

Руфинамид (Иновелон) в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы и описание случая)

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки»;
Россия, 143396, Москва, пос. Первомайское, дер. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Синдром Леннокса–Гасто (СЛГ) – эпилептическая энцефалопатия с дебютом в детском возрасте, проявляющаяся частыми полиморфными приступами, включая тонические аксиальные, выраженными когнитивными нарушениями, характерными изменениями на электроэнцефалограмме и резистентностью к терапии. В связи с сочетанием в картине заболевания приступов нескольких типов и их резистентностью к медикаментозной терапии большие надежды возлагаются на создание новых антиэпилептических препаратов с принципиально иными механизмами действия, нацеленных именно на лечение данной тяжелой формы эпилепсии. Авторы представляют обзор зарубежной литературы, посвященный применению нового антиэпилептического препарата руфинамид (Иновелон), зарегистрированного в январе 2015 г. в России непосредственно для лечения СЛГ в дополнительной терапии у взрослых пациентов и детей начиная с 4-летнего возраста. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость руфинамида при СЛГ.

Авторы приводят описание наблюдаемого случая эффективности руфинамида у пациента 17 лет с СЛГ. Несмотря на резистентное течение эпилепсии и отсутствие ответа на многочисленные антиэпилептические препараты в монотерапии и в различных комбинациях, введение руфинамида в схему лечения оказало выраженный терапевтический эффект – частота судорожных приступов уменьшилась на 70 %. На момент написания статьи пациент получает руфинамид более 5 месяцев. Терапию переносит хорошо.

Ключевые слова: эпилепсия, резистентные формы эпилепсии, синдром Леннокса–Гасто, эпилептический приступ, тонический эпилептический приступ, антиэпилептический препарат, руфинамид, механизм действия, фармакокинетика, эффективность, переносимость

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-4-47-54

RUFINAMIDE (INOVELON) IN THE TREATMENT OF LENNOX–GASTAUT SYNDROME (A REVIEW OF LITERATURE AND CLINICAL CASE)

K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy;

6 Svetlaya St., Puchkovo Village, Pervomayskoe Settlement, Moscow, 143396, Russia

Lennox–Gastaut syndrome (LGS) is childhood-onset epileptic encephalopathy manifested by frequent polymorphic seizures, including tonic axial, obvious cognitive impairments, characteristic ECG changes, and therapeutic resistance. Due to the concurrence of several types of seizures in the clinical presentation of the disease and their resistance to drug therapy, great hopes are pinned on the design of novel anti-epileptic drugs with fundamentally other mechanisms of action and aimed specially at treating this severe type of epilepsy. The authors review the foreign literature on the new antiepileptic drug rufinamide (Inovelon) registered in Russia in January 2015 to directly treat LGS as adjunctive treatment in children 4 years and older and adults. Multiple trials have demonstrated that rufinamide has efficacy and good tolerability in treating LGS.

The authors describe an observed case of the efficacy of rufinamide in a 17-year-old male patient with LGS. Despite the drug resistance of epilepsy and no response to multiple antiepileptic drugs used alone and in different combinations, the incorporation of rufinamide into a treatment regimen had a pronounced therapeutic effect: the frequency of convulsive seizures decreased by 70 %. At the time of writing this paper, the patient has been receiving rufinamide for more 5 months. He has been tolerating the therapy well.

Key words: epilepsy, drug-resistant types of epilepsy, Lennox–Gastaut syndrome, epileptic seizure, tonic epileptic seizure, antiepileptic drug, rufinamide, mechanism of action, pharmacokinetics, efficacy, tolerability

Синдром Леннокса–Гасто (СЛГ) – эпилептическая энцефалопатия с дебютом в детском возрасте, проявляющаяся частыми полиморфными приступами, включая тонические аксиальные, выраженными когнитивными нарушениями, медленной активностью

(менее 2,5–3 Гц) острая–медленная волна в интериктальном периоде на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), пробегами быстрой активности 10–20 Гц, нередко ассоциированными с тоническими приступами, и резистентностью к терапии [1, 3–7]. Это гетерогенное забо-

