

Эффективность и переносимость руфинамида в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки)

К.Ю. Мухин^{1,2}, О.А. Пылаева^{1,2}, М.Ю. Бобылова^{1,2}, Н.В. Фрейдкова², Л.Ю. Глухова¹, М.О. Абрамов²

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;

Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;

Россия, 119579 Москва, ул. Академика Анохина, 9

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Введение. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентная к терапии эпилепсия составляет примерно 30 % среди всех форм этого заболевания. Даже с учетом широких возможностей применения современных медикаментозных и немедикаментозных методов лечения остается значительная часть пациентов с устойчивой к лечению эпилепсией, у которых оперативное лечение невозможно и альтернативные методы (стимуляция блуждающего нерва и кетогенная диета) неэффективны. В этой группе пациентов сохраняют свою актуальность фармакотерапия с поиском новых эффективных антиэпилептических препаратов (АЭП).

Цель исследования — анализ собственных данных по эффективности и переносимости нового АЭП руфинамида у пациентов с тяжёлыми формами эпилепсии с преобладанием в клинической картине приступов, ассоциированных с синдромом Леннокса—Гасто (СЛГ).

Материалы и методы. Под наблюдением находился 31 пациент, получающий руфинамид (иновелон) (21 — мужского пола, 10 — женского пола) в возрасте от 4 до 26 лет (средний возраст — 7,5 года). Диагноз СЛГ был установлен у 15 пациентов, у 16 пациентов диагностирована структурная фокальная эпилепсия с фенокопией СЛГ. Среди пациентов с СЛГ зарегистрированы 5 случаев трансформации из синдрома Веста. Доминирующими типами приступов, в связи с которыми назначался руфинамид, были тонические аксиальные приступы и эпилептические спазмы (22 пациента). Всем пациентам проводили электроэнцефалографическое исследование, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг со сном, магнитно-резонансную томографию (в том числе с высоким разрешением по эпилептологической программе (по показаниям)), генетические исследования (тандемную масс-спектрометрию, панель генов «наследственные эпилепсии», хромосомный микроматричный анализ) — по показаниям, лабораторные исследования для оценки переносимости антиэпилептической терапии.

Результаты. Терапевтический эффект (редукция частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 14 (45,2 %) пациентов. Уменьшение частоты приступов <50 % отмечено у 5 (16,1 %) пациентов, из них в 2 случаях приступы стали короче и легче без существенного снижения их частоты. У 9 (29 %) пациентов терапия руфинамидом была неэффективна. В 3 (9,7 %) случаях при введении руфинамида было отмечено ухудшение (повышение частоты приступов). Таким образом, в целом эффект от лечения руфинамидом разной степени выраженности был получен у 19 (61,3 %) пациентов. В большинстве случаев отмечена хорошая переносимость руфинамида. Побочные эффекты терапии руфинамидом отмечены у 6 (19 %) пациентов. Только в 1 (3,2 %) случае (синдром насильственной нормализации) побочные эффекты терапии стали причиной отмены препарата. В настоящее время 10 (32 %) пациентов продолжают принимать руфинамид. Продолжительность терапии руфинамидом составила: <6 мес — 16 пациентов, >6 мес — 17 пациентов, >12 мес — 5 пациентов; 1 пациент получает руфинамид >2 лет.

Выводы. Полученные данные об эффективности руфинамида согласуются с результатами ранее проведенных зарубежных исследований в условиях повседневной клинической практики. Следует учитывать, что в нашей практике руфинамид был назначен только пациентам с резистентными формами эпилепсии, ранее принимавшим множество доступных в настоящее время АЭП (как в монотерапии, так и в комбинации). У всех пациентов в прошлом зарегистрирована неэффективность не менее 3 различных АЭП, в монотерапии или в комбинации, и в 7 случаях ранее пациенты получали более 8 АЭП в различных комбинациях. Этот факт изначальной резистентности пациентов к лечению следует учитывать при интерпретации полученных данных, которые не могут быть экстраполированы на популяцию пациентов с неустановленной резистентностью к лечению. Можно предполагать, что применение руфинамида на более ранних этапах лечения, до установленной фармакорезистентности, дало бы еще более высокие результаты.

Ключевые слова: эпилепсия, фармакорезистентная эпилепсия у детей, синдром Леннокса—Гасто, антиэпилептический препарат, руфинамид, эффективность, переносимость

Для цитирования: Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю. и др. Эффективность и переносимость руфинамида в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки). Русский журнал детской неврологии 2018;13(2):7–19.

EFFICACY AND TOLERABILITY OF RUFINAMIDE IN THE TREATMENT OF EPILEPSY (EXPERIENCE OF THE SVT. LUKA'S INSTITUTE OF CHILD NEUROLOGY AND EPILEPSY)

K. Yu. Mukhin^{1,2}, O.A. Pylaeva^{1,2}, M. Yu. Bobylova^{1,2}, N.V. Freydkova², L. Yu. Glukhova¹, M.O. Abramov²

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;

²Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akademika Anokhina St., Moscow 119579, Russia

Background. Despite significant advances in epileptology, approximately one-third of epilepsy patients suffer from drug-resistant seizures. Numerous approaches are currently available to treat epilepsy; however, there are still many patients with treatment-resistant epilepsy, in whom surgical treatment is impossible and alternative methods (vagus nerve stimulation and ketogenic diet) are ineffective. Therefore, searching for novel effective antiepileptic drugs (AEDs) is crucial for these patients.

Objective: analysis of own data on the efficacy and tolerability of rufinamide in patients with severe forms of epilepsy and seizures typical of Lennox–Gastaut syndrome (LGS).

Materials and methods. The study included 31 patients aged between 4 and 26 years (mean age 7.5 years) that received rufinamide (inove-lon). The study cohort comprised 21 males and 10 females. Fifteen patients were diagnosed with LGS, whereas 16 patients were diagnosed with structural focal epilepsy with a phenocopy of LGS. Five patients had an evolution of West syndrome to LGS. The majority of patients (n = 22) experienced predominantly axial tonic seizures and epileptic spasms that were considered as indications for introduction of rufinamide. All patients underwent electroencephalography, video-electroencephalography monitoring during wakefulness and sleep, magnetic resonance imaging (MRI) (including high-resolution MRI with special epilepsy protocols when indicated), genetic examination (tandem mass spectrometry, hereditary epilepsy gene panel test and chromosomal microarray analysis) when indicated, and laboratory tests to assess tolerability of antiepileptic drugs.

Results. Good therapeutic effect (more than 50 % reduction in seizure frequency) was achieved in 14 (45.2 %) patients. A less than 50 % reduction in seizure frequency occurred in 5 (16.1 %) patients; in 2 of them seizures became shorter and milder without a significant reduction in their frequency. Rufinamide was ineffective in 9 (29 %) patients. Three (9.7 %) patients experienced aggravation (increased seizure frequency) after the introduction of rufinamide. Thus, treatment with rufinamide was effective in 19 (61.3 %) patients. Rufinamide was well tolerated by most of the patients. Side effects were observed in 6 (19 %) participants. Side effects (forced normalization) caused withdrawal of rufinamide in 1 (3.2 %) patient. Currently, 10 (32 %) patients continue to take rufinamide. Sixteen patients received rufinamide for <6 months, 17 patients – for >6 months, 5 patients – for >12 months, and 1 patient – for >2 years.

