

## МОНОТЕРАПИЯ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМОМ ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ЮВЕНИЛЬНОЙ МИОКЛОНИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ВЗРОСЛЫХ И ПОДРОСТКОВ С УЧЕТОМ ИНДЕКСА ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ АКТИВНОСТИ

А.Б. Кожокару<sup>1,2\*</sup>, В.И. Шмырев<sup>2</sup>, А.С. Орлова<sup>3</sup>, Д.И. Лебедева<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва,

<sup>2</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)», Москва,

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

## LEVETIRACETAM MONOTHERAPY IN NEWLY-DIAGNOSED JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY IN ADOLESCENTS AND ADULTS CONSIDERING THE INDEX OF EPILEPTIFORM ACTIVITY

A.B. Kozhokaru<sup>1,2\*</sup>, V.I. Shmyrev<sup>2</sup>, A.S. Orlova<sup>3</sup>, D.I. Lebedeva<sup>4</sup>

<sup>1</sup>State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Sechenov University, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

E-mail: [angela.neural@gmail.com](mailto:angela.neural@gmail.com)

### Аннотация

Ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) — тип наследственной идиопатической генерализованной эпилепсии, в лечении которой используются современные противоэпилептические препараты (ПЭП).

**Цель исследования** — оценить эффективность и переносимость монотерапии леветирацетамом (ЛЕВ) у пациентов с впервые выявленной ювенильной миоклонической эпилепсией с учетом индекса эпилептиформной активности (ИЭА). **Материалы и методы.** В неконтролируемое исследование включено 54 пациента с ЮМЭ в возрасте от 14 до 39 лет (средний возраст  $21.3 \pm 6.5$  года). Всем пациентам при каждом посещении (исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес терапии) проводили видео-ЭЭГ-мониторинг с оценкой ИЭА (суммарный, до сна, во время сна, во время фрагментарных пробуждений, после сна). Эффективность терапии оценивали по частоте приступов: отсутствие приступов (медикаментозная ремиссия), снижение их частоты более чем на 50% (респондеры), менее чем на 50% (недостаточный эффект), удержание на терапии, увеличение частоты приступов относительно исходной и/или появление нового типа приступов (агравация). **Результаты.** Более выраженная динамика общего ИЭА отмечена у пациентов, которым ЛЕВ был назначен в дозировке более 2000 мг/сут, однако показатели были значимо выше у данной подгруппы пациентов по сравнению с теми, кто получал препарат в меньшей дозировке на 2-м (0.047) и 4-м ( $p=0.003$ ) визитах. Удержание на монотерапии было достигнуто у 87.0% ( $n=47$ ) пациентов. Непереносимые нежелательные явления развились всего у 5.6% ( $n=3$ ) человек. Выявлена положительная корреляция между развитием НЯ на 2-м визите и фоновой концентрацией препарата ( $r=0.424$ ;  $p<0.001$ ), а также через 2 ч после приема ЛЕВ ( $r=0.457$ ;  $p<0.001$ ). **Заключение.** ЛЕВ является эффективным и перспективным препаратом для инициального лечения ЮМЭ, на фоне приема которого отмечается значимое снижение ИЭА, отражающего эффективность проводимой терапии.

**Ключевые слова:** ювенильная миоклоническая эпилепсия, генетическая генерализованная эпилепсия, индекс эпилептиформной активности, леветирацетам.