ление, которое представляет собой определенный клинико-ЭЭГ-симптомокомплекс различной этиологии. Частота СЛГ в России и во всем мире составляет от 1,0 до 6,6 % среди всех форм эпилепсии у детей [3–5]. СЛГ подразделяется на криптогенный и симптоматический варианты. Этиологией данного синдрома могут быть нарушения кортикального развития, перинатальные энцефалопатии, опухоли головного мозга, энцефалиты, наследственные болезни метаболизма, хромосомные аномалии и другие факторы [18]. При классическом криптогенном варианте СЛГ этиология остается неизвестной. Заболевание дебютирует в возрасте от 2 до 8 лет. Пик начала приходится на дошкольный возраст – 3–5 лет. При симптоматической форме отмечается более ранний дебют, чем при криптогенной. В 20–40 % случаев СЛГ трансформируется из синдрома Веста [18]. Фебрильные приступы предшествуют развитию СЛГ в 10 % случаев [8]. Наиболее точные, сжатые и простые критерии СЛГ представлены А. Beaumanoir и Ch. Dravet в 1992 г. и включают: 1) эпилептические приступы: аксиальные тонические, атонические и атипичные абсансы; 2) нарушения на ЭЭГ: разряды диффузных медленных пик-волновых комплексов в бодрствовании (*petit mal variant*), а также пробеги быстрых ритмичных волн, медленных полиспайков и генерализованной быстрой активности с частотой около 10 Гц во сне; 3) задержку психического развития в сочетании с нарушениями поведения [12]. При СЛГ встречаются различные виды приступов: тонические аксиальные, миотонические, атипичные абсансы, эпилептический статус «малых моторных приступов», миоклонические, генерализованные судорожные, фокальные. Тонические приступы, по мнению большинства авторов, являются обязательным клиническим симптомом СЛГ.

Лечение СЛГ представляет большие сложности в связи с сочетанием в картине заболевания приступов нескольких типов и их резистентностью к медикаментозной терапии. Вследствие этого большие надежды возлагаются на создание новых антиэпилептических препаратов (АЭП) с принципиально иными механизмами действия, нацеленных именно на лечение данной тяжелой формы эпилепсии [9].

По данным G.D. Montouris и соавт. (2014), в настоящее время в мире официально зарегистрированы 5 АЭП для лечения СЛГ: фелбамат, ламотриджин, топирамат, руфинамид и клобазам; и еще несколько АЭП, в частности вальпроаты, применяются off-label с определенными показаниями и ограничениями [26].

Руфинамид (Иновелон) – АЭП, зарегистрированный для лечения СЛГ, производное карбоксиамида, по химическому строению не похожее на другие АЭП. Основным механизмом действия руфинамида – ограничение разрядов нейронов, связанное с блокирующим действием на натриевые каналы (регулирование ак-

тивности натриевых каналов за счет увеличения длительности их неактивного состояния), и стабилизация мембран нейронов [34].

В организме руфинамид метаболизируется, но не дает активных метаболитов. Большая часть метаболитов (91 %) выводится с мочой. Биотрансформация препарата происходит без участия изоферментов цитохрома P450. Время полувыведения составляет 6–12 ч; время достижения максимальной концентрации в плазме – 4–6 ч. Незначительно связывается с белками плазмы (26,2–34,8 %). Руфинамид не влияет на плазменную концентрацию других АЭП. Однако фенитоин, фенобарбитал, вальпроат и примидон могут изменять клиренс руфинамида, причем вальпроат замедляет, а остальные препараты ускоряют период его полураспада [34].

Препарат одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration) США в 2008 г. для дополнительной терапии СЛГ у детей в возрасте 4 лет и старше, а также взрослых. Особенно эффективен при лечении приступов падений («дроп-атак», тонических/атонических приступов); также доказана его эффективность в терапии генерализованных приступов (тонических, атонических и тонико-клонических) при СЛГ [10]. Проведенные исследования позволяют предполагать эффективность препарата при широком спектре резистентных приступов, в частности в рамках симптоматических фокальных эпилепсий [19]. Хотя проводились исследования, доказавшие эффективность и безопасность руфинамида у детей до 3 лет, в настоящее время препарат не зарегистрирован для приема у детей младшего возраста [17].

В январе 2015 г. препарат Иновелон (руфинамид) был зарегистрирован в России в составе дополнительной терапии при лечении эпилептических приступов, ассоциированных с СЛГ, у пациентов старше 4 лет. Препарат выпускается в таблетках, содержащих 100, 200 или 400 мг действующего вещества.

У пациентов старше 4 лет с массой тела менее 30 кг, не принимающих вальпроевую кислоту, начальная доза составляет 200 мг/сут, титрация дозы – увеличение на 200 мг/сут раз в 2 дня до терапевтической дозы 1000 мг/сут. У пациентов с массой тела менее 30 кг, одновременно принимающих вальпроевую кислоту, рекомендуемая терапевтическая доза составляет 600 мг/сут (вальпроат уменьшает клиренс руфинамида).

У пациентов с массой тела более 30 кг, включая взрослых, начальная доза составляет 400 мг/сут, титрация – по 400 мг раз в 2 дня, терапевтическая доза варьирует от 1800 до 2400 и 3200 мг/сут (максимальная суточная терапевтическая доза) [2].

При расчете на 1 кг массы тела стартовая доза руфинамида составляет 10 мг/кг/сут с повышением

на 10 мг/кг/сут каждые 2 дня до терапевтической дозы 45 мг/кг/сут (в 2 приема) [34].

Препарат рекомендовано принимать 2 раза в сутки с 12-часовым интервалом [2].

Эффективность руфинамида при лечении СЛГ доказана в многочисленных исследованиях.

