

Эффективность руфинамида в лечении фармакорезистентной фокальной эпилепсии в педиатрической практике

И.О. Щедеркина^{1, 2}, К.А. Орлова^{1, 2}, И.Е. Колтунов^{1, 3}, М.Ю. Дорофеева⁴

¹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁴ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО
«РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты: Инна Олеговна Щедеркина schederkina@bk.ru

Наибольшие трудности в терапии фармакорезистентной эпилепсии представляют эпилептические синдромы, при которых отмечается сочетание нескольких типов приступов. Одним из таких синдромов является синдром Леннокса — Гасто, проявляющийся полиморфными приступами (тонические аксиальные, миоклонические, атипичные абсансы, эпилептический статус «малых моторных приступов», миоклонические, генерализованные судорожные, фокальные). Это гетерогенное заболевание, представляющее собой определенный комплекс клинических и электроэнцефалографических симптомов различной этиологии. Настоящая статья содержит обзор литературы, посвященной новому антиэпилептическому препарату с принципиально новым механизмом действия — руфинамиду. Данный препарат зарегистрирован в России в 2015 г. Авторами представлен собственный опыт применения руфинамида при лечении фармакорезистентной фокальной эпилепсии в комплексной терапии полиморфных приступов. У 1-го пациента была достигнута клиническая ремиссия в течение 16 мес, у 2-го — снижение частоты приступов более чем на 50 % с купированием приступов падений.

Ключевые слова: фармакорезистентная эпилепсия, полиморфные приступы, синдром Леннокса—Гасто, руфинамид, Инovelon

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-4-54-60

EFFICACY OF RUFINAMIDE IN THE TREATMENT OF DRUG-RESISTANT FOCAL EPILEPSIES IN PAEDIATRIC PRACTICE

I.O. Shchederkina^{1, 2}, K.A. Orlova^{1, 2}, I.E. Koltunov^{1, 3}, M.Yu. Dorofeeva⁴

¹Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 1/9 4th Dobryninskiy Pereulok, Moscow 119049, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia;
1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁴Acad. Yu.E. Vel'tishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

Among drug-resistant epilepsies, epileptic syndromes, characterized by combination of several types of seizures, are considered to be the most difficult in terms of treatment. Lennox—Gastaut syndrome is one of them. It manifests with polymorphic seizures (tonic axial, myatonic, atypical absence seizures, status epilepticus of minor motor seizures, myoclonic, generalized convulsive, and focal seizures). This is a heterogeneous disease, represented by a complex of clinical and electroencephalographic manifestations with various etiology. Current review is devoted to a novel antiepileptic drug rufinamide, which has a new mechanism of action. The drug has been registered in Russia in 2015. The authors also describe their own experience of rufinamide usage in the treatment of drug-resistant focal epilepsy as a part of multicomponent therapy for polymorphic seizures. One patient achieved clinical remission for 16 months; the second one had more than 50 % decrease in seizures frequency with a remission of drop-attacks.

Key words: drug-resistant epilepsy, polymorphic seizures, Lennox—Gastaut syndrome, rufinamide, Inovelon

Эпилепсия и судорожные синдромы являются одним из наиболее частых заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Распространенность эпилепсии в общей популяции составляет 5–10

случаев на 1000 населения, тогда как распространенность судорог — 17–20 случаев на 1000 [16]. Лечение эпилепсии представляет собой серьезную медико-социальную проблему с учетом хронического,

а иногда и катастрофического течения данного заболевания.

Именно в детском возрасте при выборе препарата особенно важно учитывать следующие факторы: форму эпилепсии и характер приступов, возраст и пол пациента, приверженность лечению (лекарственная форма, схема дозирования, простота использования и т. п.), социальное функционирование, влияние на качество жизни, затраты на терапию и доступность препарата [2, 4].

В последние годы педиатрическая неврология ознаменовалась успехами в лечении эпилепсии, но, несмотря на это, эпилептические приступы сохраняются примерно у 30 % пациентов с эпилепсией [14], т. е. у 30 % пациентов можно говорить о фармакорезистентной эпилепсии, причем в большинстве случаев речь идет о фокальной эпилепсии.