### Abstract

**Introduction.** Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is a type of hereditary idiopathic generalized epilepsy which is currently treated with modern antiepileptic drugs. **Purpose.** To evaluate the efficacy and tolerance to Levetiracetam (LEV) monotherapy in patients with newly-diagnosed JME using epileptiform activity index (EAI). **Material and methods.** The present uncontrolled trial included 54 patients with JME aged 14 - 39 (mean age  $21.3 \pm 6.5$ ). All patients had video-ECG-monitoring with EAI assessment (total, before sleep, during sleep, during partial awakening, after sleep) at each visit (baseline, in 1, 3, 6 and 12 months after therapy beginning). The curative efficacy was assessed with attacks' frequency: no seizures (medically induced remission), seizure decrease by >50% (responders), seizure decrease less than 50% (insufficient effect), retention on treatment and seizure incidence increase compared to baseline and/or development of new types of seizures (aggravation). **Results.** More pronounced changes in EAI were registered in patients receiving LEV in the dosage more than 2000 mg/day; however, these parameters were much higher than in patients who received lower doses at visits 2 ( $p=0.047$ ) and 4 ( $p=0.003$ ). Retention on monotherapy was achieved in 87.0% ( $n=47$ ) of patients. Intolerable adverse events (AE) were registered only in 5.6% ( $n=3$ ) of patients. A positive correlation between AEs at the 2<sup>nd</sup> visit and steady-state drug concentration ( $r=0.424$ ;  $p<0.001$ ) as well as in 2 hours after LEV intake ( $r=0.457$ ;  $p<0.001$ ) was observed. **Con-**

**Conclusion.** LEV is an effective and promising preparation for the initial treatment of JME which causes a significant decrease of EAI – a sign of curative efficacy.

**Key words:** juvenile myoclonic epilepsy, genetic generalized epilepsy, epileptiform activity index, Levetiracetam.

*Ссылка для цитирования: Кожокару А.Б., Шмырев В.И., Орлова А.С., Лебедева Д.И. Монотерапия леветирацетамом при впервые выявленной ювенильной миоклонической эпилепсии у взрослых и подростков с учетом индекса эпилептиформной активности. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 4: 49-55.*

Эпилепсия — распространенное неврологическое заболевание, возникающее у людей любого возраста, в основе которого лежат функциональные нарушения головного мозга [1, 2]. Эпилепсия — хроническое и гетерогенное заболевание, характеризующееся нарушением электрической активности головного мозга с формированием предрасположенности к возникновению повторной эпилептиформной активности вследствие повышенной способности к синхронизации нейрональных сетей [3].

Ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) — тип наследственной идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ), возникающей у подростков и взрослых [4].

ЮМЭ составляет 2.8-11.9% всех эпилепсий и 26.7% случаев наследственных ИГЭ [5, 6]. Заболевание характеризуется эпилептическими приступами с генерализованным началом — моторными (миоклоническими) и, реже абсансными (с или без утраты сознания) и тонико-клоническими (с утратой сознания) [7, 8]. В большинстве случаев приступы, как правило, впервые возникают в среднем и позднем детском возрасте, в период от 12 до 18 лет, могут провоцироваться депривацией сна, приемом алкоголя или несоблюдением режима лекарственной терапии [8, 9].

При электроэнцефалографии (ЭЭГ) у пациентов с ЮМЭ выявляют нерегулярную полипиковую активность, зачастую провоцируемую фотостимуляцией [10], однако индивидуальная вариабельность ЭЭГ может затруднять диагностику. Симптомы обычно проявляются при пробуждении утром или после дневного сна и часто сопровождаются эпилептическими приступами с генерализованным началом => моторными (миоклоническими), чаще без утраты сознания [9]. Эпилептические приступы => моторные => (миоклонические) часто возникают непосредственно перед эпилептическими приступами с генерализованным началом => моторными (тонико-клоническими) [9]. Как правило, эпилептические приступы с генерализованным началом => моторные (миоклонические и тонико-клонические) наблюдаются практически у всех пациентов с ЮМЭ, в то время как эпилептические приступы с генерализованным нача-

лом => абсансные - отмечаются только у одного из трех пациентов [9].

Вальпроевая кислота (ВК) считается препаратом выбора для лечения пациентов с ЮМЭ, обеспечивая отсутствие приступов почти в 80% случаев [11]. Несмотря на высокую эффективность, применение препаратов ВК может ограничиваться неблагоприятными побочными реакциями (НПР), тератогенностью и нейротоксичностью [12, 13], что привело к ограничению их применения у женщин детородного возраста [14].

В настоящее время все большее место в лечении ЮМЭ начинают занимать более современные противоэпилептические препараты (ПЭП), однако данные по их сравнительной эффективности ограничены, что осложняет подбор терапии [15, 16].