В обзоре G. Coppola (2011) указывается, что первоначально эффективность и безопасность руфинамида были доказаны в 3 рандомизированных контролируемых исследованиях: в дополнительной терапии фокальных приступов у взрослых и подростков (Brodie M.J. и соавт., 2009; Palhagen S. и соавт., 2001) и в лечении генерализованных приступов, ассоциированных с СЛГ (Glauser T. и соавт., 2008) [13, 15, 16, 29].

В первом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании руфинамида при эпилепсии (Palhagen S. и соавт., 2001) участвовали 50 пациентов с резистентными приступами. Дозу руфинамида титровали в пределах 400–1600 мг/сут. Частота приступов снизилась на 41 % в группе больных, получавших руфинамид, и увеличилась на 52 % в группе плацебо ($p = 0,040$). У 39 % пациентов, получавших руфинамид, и только у 16 % получавших плацебо частота приступов снизилась более чем на 50 % по сравнению с исходной ($p = 0,096$). Отмечены хорошая переносимость руфинамида и отсутствие его влияния на метаболизм других совместно применяемых АЭП [29].

В двойном слепом плацебо-контролируемом параллельно-групповом многоцентровом исследовании M.J. Brodie и соавт. (2009) руфинамид применяли в дополнительной терапии в дозе 1600 мг 2 раза в день (стартовая доза – 400 мг 2 раза в день) у 156 пациентов не моложе 16 лет с резистентными к терапии фокальными приступами. Группа сравнения (плацебо) включала 157 больных. У пациентов, получавших руфинамид, средняя редукция частоты фокальных приступов по сравнению с исходным уровнем составила 20,4 %, а в группе плацебо – только 1,6 % ($p = 0,02$). Уменьшение частоты приступов более чем на 50 % наблюдали у 28,2 % пациентов в группе руфинамида и у 18,6 % – в группе плацебо ($p = 0,04$). Отмечена хорошая переносимость руфинамида (наиболее распространенные побочные эффекты включали головокружение, тошноту, диплопию и атаксию; наблюдались преимущественно в фазу титрации) [13].

В третьем из наиболее ранних рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований руфинамида приняли участие не только взрослые и подростки, но и дети от 4 лет. В исследование T. Glauser и соавт. (2008) были включены 138 пациентов с СЛГ в возрасте от 4 до 30 лет. Критерии включения предполагали частоту приступов не менее 90 в месяц до начала терапии руфинамидом. Пациенты были случайным образом распределены по группам для получения руфинамида ($n = 74$) или плацебо ($n = 64$) в дополни-

тельной терапии. Средний процент редукции общей частоты приступов был статистически значимо выше в группе руфинамида, чем в группе плацебо (32,7 и 11,7 % соответственно; $p = 0,0015$). Получены достоверные различия по частоте приступов падений (тонических/атонических приступов) ($p < 0,0001$) в группе руфинамида (средняя редукция частоты 42,5 %) по сравнению с группой плацебо (увеличение частоты на 1,4 %). В группе руфинамида отмечены значительное уменьшение тяжести приступов ($p = 0,0041$) и более высокая доля респондеров (снижение частоты приступов на 50 % и более) как в отношении частоты всех приступов ($p = 0,0045$), так и «дроп-атак» ($p = 0,002$) [16].

В дальнейшем был проведен целый ряд исследований с разным дизайном, также подтвердивших эффективность руфинамида при тяжелых резистентных формах эпилепсии, преимущественно при СЛГ.

В обзор H.A. Wieg и соавт. (2011) были включены 138 детей (средний возраст 12 лет), которые получали руфинамид в качестве дополнительной терапии при СЛГ (стартовая доза 10 мг/кг/сут, терапевтическая доза – 45 мг/кг/сут). Средний показатель уменьшения общей частоты приступов составил 32,7 % в группе руфинамида и 11,7 % в группе плацебо ($p = 0,0015$). Сходный показатель редукции общей частоты приступов сохранялся в продолженной фазе исследования [34].

A. Verrotti и соавт. (2011) провели количественный анализ эффективности руфинамида на основании данных, полученных на тот момент в двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях добавочной терапии руфинамидом. В анализ были включены данные, полученные у 918 пациентов. Количество пациентов во включенных в анализ исследованиях варьировало от 25 до 262. Руфинамид был эффективен в принимаемых дозах (до 45 мг/кг/сут) в дополнительной терапии СЛГ и других резистентных форм эпилепсии [31].

J.Y. Kim и соавт. (2012) оценивали эффективность и безопасность руфинамида в дополнительной терапии в ретроспективном наблюдательном исследовании у 37 пациентов (27 – мужского пола, 10 – женского; дети и взрослые, в возрасте до 18,4 года) с СЛГ и другими резистентными формами эпилепсии. Доля пациентов с высокой эффективностью составила 21,6 % на протяжении 12-месячного исследования; ремиссии достигли 5,4 % больных. Наиболее частыми побочными эффектами были бессонница и сонливость. По мнению авторов, руфинамид может быть эффективен и хорошо переносится не только при СЛГ, но и при некоторых других формах резистентной эпилепсии [22].