При выборе тактики лечения фармакорезистентных пациентов рассматриваются несколько подходов с целью преодоления резистентности заболевания к медикаментозной терапии: нейрохирургическое вмешательство, имплантация стимулятора блуждающего нерва, кетогенная диета, применение гормональной терапии и иммуноглобулинов. Но всегда остается надежда, что появление нового антиэпилептического препарата (АЭП) с новым, ранее не использовавшимся механизмом действия может привести к снижению частоты или полному исчезновению эпилептических приступов [15].

Наибольшие трудности в терапии представляют эпилептические синдромы, при которых отмечается сочетание нескольких типов приступов. Одним из таких синдромов является синдром Леннокса—Гастро (СЛГ), проявляющийся полиморфными приступами (тонические аксиальные, миотонические, атипичные абсансы, эпилептический статус «малых моторных приступов», миоклонические, генерализованные судорожные, фокальные), когнитивными нарушениями, медленной эпилептиформной активностью (менее 2,5–3 Гц) острая—медленная волна в интериктальном периоде на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и пробегами быстрой активности (10–20 Гц), нередко ассоциированными с тоническими приступами, резистентными к медикаментозной терапии [8]. Это гетерогенное заболевание, представляющее собой определенный комплекс клинических и ЭЭГ-симптомов различной этиологии. Причиной развития СЛГ могут быть кортикальные дисплазии, перинатальное поражение ЦНС, опухоли головного мозга, воспалительные заболевания головного мозга, нарушения мозгового кровообращения, наследственные нарушения метаболизма, хромосомные аномалии и другие факторы [11]. При классическом криптогенном СЛГ этиология остается неизвестной.

Возможности терапии для пациентов с СЛГ ограничены в связи с резистентностью заболевания к медикаментозной терапии. СЛГ остается одним из наиболее

труднокурабельных эпилептических синдромов, несмотря на существование нескольких АЭП, эффективность которых в терапии СЛГ была доказана в ходе рандомизированных контролируемых исследований, — ламотриджина, топирамата и препаратов вальпроевой кислоты, и которые наиболее часто применяются в качестве препаратов инициальной монотерапии [7].

Появление новых АЭП с принципиально иными механизмами действия может помочь в лечении СЛГ и других тяжелых форм эпилепсии [5].

Руфинамид — АЭП, являющийся производным карбоксамида и не похожий по химическому строению на другие АЭП. Основной механизм действия руфинамида — ограничение разрядов нейронов, связанное с блокирующим влиянием на натриевые каналы (регулирование активности натриевых каналов за счет увеличения длительности их неактивного состояния), и стабилизация мембран нейронов [17].

В организме руфинамид метаболизируется, но не дает активных метаболитов. Большая часть (91 %) метаболитов руфинамида выводится с мочой. Биотрансформация препарата происходит без участия изоферментов цитохрома P450. Период полувыведения составляет 6–12 ч; время достижения максимальной концентрации в плазме — 46 ч. Незначительно (26,2–34,8 %) связывается с белками. Руфинамид не влияет на концентрацию других АЭП, однако фенитоин, фенобарбитал, вальпроат и примидон могут изменять клиренс руфинамида, причем вальпроат увеличивает, а остальные препараты уменьшают период его полувыведения.

В 2008 г. препарат был зарегистрирован в США, а с 2015 г. доступен и в России в дополнительной терапии приступов, ассоциированных с СЛГ, у пациентов старше 4 лет. Особенно он эффективен при лечении приступов падений («дроп-атак», тонических/атонических приступов), также доказана его эффективность в терапии генерализованных приступов (тонических, атонических и тонико-клонических) [6].

Трудности постановки диагноза СЛГ, высокая частота приступов и их полиморфизм порождают ряд сложностей, связанных с качественным проведением клинических исследований у пациентов с СЛГ, в связи с чем программа клинических исследований руфинамида у пациентов с СЛГ включала в себя базовое регистрационное исследование 022 — рандомизированное плацебоконтролируемое двойное слепое исследование препарата у пациентов с СЛГ [10], результаты которого были дополнены данными последующего открытого продленного исследования 022Е [13].

В базовом регистрационном исследовании руфинамида приняли участие 138 пациентов с СЛГ в возрасте от 4 до 30 лет с полиморфными приступами (включая тонические/атонические приступы и приступы по типу атипичных абсансов). Пациенты

были случайным образом распределены по группам для получения руфинамида (74 пациента) или плацебо (64 пациента) в дополнительной 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) ($p < 0,0001$) 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 пациентов, ответивших на терапию (пациентов, у которых зарегистрировано снижение частоты приступов на 50 % и более) как в отношении частоты всех приступов ($p = 0,0045$), так и «дроп-атак» ($p = 0,002$) [10]. Наиболее частыми нежелательными явлениями, отмечавшимися более чем у 10 % пациентов группы руфинамида, являлись сонливость (24,3 % в группе руфинамида в сравнении с 12,5 % пациентов группы плацебо) и тошнота (21,6 и 6,3 % соответственно) [10].

