



<sup>1</sup> Областная  
клиническая больница  
№ 3, ООО «Центр  
неврологии  
и медицины сна»,  
Челябинск

<sup>2</sup> Кировский  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>3</sup> Южно-Уральский  
государственный  
медицинский  
университет

# Оптимизация терапии нарушений сна при эпилепсии

И.В. Пономарева, к.м.н.<sup>1</sup>, М.А. Шерман, д.м.н., проф.<sup>2</sup>, Е.И. Лузанова, к.м.н.<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Ирина Викторовна Пономарева, irina\_victorovna@mail.ru

Для цитирования: Пономарева И.В., Шерман М.А., Лузанова Е.И. Оптимизация терапии нарушений сна при эпилепсии. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (41): 62–66.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-41-62-66

*Нарушение сна и дневная сонливость являются распространенными жалобами при эпилепсии и могут значительно влиять на качество жизни пациентов. Взаимосвязь между сном и эпилепсией носит двунаправленный характер: такие факторы, как недостаток сна и дневная сонливость, в ряде случаев не только провоцируют припадки, но и являются следствием самого заболевания. Кроме того, применение противосудорожных препаратов влияет на качество сна. При этом коморбидные расстройства сна, например чрезмерная дневная сонливость, апноэ сна, бессонница, синдром беспокойных ног и парасомнии, аффективные состояния, при эпилепсии встречаются чаще, чем в популяции в целом, и могут ошибочно трактоваться как неизбежные нежелательные эффекты противосудорожной терапии. В статье представлен опыт ведения пациентов с эпилепсией, сочетающейся с расстройствами сна и настроения.*

**Ключевые слова:** эпилепсия, бессонница, инсомния, карбамазепин, ламотриджин, леветирацетам, перампанел

## Введение

Нарушения сна связаны со снижением качества жизни при хронических заболеваниях, в том числе при эпилепсии. Расстройство ночного сна может привести к чрезмерной дневной сонливости. Подобная сонливость в ситуациях, когда надо быть особенно внимательным и сосредоточенным, приводит к ухудшению профессиональных навыков, социальных взаимодействий и может стать потенциально опасной для жизни. Кроме того, нарушения сна снижают когнитивную функцию пациентов с эпилепсией и затрудняют контроль над приступами [1]. В то же время само заболевание может влиять на качество сна.

Противоэпилептические, или противосудорожные, препараты (ПЭП) представляют собой разнородный класс лекарственных средств. Все ПЭП могут влиять на структуру сна, причем как положительно,

так и отрицательно. Считается, что большинство классических ПЭП негативно воздействует на сон. Новые генерации препаратов, вероятно, не обладают таким влиянием.

Политерапия – еще один независимый фактор риска чрезмерной дневной сонливости. Пациенты, принимающие два и более ПЭП, подвергаются более высокому риску, чем те, кто получает монотерапию [2].

## Клинический случай 1

Больная Л., 1986 года рождения, в августе 2021 г. обратилась в кабинет по оказанию помощи больным эпилепсией и другими пароксизмальными состояниями в связи с судорожными приступами во сне, при пробуждении и планированием беременности. В момент обращения принимала топирамат 150 мг/сут. Из анамнеза известно, что эпилепсия дебютировала на фоне гипертер-