E.H. Lee и соавт. (2013) оценивали эффективность и переносимость руфинамида у пациентов с СЛГ

в рамках ретроспективного исследования, проведенного в одном из эпилептологических центров в Корее с участием 23 пациентов в возрасте 4–22 года (15 – мужского пола и 8 – женского). У всех больных отмечались ежедневные приступы в виде многократных кивков и тонических приступов, несмотря на прием многочисленных АЭП. Через 1 мес после начала приема руфинамида у 1 (4,3 %) пациента была достигнута ремиссия, у 10 (43,5 %) – снижение частоты приступов более чем на 50 %. Через 6 мес лечения руфинамидом у 8 (34,8 %) пациентов сохранялся высокий терапевтический эффект (отсутствие приступов – у 1, уменьшение частоты приступов более чем на 50 % – у 7 больных) [25].

A. Verrotti и соавт. (2014) описали 3 случая эффективного лечения руфинамидом резистентных приступов у детей с шизэнцефалией (редко встречающейся кортикальной мальформацией, которая проявляется множеством неврологических нарушений, включая резистентную к медикаментозному лечению эпилепсию). Авторы описали 3 детей в возрасте 7,2; 8,1 и 10,1 года с резистентной эпилепсией, ассоциированной с билатеральной шизэнцефалией с открытой губой и септооптической дисплазией. Период катамнестического наблюдения варьировал от 3,8 до 4,1 года. Назначение руфинамида в дополнительной терапии привело к резкому сокращению частоты приступов и уменьшению эпилептиформной активности на ЭЭГ при отсутствии побочных эффектов. Авторы сделали вывод о потенциальной эффективности и хорошей переносимости препарата у пациентов с эпилептической энцефалопатией и фармакорезистентной эпилепсией [32].

Интересно, что, по данным S. Thome-Souza и соавт. (2014), среди 300 детей и подростков с различными резистентными к лечению формами эпилепсии (средний возраст 9,1 года), получавших дополнительную терапию руфинамидом в условиях центра для лечения эпилепсии у детей, терапевтический ответ был выше у пациентов с известной генетической этиологией, чем у больных со структурными или метаболическими нарушениями (как причиной эпилепсии) [30].

Y. Ohtsuka и соавт. (2014) оценивали эффективность, безопасность и фармакокинетику руфинамида в дополнительной терапии пациентов с СЛГ. Проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, которое включало 4-недельную фазу наблюдения до начала терапии исследуемым препаратом, 2-недельный период титрации, 10-недельную поддерживающую фазу; далее проводился катамнестический визит или пациенты были включены в открытую фазу. В исследование вошли больные с СЛГ (в возрасте 4–30 лет), принимающие от 1 до 3 АЭП. После начальной 4-недельной фазы пациенты были рандоми-

зированы для приема руфинамида или плацебо. Основным показателем оценки эффективности было уменьшение частоты тонических и атонических приступов за 28 дней.

Из 59 пациентов 29 были рандомизированы в группу руфинамида и 30 – в группу плацебо. Частота эпилептических приступов была достоверно ниже в группе руфинамида, чем в группе плацебо; медиана процента изменения частоты тонических и атонических приступов составила –24,2 и –3,3 % соответственно ($p = 0,003$), всех типов приступов – –32,9 и –3,1 % соответственно ($p < 0,001$). Анализ по подгруппам показал, что эффективность руфинамида не зависела от исходных клинических характеристик, оцениваемых до начала терапии исследуемым препаратом. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами в группе руфинамида были снижение аппетита (17,2 %), сонливость (17,2 %) и рвота (13,8 %). Транзиторная аггравация приступов наблюдалась у 13 (22,0 %) из 59 пациентов, хотя причинно-следственная связь с приемом руфинамида предполагалась только у 1 больного. Все побочные эффекты были легкими или умеренными по степени тяжести. Таким образом, по мнению авторов исследования, руфинамид продемонстрировал благоприятное соотношение польза–риск в дополнительной терапии пациентов с СЛГ [28].

По данным G. Coppola и соавт. (2014), на момент написания статьи эффективность и безопасность руфинамида оценивались приблизительно у 600 детей. Средняя частота высокого терапевтического эффекта руфинамида при СЛГ с резистентными приступами у детей составила 38 % (в исследованиях, включенных в обзор), при этом ремиссия была достигнута у 2,4 % пациентов. Руфинамид также продемонстрировал эффективность при других эпилептических энцефалопатиях. Препарат может быть эффективен в дополнительной терапии эпилепсии с резистентными фокальными приступами. Полученные данные позволяют предполагать достаточно благоприятное соотношение польза–риск и низкий риск аггравации приступов [14].