В данном исследовании наряду с благоприятным профилем безопасности руфинамид продемонстрировал свою эффективность в дополнительной терапии приступов, ассоциированных с СЛГ.

По окончании рандомизированного исследования 124 пациента продолжили участие в открытой продленной фазе исследования [13]. В течение 12 мес терапии снижение частоты всех типов приступов на 50 % и более отмечено у 41 % пациентов, снижение частоты тонических/атонических приступов на 50 % и более — у 47,9 % пациентов. Наиболее распространенными нежелательными явлениями в ходе открытой продленной фазы исследования были тошнота (30,6 % пациентов) и чувство жара (25,8 % пациентов). Новых неожиданных нежелательных явлений в ходе открытой фазы исследования не выявлено.

В приведенных выше исследованиях было продемонстрировано благоприятное соотношение пользы и риска в дополнительной терапии пациентов с СЛГ, в том числе и при длительном применении, кроме того, было отмечено, что препарат может быть эффективен в дополнительной терапии эпилепсии с фармакорезистентными фокальными приступами [12].

G. Coppola и соавт. (2014) обобщили опыт и оценили эффективность и безопасность применения руфинамида у 600 детей. Средняя частота высокого терапевтического эффекта руфинамида при СЛГ с фармакорезистентными приступами у детей составила 38 %, при этом ремиссия была достигнута у 2,4 % пациентов. Руфинамид также продемонстрировал эффективность при других эпилептических энцефалопатиях. Подтверждено, что препарат может быть эффективен в дополнительной терапии эпилепсии

с фармакорезистентными фокальными приступами. Полученные данные позволяют предполагать достаточно благоприятное соотношение пользы и риска и низкий риск аггравации приступов. Наиболее распространенными побочными эффектами были головокружение, сонливость, тошнота, диплопия и атаксия, обычно они были легко выражены и проходили самостоятельно, чаще наблюдались в процессе титрации, чем при длительной терапии. Поэтому можно предположить, что медленная титрация снижает риск и выраженность побочных эффектов руфинамида [9]. Также сообщалось о возможности значительного снижения массы тела. По мнению G. Coppola и соавт., руфинамид, по-видимому, имеет более благоприятный профиль когнитивных побочных эффектов по сравнению с другими АЭП [9].

Н.К. Мазина и соавт. (2016) провели метаанализ результатов клинических исследований руфинамида у пациентов с СЛГ, сходными энцефалопатическими формами эпилепсии и парциальными формами эпилепсии, устойчивыми к терапии стандартными АЭП. Было установлено, что по числу пациентов с редукцией приступов на 50 % и более группа, принимавшая руфинамид, статистически достоверно превосходила контрольную. Руфинамид был эффективен не только у пациентов с СЛГ в возрасте старше 4 лет, но и у пациентов с фокальными формами эпилепсии, а также при недифференцированных формах генерализованных эпилепсий, синдроме Драве и сложных формах эпилепсии с неподтвержденной первично-фокальной природой приступов. Таким образом, руфинамид был эффективен при лечении достаточно большого количества форм эпилепсии, включая и устойчивую к лечению фокальную эпилепсию [3].

Режим дозирования руфинамида зависит от массы тела пациента, его возраста, а также сопутствующего приема препаратов вальпроевой кислоты.

У детей старше 4 лет с массой тела менее 30 кг, не принимающих вальпроевую кислоту, начальная доза руфинамида составляет 200 мг/сут, титрация дозы — увеличение на 200 мг/сут 1 раз в 2 дня до максимальной рекомендованной дозы 1000 мг/сут. У пациентов с массой тела менее 30 кг, одновременно принимающих вальпроевую кислоту, максимальная терапевтическая доза руфинамида составляет 600 мг/сут (вальпроат уменьшает клиренс руфинамида).

У детей с массой тела более 30 кг и у взрослых пациентов начальная доза руфинамида составляет 400 мг/сут, титрация — по 400 мг 1 раз в 2 дня, максимальная рекомендованная доза варьирует от 1800 до 2400 мг/сут.