Conclusion. Our findings are consistent with the results obtained by foreign authors in routine clinical practice. In our study, rufinamide was used only in patients with drug-resistant epilepsy that earlier received many of currently available AEDs (both in monotherapy and in combination with other drugs). All study participants were earlier treated with at least three different AEDs that were ineffective. Seven patients received more than 8 AEDs in various combinations. This initial drug resistance should be taken into account when analyzing the data, which can not be extrapolated to patients with unknown drug resistance. We assume that the early introduction of rufinamide (prior to the detection of drug resistance) might have yielded better results.

Key words: epilepsy, drug-resistant epilepsy in children, Lennox–Gastaut syndrome, antiepileptic drug, rufinamide, efficacy, tolerability

For citation: Mukhin K. Yu., Pylaeva O.A., Bobylova M. Yu. et al. Efficacy and tolerability of rufinamide in the treatment of epilepsy (experience of the Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2018;13(2):7–19.

Введение

В последние десятилетия были достигнуты значительные успехи в лечении эпилепсии, включившие создание современной классификации эпилепсии, совершенствование методов диагностики (в том числе широкое применение видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (ВЭМ), внедрение в практику магнитно-резонансной томографии (МРТ) с высоким разрешением, появление современных генетических исследований), применение в клинике множества новых эффективных антиэпилептических препаратов (АЭП). Благодаря современным достижениям в области epileptологии эпилепсия вышла в разряд курбельных заболеваний, и примерно у 65 % пациентов удается достичь ремиссии приступов [1, 8]. При этом правильное определение типа приступов и эпилептического синдрома – необходимое условие для назначения адекватной терапии: выбор АЭП зависит от типа

приступа и формы эпилепсии, а продолжительность антиэпилептической терапии определяется главным образом формой эпилепсии (эпилептическим синдромом) и этиологией заболевания [4].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в epileptологии, широкие возможности современных медикаментозных и немедикаментозных методов лечения эпилепсии, резистентная эпилепсия составляет примерно 30 % среди всех форм этого заболевания. По данным P. Kwan и M.J. Brodie (2000, 2006), не менее чем у 30 % пациентов не удастся добиться полного прекращения приступов на фоне антиэпилептической терапии. В этих случаях сохраняется надежда на успех нейрохирургического лечения и синтез новых АЭП [25, 26].

Выделяют объективные и субъективные (псевдорезистентность) причины резистентности приступов к терапии. К объективным причинам относятся

тяжелые поражения мозга, на фоне которых развивается эпилепсия: пороки развития головного мозга, фокальные кортикальные дисплазии (ФКД), наследственно-дегенеративные заболевания и др. Субъективные причины многообразны и включают неправильно установленный диагноз эпилепсии (например, психогенные приступы), неправильный выбор АЭП (например, карбамазепин при абсансах и миоклонических приступах), неадекватную возрастную дозу АЭП, невыполнение пациентами назначений врача и т. д. [4].

Другой актуальной проблемой остается переносимость и безопасность АЭП. Эпилепсия – заболевание, требующее длительной многолетней терапии (не менее 3 лет после прекращения приступов). Как и все лекарственные средства, АЭП не лишены побочных эффектов, и в настоящее время частота медикаментозных осложнений при антиэпилептической терапии достигает 7–25 %, по данным разных авторов [9]. Поэтому при лечении больного эпилепсией необходимо соблюдать баланс между частотой приступов и выраженностью побочных эффектов в каждом конкретном случае. Рациональная антиэпилептическая терапия должна способствовать улучшению качества жизни пациента и его социальной адаптации.

В настоящее время идеального АЭП, обладающего абсолютно благоприятными показателями эффективности и переносимости, не существует; вероятно, что и создание его невозможно. Однако не прекращается поиск новых АЭП, в том числе как препаратов с максимально широким спектром действия, так и препаратов, наиболее эффективных по отношению к определенным типам приступов и формам эпилепсии. Создание новых АЭП в настоящее время базируется на принципах не меньшей эффективности по сравнению с широко применяемыми традиционными АЭП и более высоких и благоприятных параметрах безопасности. Мишенью для создания препаратов 2-го типа становятся наиболее трудно поддающиеся лечению типы приступов и формы эпилепсии, при которых вероятность формирования резистентности к терапии наиболее высока.

В рамках данной статьи мы представляем собственный опыт применения нового АЭП руфинамида, который зарегистрирован для лечения приступов, ассоциированных с синдромом Леннокса–Гастро (СЛГ).

СЛГ – эпилептическая энцефалопатия с дебютом в детском возрасте, проявляющаяся частыми полиморфными приступами, включая тонические аксиальные, выраженными когнитивными нарушениями, характерными изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) (медленная активность острая–медленная волна с частотой <2,5–3,0 Гц в интериктальном периоде, пробеги быстрой активности 10–20 Гц во сне) и резистентностью к терапии [18, 31]. В целом эта форма эпилепсии характеризуется тяжелым течением,

неблагоприятным прогнозом и очень частым формированием фармакорезистентности. СЛГ составляет до 4–10 % всех форм эпилепсии у детей [6, 31], начинается в детском возрасте (чаще дебют в возрасте от 1 до 7 лет), в 20–40 % случаев трансформируясь из синдрома Веста [19]. У 90 % детей с СЛГ формируется фармакорезистентная эпилепсия, и ремиссия во взрослом возрасте достигается только в 10 % случаев [31]. В большинстве случаев у пациентов с СЛГ выявляются сопутствующие аутистические расстройства, когнитивные и поведенческие нарушения [31].

СЛГ имеет полиэтиологическую природу и может быть вызван структурными причинами (ФКД, последствия перинатальной энцефалопатии и др.) и наследственными факторами (хромосомные и генетические нарушения). При верификации морфологического дефекта в мозге заболевание следует называть структурной фокальной эпилепсией с фенокопией СЛГ. Это крайне важно, так как данные пациенты могут являться кандидатами на хирургическое лечение (методики резекции и дисконнекции) [3, 5]. Примерно в 30 % случаев встречается криптогенный СЛГ, этиологию которого установить не удается [2].

Лечение СЛГ представляет большие сложности в связи с сочетанием в картине заболевания приступов нескольких типов и их резистентностью к медикаментозной терапии. Дополнительные сложности при оценке эффективности лечения представляют возможная эволюция клинко-электроэнцефалографической картины СЛГ с возрастом, возможность спонтанной флуктуации типа, частоты и тяжести приступов в процессе заболевания [17]. В связи с существующими сложностями в лечении СЛГ надежды возлагаются на создание новых АЭП с принципиально иными механизмами действия и нацеленных специально на лечение данной тяжелой формы эпилепсии [10].

Руфинамид – АЭП, зарегистрированный для лечения приступов, ассоциированных с СЛГ, производное карбоксиамида, по химическому строению не похожее на другие АЭП. Основной механизм действия руфинамида – ограничение разрядов нейронов, связанное с блокирующим действием на натриевые каналы (регулирование активности натриевых каналов за счет увеличения длительности их неактивного состояния), и стабилизация мембран нейронов [34].

По сравнению с другими АЭП руфинамид имеет целый ряд преимуществ по фармакокинетическим параметрам, эффективности и переносимости. Важные преимущества руфинамида включают широкий спектр антиэпилептической активности, хорошую абсорбцию при пероральном приеме, биотрансформацию без участия изоферментов цитохрома P450, невысокий уровень связывания с белками (и, как следствие, низкий риск лекарственных взаимодействий)

и достаточно хорошую переносимость [14], включая и отсутствие негативного влияния на когнитивные функции. По данным Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE), руфинамид не оказывает влияния на когнитивные функции и поведение детей [12], имеет более благоприятный профиль когнитивных побочных эффектов по сравнению с другими АЭП [15]. Руфинамид получил высокую оценку по показателям переносимости и наравне с ламотриджином отнесен к препаратам с наилучшей переносимостью в отношении когнитивных и поведенческих функций [7, 29].