Эффективность руфинамида сохраняется и в процессе длительной терапии. В длительном открытом исследовании продолжения терапии руфинамидом при СЛГ (G. Kluge и соавт., 2010) участвовали 124 пациента в возрасте 4–37 лет, ранее завершившие 12-недельную фазу двойного слепого исследования. Все пациенты одновременно получали от 1 до 3 других АЭП. Доза руфинамида составила 25–60 мг/кг/сут. Средняя длительность приема руфинамида составила 432 дня (от 10 до 1149 дней). Терапевтический эффект сохранялся на протяжении всего периода лечения, и в последние 12 мес исследования у 41,0 и 47,9 % пациентов отмечено уменьшение частоты всех и тонических/атонических приступов более чем на 50 %

соответственно. В целом снижение частоты эпилептических приступов более чем на 50 % было зарегистрировано у 45,1 % больных, получавших руфинамид. Наиболее распространенным побочным эффектом была тошнота (30,6 %). Исследование продемонстрировало эффективность руфинамида при длительной терапии [23].

S.K. Kessler и соавт. (2015) оценивали эффективность руфинамида у больных с СЛГ по сравнению с пациентами с другими эпилептическими синдромами. Основным критерием оценки эффективности был показатель удержания на терапии (или время до прекращения лечения). Проведено ретроспективное когортное исследование, включавшее всех пациентов, которые получали руфинамид в период с 2009 по 2010 г. Первичным критерием оценки была «неудача лечения» руфинамидом, которая определялась как отмена препарата или начало другой дополнительной терапии. Вторичным критерием оценки эффективности была отмена руфинамида. Метод Каплана–Майера применялся для оценки времени до «неудачи лечения» руфинамидом у всех пациентов и отдельно для сравнения больных СЛГ и другими формами эпилепсии. С использованием модели регрессии Кокса оценивалось влияние таких факторов, как возраст пациента, тип приступов, скорость титрации (быстрая или медленная) и сопутствующая терапия вальпроатом. В исследование были включены 133 пациента, из них 39 (30 %) с диагнозом СЛГ. Для всех больных показатель удержания на терапии руфинамидом без введения дополнительной терапии составил 45 % через 12 мес и 30 % через 24 мес. Диагноз СЛГ явился независимым предиктором увеличения времени до «неудачи лечения» руфинамидом (отношение шансов (ОШ) 0,51; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,31–0,83), медиана времени до отмены руфинамида составила 18 мес при СЛГ и 6 мес при других формах эпилепсии ($p = 0,006$). Таким образом, в данном исследовании вероятность высокого эффекта руфинамида без назначения дополнительного препарата была в 2 раза выше у больных с СЛГ по сравнению с пациентами без этого диагноза [21].

Во многих исследованиях показана достаточно хорошая переносимость руфинамида.

Наиболее распространенные побочные эффекты руфинамида: сонливость, усталость, головокружение, диплопия, тошнота, атаксия, раздражительность, рвота и потеря аппетита [20]. Сообщалось о возможности значительного снижения массы тела (единичные описания) [27]. Согласно проведенному G. Kluger и V. Bauer (2007) метаанализу данных по безопасности кратковременной и длительной терапии руфинамидом, наиболее частыми побочными эффектами препарата были головная боль (22,9 и 29,5 % соответ-

венно), головокружение (15,5 и 22,5 %) и усталость (13,6 и 17,7 %). В группе кратковременной терапии регистрировались также сонливость (11,8 %) и тошнота (11,4 %) [24].

J.W. Wheless и соавт. (2009) провели метаанализ результатов 7 клинических исследований, посвященных безопасности и переносимости руфинамида у детей с эпилепсией. Проанализированы результаты терапии 212 детей в возрасте 3–16 лет, получавших руфинамид, и 197 детей в возрасте 4–17 лет, получавших плацебо в двойных слепых исследованиях. В двойных слепых исследованиях и/или исследованиях с последующей открытой фазой руфинамид получал 391 пациент. Средняя доза препарата составила около 41 мг/кг/сут, средняя продолжительность лечения – 3 мес для двойных слепых исследований и 12–24 мес для двойных слепых исследований с последующей открытой фазой. Наиболее частые побочные эффекты включали сонливость (17 % для руфинамида, 8 % для плацебо), рвоту (16,5 и 7,1 % соответственно). Психиатрических побочных эффектов, частота которых превышала бы 10 %, не зарегистрировано. Головокружение чаще выявлялось у подростков (12 % подростков по сравнению с 4,2 % детей младше 12 лет). Зарегистрировано 5 случаев синдрома гиперчувствительности, все они после отмены препарата претерпели обратное развитие. Побочные эффекты, приведшие к отмене руфинамида, зарегистрированы у 7,1 % пациентов в двойных слепых исследованиях и у 12,55 % пациентов в двойных слепых исследованиях с последующей открытой фазой. Увеличения частоты клинически значимых изменений лабораторных показателей функции щитовидной железы и печени в группе руфинамида по сравнению с плацебо не выявлено. Данный анализ продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность руфинамида у детей с резистентной к лечению эпилепсией [33].