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 [9]. Препарат принимается

внутри 2 раза в сутки в равных дозах. Если пациенту трудно глотать таблетки, их можно измельчить и принять, добавив измельченную таблетку в половину стакана воды [1].

В России опыт применения руфинамида в педиатрической практике только начинает накапливаться. В представленных ниже клинических наблюдениях мы хотели бы поделиться собственным опытом применения руфинамида для лечения фармакорезистентных фокальных эпилепсий.

Представляем истории болезни 2 пациентов, которые наблюдаются неврологом-эпилептологом консультативного центра ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Клиническое наблюдение 1

Пациент К.М., 6 лет 6 мес. Наблюдается в консультативном центре ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с мая 2011 г. (с возраста 11 мес). Родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии, угрозы прерывания на 14-й и 20-й неделях. Роды на 36-й неделе. Масса тела при рождении — 2400 г, рост — 47 см. Оценка по шкале Апгар — 5/6 баллов. Состояние после родов тяжелое из-за дыхательной недостаточности, синдрома угнетения ЦНС. Находился в отделении патологии новорожденных с диагнозом «церебральная ишемия II степени». Наблюдался неврологом по месту жительства по поводу диагноза «последствия перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС, синдром двигательных нарушений, задержка психомоторного развития». Получал стимулирующую, сосудистую терапию. Согласно данным амбулаторной карты, на повторных нейросонограммах определялись последствия ишемического поражения ЦНС, более выраженные справа ($D > S$). В возрасте 10 мес появились эпилептические приступы: тонические аксиальные с версией головы влево, короткие (до 10 с), иногда с последующим сном, высокой частоты, до 20 раз в сутки. В стационаре был назначен препарат вальпроевой кислоты в каплях из расчета 30 мг/кг/сут. На этом фоне приступы сохранялись, учащаясь при прорезывании зубов и перемене погоды. По результатам фармакомониторинга вальпроевой кислоты (концентрация до приема — 56 мкг/мл, после приема — 61 мкг/мл) был переведен на препарат вальпроевой кислоты пролонгированного действия с увеличением дозы. При попытке увеличения дозы вальпроевой кислоты отмечалась выраженная (до 110 000/мкл) тромбоцитопения. Доза препарата была снижена до 400 мг/сут. В неврологическом статусе в возрасте 1 года наблюдались задержка психомоторного развития и левосторонняя гемиплегия. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (в возрасте 1 года 7 мес) выявила обширную порэнцефалическую кисту правой лобно-теменной области. При ЭЭГ-мониторинге дневного сна в этом же возрасте была зарегистрирована продолженная эпилептиформная активность в правой лобно-центрально-височной

области в виде высокоамплитудных комплексов пик — медленная волна с периодическим распространением на все правое полушарие и на левую лобную область. Обследован нейрохирургом с заключением: «В нейрохирургическом лечении не нуждается». Несмотря на сохранявшиеся эпилептические приступы, отмечалась медленная положительная динамика в моторном развитии: с 1 года ползает, с 1 года 2 мес начал вставать у опоры. В возрасте 1 года 7 мес при сохраняющихся асимметричных аксиальных приступах с учетом результатов лабораторных исследований (тенденция к тромбоцитопении, повышение аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы) к препарату вальпроевой кислоты пролонгированного действия был добавлен топирамат в капсулах (с титрацией дозы до 5 мг/кг/сут). В течение 6—7 мес лечения данной комбинацией препаратов отмечалось снижение частоты приступов до 7—9 в сутки. Однако на фоне приема топирамата у ребенка значительно ухудшился аппетит, что привело к уменьшению массы тела, родители отмечали остановку в психомоторном развитии. В 2 года 4 мес при попытке замены топирамата на ламотриджин возникла аллергическая сыпь, в связи с чем препарат был отменен. На фоне сохранения фокальных клонических и версивных левосторонних приступов появились вторично-генерализованные тонические приступы. При проведении ЭЭГ-мониторинга дневного сна в возрасте 2 лет 6 мес было отмечено нарастание индекса эпилептиформной активности (продолженная эпилептиформная активность медленного сна) в правой лобно-центрально-теменной области с диффузным распространением, эпилептиформные комплексы по морфологии соответствовали доброкачественным эпилептиформным паттернам детства (рис. 1).