мии в апреле 2006 г. На протяжении нескольких лет кратность приступов составляла один в год, но в 2021 г. было зафиксировано пять приступов. Учащение приступов, вероятно, было связано с изменением образа жизни и, по мнению пациентки, влиянием провоцирующих факторов – употребление алкоголя, посещение дискотек и недосыпание. В 2014 г. женщина забеременела и в оперативных родах родила здорового ребенка. Наследственность по эпилепсии не отягощена. Отклонений в соматическом и неврологическом статусе, а также лабораторных анализах нет. При анализе данных электроэнцефалографии (ЭЭГ) в динамике с 2006 по 2020 г. в моно- и биполярных монтажах регистрировались неоднократные диффузные разряды комплекса «острая – медленная волна» (ОМВ) 3,5–4 Гц. При проведении ЭЭГ-видеомониторинга с депривацией сна как во время сна, так и в период бодрствования выявлена редкая диффузная эпилептиформная активность ОМВ без нарастания при выполнении функциональных проб. Учитывая жалобы, данные анамнеза, результаты аппаратного исследования, с большой долей вероятности можно предполагать наличие идиопатической генерализованной эпилепсии с редкими тонико-клоническими приступами сна и пробуждения. Принимая во внимание желание пациентки иметь ребенка, ей рекомендовали заменить топирамат леветирацетамом (LEV) в суточной дозе 1500 мг. При повторном осмотре через два месяца пациентка сообщила о беременности сроком шесть недель и появлении тревоги и излишней нервозности, а также бессонницы и постоянной дневной сонливости в течение последнего месяца. При тестировании по шкале Эпворта выявлена выраженная дневная сонливость (18 баллов), по шкале STOP-BANG – 1 балл. Нарушения сна соответствовали критериям выраженной инсомнии. Оценка по опроснику депрессии Бека составила 15 баллов (нижняя граница субклинической депрессии). При повторном ЭЭГ-исследовании зарегистрирована эпилептиформная активность в переходных стадиях сна с положительной динамикой по сравнению с предыдущими данными. Пациентке рекомендовали продолжить прием LEV 1500 мг/сут и ввести в схему терапии ламотриджин (LTG) 200 мг перед сном с наращиванием дозы по схеме. При динамическом наблюдении на сроке беременности 36 недель (через шесть месяцев от начала использования LTG) на фоне приема LEV 1500 мг/сут (плазменная концентрация до приема препарата – 17,6 мкг/мл) и LTG 200 мг/сут (плазменная концентрация до приема препарата 5,6 мкг/мл) эпилептиформная активность регрессировала, приступы не рецидивировали свыше семи месяцев. Оценка по шкале Эпворта – 6 баллов, шкале депрессии Бека – 10 баллов. На сроке 38 недель гестации в оперативных родах пациентка родила здоровую девочку (7/8 баллов по шкале Апгар).

## Клинический случай 2

Пациентка Н., 1984 года рождения, в декабре 2021 г. обратилась к эпидемиологу с жалобами на приступы без потери сознания три раза в неделю с ощущением распространения «легкой волны» по телу и покалывания в правой кисти, последующим «замиранием» продолжительностью до минуты и спутанностью сознания в течение 3–5 минут. Помимо этого наблюдались судорожные приступы один-два раза в год с утратой сознания и падением. В этом периоде пациентка принимала перампанел (PER) 4 мг/сут и карбамазепин (CBZ) пролонгированный 600–1200 мг/сут. Пациентка сообщила также, что периодически была вынуждена снижать дозу CBZ до 600 мг/сут. Несмотря на то что на фоне приема препарата в дозе 1200 мг (рекомендовано лечащим врачом) приступы становились реже, появились неприятные тянущие ощущения и боли в ногах и руках в состоянии покоя, особенно при засыпании. Это сопровождалось необходимостью постоянно двигать конечностями или вставать и ходить, а после засыпания возникали частые подергивания рук и ног, от которых пациентка просыпалась. Днем она испытывала выраженную сонливость, была раздражительной, невнимательной, плохо справлялась с профессиональными обязанностями. Результат тестирования по шкале Эпворта – 18 баллов, по шкале тяжести синдрома беспокойных ног и периодических движений конечностей во сне (International RLS Severity Scale, IRLSSS) – 30 баллов. Опросник депрессии Бека выявил признаки легкой депрессии (16 баллов). Из анамнеза известно, что эпилепсия дебютировала в девять лет приступами без утраты сознания, а первый судорожный приступ развился в возрасте 12 лет. В ходе наблюдения до 2018 г. терапия неоднократно менялась из-за отсутствия контроля над приступами: бензонал, суксилеп, вальпроат натрия, CBZ пролонгированного действия. При выполнении магнитно-резонансной томографии головного мозга в 2018 г. выявлена субэпендимальная нодулярная гетеротопия в лобных долях. После очередного судорожного приступа были рекомендованы PER 4 мг и пролонгированный CBZ 1200 мг. В неврологическом и соматическом статусе отклонений нет. По данным лабораторных анализов – анемия (гемоглобин – 96 г/л, эритроциты –  $3,4 \times 10^{12}/л$ , ретикулоциты –  $47,1 \times 10^9/л$ ), нарушение обмена железа и дефицит фолиевой кислоты, плазменная концентрация CBZ перед приемом препарата – 8,7 мкг/мл. Пациентка была осмотрена гинекологом, терапевтом, гематологом. Выявлена гетероиммунная гемолитическая анемия, ассоциированная с приемом CBZ. Назначено необходимое лечение. В нейрохирургическом лечении было отказано ввиду заболевания крови. Данный случай узловой гетеротопии служит примером фармакорезистентной структурной эпилепсии с частыми фокальными немоторными приступами без утраты сознания с эволюцией в фокальные приступы с утратой сознания (остановка деятель-



