

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ

У ПАЦИЕНТКИ С СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЗАТЫЛОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Изложены особенности затылочной эпилепсии, коморбидность затылочной эпилепсии и головной боли, ключевые вопросы дифференциального диагноза затылочной эпилепсии и мигрени, описание клинического случая пациентки с симптоматической затылочной эпилепсией с достижением ремиссии на фоне приема вальпроата натрия.

Ключевые слова:

*симптоматическая затылочная эпилепсия
вальпроаты*

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время затылочным эпилепсиям (ЗЭ) в литературе уделяется меньше внимания по сравнению с другими формами эпилепсии. Очевидно, это связано с меньшей распространенностью ЗЭ, а также объективными и субъективными трудностями установления точного локализационного диагноза у ряда пациентов с фокальными приступами, связанными с раздражением задней части гемисфер мозга.

Наиболее типичными клиническими проявлениями ЗЭ являются зрительные феномены, среди которых преобладают «симптомы раздражения» в виде элементарных зрительных галлюцинаций. Зрительные «симптомы выпадения» (иктальные скотомы или амавроз) ассоциируются с неэффективностью терапии антиэпилептическими препаратами (АЭП) [1]. Приступы, исходящие из затылочной доли, обладают способностью к распространению в другие корковые области, симптомы экстраокципитального распространения приступов включают соматосенсорные ауры и сложные зрительные и слуховые галлюцинации. Распространение иктальной активности в верхнелатеральном направлении проявляется фокальной клонической активностью, в верхнемедиальном – асимметричными тоническими приступами, в нижнем – различными типами автоматизмов. Последние неотличимы от приступов, характерных для височной эпилепсии [2, 3].

Существует идиопатическая затылочная эпилепсия детского возраста с ранним дебютом (синдром Panayiotopoulos) и с более поздним дебютом (синдром Gastaut). Кроме возраста манифестации заболевания, они различаются по течению (синдром Gastaut, как правило, менее благоприятный) и частоте различных клинических проявлений (синдрому Gastaut более свойственны зрительные нарушения и постиктальная головная боль, а синдрому Panayiotopoulos – нарушения сознания, иктальная рвота и

вегетативные нарушения). Синдром Panayiotopoulos – четко очерченный эпилептический синдром, который является вторым по частоте среди идиопатических фокальных эпилепсий детства после роландической эпилепсии. Описан дебют в возрасте от 1 года до 14 лет, к типичным клиническим симптомам при синдроме Panayiotopoulos относятся иктальная рвота, различные вегетативные нарушения, унилатеральная девиация глаз, которая может сопровождаться девиацией головы и нарушением сознания [4]. Для синдрома Panayiotopoulos характерны гемилатеральные клонические или тонико-клонические судороги. Значительно реже отмечаются зрительные симптомы, типичные для затылочной эпилепсии типа Gastaut, однако у пациентов с синдромом Panayiotopoulos элементарные зрительные галлюцинации, иллюзии и слепота были зарегистрированы у 10% детей из тех, что могли описать свои приступы. Также редко отмечаются мигреноподобные головные боли, недержание мочи и кала [5, 6]. Наиболее информативным исследованием является ЭЭГ. Иктальные изменения при синдроме Panayiotopoulos характеризуются ритмичными мономорфными замедлениями тета- и дельта-активности, которые заметно отличаются от эпизодической быстрой активности зрительных приступов типа Gastaut и начинаются с задних или фронтальных областей [7]. В активном состоянии на ЭЭГ часто регистрируются затылочные пароксизмы высокой амплитуды с пиками и комплексами медленных волн, которые появляются после закрытия глаз. Эти пароксизмы устраняются или заметно уменьшаются, когда глаза открыты. Это явление считается патогномичным для синдрома Gastaut, однако имеются сообщения о возникновении данного феномена у пациентов с синдромом Panayiotopoulos и с другими формами эпилепсии [8].

Идиопатическая фотосенситивная затылочная эпилепсия развивается у детей с пиком в 11 лет, симптомам приступа при данной форме эпилепсии предшествует воздействие фотостимуляции в виде мигающих огней, телевизора, компьютерных игр [9].