Руфинамид одобрен Управлением по санитарному надзору над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в 2008 г., в России зарегистрирован в январе 2015 г. в составе дополнительной терапии при лечении эпилептических приступов, ассоциированных с СЛГ, у пациентов старше 4 лет. Исходя из зарегистрированных показаний, он может назначаться пациентам с любыми типами приступов в рамках клинко-электроэнцефалографического симптомокомплекса СЛГ.

В соответствии с диагностическими критериями СЛГ (A. Beaumanoir и Ch. Dravet, 1992) для СЛГ характерны следующие типы эпилептических приступов: аксиальные тонические, атонические и атипичные абсансы. Данные диагностические критерии также включают нарушения на ЭЭГ (разряды диффузных медленных пик-волновых комплексов в бодрствовании (*petit mal variant*), а также пробеги быстрых ритмичных волн, медленных полиспайков и сверх этого генерализованной быстрой активности с частотой около 10 Гц во сне), задержку психического развития в сочетании с нарушениями поведения [2, 13]. При СЛГ встречаются различные виды приступов: тонические аксиальные, миатонические, атипичные абсансы, эпилептический статус «малых моторных приступов», миоклонические, генерализованные судорожные, фокальные. Тонические приступы, по мнению большинства авторов, являются обязательным клиническим симптомом СЛГ.

Руфинамид особенно эффективен при лечении приступов падений (тонических/атонических приступов) [15]; также доказана его эффективность при генерализованных приступах (тонических, атонических и тонико-клонических) при СЛГ [11]. Следует учитывать, что приступы падений связаны с травматизмом и потому значительно снижают качество жизни; по этой причине именно этот тип приступов является основным объектом исследований при СЛГ, и снижение частоты данных приступов значительно улучшает качество жизни пациентов.

В Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (ИДНЭ им. Свт. Луки) и в Институте детской и взрослой неврологии и эпилепсии

им. Святителя Луки (ИДВНЭ им. Свт. Луки) накоплен опыт применения руфинамида в лечении эпилепсии в условиях повседневной клинической практики.

Обобщены результаты применения руфинамида у больных эпилепсией старше 4 лет, наблюдавшихся в ИДНЭ им. Свт. Луки и ИДВНЭ им. Свт. Луки в период с 1 февраля 2015 г. по 1 февраля 2018 г. и получавших руфинамид в качестве дополнительного препарата (в политерапии).

Материалы и методы

Под наблюдением находился 31 пациент, получавший руфинамид (иновелон), из них 21 – мужского пола, 10 – женского. Возраст пациентов на момент назначения руфинамида составлял от 4 до 26 лет (средний возраст – 7,5 года). Все пациенты были консультированы эпилептологом наших центров не менее 2 раз за период наблюдения; в целом осмотры пациентов проводились каждые 3, 6 и 12 мес. Всем пациентам проводили подробный сбор анамнестических данных, оценку неврологического статуса в динамике, краткое нейропсихологическое тестирование (оценку памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций). Для установления диагноза эпилепсии, определения типа приступов и эпилептического синдрома всем пациентам выполняли ЭЭГ-исследование в динамике, включая обязательное проведение ВЭМ с включением сна (ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03»). С целью определения этиологии эпилепсии всем пациентам проводили МРТ-исследование на томографе 1,5 Т производства General Electric (США) или высокоразрешающую МРТ (3 Т по эпилептологической программе – по показаниям); у 12 пациентов для исключения наследственных нарушений метаболизма проведены генетические анализы, включая тандемную масс-спектрометрию, расширенный хромосомный микроматричный анализ, панель генов «Наследственные эпилепсии». Для исключения побочных эффектов терапии в процессе динамического наблюдения проводили лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови, определение концентрации вальпроевой кислоты или карбамазепина в крови методом газо-жидкостной хроматографии для пациентов, получающих эти препараты), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, консультацию педиатра, по показаниям – консультацию психиатра.

Этиология эпилепсии. Группа наших пациентов была разнородной по этиологии эпилепсии – в основе заболевания лежали различные этиологические факторы: последствия перинатальной энцефалопатии (в результате гипоксически-ишемического и смешанного поражения центральной нервной системы в перинатальном периоде) (5 пациентов); последствия острого нарушения мозгового кровообращения

в детском возрасте, исключая перинатальный период (3 пациента), в том числе в 1 случае последствия повторного острого нарушения мозгового кровообращения на фоне гипертермии (этиология неизвестна, предположительно генетическая, однако применение генетических панелей, связанных с эпилепсией и митохондриальной патологией, не позволило выявить причину болезни); энцефалит Кожевникова–Расмуссена (1 пациент); посттравматическая эпилепсия (1 пациент); последствия герпетического менингоэнцефалита (3 пациента); пороки развития головного мозга (лиссэнцефалия – 2 случая, ФКД – 4 случая, бифронтно-париетальная полимикрогирия – 1 случай); односторонний перисильвиарный глиоз неуточненной этиологии (1 пациент); комплекс туберозного склероза (1 пациент); генетические и предположительно генетические факторы (хромосомопатия – 2 случая: 1 пациент с трисомией хромосомы 22, 1 пациент с частичной трисомией хромосомы 15; мутация в гене *TBC1D24* (ассоциированная с ранней эпилептической энцефалопатией, тип 16, тип наследования – аутосомно-рецессивный, OMIM 615338) – 1 случай; мутация в гене *CHD2* (ассоциированная с эпилептической энцефалопатией детского возраста, тип наследования – аутосомно-доминантный, OMIM 615369) – 1 случай; мутация в гене *CHD1* (синдром Pilarowski–Bjornsson, тип наследования – аутосомно-доминантный, OMIM 617682) – 1 случай; предполагаемая генетическая эпилепсия без молекулярно-генетического подтверждения (эпилепсия неуточненной этиологии) – 4 случая).

Форма эпилепсии и тип приступов. Диагноз СЛГ был установлен у 15 пациентов, у 16 больных диагностирована структурная фокальная эпилепсия с клинико-электроэнцефалографическим фенотипом СЛГ (так как в клинической картине у этих пациентов доминировали приступы, ассоциированные с СЛГ, это послужило основанием к назначению руфинамида). Среди пациентов с СЛГ зарегистрированы 5 случаев трансформации из синдрома Веста (16,1 % – во всей группе, 33 % – среди пациентов с СЛГ). Доминирующими типами приступов, в связи с которыми назначался руфинамид, были тонические аксиальные приступы и эпилептические спазмы (22 (70,9 %) пациента). Среди приступов другого типа у наших пациентов наиболее часто встречались атипичные абсансы (8 (25,8 %) пациентов), билатеральные судорожные приступы (7 (22,58 %) пациентов), фокальные моторные и немоторные (18 (58 %) пациентов), миоклонические (10 (31,25 %) пациентов), гемиклонические (5 (16,1 %) пациентов), миатонические (4 (12,9 %) пациента). Приступы падений зарегистрированы у 21 (67,7 %) пациента, в том числе тонические (18 (58 %) случаев) и миатонические (5 (16,1 %) случаев). В целом у большинства больных в клинической

картине заболевания выявлялись приступы нескольких типов – у 25 (80,6 %) пациентов течение заболевания характеризовалось полиморфными приступами. На момент назначения руфинамида у 15 (48,4 %) пациентов отмечались приступы 2 типов, у 10 (16,6 %) – 3 типов, и только у 5 (16,1 %) больных наблюдались приступы одного типа.