Прогноз при ЮМЭ относительно благоприятный, частота ремиссии составляет около 60% [17], однако у определенной категории пациентов наблюдается рефрактерность к медикаментозному лечению [11, 17]. У некоторых пациентов прекращение приема ПЭП может не сопровождаться возобновлением приступов, однако у большинства для поддержания ремиссии требуется регулярный прием ПЭП [17], что связано с возможностью возникновения побочных эффектов на фоне долгосрочной терапии. В соответствии с этим необходимо проведение дополнительных исследований эффективности и переносимости ПЭП при ЮМЭ.

Цель настоящего исследования — оценить эффективность и переносимость монотерапии леветирацетамом (ЛЕВ) у пациентов с впервые выявленной ювенильной миоклонической эпилепсией с учетом индекса эпилептиформной активности (ИЭА).

### Материалы и методы

В данное неконтролируемое клиническое исследование включено 54 пациента с ЮМЭ, среди которых было 37.0% ( $n=20$ ) мужчин и 63.0% ( $n=34$ ) женщин в возрасте от 14 до 39 лет (средний возраст  $21.3 \pm 6.5$  года). В возрасте 14-17 лет было 20 (37.0%) пациентов и 18-39 лет — 34 (63.0%).

В течение 12-месячного периода наблюдения пациенты посещали врача 5 раз. Во время первого визита устанавливался диагноз, подписывалось

информированное согласие на участие в исследовании и начиналась терапия ЛЕВ. Через 1 мес от начала приема ЛЕВ осуществлялся второй визит, через 3 мес – третий визит, через 6 мес – четвертый и через 12 мес – пятый визит соответственно. Внеочередное посещение врача предусматривалось при возникновении нежелательных явлений (НЯ) или необходимости смены терапии.

Диагноз устанавливали на основании рекомендаций Международной противоэпилептической лиги (ILAE, 2014, 2017), учитывающих такие показатели, как тип приступа, критерии эпилептического синдрома, а также современное определение заболевания [2, 18].

На каждом посещении пациентам проводили клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. Через 1 мес терапии при титровании препарата также проводился лекарственный фармакомониторинг, оценивающий уровень концентрации ЛЕВ в крови в утренние часы до приема препарата и через 2–2.5 ч после приема.

Все пациенты были разделены на 2 подгруппы в соответствии с суточной дозой ЛЕВ: до 2000 мг/кг (55.6%;  $n=30$ ) и более 2000 мг/кг (44.4%;  $n=24$ ).

На каждом контрольном визите проводился видео-ЭЭГ-мониторинг длительностью от 4 до 24 ч, по результатам которого оценивался количественный индекс эпилептиформной активности (ИЭА): суммарный, до сна, во время сна, во время фрагментарных пробуждений и после сна [19]. Также руководствовались глоссарием терминологии выявляемых изменений на ЭЭГ [20–22].

НЯ на 2–5-м визитах проводили с использованием шкалы «Оценка побочных эффектов при ле-

чении АЭП» (SIDAED). К переносимым НЯ, при которых проводили коррекцию дозировки препарата, либо назначали дополнительные лекарственные средства, относили НЯ с общей суммой баллов по шкале SIDAED менее 20. Замена препарата проводилась при развитии непереносимых явлений, когда сумма баллов по шкале SIDAED была 20 и более.

Эффективность терапии ЛЕВ оценивалась по таким показателям, как медикаментозная ремиссия, респондеры - недостаточный эффект, удержание на терапии и фармакодинамическая аггравация [19].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 23.0, Statistica 8.0 для Windows (StatSoft Inc., USA). Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей и 95% доверительных интервалов данных процентных долей. Сравнение значимости различий количественных учетных признаков между группами проводилось с помощью критерия Манна–Уитни, а сравнение значимости различий качественных учетных признаков – с помощью критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0.05$ . С целью определения взаимосвязи ИЭА с тяжестью течения ЮМЭ был проведен корреляционный анализ по методам Пирсона и Спирмана.

