 01.2007 (10 лет);
- ЭЭГ 02.2007: диффузная пик-полипик-активность в фоне и во сне;
- Далее присоединились миоклонии в первой половине дня.

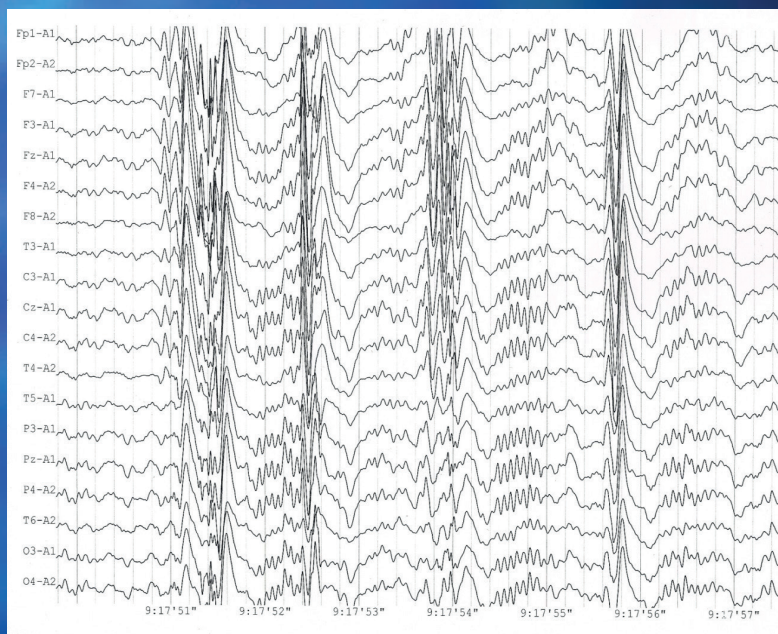


Рисунок 6. Пациентка Ч.Ю.А., 1997 г.р. Данные анамнеза и ЭЭГ.

Figure 6. Patient C.Y.A., born 1997. Anamnesis and EEG data.

на мочеиспускание на дозе 37,5 мг/сут.) и препарат был отменен. Переведена на леветирацетам, но на дозе 500 мг возник бронхоспазм, который разрешился только при снижении дозы. Назначенная терапия не была достаточно эффективной, потому что использовались небольшие дозы препаратов, и имела место непереносимость. Сохранялись миоклонии и изменения на ЭЭГ (рис. 7).

В сентябре 2009 г. развилась серия из трех судорожных приступов на дозе леветирацетама 375 мг, после чего был добавлен фенобарбитал. Изменения на фоновой ЭЭГ и ЭЭГ сна сохранялись, также сохранялись нерегулярные миоклонии. В июне 2011 г. в терапию был введен ламотриджин в конечной дозе 100 мг/сутки. На фоне терапии тремя препаратами (леветирацетам + фенобарбитал + ламотриджин) произошла нормализация ЭЭГ (сентябрь 2011 г.).

В феврале 2012 г. после приема энергетиков развился судорожный приступ. В сентябре 2014 г. фоновая ЭЭГ показала отсутствие эпилептической активности, после чего леветирацетам самостоятельно отменили. Приступов не было с февраля 2012 г. по январь 2015 г., в этот промежуток времени у врача не наблюдались.

В январе 2015 г. после депривации сна и приема алкоголя повторился генерализованный судорожный приступ. В мае 2015 г. после приема алкоголя – приступ генерализованных миоклоний, и далее миоклонии периодически повторялись. В 2016 г. пациентка перенесла психотравму, наблюдалась психиатром, стала получать флувоксамин, на фоне чего участились миоклонии. Позднее опять вернулись генерализованные судорожные приступы: в октябре 2016 г., в январе и июне 2017 г. В июне 2017 г. в терапию был добавлен перампанел в конечной дозе

Анамнез:

- В лечении назначен **вальпроат** 500 мг/сут., но были побочные эффекты в виде выраженной тошноты, рвоты. Препарат отменен;
- Переведена на **топирамат**, но были побочные эффекты в виде императивных позывов на мочеиспускание на дозе 37,5 мг/сут. Препарат отменен;
- Переведена на **леветирацетам**, но на дозе 500 мг/сут. развился бронхоспазм, который разрешился только при снижении дозы;
- Сохраняются миоклонии и изменения на ЭЭГ.



Рисунок 7. Пациентка Ч.Ю.А., 1997 г.р. Данные анамнеза: смена терапии из-за недостаточной эффективности и нежелательных явлений.

Figure 7. Patient C.Y.A., born 1997. Anamnesis data: change of the therapy because of its inefficiency and unfavorable events.

Прием 08.2017

Актуальная терапия:

Файкомпа — 6 мг ежедневно вечером,
Ламиктал — 100 мг ежедневно утром.

С началом приема файкомпы миоклонии купировались, ГСП не было.
Переносит препарат хорошо, жалоб не предъявляет.

Прием 09.2017

В начале 09.2017 на фоне пропуска двух приемов препарата (два дня), возобновились миоклонии, которые купировались на фоне последующего возобновления регулярного приема.

Телефонный контакт 11.2018

Приступов нет, миоклоний не отмечалось, ламиктал отменили самостоятельно с начала 2018 г.
Получает файкомпу 6 мг ежедневно. Переносит хорошо. ЭЭГ не сделали.

Рисунок 8. Пациентка Ч.Ю.А., 1997 г.р. Актуальная терапия и катамнез.