Данные ЭЭГ. Всем пациентам проводили ВЭМ с включением сна. Патологические нарушения на ЭЭГ были выявлены во всех случаях. Замедление основной активности фона – 22 (70,97 %) пациента, региональные эпилептиформные паттерны – 17 (54,8 %), диффузная эпилептиформная активность острая–медленная волна с частотой 1,5–2,0 Гц – 19 (61,29 %), паттерн «вспышка–угнетение» – 3 (9,6 %), персистирование гипсаритмии – 4 (12,9 %) (во всех случаях – при трансформации синдрома Веста в СЛГ), мультирегиональная и диффузная эпилептиформная активность – 11 (48,39 %) (у некоторых пациентов могли сочетаться нарушения нескольких типов).

Данные нейровизуализации. При применении методов нейровизуализации (МРТ-исследование проводилось всем пациентам) в 7 (22,58 %) случаях диагностированы пороки развития мозга (из них билатеральная фронтотриетальная полимикрогирия – 1 (3,2 %), лиссэнцефалия – 2 (6,45 %), ФКД – 5 (16,1 %)); в 1 (3,2 %) случае был выявлен односторонний перисильвиарный глиоз неуточненной этиологии. У 1 (3,2 %) пациента выявлены изменения, характерные для туберозного склероза (корковые туберы и гетеротопии в стенке левого бокового желудочка). ФКД выявлялись во всех 5 (16,1 %) случаях исключительно при проведении высокоразрешающей МРТ по эпилептологической программе. В 10 случаях изменений при проведении МРТ выявлено не было, из них у 3 (9,68 %) пациентов клиническая картина предполагала возможность ФКД, однако изменения не были обнаружены даже при повторных проведениях высокоразрешающей МРТ в России и за рубежом. В 5 (16,1 %) случаях выявлена перивентрикулярная лейкомаляция, в 3 (9,68 %) – глиозные изменения, в 5 (16,1 %) – мультикистозная трансформация.

Терапевтическая доза, режим титрации, сопутствующая терапия. Пациенты принимали руфинамид в среднем в диапазоне доз от 600 до 1200 мг/сут (в зависимости от возраста и сопутствующей терапии). Начальная доза в большинстве случаев составила 200 мг/сут; у 5 пациентов с массой тела <30 кг – 100–200 мг/сут. Минимальная применяемая доза – 200–400 мг/сут; максимальная – 1600 мг/сут. У детей старше 4 лет с массой тела <30 кг, не получающих сопутствующую терапию вальпроатом, начальная доза составляла 100–200 мг/сут, титрация дозы – увеличение на 100–200 мг/сут 1 раз в неделю до терапевтической дозы 200–800 мг/сут. У детей

старше 4 лет с массой тела <30 кг, получающих сопутствующую терапию вальпроатом, начальная доза составляла 100–200 мг/сут, титрация дозы – увеличение на 100–200 мг/сут 1 раз в неделю до терапевтической дозы 200–600 мг/сут. У пациентов с массой тела >30 кг, включая пациентов старше 18 лет, начальная доза составляла 200–400 мг/сут, титрация проводилась по 200 мг 1 раз в неделю, терапевтическая доза не превышала 1600 мг/сут.

Все пациенты получали руфинамид в политерапии в сочетании с другими АЭП, из них в сочетании с 1 АЭП – 14 (45,16 %) пациентов, в сочетании с 2 АЭП – 14 (45,16 %), в сочетании с 3 АЭП – 3 (9,68 %) пациента. Наиболее часто сопутствующими АЭП были препараты вальпроевой кислоты, реже – карбамазепин и окскарбазепин. Два пациента получали в качестве сопутствующей терапии леветирацетам (кеппра), 1 из них – в сочетании с ламотриджином.

Следует учитывать, что в наш анализ были включены только пациенты с резистентными формами эпилепсии, ранее принимавшие множество доступных в настоящее время АЭП (как в монотерапии, так и в комбинации). У всех пациентов в прошлом зарегистрирована неэффективность не менее 3 различных АЭП, в монотерапии или в комбинации, и в 7 (22,58 %) случаях ранее пациенты получали >8 АЭП в различных комбинациях.

Результаты и обсуждение

Эффективность. В качестве критерия эффективности мы использовали уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем (до начала приема руфинамида). Также мы рассчитывали долю пациентов с полученным

Эффективность дополнительной терапии руфинамидом у наблюдаемых нами пациентов (n = 31)

Efficacy of adjunctive therapy with rufinamide in the study cohort (n = 31)

Показатель Parameter	Число пациентов (%) Number of patients (%)
Уменьшение частоты приступов более чем на 50 % More than 50 % reduction of seizure frequency	14 (45,2)
Уменьшение частоты приступов менее чем на 50 % Less than 50 % reduction of seizure frequency	5 (16,1)
Без эффекта No effect	9 (29,0)
Ухудшение (агравация) Worsening (aggravation)	3 (9,7)

терапевтическим эффектом, у которых частота приступов уменьшалась более чем на 75 и 90 %, а также отмечали пациентов, у которых была достигнута ремиссия (в том числе ремиссия одного из типов приступов при продолжении приступов другого типа), и пациентов, отметивших уменьшение тяжести и продолжительности приступов (см. таблицу).

Терапевтический эффект (редукция частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 14 (45,2 %) пациентов. Уменьшение частоты приступов менее чем на 50 % отмечено у 5 (16,1 %) больных, из них в 2 случаях приступы стали короче и легче без существенного снижения их частоты. У 9 (29 %) пациентов терапия руфинамидом была неэффективна. В 3 (9,7 %) случаях при введении руфинамида было отмечено ухудшение (повышение частоты приступов). Таким образом, в целом эффект разной степени выраженности от лечения руфинамидом был получен у 19 (61,3 %) пациентов.

Пациентов с достигнутым терапевтическим эффектом (редукция приступов >50 %; n = 14) можно разделить на несколько подгрупп в зависимости от выраженности достигнутого терапевтического эффекта: временная ремиссия всех типов приступов – 2 (6,45 %) пациента; редукция >50 %, но <75 % – 4 (12,9 %) пациента; редукция приступов >75 %, но <90 % – 4 (12,9 %) пациента; редукция всех типов приступов >90 % – 3 (9,68 %) пациента; ремиссия приступов одного типа при значительном урежении приступов других типов (при сочетании у пациента приступов нескольких типов) – 2 (6,45 %) пациента (при этом в обоих случаях отмечено значительное урежение приступов другого типа: в одном – купирование гипермоторных приступов на дозе 300 мг/сут, гемиклонические приступы сократились до 1 раза в неделю (более чем на 90 %); в другом – купирование тонических аксиальных приступов при сохранении, но выраженном урежении фокальных моторных приступов).

У 3 пациентов с ежедневными многократными приступами, несмотря на отсутствие ремиссии при введении руфинамида, отмечено значительное сокращение последних (более чем на 75–90 %), что, безусловно, привело к значительному улучшению качества жизни пациентов и их близких.

Доминирующим типом приступов, в связи с которыми назначался руфинамид, были тонические эпилептические приступы.

Важно отметить, что руфинамид применялся у 9 наших пациентов с предположительно генетическими формами эпилепсии (в том числе с доказанной генетической природой при проведении молекулярно-генетического исследования – в 6 случаях), из них у 5 руфинамид был эффективен (вызывал уменьшение частоты и тяжести приступов не менее чем на 50 %).