### Результаты

У большинства пациентов (57.4%;  $n=31$ ) приступы были крайне редкие (1 раз в полгода), ред-

Таблица 1

Клинико-инструментальные характеристики обследованных пациентов

| Характеристики  | Дозировка                 |                           | Итого ( $n=54$ )          |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|   | < 2000мг/сут ( $n=30$ )   | > 2000мг/сут ( $n=24$ )   |                           |
| Средний возраст (лет)<br>среднее $\pm$ SD [min-max]           | 20.8 $\pm$ 5.8<br>[14-31] | 21.9 $\pm$ 7.4<br>[14-39] | 21.3 $\pm$ 6.5<br>[14-39] |
| Возраст дебюта заболевания(лет)<br>среднее $\pm$ SD [min-max] | 19.1 $\pm$ 5.3<br>[13-28] | 19.9 $\pm$ 6.7<br>[13-36] | 19.5 $\pm$ 5.9<br>[13-36] |
| Пол [м:ж]   | 12 (40.0%): 18 (60.0%)    | 8 (33.3%): 16 (66.7%)     | 20 (37.0%): 34 (63.0%)    |
| <b>Частота приступов</b>                                      |                           |                           |                           |
| Крайне редкие   | 16 (53.3%)                | 15 (62.5%)                | 31 (57.4%)                |
| Редкие  | 7 (23.3%)                 | 4 (16.7%)                 | 11 (20.4%)                |
| Частые  | 3 (10.0%)                 | 3 (12.5%)                 | 6 (11.1%)                 |
| Очень частые  | 4 (13.3%)                 | 2 (8.3%)                  | 6 (11.1%)                 |
| <b>Кратность приступов</b>                                    |                           |                           |                           |
| Одиночные   | 26 (86.7%)                | 15 (62.5%)                | 41 (75.9%)                |
| Повторные (двукратные)  | 4 (13.3%)                 | 9 (37.5%)                 | 13 (24.1%)                |

кие (1 раз в 2-3 мес) отмечались у 20.4% ( $n=11$ ) пациентов, частые ( $\leq 3$  в месяц) и очень частые ( $>3$  в месяц) приступы встречались с одинаковой частотой – в 11.1% ( $n=6$ ).

При оценке кратности приступов было выявлено, что у большинства пациентов (75.9%,  $n=41$ ) приступы были одиночные, реже встречались повторяющиеся (двукратные) у 24.1% ( $n=13$ ), тогда как серийных приступов и эпилептического статуса в данной группе пациентов не отмечено (табл. 1).

У 11.1% ( $n=6$ ) пациентов при нейровизуализации головного мозга выявлены глиозные изменения перивентрикулярно (вероятнее всего, перинатального генеза).

### Индекс эпилептиформной активности (ИЭА)

В табл. 2 представлены показатели ИЭА. Обращает на себя внимание, что у пациентов, получающих ЛЕВ в дозировке более 2000 мг/сут, общий ИЭА, ИЭА до сна и при фрагментарных пробуждениях были значимо выше, чем у пациентов, получающих препарат в дозировке менее 2000 мг/сут.

На фоне приема ЛЕВ отмечалась выраженная динамика общего ИЭА уже через 1 мес от начала приема препарата. При этом, несмотря на то, что более выраженная динамика была у пациентов, которым ЛЕВ был назначен в дозировке более 2000 мг/сут, показатели ИЭА были значимо выше у дан-

ной подгруппы пациентов по сравнению с теми, кто получал препарат в меньшей дозировке на 2-м и 4-м визитах (табл. 3).

### Эффективность терапии

При оценке эффективности терапии выявлено:  
- через 1 мес лечения приступы отсутствовали у 50.0% ( $n=8/19$ ) пациентов, респондеров было 50.0% ( $n=9/18$ );

- через 3 мес терапии приступы отсутствовали у 44.4% ( $n=8/18$ ) пациентов, а у оставшихся 55.6% ( $n=10/18$ ) частота приступов уменьшилась на 50% и более;

- через 6 мес приема ЛЕВ отсутствие приступов наблюдалось у 87.2% ( $n=41/47$ ), снижение частоты приступов на 50% и более – у 12.8% ( $n=6/47$ );

- через 12 мес приступы отсутствовали у 97.9% ( $n=46/47$ ) пациентов и 2.1% ( $n=1/47$ ) пациентов были отнесены к группе респондеров (табл. 4).