Симптоматическая затылочная эпилепсия по клиническим проявлениям схожа с идиопатическими затылочными эпилепсиями. Зрительные феномены при затылочных

формах эпилепсии в ряде случаев ставят задачу дифференциальной диагностики ЗЭ и мигрени. Данные клинических и эпидемиологических исследований свидетельствуют, что мигрень и эпилепсия часто коморбидны друг другу, и пациенты, страдающие одним из этих заболеваний, имеют как минимум вдвое больше шансов заболеть вторым. Факторы риска, патогенетические механизмы и подходы к лечению обеих заболеваний частично совпадают. Мигрень может быть триггером эпилепсии (мигралепсия); эпилепсия может запускать головную боль. Эпилептические приступы и головная боль сосуществуют при ряде конкретных синдромов, например при доброкачественной эпилепсии детского возраста с затылочными пароксизмами. Кроме того, оба заболевания могут иметь общую причину, например травму головы, артериовенозную мальформацию или нейрофиброматоз [10–12]. Наконец, мигрень может быть предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с эпилепсией.

Для дифференциальной диагностики мигрени и эпилепсии наиболее важным инструментом является сбор анамнеза. В общем, по сравнению с эпилепсией, приступы мигрени отличаются более медленным началом и более длительным течением. Тошнота и рвота чаще ассоциируются с мигренью, а длительная спутанность или сонливость после приступа говорят в пользу эпилепсии. Также в дифференциальной диагностике могут помочь характеристики ауры: мигренозная аура длится дольше (более 5 мин), чем эпилептическая (менее 1 мин). Отличается не только длительность, но клинические проявления ауры: вегетативные, психические или соматосенсорные проявления характерны для эпилепсии, в то время как комбинация позитивных и негативных зрительных феноменов, таких как мерцающая скотома, говорит в пользу мигрени [13].

При сочетании мигрени и эпилепсии следует отдавать предпочтение препаратам, эффективным в отношении обоих расстройств (вальпроатам и топирамату). Вальпроат натрия – антиконвульсант, рекомендованный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) для профилактики мигрени. Его эффективность была подтверждена недавними двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями. Дозы препарата, используемые для профилактики мигрени (обычно не более 500 мг/сут), существенно ниже тех, что применяются для лечения эпилепсии [14, 15].

Вальпроевая кислота была впервые синтезирована в 1882 г. Beverly S. Burton в качестве аналога валериановой кислоты. Вальпроевая кислота является карбоновой кислотой, по химическому составу представляет собой 2-пропилпентановую кислоту, в течение многих десятилетий она использовалась только в лабораториях как метаболически инертный растворитель для органических соединений. В 1962 г. французский исследователь Pierre Eymard по случайной находке обнаружил противосудорожный эффект вальпроевой кислоты при использовании ее в качестве растворителя для ряда других соединений, исследуемых на противосудорожные свойства. В 1967 г. во Франции вальпроевая кислота была утверждена в качестве АЭП и стала

наиболее широко используемым АЭП во всем мире. Вальпроевая кислота также используется для лечения и профилактики мигрени и биполярного расстройства [16].

Механизм действия вальпроевой кислоты до конца не изучен, ее противосудорожное действие связано с блокадой потенциал-зависимых натриевых каналов (с повышением проводимости ионов калия) и повышением уровня гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в головном мозге за счет ингибирования фермента ГАМК-трансферазы и воздействия на постсинаптические рецепторы (прежде всего, ГАМК-А рецепторы), имитирующего либо усиливающего действие ГАМК. ГАМК препятствует пре- и постсинаптическим разрядам, что предотвращает распространение судорожной активности. В готовых лекарственных формах применяется как в виде кислоты, так и в виде ее натриевой соли (вальпроат натрия). Стартовая доза для взрослых составляет 300–600 мг в сутки, затем ее постепенно повышают до 900–1500 мг с разовой дозой 300–450 мг. Максимальная суточная доза составляет 2,4 г. Вальпроаты используются также у детей, доза подбирается индивидуально в зависимости от возраста, тяжести заболевания, терапевтического эффекта. Обычно суточная доза для детей составляет 20–50 мг на 1 кг массы тела, высшая суточная доза – 60 мг/кг. Стартовая доза в детском возрасте составляет 15 мг/кг, с последующей еженедельной титрацией на 5–10 мг/кг до достижения необходимого эффекта. Суточную дозу делят на 2–3 приема.