В обзор H.A. Wieg и соавт. (2011) были включены 138 детей (средний возраст 12 лет), которые получали руфинамид в качестве дополнительной терапии при СЛГ (стартовая доза 10 мг/кг/сут, терапевтическая доза – 45 мг/кг/сут). Препарат хорошо переносился, наиболее частыми побочными эффектами были головокружение, усталость, тошнота, рвота, диплопия и сонливость. Авторы делают вывод о хорошей переносимости руфинамида в качестве препарата для дополнительной терапии у детей с СЛГ [34].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании T. Glauser и соавт. (2008) с участием 138 больных с СЛГ в возрасте от 4 до 30 лет побочные эффекты были зарегистрированы примерно у 10 % пациентов, получавших руфинамид. Наиболее часто наблюдались сонливость (24,3 % в группе руфинамида и 12,5 % в группе плацебо) и рвота (21,6 и 6,3 % соответственно) [16].

А. М. Alsaad и G. Koren (2014) оценивали риск побочных эффектов руфинамида со стороны центральной нервной системы на основании анализа всех (проведенных на данный период) рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований дополнительной терапии руфинамидом. Метаанализ проводили с помощью моделей фиксированных эффектов. В анализ были включены 1252 пациента (участвующих в 5 исследованиях, которые отвечали критериям включения). Только в 1 исследовании руфинамид достоверно повышал риск таких побочных эффектов, как сонливость (ОШ 1,87; 95 % ДИ 1,33–2,62; $p = 0,0003$), головокружение (ОШ 2,66; 95 % ДИ 2,00–3,55; $p = 0,00001$), усталость (ОШ 2,14; 95 % ДИ 1,57–2,91; $p = 0,01$) и головная боль (ОШ 1,28; 95 % ДИ 1,02–1,59; $p = 0,03$). Авторы подчеркивают, что в большинстве случаев побочные эффекты руфинамида расценивались как легкие или умеренно выраженные [11].

Побочные эффекты, встречающиеся чаще других (сонливость, тошнота и рвота), обычно были легко выражены и проходили самостоятельно; они чаще наблюдались в процессе титрации, чем при длительной терапии. Поэтому можно предполагать, что медленная титрация снижает риск и выраженность побочных эффектов [14].

По мнению G. Sorroа и соавт. (2014), руфинамид, по-видимому, имеет более благоприятный профиль когнитивных побочных эффектов по сравнению с другими АЭП [14].

Представляем описание наблюдаемого нами случая эффективности руфинамида (Иновелона) у пациента с СЛГ.

Пациент Г.И., 17 лет, 1998 г. р. Наблюдается в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки с июня 2006 г. (с возраста 8 лет) с диагнозом: криптогенный вариант СЛГ с серийными тоническими аксиальными, миоклоническими приступами, атипичными абсансами и вторично-генерализованными судорожными пароксизмами.

Перинатальный анамнез. Беременность: 1-я, протекала на фоне анемии. Роды: 1-е, кесарево сечение (возрастная первородящая – 38 лет), вес – 3500 г, закричал через 1 мин, выписан на 10-й день.

Наследственность неотягощена. Единственный ребенок в семье.

Раннее развитие – физическое и моторное развитие по возрасту. Речь – первые слова с 1 года 5 месяцев.

Анамнез болезни. Дебют приступов в 3 года 4 месяца (27.07.2001) – 1-й приступ произошел во время игры: ребенок упал, появилась пена изо рта, клонические подергивания конечностей, длительность приступа до 3 мин. После приступа возобновил игру.

Второй приступ произошел через неделю, утром – клонические подергивания рук, век, ног; больной стоял,

на обращенную речь не реагировал; длительность приступа до 3 мин, после приступа – сон.

Третий приступ: через 10 дней, во сне, под утро – клонические подергивания век, рук и ног, длительностью до 2 мин.

Участковый невролог назначил фенобарбитал на ночь. На фоне приема фенобарбитала ночные приступы продолжались 1 раз в сутки перед пробуждением. В это время появились кивки, а также эпизоды «подгибания ног» (с падением на колени или на одно колено), частотой до 13 раз в сутки.

После проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) под наркозом участились приступы в виде кивков – до 15 раз в сутки, появились астатические приступы с падением назад (запрокидывает голову и падает назад), падением на колени, эпизоды в виде запрокидывания головы, которые не во всех случаях сопровождались падением. В целом, со слов мамы, у ребенка отмечалось около 20 разных типов приступов.

В августе 2001 г. фенобарбитал был отменен и назначен депакин хроно в дозе 250 мг 2 раза в день (500 мг/сут). Эффекта не отмечалось.

Далее на фоне течения заболевания пациент получал многочисленные АЭП как в монотерапии, так и в разных комбинациях, включая: препараты вальпроовой кислоты, ламотриджин, топирамат, фенобарбитал, леветирацетам, карбамазепин, клоназепам, этосуксимид, окскарбазепин. Однако выраженного эффекта от антиэпилептической терапии получено не было.