ности) с падениями и переходом в билатеральные тонико-клонические приступы. Из-за невозможности хирургического лечения было рекомендовано продолжить прием PER 4 мг перед сном с медленной взаимозаменой CBZ на LTG в дозе 250 мг перед сном по схеме. По истечении шести месяцев указанной терапии кратность приступов с утратой сознания без падений составила один раз в один-два месяца, приступов без утраты сознания – один-два раза в месяц, судорожные приступы отсутствовали. Значительно улучшились общее самочувствие, эмоциональный фон и качество сна. Результаты тестирования: по шкале Эпворта – 10 баллов, шкале IRLSSS – 15 баллов, шкале депрессии Бека – 12 баллов. Данные лабораторных анализов крови показали положительную динамику.

## Обсуждение

Представленные клинические ситуации демонстрируют важность выявления нарушения дневного функционирования, своевременной диагностики сомнологических нарушений и изменений в эмоциональной сфере. Эти расстройства зачастую ассоциируются как собственно с эпилепсией, так и с приемом ПЭП, что может потребовать коррекции лечения. Как известно, сопутствующая аффективная симптоматика, например депрессия, в значительной степени коррелирует с ухудшением качества сна [3]. У обеих пациенток отмечалось нарушение настроения, что учитывалось при изменении терапии. Предпочтение при взаимозамене в данных ситуациях отдавалось LTG, поскольку он нормализует настроение, характеризуется низким риском межлекарственного взаимодействия, не обладает свойствами миорелаксанта и несет в себе минимальный тератогенный риск [4]. Имеющиеся данные о влиянии LTG на сон неоднозначны и относятся к классу доказательности III.

В китайском исследовании с участием 150 взрослых пациентов с эпилепсией установлено, что доля пациентов, получавших LTG, среди пациентов с бессонницей была значительно выше (59%), чем среди пациентов без бессонницы (25%;  $p < 0,01$ ). Авторы пришли к выводу, что прием ламотриджина может быть независимым фактором риска нарушения сна и влиять на ряд его параметров [5]. В то же время большинство исследований указывают на улучшение характеристик архитектоники ночного сна на фоне приема LTG. Клинических доказательств связи терапии LTG с чрезмерной дневной сонливостью не получено [1, 5].

В первом клиническом случае ввиду планирования беременности была осуществлена коррекция терапии с включением LEV. Влияние LEV на сон изучено несколько лучше, однако полученные данные неоднородны и имеют разную степень доказательности. С. Bell и соавт. оценивали влияние LEV на качество ночного сна как у здоровых людей, так и у пациентов с фокальной эпилепсией, получавших комбинированное лечение CBZ и LEV [6]. Ученые пришли к за-

ключению, что LEV увеличивает стадию N2 и у тех и у других. LEV повышал латентность быстрого сна у здоровых взрослых и уменьшал медленноволновой сон у пациентов с фокальной эпилепсией, а также способствовал субъективному снижению восприятия сна.

В рандомизированном двойном слепом исследовании A. Cicolin и соавт. были получены наиболее благоприятные результаты относительно воздействия LEV на сон [7]. Исследователи изучали влияние более высокой дозы LEV 2000 мг/сут на сон здоровых добровольцев. Авторы подтвердили увеличение уровня N2, при этом латентный период сна при тесте множественных засыпаний был нормальным, каких-либо отклонений не зафиксировано. Таким образом, LEV, назначаемый при эпилепсии в терапевтической дозе, стабилизирует сон, не влияя на повседневную деятельность.