Figure 8. Patient C.Y.A., born 1997. Current therapy and catamnesis.

6 мг в сут. с параллельной отменой фенобарбитала. Актуальная терапия: перампанел 6 мг, ламотриджин 100 мг ежедневно утром (рис. 8).

С начала приема препарата Файкомпа миоклонии купировались, генерализованные судорожные приступы не повторялись, терапия переносится хорошо, пациентка

жалоб не предъявляет. В сентябре 2017 г. на фоне пропуска двух приемов препарата Файкомпа (2 дня) возобновились миоклонии, которые купировались при возобновлении регулярного приема АЭП. При последнем телефонном контакте (ноябрь 2018 г.): приступов нет, миоклонии не наблюдаются.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Jallon P., Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005 Nov; 46: 10–4.
- Panayiotopoulos C.P. Idiopathic generalized epilepsies: a review and modern approach. *Epilepsia*. 2005 Nov; 46: 1–6.
- Covanis A. Photosensitivity in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005; 46: 67–72.
- Wolf P., Yacubian E. M., Avanzini G., Sander T., Schmitz B., Wandschneider B., Koepp M. Juvenile myoclonic epilepsy: a system disorder of the brain. *Epilepsy research*. 2015 Aug 1; 114: 2–12.
- Lancman M. E., Asconapé J. J., Penry J. K. Clinical and EEG asymmetries in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1994 Mar; 35 (2): 302–6.
- So G. M., Thiele E. A., Sanger T., Schmid R., Riviello Jr J. J. Electroencephalogram and clinical focalities in juvenile myoclonic epilepsy. *Journal of child neurology*. 1998 Nov; 13 (11): 541–5.
- Taylor I., Marini C., Johnson M. R., Turner S., Berkovic S. F., Scheffer I. E. Juvenile myoclonic epilepsy and idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy: is there overlap? *Brain*. 2004 Jun 16; 127 (8): 1878–86.
- Gelisse P., Genton P., Thomas P., Rey M., Samuelian J. C., Dravet C. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001 Feb 1; 70 (2): 240–3.
- Guaranha M. S., de Araújo Filho G. M., Lin K., Guilhoto L. M., Caboclo L. O., Yacubian E. M. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy is related to endophenotypes. *Seizure*. 2011 Jan 1; 20 (1): 42–8.
- Wirrell E. C., Camfield C. S., Camfield P. R., Gordon K. E., Dooley J. M. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 1996 Oct 1; 47 (4): 912–8.
- Wirrell E. C., Camfield P. R., Camfield C. S., Dooley J. M., Gordon K. E. Accidental injury is a serious risk in children with typical absence epilepsy. *Archives of neurology*. 1996 Sep 1; 53 (9): 929–32.
- Uchida C. G., de Carvalho K. C., Guaranha M. S., Guilhoto L. M., de Araújo Filho G. M., Wolf P., Yacubian E. M. Phenotyping juvenile myoclonic epilepsy. Praxis induction as a biomarker of unfavorable prognosis. *Seizure*. 2015 Nov 1; 32: 62–8.
- Martínez-Juárez I. E., Alonso M. E., Medina M. T., Durón R. M., Bailey J. N., López-Ruiz M., Ramos-Ramírez R., León L., Pineda G., Castroviejo I. P., Silva R. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain*. 2006 Mar 6; 129 (5): 1269–80.
- Cao B., Tang Y., Li J., Zhang X., Shang H. F., Zhou D. A meta-analysis of voxel-based morphometry studies on gray matter volume alteration in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy research*. 2013 Oct 1; 106 (3): 370–7.
- Aydin-Ozemir Z., Terzibasoglu E., Altindag E., Sencer S., Baykan B. Magnetic resonance spectroscopy findings in photosensitive idiopathic generalized epilepsy. *Clinical EEG and neuroscience*. 2010 Jan; 41(1): 42–9.
- de Carvalho K. C., Uchida C. G., Guaranha M. S., Guilhoto L. M., Wolf P., Yacubian E. M. Cognitive performance in juvenile myoclonic epilepsy patients with specific endophenotypes. *Seizure*. 2016 Aug 1; 40: 33–41.
- Stevellink R., Koeleman B. P., Sander J. W., Jansen F. E., Braun K. P. Refractory juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *European journal of neurology*. 2019 Jun; 26 (6): 856–64.
- Chowdhury A., Brodie M. J. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: support for sodium valproate. *Epilepsy research*. 2016 Jan 1; 119: 62–6.
- Villanueva V., Montoya J., Castillo A., Mauri-Llerda J. Á., Giner P., López-González F. J., Piera A., Villanueva-Hernández P., Bertol V., García-Escrivá A., García-Peñas J. J. Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: The 12-month GENERAL study. *Epilepsia*. 2018 Sep; 59 (9): 1740–52.

Сведения об авторах:

Волков Иосиф Вячеславович — к.м.н., невролог-эпилептолог, ООО ГНЦ «Сибнейромед». ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7816-7535>. E-mail: viv114476@mail.ru.

Волкова Оксана Константиновна — невролог-эпилептолог, Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3314-3895>.

About the authors:

Iosif V. Volkov — MD, PhD, neurologist-epileptologist, The Novosibirsk City Neurology Center “Sibneiromed”. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7816-7535>. E-mail: viv114476@mail.ru.

Oksana K. Volkova — MD, neurologist-epileptologist, Novosibirsk Region City Children Emergency Clinical Hospital. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3314-3895>.