В настоящее время в картине болезни сочетаются несколько видов эпилептических приступов: серийные тонические аксиальные, миоклонические, атипичные абсансы и вторично-генерализованные судорожные приступы. Приступы ежедневные, возникают многократно в сутки, резистентные к терапии.

Неврологический статус: легкий правосторонний гемипарез, более выраженный в руке. Леворукость. Движения замедленные, скованные. Интеллектуальный дефицит средней степени; учится на дому по вспомогательной программе.

Результаты обследований. При проведении МРТ (2001 г., Казань) и МРТ высокого разрешения (2014 г., Фохтеройд, Германия) патологии не обнаружено.

Генетические исследования (2015 г., панель генов «Неврологическая», Геномед, Москва) также не выявили патологии.

Многократно проводились ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторирование. По данным видео-ЭЭГ-мониторирования в 2015 г. (17 лет) регистрируется мультирегиональная эпилептиформная активность высокого индекса в сочетании с медленными диффузными разрядами. Большинство диффузных разрядов вторичной билатеральной синхронизации начинаются из правой височной области. Зарегистрированы ЭЭГ-паттерны атипичных абсансов.

За период наблюдения эффекта от приема многочисленных АЭП в разных комбинациях получено не было.

В июне 2015 г. (в возрасте 17 лет) к терапии комбинацией леветирацетам 1000 мг/сут + ламотриджин 300 мг/сут добавлен руфинамид (Иновелон) в дозе 1200 мг/сут. Титрацию руфинамида (Иновелона) проводили по 400 мг в неделю.

В настоящее время пациент получает руфинамид более 5 мес с хорошим эффектом: снижение общей частоты приступов на 40 %, снижение частоты вторично-генерализованных судорожных приступов на 70 %. Также констатируется уменьшение тяжести и продолжительности приступов, особенно генерализованных судорожных. Следует отметить, что за все время наблюдения

у пациента впервые получен выраженный эффект на терапию после введения руфинамида (Иновелона).

Терапию переносит хорошо. Побочные эффекты отсутствуют.

Таким образом, многочисленные исследования и собственное наблюдение продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость руфинамида при СЛГ. Препарат зарегистрирован для «лечения эпилептических приступов, ассоциированных с СЛГ» у пациентов с 4 лет [2]. Это позволяет назначать руфинамид (не выходя за пределы зарегистрированных показаний) достаточно широко: при всех криптогенных случаях эпилепсии, протекающих с тоническими приступами, атипичными абсансами и пароксизмами падений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бадалян Л.О., Темин П.А., Никанорова М.Ю., Мухин К.Ю. Синдром Леннокса–Гасто. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1993;93(2):96–9. [Badalyan L.O., Temin P.A., Nikanorova M.Yu., Mukhin K.Yu. Lennox–Gastaut syndrome. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 1993;93(2):96–9. (In Russ.)].
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Иновелон®. [Guidelines for medical use of Inovelon®. (In Russ.)].
3. Карлов В.А. Эпилепсия с преобладанием приступов падения. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Под ред. В.А. Карлова. М.: Медицина, 2010. С. 167–73. [Karlov V.A. Epilepsy with domination of drops' attack. In: Epilepsy at children and adult women and men. V.A. Karlov (ed.). Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 167–73. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю. Синдром Леннокса–Гасто. В кн.: Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: Арт-Сервис Лтд, 2011. С. 176–224. [Mukhin K.Yu. Lennox–Gastaut syndrome. In: Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children. Moscow: ArtService Ltd, 2011. Pp. 176–224. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Калашникова Н.Б. Современные представления о детской эпилептической энцефалопатии с диффузными медленными пиковыми на ЭЭГ (синдром Леннокса–Гасто). М., 2002. 72 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kalashnikova N.B. Modern perceptions on the childhood epileptic encephalopathy with diffuse spike slow waves at EEG (Lennox–Gastaut syndrome). Moscow, 2002. 72 p. (In Russ.)].
6. Петрухин А.С. Синдром Леннокса–Гасто. В кн.: Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. С. 158–75. [Petrukhin A.S. Lennox–Gastaut syndrome. In: Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Idiopathic forms of epilepsy: systematic, diagnostics, therapy. Moscow: Art-Business-Center, 2000. Pp. 158–75. (In Russ.)].
7. Темин П.А., Никанорова М.Ю., Крапивкин А.И. и др. Синдром Леннокса–Гасто. В кн.: Темин П.А., Никанорова М.Ю. Диагностика и лечение эпилепсий у детей. М.: Можайск–Терра, 1997. С. 355–68. [Temin P.A., Nikanorova M.Yu., Kravivkin A.I. et al. Lennox–Gastaut syndrome. In: Temin P.A., Nikanorova M.Yu. Diagnostics and treatment of childhood epilepsies. Moscow: Mozhaysk-Terra, 1997. Pp. 355–68. (In Russ.)].
8. Aicardi J., Levy Gome A. The Lennox–Gastaut syndrome: clinical and electroencephalographic features. In: The Lennox–Gastaut syndrome. E. Niedermeyer, R. Degen (eds.). N.Y., 1988. Pp. 25–46.
9. Al-Banji M.H., Zahr D.K., Jan M.M. Lennox–Gastaut syndrome. Management update. Neurosciences (Riyadh) 2015;20(3):207–12.
10. Albin M., Morano A., Fanella M. et al. Effectiveness of rufinamide in the treatment of idiopathic generalized epilepsy with atypical evolution: case report and review of the literature. Clin EEG Neurosci 2014 Nov 23. [Epub ahead of print].
11. Alsaad A.M., Koren G. Exposure to rufinamide and risks of CNS adverse events in drug-resistant epilepsy: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Br J Clin Pharmacol 2014;78(6):1264–71.
12. Beaumanoir A., Dravet Ch. The Lennox–Gastaut syndrome. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 2nd ed. J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. (eds.) John Libbey, 1992. Pp. 307–12.
13. Brodie M.J., Rosenfeld W.E., Vazquez B. et al. Rufinamide for the adjunctive treatment of partial seizures in adults and adolescents: a randomized placebo-controlled trial. Epilepsia 2009;50(8):1899–909.
14. Coppola G., Besag F., Cusmai R. et al. Current role of rufinamide in the treatment of childhood epilepsy: literature review and treatment guidelines. Eur J Paediatr Neurol 2014;18(6):685–90.
15. Coppola G. Update on rufinamide in childhood epilepsy. Neuropsychiatr Dis Treat 2011;7:399–407.
16. Glauser T., Kluger G., Sachdeo R. et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. Neurology 2008;70(21):1950–8.
17. Grosso S., Coppola G., Dontin S.D. et al. Efficacy and safety of rufinamide in children under four years of age with drug-resistant epilepsies. Eur J Paediatr Neurol 2014;18(5):641–5.
18. Guerrini R., Marini C. Epileptic encephalopathies. In: Epilepsy and epileptic seizures. S. Shorvon, R. Guerrini, M. Cook, S. Lhatoo (eds.). UK: Oxford University Press, 2013. Pp. 177–80.
19. Hsieh D.T., Thiele E.A. Efficacy and safety of rufinamide in pediatric epilepsy. Ther Adv Neurol Disord 2013;6(3):189–98.
20. Kayani S., Sirsi D. The safety and tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents. J Cent Nerv Syst Dis 2012;4:51–63.