### Удержание на монотерапии

Показатель удержания на терапии является производным от эффективности/переносимости и оценивается за 12-месячный период наблюдения (табл. 5).

### Переносимость терапии

На 3-м визите у 5.6% ( $n=3$ ) обследованных пациентов были выявлены непереносимые НЯ, из

Таблица 2

Индекс эпилептиформной активности

| ИЭА                            | Дозировка              |                        | Итого ( $n=54$ )  | $p$   |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------|-------|
|                                | <2000мг/сут ( $n=30$ ) | >2000мг/сут ( $n=24$ ) |                   |       |
| Общий                          | 10.9 [5.74; 36.3]      | 31.3 [10.44; 54.2]     | 15.7 [7.7; 49.2]  | 0.010 |
| До сна                         | 0 [0; 4.08]            | 4.28 [0.51; 7.64]      | 2.9 [0; 6.25]     | 0.025 |
| Сон                            | 1.71 [0.66; 2.24]      | 2.33 [1.13; 3.12]      | 1.87 [0.93; 2.92] | >0.05 |
| При фрагментарных пробуждениях | 0 [0; 15.4]            | 15.76 [0; 30.0]        | 0 [0; 26.7]       | 0.023 |
| После сна                      | 6.6 [3.28; 12.24]      | 10.4 [7.55; 14.9]      | 8.5 [4.2; 14.3]   | >0.05 |

$p$  – различия между пациентами, получающими препарат в дозировке < и > 2000 мг/сут.

Таблица 3

Динамика общего ИЭА у пациентов

| Общий ИЭА | Дозировка                |                         | Итого ( $n=54$ ) | $p$   |
|-----------|--------------------------|-------------------------|------------------|-------|
|           | < 2000 мг/сут ( $n=30$ ) | >2000 мг/сут ( $n=24$ ) |                  |       |
| 1 визит   | 10.9 [5.74; 36.3]        | 31.3 [10.44; 54.2]      | 15.7 [7.7; 49.2] | 0.010 |
| 2 визит   | 0 [0; 3.08]              | 1.62 [0.48; 5.41]       | 1.02 [0; 4.33]   | 0.047 |
| 3 визит   | 0 [0; 0]                 | 0 [0.5; 5.14]           | 0 [0; 1.84]      | >0.05 |
| 4 визит   | 0 [0; 0]                 | 0 [0; 1.46]             | 0 [0; 0.57]      | 0.003 |
| 5 визит   | 0 [0; 0]                 | 0 [0; 0.53]             | 0 [0; 1.84]      | >0.05 |

$p$  – различия между пациентами, получающими препарат в дозировке < и > 2000 мг/сут.

Таблица 4

Динамика частоты приступов на фоне монотерапии у пациентов с ЮМЭ в зависимости от дозировки ЛЕВ

| Частота приступов                                       | через 1 месяц терапии |           | через 3 месяца терапии |           | через 6 месяцев терапии |            | через 12 месяцев терапии |            |
|---|-----------------------|-----------|------------------------|-----------|-------------------------|------------|--------------------------|------------|
|   | < 2000                | >2000     | < 2000                 | >2000     | < 2000                  | >2000      | < 2000                   | >2000      |
| Отсутствие приступов                                    | 6 (54.5%)             | 3 (42.9%) | 5 (45.5%)              | 3 (42.9%) | 25 (92.6%)              | 16 (80.0%) | 27 (100%)                | 19 (95.0%) |
| Снижение частоты приступов на 50% и более, «респондеры» | 5 (45.5%)             | 4 (57.1%) | 6 (54.5%)              | 4 (57.1%) | 2 (7.4%)                | 4 (20.0%)  | -                        | 1 (5.0%)   |
| Итого   | 11 (100%)             | 7 (100%)  | 11 (100%)              | 7 (100%)  | 27 (100%)               | 20 (100%)  | 27 (100%)                | 20 (100%)  |
| Всего   | 18 (100%)             |           | 18 (100%)              |           | 47 (100%)               |            | 47 (100%)                |            |

Примечание: меньшее суммарное число пациентов через 1 и 3 месяца терапии было связано с тем, что пациенты с очень редкими приступами анализировались, начиная с 6-го месяца лечения.