В небольшой работе класса доказательности II высказано предположение, что LEV, вероятно, незначительно влияет на структуру сна здоровых добровольцев, причем единственным существенным отличием является увеличение количества пробуждений [8].

Схожие результаты получены J. Zhou и соавт., наблюдавшими сокращение времени быстрого сна только после использования LEV 1000 мг/сут. Изменения в тесте множественной латенции сна также отсутствовали [9].

В исследовании класса доказательности III сравнивали влияние окскарбазепина и LEV (монотерапия или сочетание с одним из ПЭП) на возникновение связанных со сном нежелательных явлений у взрослых с эпилепсией [10]. Среди 62 пациентов, получавших LEV в продольном исследовании, нарушения сна зафиксированы у 1 (1,6%). При этом значимых изменений доли пациентов, отмечавших чрезмерную дневную сонливость ( $> 10$  баллов по шкале Эпворта), изменений средней продолжительности ночного сна или латенции сна по сравнению с исходным уровнем через шесть месяцев терапии не зарегистрировано. В целом авторы пришли к выводу, что LEV не влиял на оцениваемые аспекты сна.

В перекрестном исследовании применения CBZ при дебюте фокальной эпилепсии LEV повышал эффективность сна, снижал суммарную продолжительность периодов бодрствования после наступления первого эпизода сна и не оказывал существенного влияния на структуру сна в отличие от CBZ [11]. С учетом профиля влияния LEV на ночной сон, вероятно, жалобы пациентки в меньшей степени были связаны с его применением.

Во втором клиническом случае применялся CBZ – представитель классических ПЭП. ПЭП этого класса могут оказывать негативное влияние на сон. Изначально отмечались значительное увеличение доли медленноволнового сна и сопутствующее снижение REM-стадии у здоровых добровольцев [1]. Последующие исследования подтвердили это при лечении пациентов с фокальной эпилепсией и психическими расстройствами [1].



Влияние длительного лечения CBZ на параметры сна оценили R. Manni и соавт. в обсервационном неконтролируемом исследовании с небольшой выборкой пациентов с фокальной эпилепсией [12]. Авторы обнаружили общее снижение латентности и доли фазы REM-сна, уменьшение стабильности сна с большим количеством смен стадий и увеличение количества пробуждений. Однако необходимо учитывать, что латентность REM-сна уменьшается чаще у пациентов с плохим контролем приступов. Поэтому нестабильность сна, вероятно, связана больше с судорогами, чем с приемом CBZ.

Напротив, В. Legros и соавт. сообщили о незначительном уменьшении количества REM-сна и поддержали идею о том, что длительная терапия CBZ не оказывает существенного влияния на сон пациентов с фокальной эпилепсией [13].

В последующих наблюдениях параметры сна, такие как более высокая частота циклических чередующихся паттернов во время медленного сна и высокая частота пробуждений, оказались хуже, чем у лиц, ранее не принимавших CBZ. Авторы пришли к выводу, что CBZ отрицательно влияет на качество сна у пациентов с фокальной эпилепсией [1].

Таким образом, в начале терапии CBZ способен негативно влиять на сон из-за снижения скорости наступления быстрого сна. При длительном приеме он, видимо, не оказывает существенного влияния на этот параметр. Предполагается, что такие негативные эффекты имеют преходящий характер.

Следует отметить, что отсутствие исследований высокой степени доказательности не позволяет сделать окончательные выводы о влиянии CBZ на структуру сна.

Во втором клиническом случае прием CBZ ассоциировался с гетероиммунной гемолитической анемией. Т. Arpeland и соавт. описали у 42 взрослых пациентов с эпилепсией, получающих CBZ, значимое снижение эритроцитарного и плазменного фолата и, как следствие, нарушение метаболизма гомоцистеина [14], что может негативно отражаться на гемопозе. Кроме того, пациентке с рефрактерной эпилепсией на фоне гетеротопии серого вещества мозга было показано хирургическое лечение. Как известно, успешное хирургическое лечение эпилепсии, равно как и эффективная фармакотерапия, может способствовать улучшению сна, что, вероятно, связано с достижением контроля над приступами [1]. По данным А. Planas-Ballvé и соавт., нарушения сна связаны с плохим контролем приступов [15].