Наши данные согласуются с данными по эффективности руфинамида, ранее полученными в зарубежных исследованиях. Так, в открытом продолженном исследовании длительной терапии руфинамидом ($n = 124$), где средняя продолжительность приема руфинамида составила 432 дня, снижение частоты приступов на 50 % и более было отмечено у 45,1 % пациентов [23].

Безопасность и эффективность длительной дополнительной терапии руфинамидом недавно изучалась в Японии у пациентов с СЛГ в рамках открытого продолженного исследования с предшествующим 12-недельным многоцентровым плацебоконтролируемым рандомизированным исследованием [30]. Исследование завершил 41 пациент, среднее уменьшение частоты тонических и атонических приступов по сравнению с исходным уровнем (перед началом двойного слепого исследования) в данной группе пациентов составило 39,3 % (12 нед терапии), 40,6 % (24 нед), 46,8 % (32 нед), 47,6 % (40 нед) и 36,1 % (52 нед).

Близкие данные по эффективности были получены и в дальнейших открытых и ретроспективных исследованиях руфинамида, а также по данным обзоров литературы и метаанализов современных исследований.

В исследование G. Sorrola и соавт. (2010, Италия) с участием 11 центров (многоцентровое открытое исследование) были включены 43 пациента в возрасте 4–34 года (средний возраст – 15 лет), период лечения составил 3–21 мес (средний период – 12 мес). Из них у 20 пациентов был диагностирован криптогенный СЛГ, у 23 – симптоматический. Снижение частоты приступов более чем на 50 % было достигнуто в 60 % случаев, эффективность лечения при СЛГ в среднем составила 38 %. В этом исследовании было показано, что руфинамид также эффективен и при других формах эпилепсии, в том числе при фокальной эпилепсии [16].

Эффективность руфинамида, по данным обзора G. Sorrola и соавт. (2014, Италия), включавшего данные литературы о 600 пациентах детского возраста, составила в среднем 38 %. В рамках данного обзора также было показано, что руфинамид эффективен и при других формах эпилепсии, включая и фокальную эпилепсию [15].

В рандомизированном клиническом исследовании Y. Ohtsuka и соавт. (2014), включавшем 59 пациентов с СЛГ в возрасте 4–30 лет (из них 29 получали руфинамид, 30 – плацебо), средняя редукция частоты приступов всех типов составила 32,9 и 3,1 % при приеме руфинамида и плацебо соответственно ($p < 0,001$) [30].

Исследование H.A. Wieg и соавт. (2011) включало 138 детей с СЛГ. Средний показатель редукции общей частоты приступов составил 32,7 % в группе руфинамида и 11,7 % – в группе плацебо ($p = 0,0015$) и сохранялся в продолженной фазе исследования [34].

В ретроспективном исследовании E.H. Lee и соавт. (2013, Корея) участвовали 23 пациента с СЛГ в возрасте 4–22 года. У 43,5 % из них было достигнуто снижение частоты приступов более чем на 50 % [27].

Переносимость. Для оценки переносимости терапии мы изучали частоту встречаемости побочных эффектов у наших пациентов, их тяжесть, определяли долю пациентов, у которых препарат был отменен в связи с побочными эффектами терапии.

В большинстве случаев отмечена хорошая переносимость руфинамида. У наших пациентов были зарегистрированы следующие побочные эффекты: синдром насильственной нормализации – 1 (3,2 %) случай (препарат был отменен, несмотря на высокий терапевтический эффект); повышенная раздражительность, нервозность, плаксивость – 2 (6,45 %) случая; сонливость – 1 (3,2 %) случай (препарат отменен в связи с отсутствием эффекта); кожная сыпь – 1 (3,2 %) случай (препарат отменен в связи с отсутствием эффекта). В 1 (3,2 %) случае при введении руфинамида родители отметили у пациента транзиторное нарушение походки. В связи с высоким терапевтическим эффектом (редукция частоты приступов более чем на 90 %) прием руфинамида был продолжен, и ходьба нормализовалась на фоне продолжения терапии.

В целом побочные эффекты терапии руфинамидом отмечены у 6 (19 %) пациентов и только в 1 (3,2 %) случае (синдром насильственной нормализации) стали непосредственной причиной отмены препарата.

Полученные нами данные согласуются с результатами ранее проведенных зарубежных исследований. Во многих исследованиях показана достаточно хорошая переносимость руфинамида. К наиболее часто встречающимся побочным эффектам руфинамида относят усталость, снижение аппетита, поведенческие нарушения [22, 23], сонливость, головокружение, диплопию, тошноту, атаксию (D.T. Hsieh и E.A. Thiele, 2012), раздражительность, рвоту (G.D. Montouris и соавт., 2014).

В первом плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании фазы III руфинамида у 138 пациентов с СЛГ (12-недельный период лечения) [20] частые нежелательные явления (встречающиеся с частотой от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) включали снижение массы тела, анорексию, нарушение пищевого поведения, снижение аппетита ($\geq 1/10$). Со стороны поведенческой сферы как частый (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) побочный эффект была зарегистрирована только тревога ($\geq 1/10$). Принципиально важно, что нежелательных эффектов со стороны когнитивной сферы отмечено не было [20].

В исследованиях, посвященных оценке переносимости руфинамида у детей, получены благоприятные показатели переносимости. Например, по результатам метаанализа данных 7 клинических исследований

безопасности и переносимости руфинамида у детей с эпилепсией [33] наиболее частые нежелательные явления включали сонливость (17 и 8 % для руфинамида и плацебо соответственно), рвоту (16,5 и 7,1 % для руфинамида и плацебо 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). Зарегистрированы 5 случаев синдрома гиперчувствительности, все они после отмены препарата претерпели обратное развитие. Нежелательные явления, 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 [33]. В исследовании Н.А. Wieg и соавт. (2011) с участием 138 детей (средний возраст – 12 лет), которые получали руфинамид в качестве дополнительной терапии при СЛГ, наиболее частые нежелательные явления включали головокружение, усталость, тошноту, рвоту, диплопию и сонливость [34]. В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании Т. Glauser и соавт. (2008) с участием 138 пациентов с СЛГ в возрасте 4–30 лет нежелательные явления были зарегистрированы примерно у 10 % пациентов, получавших руфинамид. Наиболее часто наблюдались сонливость (24,3 и 12,5 % для руфинамида и плацебо соответственно) и рвота (21,6 и 6,3 % для руфинамида и плацебо соответственно) [20].

По нашим данным, в 1 (3,2 %) случае возникла кожная сыпь. В других исследованиях также отмечены редкие случаи появления аллергической кожной сыпи при приеме руфинамида (J.R. Joseph и соавт., 2011) [32]. В исследовании S.H. Kim и соавт. (2013), включавшем 53 детей, получавших руфинамид, в 1 случае препарат был отменен в связи с развитием аллергической сыпи (появилась через 2 мес после введения руфинамида, исчезла через 5 дней после отмены). В исследовании G. Kluge и соавт. (2010) отмечена более высокая, по сравнению с плацебо, частота развития кожной сыпи при приеме руфинамида – 2,7 % [23, 24]. Развитие сыпи было отмечено и в других исследованиях [30].

Мы зарегистрировали 1 случай редкого осложнения – появление клинических признаков психоза (возможно в рамках синдрома насильственной нормализации). У пациента 10 лет с диагнозом ФКД и симптоматической фокальной эпилепсии введение руфинамида в дополнительной терапии (2-м препаратом) в дозе 800 мг/сут привело к полному прекращению приступов на несколько недель. На этом фоне возникли проявления психоза (возбуждение, крик, нечленораздельная речь, отсутствие контакта, неадекватное поведение). Это был единственный случай среди

наших пациентов, когда побочные эффекты терапии стали причиной отмены препарата, несмотря на высокую эффективность лечения (у пациента с резистентной к терапии формой эпилепсии была достигнута ремиссия). В литературе мы не нашли описаний подобных случаев при эпилепсии [9, 21].