Таблица 5

Удержание на монотерапии ЛЕВ при ЮМЭ в соответствии с суточной дозой

| Показатель   | Дозировка ЛЕВ |              | Всего (n=54) |
|--|---------------|--------------|--------------|
|  | <2000 мг/сут  | >2000 мг/сут |              |
| Удержание на терапии ЛЕВ   | 27 (90.0%)    | 20 (83.3%)   | 47 (87.0%)   |
| Ремиссия   | 27 (90.0%)    | 19 (79.1%)   | 46 (85.2%)   |
| Эффективность > 50% «респондеры»   | -             | 1 (4.2%)     | 1 (1.8%)     |
| Отмена в связи с НЯ или фармакодинамической аггравацией и перевод на монотерапию другими ПЭП | 2 (6.7%)      | 1 (4.2%)     | 3 (5.6%)     |
| Перевод на дуотерапию с ВК и ЭТСК в связи с недостаточной неэффективностью монотерапии       | 1 (3.3%)      | 3 (12.5%)    | 4 (7.4%)     |

Примечание: ВК – вальпроевая кислота, ЭТСК – этосуксимид

которых 3.7% (n=2) пациента получали ЛЕВ в дозировке менее 2000 мг/сут и 1.9% (n=1) – более 2000 мг/сут. На 2-м визите балл по шкале SIDAED был 7 (4, 9), на 3-м визите – 3.5 (2, 6), на 4-м визите - 2 (1, 4) и на 5-м - 2 (1, 4).

### Фармакомониторинг ЛЕВ

При титровании ЛЕВ на 2-м визите пациентам проводился фармакомониторинг. У пациентов, получавших ЛЕВ в дозировке менее 2000 мг/сут фоновая концентрация препарата составляла 16 (12, 21) мкг/мл, а после приема утренней дозы – 21 (19, 26) мкг/мл (p<0.001). У пациентов, получающих ЛЕВ в дозировке более 2000 мг/сут, концентрация препарата до приема составляла 24 (20, 27) мкг/мл, а после – 29.5 (24.5, 33) мкг/мл (p<0.001).

### Обсуждение

Ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) – распространенный эпилептический синдром, составляющий 5-10% всех случаев эпилепсии. ЮМЭ обычно дебютирует в подростковом возрасте, причем определенные особенности образа жизни повышают риск возникновения эпилептических приступов [4].

Проведенное исследование продемонстрировало высокие показатели удержания на терапии ЛЕВ

при впервые выявленной ЮМЭ – 87.0% (n=47) на фоне значимого снижения ИЭА и хорошей переносимости (непереносимые НЯ развились у 5.6% (n=3) пациентов).

Следует отметить, что развитие НЯ положительно коррелировало с ИЭА, что свидетельствует о возможности использования данного показателя не только в качестве прогностического критерия эффективности терапии, как было показано в предыдущих наших исследованиях [19, 23], но и в качестве прогностического критерия развития НЯ на фоне терапии.

В большинстве клинических исследований ЛЕВ назначался в качестве препарата третьего ряда после неудачной попытки назначения нескольких препаратов [24, 25].

В исследовании J. Sala-Padró и соавт. (2016) была продемонстрирована более высокая эффективность и хорошая переносимость ЛЕВ при ЮМЭ, в сравнении с ВК [26]. В аналогичном по дизайну исследовании ремиссия на монотерапии была достигнута на фоне приема ВК (n=74; 52%), ламотриджина (n=21; 32%) и ЛЕВ (n=12, 55%); НЯ были выявлены у 29, 12 и 4 пациентов соответственно [16]. В исследовании K. Silvennoinen и соавт. (2019) авторы изучали применение ПЭП у 305 пациентов с ЮМЭ в течение длительного периода,

что позволило оценить переносимость и эффективность различных ПЭП при данном синдроме в реальных условиях. Максимальная частота ответа на лечение отмечалась в случае вальпроатов. ЛЕВ занял второе место по абсолютному показателю частоты ответа на лечение при отсутствии значимых различий с вальпроатами [27]. В недавней работе N. Tabrizi и A. Zarvani A. (2019) продемонстрировали сходную эффективность ЛЕВ и ВК у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией с тонико-клоническими судорогами и ЮМЭ и предлагают использовать ЛЕВ в качестве альтернативного ПЭП женщинам репродуктивного возраста [28].