С учетом рефрактерного течения эпилепсии во втором клиническом наблюдении был использован PER. Согласно опубликованным исследованиям, PER либо не оказывает никакого влияния, либо улучшает некоторые аспекты сна: описанные эффекты не зависят от дозы препарата (использовались дозы 4 и 8 мг/сут) [16]. В то же время PER вызывает дневную сонливость – наиболее часто встречающийся побочный эффект. Поэтому PER рекомендуется принимать перед сном.

Большинство работ относятся к классу доказательности III или IV, по данным исследований с неконтролируемым дизайном на небольшой выборке с участием пациентов с эпилепсией, за исключением одного, в которое были включены лица с синдромом беспокойных ног (СБН). В двух исследованиях рефрактерной эпилепсии авторы предположили, что PER может способствовать улучшению сна у части пациентов и, следовательно, уменьшению дневной сонливости при длительном лечении. При этом отмечалось, что наблюдаемое улучшение показателей по Питтсбургскому опроснику в течение трех месяцев может быть связано с добавлением к лечению PER. Влияния на REM-сон не наблюдалось [16]. Следует учитывать, что эти данные основаны на предварительном анализе небольшой популяции пациентов. Положительный профиль сна был описан при использовании PER в качестве дополнительного ПЭП. Схожие результаты были получены в группе пациентов с СБН и у взрослых пациентов с эпилепсией и нарушением сна, диагностированным до начала терапии PER: добавление препарата привело к уменьшению частоты и тяжести бессонницы (независимо от депрессивных симптомов) [17].

У второй пациентки наблюдался вторичный синдром беспокойных ног и периодических движений конечностей во сне тяжелой степени с выраженным нарушением дневного функционирования. Вероятно, добавление к терапии PER способствовало уменьшению выраженности описанного синдрома.

В настоящее время накапливаются данные об использовании PER при нарушениях сна [18].

В описанных клинических случаях благодаря своевременной диагностике различных нарушений сна и оптимизации противосудорожной терапии у пациенток отмечалось улучшение качества сна и течения заболевания.

## Заключение

Нарушение ночного сна и дневная сонливость могут служить триггером эпилептических припадков и провоцироваться собственно эпилепсией. При ведении пациентов необходимо учитывать коморбидные эпилепсии расстройства сна. Противосудорожные препараты оказывают разнонаправленное действие на сон. Такие препараты, как перампанел, карбамазепин и леветирацетам, ассоциируются с низким влиянием на сон. Влияние ламотриджина неоднозначно. В представленных наблюдениях ламотриджин положительно влиял на качество сна. Успешное хирургическое лечение эпилепсии также может благоприятно отражаться на качестве сна.

Необходимы дополнительные исследования высокого уровня доказательности влияния как классических, так и новых ПЭП на параметры архитектуры сна для создания более эффективных и безопасных алгоритмов оказания медицинской помощи пациентам с эпилепсией и нарушением сна. ☉