Вальпроевую кислоту можно применять самостоятельно или в сочетании с другими АЭП. При малых формах эпилепсии обычно ограничиваются применением только вальпроевой кислоты. Вальпроевая кислота может усиливать действие других АЭП (фенитоина и др.), антидепрессантов, антипсихотиков. Поэтому при необходимости следует снижать дозы этих препаратов [16, 17].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

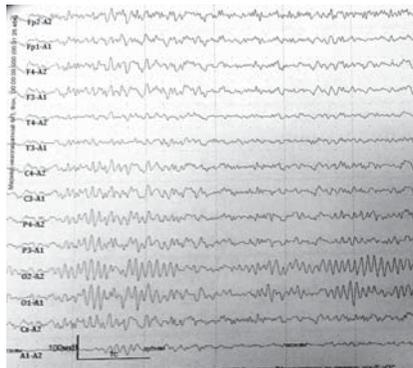
Мы представляем описание положительного эффекта препарата вальпроевой кислоты у пациентки 27 лет с симптоматической затылочной эпилепсией. По данным анамнеза, приступы дебютировали в возрасте 8 лет – родители отметили «застывание» дочери с последующим падением, обычно при бодрствовании, чаще всего – при просмотре телевизионных программ. Судороги, прикус языка и уринация не отмечались, сама девочка описывала «разводы перед глазами» перед приступами. По результатам магнитно-резонансной томографии была выявлена массивная затылочная билатеральная полимикрогирия. Также пациентке проводилось ЭЭГ-исследование (рис. 1), где выявлялись диффузные спайк-волны.

Вероятно, диффузная активность на данных пленках представляла собой феномен вторичной билатеральной синхронизации. Вот как выглядит современное определение феномена вторичной билатеральной синхронизации (ВБС), данное Blume & Pillay в 1985 г. [18]: «ЭЭГ-паттерн, состоящий из последовательности спайков, полиспайков или пик-волновых комплексов, гораздо реже медленных волн, сразу после которых следует

Рисунок 1. Диффузная пик-волновая активность у пациентки на ЭЭГ, записанном в возрасте 8 лет



Рисунок 2. Отсутствие эпилептиформной активности на ЭЭГ, выполненной в возрасте 27 лет



вспышка билатеральных синхронных и симметричных пик-волновых комплексов с широким распространением на обе гемисферы... при этом данный феномен должен в неизменном виде повторяться хотя бы дважды в течение короткого периода одной записи ЭЭГ».

Феномен ВБС обнаруживается при идиопатических, симптоматических и криптогенных фокальных эпилепсиях, а также при ряде эпилептических энцефалопатий. При любой форме эпилепсии обнаружение ВБС на ЭЭГ знаменует возможность появления в клинике новых типов приступов, возникновение или углубление когнитивных расстройств и в целом менее благоприятный прогноз [19]. В литературе описывается высокая эффективность вальпроатов в блокировании ВБС у пациентов с различными формами фокальных эпилепсий [19, 20].

Пациентке была назначена терапия препаратом вальпроевой кислоты (комбинация вальпроата натрия 333 мг и вальпроевой кислоты 145 мг) в суточной дозе 1 500 мг/сут, на фоне постоянного многолетнего приема препарата приступы прекратились в возрасте примерно 14 лет, на протяжении нескольких лет пациентка продолжала терапию с последующей постепенной отменой. После отмены препа-