Стоит отметить, что итальянская противоэпилептическая лига предлагает использовать ЛЕВ в качестве препарата первой линии при ЮМЭ у подростков и женщин репродуктивного возраста [29].

### Заключение

Таким образом, ЛЕВ является эффективным и перспективным препаратом для инициального лечения ЮМЭ. Удержание на терапии ЛЕВ при впервые выявленной ЮМЭ составило 87.0% ( $n=47$ ), а непереносимые НЯ развились в 5.6% ( $n=3$ ) случаев, на фоне приема данного препарата отмечается значимое снижение ИЭА, отражающего эффективность проводимой терапии.

### Литература

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание // М.: Издательский дом БИНОМ. — 2019. — С. 896. [Karlov V.A. *Jepilepsija u detej i vzroslyh, zhenshhin i muzhchin. Rukovodstvo dlja vrachej.* V.A. Karlov. M.: Binom. — 2019. — P.896. In Russian].
2. Fisher R. S. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy // *Epilepsia*. — 2014. — V. 55. — № 4. — P. 475-482. doi: 10.1111/epi.12550.
3. Guerreiro C. A. M. Epilepsy: Is there hope? // *The Indian journal of medical research*. — 2016. — V. 144. — № 5. — P. 657. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_1051\_16.
4. Волков И.В. и др. Ювенильная миоклоническая эпилепсия. Обновление представлений // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2020. — №12(S1). — P.41-49. [Volkov I.V. et al. *Juvenile myoclonic epilepsy. Update // Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija.* — 2020. — №12(S1). — P.41-49. In Russian]. doi: 10.17749/2077-8333.2020.12.IS.S41-S49.
5. Besag F. et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy: an ILAE task force report // *Epileptic Disorders*. — 2016. — V. 18. — № 1. — P. 1-86. doi: 10.1684/epd.2016.0815.
6. Yacubian E.M. Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary // *Seizure*. — 2017. — №44. — P.48-52. doi: 10.1016/j.seizure.2016.09.005.
7. Brodie M.J. et al. The 2017 ILAE classification of seizure types and the epilepsies: what do people with epilepsy and their caregivers need to know? // *Epileptic Disord*. — 2018. — №20(2). — P.77-87. doi: 10.1684/epd.2018.0957.
8. Carvalho K.C. et al. Cognitive performance in juvenile myoclonic epilepsy patients with specific endophenotypes // *Seizure*. — 2016. — №40. — P.33-41. doi: 10.1016/j.seizure.2016.06.002.

9. Baykan B. et al. Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder: A focused review // *Seizure*. — 2017. — №49. — P.36-41. doi: 10.1016/j.seizure.2017.05.011.

10. Seneviratne U. et al. Electroencephalography in the Diagnosis of Genetic Generalized Epilepsy Syndromes // *Front Neurol*. — 2017. — №8. — P.499. doi: 10.3389/fneur.2017.00499.

11. Jayalakshmi S. et al. Factors associated with lack of response to valproic acid monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy // *Seizure*. — 2014. — №23. — P.527-532. doi: 10.1016/j.seizure.2014.03.017.

12. Kinney M.O. et al. Pregnancy and epilepsy; meeting the challenges over the last 25 years: the rise of the pregnancy registries // *Seizure*. — 2017. — №44. — P.162-168. doi: 10.1016/j.seizure.2016.10.004.

13. Nanau R.M. et al. Adverse drug reactions induced by valproic acid // *Clin Biochem*. — 2013. — №46. — P.1323-1338. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.06.012.