В 2 года 7 мес с учетом данных ЭЭГ к препарату вальпроевой кислоты был добавлен этосуксимид в растворе. Данная комбинация привела к снижению частоты вторично-генерализованных тонических приступов при сохранении фокальных. С 3 лет ребенок ходит самостоятельно (походка гемиплегическая), гиперактивный, внимание не удерживает, речь лепетная, пытается есть самостоятельно. Ребенок находился на данной терапии до 3 лет 1 мес. При ухудшении его состояния в виде учащения фокальных тонических приступов до 20 раз в сутки в терапию был введен карбамазепин, что привело к появлению приступов во сне и увеличению их продолжительности до 40 с. Однако, по мнению родителей, при терапии данной комбинацией (препарат вальпроевой кислоты, карбамазепин и этосуксимид) ребенок стал активнее, начала развиваться речь. С учетом положительной тенденции в психоречевом развитии комбинация антиконвульсантов была сохранена: препарат вальпроевой кислоты пролонгированного действия в дозе 400 мг/сут, этосуксимид в растворе — 400 мг/сут и карбамазепин контролируемого высвобождения — 300 мг/сут. При повторной



Рис. 1. Пациент К.М., 2 года 6 мес. Электроэнцефалограмма, сон. Продолженная региональная эпиптиформная активность в правой лобно-височной области (комплексы острая—медленная волна соответствуют доброкачественным эпиптиформным паттернам детства)
Fig. 1. Patient K.M., 2.5 y. o. Electroencephalogram during sleep. Continued regional epileptiform activity in the right frontotemporal region (sharp-and-slow-wave complexes correspond to benign epileptiform discharges of childhood)

консультации в возрасте 3 лет 5 мес родители обратили внимание на изменение характера эпилептических приступов: при сохраняющихся фокальных приступах в виде девиации головы влево с последующим тоническим напряжением и клоническими подергиваниями головы, редко в сочетании с тоническим напряжением левой руки, появились приступы резких внезапных падений. Доза карбамазепина контролируемого высвобождения была постепенно уменьшена до полной отмены, что привело к снижению продолжительности приступов. С 3 лет 6 мес к терапии препаратом вальпроевой кислоты пролонгированного действия (600 мг/сут) и этосуксимидом (500 мг/сут) был добавлен клобазам (с постепенным увеличением дозы). На фоне введения клобазама было отмечено снижение частоты приступов на 50 %, изменение их циркадности (возникали преимущественно перед пробуждением), но, по мнению родителей ребенка, характер приступов изменился: теперь имело место более глубокое нарушение сознания (дольше выходил из приступа) с последующей атаксией и сном. После достижения целевой дозы клобазама 15 мг/сут (1 мг/кг/сут) наблюдалась стабилизация приступов — 5–6 фокальных приступов (оценка уровня нарушения сознания была затруднительна) в день, редкие атонические падения. Пациент продолжал занятия с логопедом, проводилась реабилитация двигательных нарушений (массаж, лечебная физкультура, иппотерапия). Была зарегистрирована положительная динамика в речевом развитии, появились слова, улучшилось звукоподражание. В 5 лет родителями было вновь отмечено нарастание приступов в виде атонических падений до 5–7 раз в сутки при сохранении прежней частоты фокальных приступов.

С учетом характера эпилептических приступов, неврологического статуса, фармакологического анамнеза и наличия фармакорезистентности было принято решение о введении руфинамида с постепенной отменой клобазама. Уже в начале применения руфинамида (доза 200 мг/сут) было зафиксировано снижение числа приступов, впервые появились «светлые» промежутки (отсутствие приступов до 3–5 дней). Родители отметили улучшение аппетита. Доза руфинамида была увеличена до 350 мг/сут (27 мг/кг/сут) в 2 приема: 200 мг утром и 150 мг вечером. При приеме данной комбинации препаратов (руфинамид 350 мг/сут, препарат вальпроевой кислоты пролонгированного действия 700 мг/сут и этосуксимид 500 мг/сут) приступов нет в течение 16 мес. На ЭЭГ, выполненной по месту жительства в августе 2016 г., типичной эпиптиформной активности не зарегистрировано. Ребенок стал посещать группу развития, где хорошо адаптировался, появились навыки самообслуживания, увеличилась амплитуда движений в левой руке. Данные осмотра и неврологического статуса (в возрасте 6,5 года): ребенок стенического телосложения, низкая концентрация внимания, легко отвлекаем. Расходящееся косоглазие. Мышечный тонус повышен по спастическому типу, больше слева, выше в руке. Сухожильная гиперрефлексия слева с расширением рефлексогенных зон. Патологические стопные и кистевые рефлексы слева. Поза Вернике—Манна. Походка гемиплегическая.