рата рецидива приступов не отмечалось, на момент осмотра пациентка не получала никаких противоэпилептических препаратов более 10 лет. Повторно проведено ЭЭГ-исследование (рис. 2), патологии не выявлено. Пациентке был выставлен следующий диагноз: «Массивная затылочная билатеральная полимикрогирия. Симптоматическая эпилепсия. Фотосенситивная форма. Астатические приступы со зрительной аурой. Ремиссия без терапии 10 лет». Отметим, что на момент приема пациентка была беременна, на сроке 37 нед. (длительный прием препарата не оказал негативного воздействия на женскую половую сферу). Было рекомендовано ведение беременности, родов и послеродового периода без особенностей, по возможности избегать провокаторов эпилептических приступов: стресса, недосыпания, и особенно ритмической фотостимуляции (напомним, именно этот фактор провоцировал приступы в детском возрасте).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К сожалению, у пациентов с симптоматической эпилепсией не всегда удается добиться полной ремиссии. Выбор препарата всегда зависит от точного диагноза эпилептического синдрома, т. к. ответ на конкретный противосудорожный препарат варьируется среди различных синдромов. Применение внутривенных форм АЭП возможно в различных ситуациях, когда пациент не может применять АЭП перорально, в раннем детском возрасте используются жидкие лекарственные формы (сиропы). Также необходимо учитывать сопутствующую патологию (в случае с вальпроатами следует отметить их эффективность в профилактике и лечении мигрени, тревожных и биполярных расстройств) [21, 22].



ЛИТЕРАТУРА

- Котов А.С., Рудакова И.Г., Белова Ю.А., Котов С.В. Затылочные эпилепсии у взрослых. *Журнал Неврологии и Психиатрии*, 2009, 7: 4-8.
- Salanova V, Andermann F, Olivier A., et al. Occipital lobe epilepsy: electroclinical manifestations, electrocorticography, cortical stimulation, and outcome in 42 patients treated between 1930 and 1991. *Brain*. 1992. 115: 1655-1680.
- Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, et al. Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, seizure spread patterns and results of surgery. *Ann Neurol*. 1992. 31: 3-13.
- Матюк Ю.В., Котов А.С., Борисова М.Н., Пантелеева М.В., Шаталин А.В. Доброкачественная затылочная эпилепсия детского возраста с ранним дебютом (синдром Panayiotopoulos). Описание клинического случая. *Рус. жур. дет. невро.* 2015. 10. 1.
- Caraballo R, Cersosimo R, Medina C et al. Panayiotopoulos-type benign childhood occipital epilepsy: a prospective study. *Neurology*. 2000. 55: 1096-1100.
- Covanis A, Lada C, Skiadas K. Children with rolandic spikes and ictus emeticus: rolandic epilepsy or Panayiotopoulos syndrome? *Epileptic Disord*. 2003. 5: 139-143.
- Oguni H, Hayashi K, Imai K, et al. Study on the early-onset variant of benign childhood epilepsy with occipital paroxysms otherwise described as early-onset benign occipital seizure susceptibility syndrome. *Epilepsia*. 1999. 40: 1020-1030.
- Newton RA, Cardiac J. Clinical findings in children with occipital spike-wave complexes suppressed by eye-opening. *Neurology*. 1983. 33: 1526-1529.
- Guerrini R, Ravet C, Genton P et al. Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1995. 36: 883-891.
- Creange A, Zeller J, Rostaing-Rigattieri S et al. Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. *Brain*. 1999. 122: 373-381.
- Maria BL, Neufeld JA, Rosainz LC et al. Central nervous system structure and function in Sturge-Weber syndrome: evidence of neurologic and radiologic progression. *J Child Neurol*. 1998. 13: 606-618.
- Panayiotopoulos CP. Differentiating occipital epilepsies from migraine with aura, acephalgic migraine and basilar migraine. In: Panayiotopoulos CP, ed. *Benign Childhood Partial Seizures and Related Epileptic Syndromes*. London: John Libbey & Company Ltd. 1999: 281-302.
- Котов А.С. Коморбидность мигрени и эпилепсии. *Поликлиника*. 2012, 4: 35-39.
- Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura. *Neurology*. 1994. 44: 647-651.
- Sorensen KV. Valproate: a new drug in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand*. 1988. 78: 346-348.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.