14. Gotlib D. et al. Valproic Acid in Women and Girls of Childbearing Age // *Curr Psychiatry Rep*. — 2017. — №19(9). — P.58. doi: 10.1007/s11920-017-0809-3.

15. Brodie M.J. Modern management of juvenile myoclonic epilepsy // *Expert Rev Neurother*. — 2016. — №16(6). — P.681-688. doi: 10.1080/14737175.2016.1179113.

16. Chowdhury A. et al. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: support for sodium valproate // *Epilepsy Res*. — 2016. — №119. — P.62-66. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.11.012.

17. Senf P. et al. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors // *Neurology*. — 2013. — №81. — P.2128-2133. doi: 10.1212/01.wnl.0000437303.36064.f8.

18. Scheffer I.E. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // *Epilepsia*. — 2017. — №58(4). — P.512-521. doi: 10.1111/epi.13709.

19. Карлов В.А. и др. Динамика эпилептиформной активности, эффективность и переносимость препаратов вальпроевой кислоты при впервые выявленной эпилепсии у подростков и взрослых // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2020. — №120(7). — P.35-43. [Karlov V.A. et al. *Dynamics of epileptiform activity, efficacy and tolerability of valproic acid in adults and adolescents with newly-diagnosed epilepsy // Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* — 2020. — №120(7). — P.35-43. In Russian.]. doi: 10.17116/jnevro202012007135.

20. Карлов В.А. и др. Эпилепсия в терминах, визуальных и ЭЭГ паттернах // АНО Учебный центр «Невромед-клиника». — 2020. — С. 72. [Karlov V.A. et al. *Epilepsy in terms, visual and EEG patterns // ANO Uchebnyj centr «Nevromed-klinika».* — 2020. — P.72. In Russian].

21. Kane N. et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017 // *Clin Neurophysiol Pract*. — 2017. — №2. — P.170-185. doi: 10.1016/j.cnp.2017.07.002.

22. Seeck M. et al. The standardized EEG electrode array of the IFCN // *Clin Neurophysiol*. — 2017. — №128(10). — P.2070-2077. doi: 10.1016/j.clinph.2017.06.254.

23. Кожокару А.Б. и др. Монотерапия препаратами вальпроевой кислоты при впервые выявленной эпилепсии у взрослых // *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. — 2020. — №4(9). — P.552-559. [Kozhokaru A.B. et al. *Monotherapy with valproic acid for newly diagnosed epilepsy in adults // Russkij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie.* — 2020. — №4(9). — P.552-559. In Russian]. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-552-559.

24. Rosenfeld W.E. et al. Levetiracetam as add-on therapy for idiopathic generalized epilepsy syndromes with onset during adolescence: analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies // *Epilepsy Res*. — 2009. — №85(1). — P. 72-80. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.02.016.

25. Landmark J.C. et al. Treatment and challenges with antiepileptic drugs in patients with juvenile myoclonic epilepsy //

*Epilepsy Behav.* – 2019. – №98(Pt A). – P. 110-116. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.05.021.

26. Sala-Padró J. et al. *Levetiracetam and Valproate Retention Rate in Juvenile Myoclonic Epilepsy* // *Clin Neuropharmacol.* – 2016. – №39(6). – P.299-301. doi: 10.1097/WNF.000000000000177.

27. Silvennoinen K., de Lange N., Zagaglia S., et al. *Comparative effectiveness of antiepileptic drugs in juvenile myoclonic epilepsy* // *Epilepsia Open.* – 2019. – №4(3). – P.420-430. doi: 10.1002/epi4.12349.

28. Tabrizi N. et al. *Levetiracetam in genetic generalized epilepsy: A prospective unblinded active-controlled trial* // *Controlled Clinical Trial Epilepsy Res.* – 2019. – №157. – P.106214. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.106214.

29. Mostacci B. et al. *Alternatives to valproate in girls and women of childbearing potential with Idiopathic Generalized Epilepsies: state of the art and guidance for the clinician proposed by the Epilepsy and Gender Commission of the Italian League Against Epilepsy (LICE)* // *Seizure.* – 2021. – №85. – P.26-38. doi: 10.1016/j.seizure.2020.12.005.

---