При последней консультации в возрасте 6,5 года зарегистрирована ремиссия приступов в течение 16 мес. ЭЭГ дневного сна: региональная эпиптиформная активность в правой заднелобно-височной и затылочн-теменной областях в виде отдельных комплексов острая—медленная волна с распространением на все правое полушарие (рис. 2).

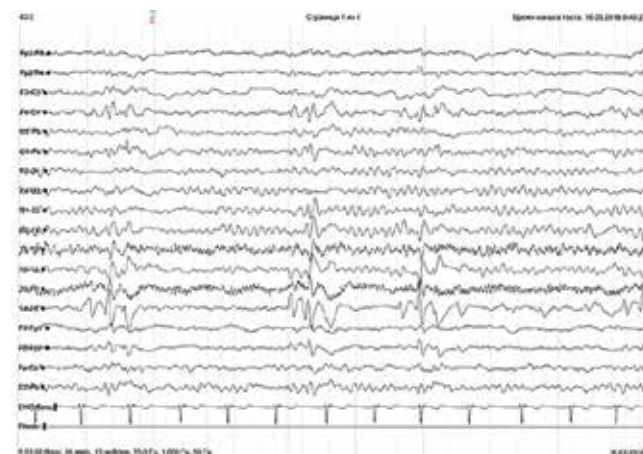


Рис. 2. Пациент К.М., 6,5 года. Электроэнцефалограмма, сон. Регистрируется региональная эпиптиформная активность в правой лобно-височной области
Fig. 2. Patient K.M., 6.5 y. o. Electroencephalogram during sleep. Regional epileptiform activity is detected in the right frontotemporal region

Диагноз: детский церебральный паралич (ДЦП), левосторонняя гемиплегия, задержка психоречевого развития. Симптоматическая эпилепсия, клиническая ремиссия.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Я.В., 7 лет 5 мес. Впервые обратилась в консультативный центр ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в июле 2015 г. (в возрасте 5 лет 11 мес) по поводу эпилептических приступов. Является инвалидом детства с диагнозом «ДЦП, левосторонний гемипарез, задержка психомоторного развития». Родилась от 2-й беременности (1-я завершилась медикаментозным абортom), протекавшей с отеками в III триместре. Роды на 39-й неделе, срочные. Масса тела при рождении — 3200 г, рост — 50 см. Оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. С рождения наблюдалась неврологом по месту жительства по поводу последствий перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС, синдрома двигательных нарушений. Получала курсы массажа, неотропной, сосудистой терапии. Первый приступ возник в возрасте 1 года 7 мес на фоне гипертермии, протекал в виде отключения сознания и тонического напряжения левых конечностей, был затяжным (со слов родителей, более 15 мин). С 2 лет появились приступы в виде асимметричного тонического напряжения верхних конечностей (более выраженные в левых конечностях) с открыванием рта, чаще при пробуждении, частотой 2–3 раза в сутки. По месту жительства получала терапию вальпроевой кислотой, карбамазепином, ламотриджином (по записям в амбулаторной карте, клинического эффекта от проводимой терапии не отмечалось). По заключению ЭЭГ, проведенной в бодрствовании, была зарегистрирована региональная эпилептиформная активность в правой центрально-височной области. Неврологический статус: девочка доступна контакту ограниченно. Команды выполняет избирательно, после демонстрации того, что нужно сделать. Речи нет. Жует плохо, поперхивается при глотании; наблюдается сглаженность правой носогубной складки. Глазные щели $S > D$. Девиация языка влево. Мышечный тонус повышен по спастическому типу слева. Сухожильные рефлексы высокие, $S > D$. Патологические стопные рефлексы слева. Походка с припаданием на левую ногу. Ротирует левую стопу. Приведение левого плеча к туловищу. МРТ головного мозга, выполненная в 2014 г. в г. Брянске, выявила признаки асимметричной смешанной гидроцефалии. На момент обращения в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» приступы повторялись с частотой 6–7 раз в день в виде отключения сознания, наклона головы вперед с приподниманием и напряжением плеч, миоклоническими подергиваниями, замиранием (по описанию родителей). На момент обращения девочка получала вальпроевую кислоту пролонгированного действия в дозе 600 мг/сут, карбамазепин контролируемого высвобождения — 400 мг/сут