## Литература

1. Carvalho B.M.S., Chaves J., da Silva A.M. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture parameters in adults. *Sleep Sci.* 2022; 15 (2): 224–244.
2. Lee S.A., No Y.J., Jo K.D., et al. Factors contributing to excessive daytime sleepiness in Korean adults with epilepsy: a sleep questionnaire-based study. *Epilepsy Behav.* 2019; 90: 61–65.
3. Полуэктов М.Г., Борискина Л.М. Расстройства сна в амбулаторной практике врача. *Медицинский совет.* 2015; 17: 68–77.
4. Tomson T., Battino D., Bromley R., et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord.* 2019; 21 (6): 1–21.
5. Shen Y., Zhang M., Wang Y., et al. Subjective sleep disturbance in Chinese adults with epilepsy: associations with affective symptoms. *Epilepsy Res.* 2017; 135: 150e7.
6. Bell C., Vanderlinden H., Hiersemenzel R., et al. The effects of levetiracetam on objective and subjective sleep parameters in healthy volunteers and patients with partial epilepsy. *J. Sleep Res.* 2002; 11 (3): 255–263.
7. Cicolin A., Magliola U., Giordano A., et al. Effects of levetiracetam on nocturnal sleep and daytime vigilance in healthy volunteers. *Epilepsia.* 2006; 47 (1): 82–85.
8. Bazil C.W., Battista J., Basner R.C. Effects of levetiracetam on sleep in normal volunteers. *Epilepsy Behav.* 2005; 7 (3): 539–542.
9. Zhou J.Y., Tang X.D., Huang L.L., et al. The acute effects of levetiracetam on nocturnal sleep and daytime sleepiness in patients with partial epilepsy. *J. Clin. Neurosci.* 2012; 19 (7): 956–960.
10. Toledo M., Gonzalez-Cuevas M., Miro-Llado J., et al. Sleep quality and daytime sleepiness in patients treated with adjunctive perampanel for focal seizures. *Epilepsy Behav.* 2016; 63: 57e62.
11. Cho Y.W., Kim D.H., Motamedi G.K. The effect of levetiracetam monotherapy on subjective sleep quality and objective sleep parameters in patients with epilepsy: compared with the effect of carbamazepine CR monotherapy. *Seizure.* 2011; 20 (4): 336–339.
12. Manni R., Galimberti C.A., Zucca C., et al. Sleep patterns in patients with late onset partial epilepsy receiving chronic carbamazepine (CBZ) therapy. *Epilepsy Res.* 1990; 7 (1): 72–76.
13. Legros B., Bazil C.W. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Med.* 2003; 4 (1): 51–55.
14. Apeland T., Mansoor M.A., Strandjord R.E. Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels. *Epilepsy Res.* 2001; 47 (1–2): 27–35.
15. Planas-Ballvé A., Grau-López L., Jiménez M., et al. Insomnia and poor sleep quality are associated with poor seizure control in patients with epilepsy. *Neurología (Engl. Ed.)*. 2022; 37 (8): 639–646.
16. Liguori C., Toledo M., Kothare S. Effects of anti-seizure medications on sleep architecture and daytime sleepiness in patients with epilepsy: a literature review. *Sleep Med. Rev.* 2021; 60: 101559.
17. Lee S.A., Jung M., Kim S.J., et al. Insomnia is less prevalent and less severe, independent of depressive symptoms, in patients with epilepsy treated with perampanel as an adjuvant. *Epilepsy Behav.* 2020; 112: 107384.
18. Филин А.А., Тардов М.В., Кунельская Н.Л., Власов П.Н. Применение перампанела при фокальной фармакорезистентной эпилепсии: влияние на сон. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020; 12 (6): 49–53.

### Optimization of Therapy of Sleep Disorders in Epilepsy

I.V. Ponomareva, PhD<sup>1</sup>, M.A. Sherman, PhD, Prof.<sup>2</sup>, Ye.I. Luzanova, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Regional Clinical Hospital No. 3, Center for Sleep Medicine, Chelyabinsk

<sup>2</sup> Kirov State Medical University

<sup>3</sup> South-Ural State Medical University

Contact person: Irina V. Ponomareva, irina\_victorovna@mail.ru

*Sleep disturbance and daytime sleepiness are common complaints in epilepsy and can have a significant impact on patients' quality of life. The relationship between sleep and epilepsy is bidirectional, where factors such as sleep deprivation and daytime sleepiness may not only trigger seizures, but may also be a consequence of the disease itself. In addition, the use of antiepileptic drugs also affects sleep quality. However, sleep disorders such as excessive daytime sleepiness, sleep apnoea, insomnia, restless legs syndrome and parasomnias, as well as affective states, are more common in epilepsy than in the general population and may be misinterpreted as unavoidable unwanted effects of anticonvulsant therapy. The article presents the experience of management of patients with epilepsy combined with sleep and mood disorders on the example of clinical cases.*

**Keywords:** epilepsy, insomnia, sleep disturbance, carbamazepine, lamotrigine, levetiracetam, perampanel