21. Kessler S.K., McCarthy A., Cnaan A., Dlugos D.J. Retention rates of rufinamide in pediatric epilepsy patients with and without Lennox–Gastaut Syndrome. *Epilepsy Res* 2015;112:18–26.
22. Kim J.Y., Lee C.G., Yu H.J. et al. The efficacy and tolerability of rufinamide in intractable pediatric epilepsy. *J Epilepsy Res* 2012;2(2):33–7.
23. Kluger G., Glauser T., Krauss G. et al. Adjunctive rufinamide in Lennox–Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study. *Acta Neurol Scand* 2010;122(3):202–8.
24. Kluger G., Bauer B. Role of rufinamide in the management of Lennox–Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3:3–11.
25. Lee E.H., Yum M.S., Ko T.S. Effectiveness and tolerability of rufinamide in children and young adults with Lennox–Gastaut syndrome: a single center study in Korea. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(7):926–9.
26. Montouris G.D., Wheless J.W., Glauser T.A. The efficacy and tolerability of pharmacologic treatment options for Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2014;55 Suppl 4:10–20.
27. Mourand I., Crespel A., Gelisse P. Dramatic weight loss with rufinamide. *Epilepsia* 2013;54(1):e5–8.
28. Ohtsuka Y., Yoshinaga H., Shirasaka Y. et al. Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox–Gastaut syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan. *Epilepsy Res* 2014;108(9):1627–36.
29. Palhagen S., Canger R., Henriksen O. et al. Rufinamide: a double-blind, placebo-controlled proof of principle trial in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2001;43(2):115–24.
30. Thome-Souza S., Kadish N.E., Ramgopal S. et al. Safety and retention rate of rufinamide in 300 patients: a single pediatric epilepsy center experience. *Epilepsia* 2014;55(8):1235–44.
31. Verrotti A., Loiacono G., Ballone E. et al. Efficacy of rufinamide in drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. *Pediatr Neurol* 2011;44(5):347–9.
32. Verrotti A., Loiacono G., Rossi A. et al. Successful treatment of refractory seizures with rufinamide in children with schizencephaly: report of 3 cases. *J Child Neurol* 2014;30(8):1079–83.
33. Wheless J.W., Conry J., Krauss G. et al. Safety and tolerability of rufinamide in children with epilepsy: a pooled analysis of 7 clinical studies. *J Child Neurol* 2009;24(12):1520–5.
34. Wier H.A., Cerna A., So T.Y. Rufinamide for pediatric patients with Lennox–Gastaut syndrome: a comprehensive overview. *Paediatric Drugs* 2011;13(2):97–106.