В целом авторы исследований отмечают хорошую переносимость руфинамида в отношении когнитивной и психической сферы больных эпилепсией. Отмечено отсутствие негативного влияния на когнитивные функции, психическую сферу и поведение, в том числе у детей. В недавно опубликованном обзоре литературы (с 2002 по 2016 г.), оценивающим влияние 10 новых АЭП на когнитивные функции у детей [29], руфинамид получил высокую оценку по показателям переносимости и наравне с ламотриджином отнесен к препаратам с наилучшей переносимостью в отношении когнитивных и поведенческих функций. По мнению G. Coppola и соавт. (2014), руфинамид имеет существенно более благоприятный профиль когнитивных побочных эффектов по сравнению с другими АЭП [15].

Важно отметить, что, по нашим данным, как сами пациенты, так и их родители не отмечали неблагоприятного влияния терапии руфинамидом на развитие и когнитивные функции пациентов.

Причины отмены и показатель удержания на терапии руфинамидом. Только в 1 (3,3 %) случае (синдром насильственной нормализации) побочные эффекты терапии стали причиной отмены препарата. В остальных случаях причинами отмены были учащение приступов (3 пациента), отсутствие эффекта (9 пациентов), утрата первоначального хорошего эффекта (в сочетании с экономическими причинами) (7 пациентов), экономические причины (при хорошем терапевтическом эффекте) (1 пациент).

В настоящее время 10 пациентов продолжают принимать руфинамид (показатель удержания на терапии длительностью >6 мес составляет 32 %).

Продолжительность терапии руфинамидом у наших пациентов составляет <6 мес у 16 больных, >6 мес – у 17 (из них >12 мес – у 5), 1 пациент получает руфинамид >2 лет.

Следует учитывать, что мы включали в анализ только пациентов с резистентными формами эпилепсии, ранее принимавших множество доступных в настоящее время АЭП (как в монотерапии, так и в комбинации). У всех пациентов в прошлом зарегистрирована неэффективность не менее 3 различных АЭП, в монотерапии или в комбинации, и в 7 случаях ранее пациенты получали более 8 АЭП в различных комбинациях. Этот факт изначальной резистентности пациентов к лечению следует учитывать при интерпретации полученных данных, которые не могут быть экстраполированы на популяцию пациентов

с неустановленной резистентностью к лечению. Можно предполагать, что применение руфинамида на более ранних этапах лечения, до установленной фармакорезистентности, дало бы еще более высокие результаты.

Представляем описание наблюдаемого нами случая эффективности руфинамида у пациента с генетически обусловленным СЛГ (мутация в гене *TBC1D24*).

Клинический случай 1

Пациент Г.И., 20 лет (1998 г.р.). Наблюдается в ИДНЭ им. Свт. Луки с июня 2006 г. (с возраста 8 лет) с диагнозом СЛГ (предположительно генетической этиологии) с серийными тоническими аксиальными, миоклоническими приступами, атипичными абсансами и билатеральными тонико-клоническими приступами.

Перинатальный анамнез: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии; 1-е роды, кесарево сечение (возрастная первородящая: возраст матери — 38 лет), масса тела при рождении — 3500 г, закричал через 1 мин, выписан на 10-й день. Наследственность неотягощена. Единственный ребенок в семье. Раннее физическое и моторное развитие по возрасту. Речь: первые слова с 1 года 5 мес.

Анамнез болезни: дебют приступов в 3 года 4 мес (27.07.2001). Первый приступ произошел во время игры: ребенок упал, появились пена изо рта, клонические подергивания конечностей, приступ длился до 3 мин, после приступа ребенок возобновил игру. Второй приступ: через неделю, утром — клонические подергивания рук, век, ног, ребенок 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.

Невролог по месту жительства 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 в виде подгибания ног (с падением на колени или на одно колено) с частотой до 13 раз в сутки.

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

В августе 2001 г. фенобарбитал отменен и назначен вальпроат (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 (препараты вальпроевой кислоты, ламотриджин, топирамат, фенобарбитал,

леветирацетам, карбамазепин, клоназепам, этосуксимид, окскарбазепин) как в монотерапии, так и в разных комбинациях, однако выраженного эффекта от антиэпилептической терапии получено не было.

В дальнейшем в картине болезни выявлялось сочетание эпилептических приступов нескольких видов. Приступы по характеру серийные тонические аксиальные, миоклонические, атипичные абсансы и билатеральные судорожные. Ежедневные, возникают многократно в сутки, резистентные к терапии.

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

МРТ (2001 г., Казань) и высокоразрешающая МРТ (2014 г., Фохтеройд, Германия): патологии не выявлено. Генетические исследования с использованием панели генов «Неврологическая» (2015 г., Москва) патологии не выявили, однако проведенное в Германии исследование (эпилептологическая панель генов) выявило гетерозиготную мутацию в гене *TBC1D24* (с. 641 G>A; pArg214 His). Мутации в данном гене ассоциированы по базе OMIM с эпилептической энцефалопатией младенческого возраста 16-го типа. Обследование родителей не проводилось, хотя и было рекомендовано. По данным литературы, мутация в гене *TBC1D24* является причиной эпилептической энцефалопатии младенческого возраста в гомозиготном состоянии, но в литературе представлены лишь единичные случаи, и в настоящее время мы не можем исключить, что симптомокомплекс СЛГ у нашего пациента связан с мутацией в гене *TBC1D24*. Клинический генетик, консультировавший пациента в Германии, считает эту мутацию с высокой вероятностью ответственной за развитие данного заболевания.

Многократно проводились ЭЭГ и ВЭМ. ВЭМ (2015 г., 17 лет): регистрируется мультирегиональная эпилептиформная активность высоким индексом 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) руфинамид в дозе 1200 мг/сут добавлен в терапию (комбинация леветирацетам 1000 мг/сут + ламотриджин 300 мг/сут). Титрацию руфинамида проводили по 400 мг в неделю.

В настоящее время получает руфинамид >2 лет с хорошим эффектом: снижение общей частоты приступов на 40 %, снижение частоты билатеральных судорожных приступов на 70 %. Также констатируется уменьшение тяжести и продолжительности приступов, особенно билатеральных судорожных. Следует отметить, что за все время наблюдения у пациента впервые получен

выраженный эффект на терапию — после введения руфинамида.

Терапию переносит хорошо. Побочные эффекты отсутствуют.

Представляем клинический пример высокой эффективности руфинамида у пациента с фармакорезистентной структурной фокальной эпилепсией с фенокопией СЛГ вследствие острого нарушения мозгового кровообращения в младенческом возрасте неясной этиологии.

Клинический случай 2

Пациент Т.С., 5 лет (2012 г.р.). Наблюдается в ИДНЭ им. Свт. Луки с диагнозом «структурная фокальная эпилепсия (фенокопия СЛГ), фармакорезистентное течение; детский церебральный паралич, правосторонний гемипарез; правосторонняя гемианопсия; задержка психоречевого развития».

Перинатальный анамнез: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне приема фраксипарина; отмечались хроническая гипоксия и задержка внутриутробного развития плода. В конце беременности у матери развился диабет беременных. Роды 1-е, на 38-й неделе, самопроизвольные. При рождении масса тела — 2600 г, рост — 48 см. Из роддома выписан на 5-е сутки.