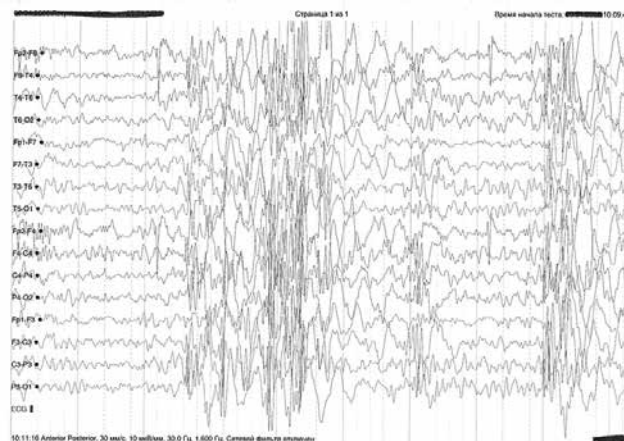


Рис. 3. Пациентка Я.В., 6 лет 4 мес. Электроэнцефалограмма, сон. Высоким индексом регистрируется региональная эпилептиформная активность в правой центрально-теменной и левой задневисочной области с распространением на прилегающие отделы, феномен вторичной билатеральной синхронизации, разряды диффузной полиспайковой активности Fig. 3. Patient Ya.V., 6 years and 4 months old. Electroencephalogram during sleep. High index of regional epileptiform activity in the right centroparietal and left posterior temporal region spreading to adjacent regions; the phenomenon of secondary bilateral synchrony, diffuse polyspike activity

и леветирацетам в растворе — 700 мг/сут. Видео-ЭЭГ-мониторинг (декабрь 2015 г.): замедление основного ритма, во сне высоким индексом регистрируется региональная эпилептиформная активность в правой центрально-теменной и левой задневисочной области с распространением на прилегающие отделы, зафиксированы феномен вторичной билатеральной синхронизации, разряды диффузной полиспайковой активности (рис. 3).

С учетом данных ЭЭГ-мониторинга карбамазепин был заменен на этосуксимид в дозе 500 мг/сут. В 6 лет 7 мес на фоне комбинации препаратов вальпроевой кислоты пролонгированного действия, леветирацетама и этосуксимида количество приступов сократилось до 1–3 раз в день (чаще возникали при пробуждении), но появились приступы в виде падений с кратковременным отключением сознания частотой до 5–6 раз в день. ЭЭГ-мониторинг дневного сна (март 2016 г.): региональная эпилептиформная активность в правой лобно-центрально-теменной области с распространением на все правое полушарие. С учетом данных ЭЭГ и появления нового типа приступов падений леветирацетам был заменен на руфинамид в дозе 600 мг/сут. На фоне введения руфинамида родители отметили значительное сокращение частоты приступов («светлые» промежутки до 1 нед) преимущественно при пробуждении, в виде тонического напряжения плеч с замиранием до 10–15 с. Приступы с падением исчезли. Таким образом, при комбинации препаратов вальпроевой кислоты пролонгированного действия в дозе 600 мг/сут (30 мг/кг/сут), этосуксимида в дозе 500 мг/сут (25 мг/кг/сут) и руфинамида в дозе 600 мг/сут (30 мг/кг/сут) было достигнуто снижение частоты приступов до 1–2 раз в день с появлением бессудорожных промежутков. На этом фоне наметилась положительная

динамика в психическом развитии: девочка стала активнее, более эмоциональной, появился интерес к игрушкам, стала выполнять простые команды. При плановом посещении невролога-эпилептолога было рекомендовано увеличение дозы руфинамида до 800 мг/сут (40 мг/кг/сут). Диагноз: ДЦП, левосторонний гемипарез, задержка психомоторного развития. Симптоматическая эпилепсия, фармакорезистентная форма.

Заключение

В обоих наблюдениях нами была отмечена эффективность руфинамида в дополнительной терапии фармакорезистентной симптоматической фокальной эпилепсии с несколькими типами приступов: в 1-м случае достигнута длительная клиническая ремиссия (на момент последней консультации длительность ремиссии составила 16 мес), во 2-м — снижение частоты приступов более чем на 50 %. В обоих наблюдениях родителями была отмечена положительная динамика в когнитивном развитии, что, вероятно, связано с исчезновением эпилептических приступов и уменьшением их негативного влияния на развивающийся мозг.