Анамнез заболевания: в возрасте 1 мес на фоне внешнего благополучия возник спонтанный экхимоз на правой руке, и в течение недели после этого постепенно нарастали вялость, снижение аппетита, ребенок стал отказываться от еды. В возрасте 1 мес 1 нед развился генерализованный судорожный приступ, с которым ребенок был экстренно госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии. Диагностировано спонтанное паренхиматозное кровоизлияние с развитием гемипареза, гемианопсии. Причина инсульта не установлена, исключены нейроинфекции и болезни крови. Двигательное развитие происходит с задержкой на фоне правостороннего гемипареза, центрального нарушения зрения и грубой задержки психического и речевого развития. В возрасте 1 год 2 мес при острой респираторной вирусной инфекции с повышением температуры тела до 38 °C возник однократный фебрильный приступ в виде клонических подергиваний правых конечностей без вовлечения мимических мышц, не сопровождавшийся потерей сознания. После этого стали регулярно возникать афебрильные непровоцируемые гемиклонические приступы. Во время неглубокого сна (ночью и днем) отмечались гиперкинетические приступы, начинавшиеся с тонического напряжения правой руки и левой ноги (приступы по типу цифры 4).

Стартовым препаратом был назначен леветирацетам с постепенным наращиванием дозы. Гемиклонические приступы были купированы на дозе 50 мг/кг/сут, гипермоторные приступы стали реже. Через 3 мес после курса двигательной реабилитации (войта-терапия, лечебная физическая культура) приступы обоих типов

стали возникать в бодрствовании и постепенно учащались, затем присоединились замедления с частым морганием, зарегистрированные при ВЭМ как окулотонические приступы. Они отмечались 5–7 раз в сутки. Доза леветирацетама увеличена до 60 мг/кг/сут, добавлен топирамат с постепенным повышением до 6 мг/кг/сут — без эффекта. Добавление вальпроевой кислоты в микрогранулах привело к некоторому урежению приступов, однако приступы 3 видов продолжались ежедневно. Ввиду неэффективности постепенно отменен топирамат, затем леветирацетам. На фоне монотерапии вальпроатом сохранялись окулотонические и ночные приступы, однако возникла тромбоцитопения. Доза вальпроата снижена до 20 мг/кг/сут, в терапию введен руфинамид с постепенным повышением на 200 мг 1 раз в неделю. На дозе 600 мг/сут купировались гемиклонические приступы. По достижении дозы 400 мг 2 раза в день появились возбуждение, раздражительность, аутоагрессия. При снижении дозы руфинамида до 600 мг/сут поведение вернулось к исходному. По мере приема руфинамида в течение 2 мес постепенно исчезли тонические и окулотонические приступы. В настоящее время отмечаются приступы с фокальным началом в виде ороалиментарных автоматизмов при пробуждении с частотой 2–3 раза в неделю. В целом отмечено уменьшение частоты приступов более чем на 75 %. На фоне приема руфинамида отмечено значительное улучшение ЭЭГ-картины в виде снижения индекса эпилептиформной активности.

Дневной ВЭМ в 4 года (рис. 1, 2): мультирегиональная эпилептиформная активность крайне высоким (!) индексом. В состоянии бодрствования зарегистрирован эпилептический приступ по типу

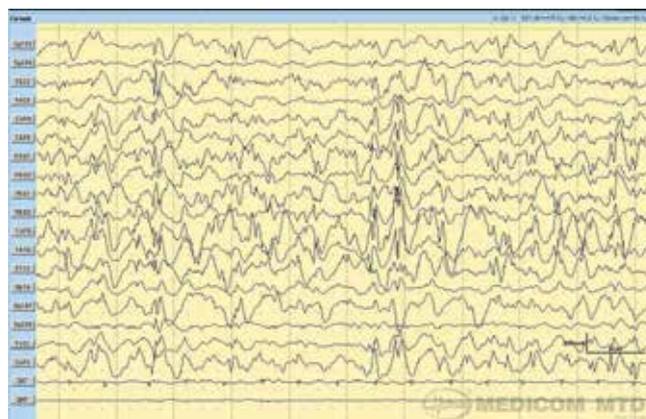


Рис. 1. Пациент Т.С., 4 года. Электроэнцефалограмма бодрствования. Периодическое региональное замедление по левым лобным отведениям. Мультирегиональная и диффузная высокоамплитудная пик-волновая активность, высоким индексом, преимущественно по левым лобно-височным отведениям (феномен парадоксальной латерализации)

Fig. 1. Patient T.S., 4 y. o. Electroencephalogram during wakefulness. Regional periodic slowing is detected in the left frontal leads. Multiregional and diffuse high-amplitude spike-and-wave activity with a high index is primarily detected in the left frontotemporal leads (phenomenon of paradoxical lateralization)

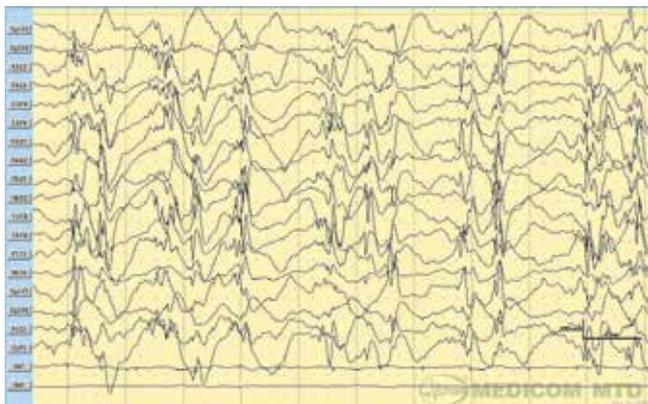


Рис. 2. Пациент Т.С., 4 года. Электроэнцефалограмма сна. Мультирегиональная и диффузная эпиптиформная активность крайне высоким индексом

Fig. 2. Patient T.S., 4 y. o. Electroencephalogram during sleep. Multiregional and diffuse epileptiform activity with an extremely high index

кивок – замирание – остановка взора одновременно с диффузным пробегом быстроволновой активности с акцентом слева, с последующим уплощением биоэлектрической активности. Прикрывание век с заведением глазных яблок (окулотонический приступ).

МРТ: выраженная правосторонняя постгеморрагическая гемиатрофия. Размер полушария сокращен, сохранены частично только парасагитальные отделы затылочной доли, остальная паренхима с признаками кистозно-глиозно-атрофического перерождения и поверхностным гемосидерозом. Правый боковой желудочек реактивно расширен. Подкорковые ядра и ножки мозжечка справа гипоплазированы. Атрофия правого гиппокампа. В левом полушарии парасагитальные глиозно-атрофические изменения вещества лобной доли, перивентрикулярная лейкопатия задних отделов. Участок гемосидероза паренхимы лобно-височной области слева.