Примечательно, что противосудорожный эффект в наших наблюдениях был отмечен уже при применении относительно небольших доз руфинамида — 27 и 30 мг/кг/сут соответственно (в обоих случаях дети параллельно получали вальпроевую кислоту). При выборе АЭП для дополнительной терапии определяющим фактором являлся тип приступов. В представленных клинических случаях наличие «дроп-атак» определило выбор клинициста в пользу руфинамида, который продемонстрировал свою эффективность.

Ни в одном из представленных наблюдений ни в период титрации, ни в процессе терапии не было отмечено нежелательных эффектов руфинамида, хотя у 1-го ребенка в анамнезе имелось указание на нарушение аппетита на фоне приема топирамата и склонность к тромбоцитопении.

Таким образом, данные литературы и наши собственные наблюдения продемонстрировали, что руфинамид — АЭП с особым механизмом действия, который может быть рекомендован для терапии СЛГ и фармакорезистентных фокальных эпилепсий у детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Иновелон (руфинамид) ЛП-002841. [Guidelines for medical use of Inovelon (rufinamide) LP-002841. (In Russ.)].
2. Карлов В.А., Мухин К.Ю., Гузева В.И. Современные подходы к критериям выбора фармакотерапии эпилепсии в детском возрасте. Русский журнал детской неврологии 2013;8(4)—2014;9(1):61—2. [Karlov V.A., Mukhin K.Yu., Guzeva V.I. Modern approaches to drug selection in the therapy of epilepsy in children. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2013;8(4)—2014;9(1):61—2. (In Russ.)].
3. Мазин П.В., Шешунов И.В., Кислицын Ю.В., Мазина Н.К. Эффективность и безопасность лечения эпилепсии руфинамидом (по данным метаанализа). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;8:40—3. [Mazin P.V., Sheshunov I.V., Kislitsyn Yu.V., Mazina N.K. Effectiveness and safety of rufinamide in the treatment of epilepsy (according to the data of meta-analysis). Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2016;8:40—3. (In Russ.)].
4. Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. В.И. Гузевой. М.: МК, 2016. 656 с. [Federal child neurology guidelines. Ed. by V.I. Guzeva. Moscow: MK, 2016. 656 p. (In Russ.)].
5. Al-Banjji M.H., Zanr D.K., Jan M.M. Lennox—Gastaut syndrome. Manag Upd Neurosci (Riyadh) 2015;20(3):207—12.
6. Albin M., Morano A., Fanella M. et al. Effectiveness of rufinamide in treatment of idiopathic generalized epilepsy with atypical evolution: case report and review of the literature. Clon EEG Neurosci 2016;47(2):162—6.
7. Arzimanoglou A., French J., Blume W.T. Lennox—Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. Lancet Neurol 2009;8:82—93.
8. Beaumanoir A., Dravet Ch. The Lennox—Gastaut syndrome. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 2th edn. Ed. by J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. London: John Libbey, 1992. Pp. 307—12.
9. 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.
10. Glauser T., Kluger G., Sachdeo R. et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox—Gastaut syndrome. Neurology 2008;70(21):641—5.
11. Guerrini R., Marinini C. Epileptic encephalopathies. In: Epilepsy and epileptic seizures. Ed. by S. Shor-von, R. Guerrini, M. Cook, S. Lhatoo. UK: Oxford University Press, 2013. Pp. 177—80.
12. 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.
13. Kluger G., Glauser T., Krauss G. et al. Adjunctive rufinamide in Lennox—Gastaut syndrome: a long-term, openlabel extension study. Acta Neurol Scand 2010;122:202—8.
14. Kwan P., Broudie M.J. Effectiveness of first antiepileptic drug. Epilepsia 2001;42(10):1255—60.
15. Schiller Y., Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. Neurology 2008;70(1):54—65.
16. Shorvon S. The epidemiology of epilepsy. In: Lecture notes. British branch of International League against epilepsy. Ed. by J.S. Duncan, J.Q. Gill. Oxford: Keble College, 1995. Pp. 1—6.
17. Wier H.A., Cerna A., So T.Y. Rufinamide for pediatric patients with Lennox—Gastaut syndrome: a comprehensive overview. Paediatr Drugs 2011;13(2):97—106.