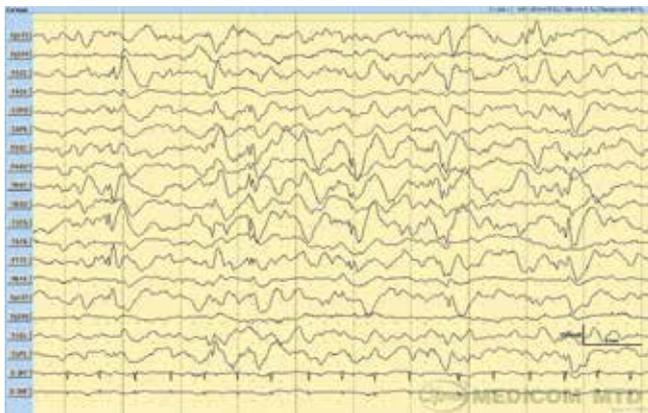


Рис. 3. Пациент Т.С., 5 лет. Электроэнцефалограмма бодрствования. Периодическое региональное замедление по левым лобным отведениям. Мультирегиональная эпиптиформная активность низким индексом. Отсутствие диффузной эпиптиформной активности

Fig. 3. Patient T.S., 5 y. o. Electroencephalogram during wakefulness. Regional periodic slowing is detected in the left frontal leads. Multiregional epileptiform activity with a low index. No diffuse epileptiform activity

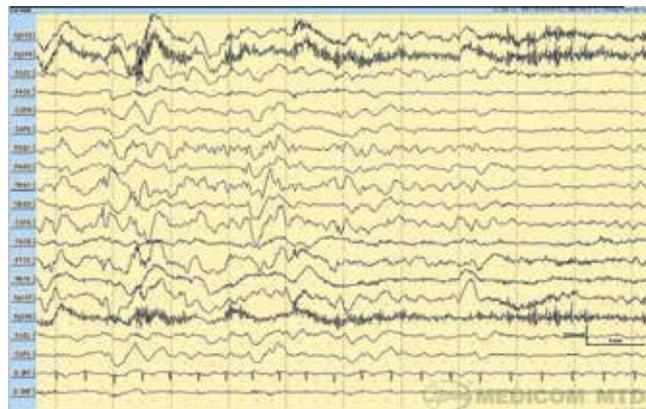


Рис. 4. Пациент Т.С., 5 лет. Электроэнцефалограмма бодрствования. Значительная редукция эпиптиформной активности, появление физиологических ритмов, более выраженных от левого (здорового) полушария

Fig. 4. Patient T.S., 5 y. o. Electroencephalogram during wakefulness. Significant reduction of epileptiform activity, emergence of physiological rhythmicity primarily in the left (healthy) hemisphere

Ночной ВЭМ в 5 лет (на вальпроате 500 мг/сут и руфинамиде 600 мг/сут): мультирегиональная эпиптиформная активность низким индексом (рис. 3, 4).

В настоящее время получает руфинамид по 400 мг утром и вечером (800 мг/сут), вальпроовую кислоту в микрогранулах (депакин хроносфера) по 250 мг утром и вечером (500 мг/сут), клоназепам 0,5 мг на ночь. Руфинамид получает >6 мес. Переносимость терапии хорошая.

Выводы

Таким образом, результаты нашего анализа продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость руфинамида в лечении эпилепсии.

Руфинамид зарегистрирован для применения у пациентов с 4 лет для лечения эпилептических приступов, ассоциированных с СЛГ. Это позволяет назначать препарат (не выходя за пределы регистрации) достаточно широко: при всех криптогенных случаях эпилепсии, протекающих прежде всего с тоническими и/или атоническими приступами, а также с атипичными абсансами и пароксизмами падений в целом [17]. Важно учитывать, что клинический симптомокомплекс СЛГ эволюционирует во времени, и в момент установления диагноза могут присутствовать не все классические признаки СЛГ (прежде всего ЭЭГ-признаки), особенно у маленьких детей при трансформации из синдрома Веста и, наоборот, у взрослых пациентов. В этих случаях выявление характерных типов приступов (особенно тонических, атонических), даже при отсутствии всего характерного симптомокомплекса СЛГ, позволяет назначить руфинамид [17, 28]. Также руфинамид может назначаться пациентам с клинико-электроэнцефалографической картиной СЛГ, но с подозрением на возможную структурную причину

развития заболевания (предположительно структурная фокальная эпилепсия с фенокопией СЛГ) [4].

Следует учитывать, что в нашей клинической практике руфинамид назначался пациентам с тяжелыми формами эпилепсии, у которых ранее были неэффективными многочисленные АЭП как в монотерапии, так и в комбинации. Большинство пациентов, включенных в наш анализ, ранее применяли все возможные, доступные в настоящее время АЭП, и терапия не давала эффекта. Этот факт необходимо учитывать при оценке эффективности руфинамида. В соответствии с современными, принятыми во всем мире алгоритмами лечения форм эпилепсии, проявляющихся приступами, ассоциированными с СЛГ, руфинамид рекомендуется назначать уже на достаточно раннем этапе лечения — при неэффективности монотерапии вальпроатом и 1-й схемы дуотерапии (в качестве 1-го дополнительного препарата рекомендуется

ламотриджин, и руфинамид может быть назначен при его недостаточной эффективности). В целом руфинамид рекомендуется вводить в схему лечения уже через несколько месяцев после установления диагноза — при неэффективности первых 2 АЭП (вальпроат и ламотриджин), учитывая, что эффект каждого препарата оценивают в среднем не менее чем через 1 мес после введения препарата в терапевтической дозе. Однако, по нашим данным, ламотриджин недостаточно эффективен в лечении тяжелых форм эпилепсии, и мы не рекомендуем обязательное включение в схему терапии ламотриджина на начальных этапах лечения СЛГ [4]. Таким образом, по нашим данным, руфинамид целесообразно вводить в схему лечения уже при неэффективности стартовой монотерапии вальпроатом. Нет сомнения, что настолько раннее введение руфинамида в схему терапии привело бы к еще более высоким результатам лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. С. 543–562. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 543–562. (In Russ.)].
2. Мухин К.Ю. Синдром Леннокса–Гасто. В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис ЛТД, 2011. С. 176–224. [Mukhin K.Yu. Lennox–Gastaut syndrome. In: Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children. Moscow: ArtServis LTD, 2011. Pp. 176–224. (In Russ.)].
3. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные характеристики эпилептических синдромов, ассоциированных с тоническими приступами. Русский журнал детской неврологии 2014;9(3):13–22. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B. Clinical, electroencephalographic and neuroimaging characteristics of epileptic syndromes with tonic seizures. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(3):13–22. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы: диагностика и терапия (руководство для врачей). 4-е изд. М.: ООО «Системные научные решения», 2018. 223 с. [Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Bobylova M.Yu. et al. Epileptic syndromes: diagnosis and treatment (a guideline for physicians). 4th edn. Moscow: “Sistemnye nauchnye resheniya” LLC, 2018. 223 p. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. 3-е изд. М.: ООО «Системные научные решения», 2014. 376 с. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Diagnosis and treatment. 3rd edn. Moscow: “Sistemnye nauchnye resheniya” LLC, 2014. 376 p. (In Russ.)].
6. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Калашникова Н.Б. Современные представления о детской эпилептической энцефалопатии с диффузными медленными пик-волнами на ЭЭГ (синдром Леннокса–Гасто): учебно-методическое пособие. М., 2002. 72 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kalashnikova N.B. Current concepts of childhood epileptic encephalopathy with slow spike-waves on EEG (Lennox–Gastaut syndrome): a guidance manual. Moscow, 2002. 72 p. (In Russ.)].
7. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и с лечением (обзор литературы и описание клинических случаев). Русский журнал детской неврологии 2017;12(3):7–33. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-7-33. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Development of cognitive and mental disorders in epilepsy: the role of various factors associated with the disease and treatment (literature review and case reports). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(3):7–33. (In Russ.)].
8. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Благодсконова Н.К., Алиханов А.А. Эпилептология детского возраста. М.: Медицина, 2000. С. 547–618. [Petrukhin A.S., Mukhin K.Yu., Blagosklonova N.K., Alikhanov A.A. Pediatric epileptology. Moscow: Meditsina, 2000. Pp. 547–618. (In Russ.)].
9. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: Гранат, 2016. 236 с. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Side effects of antiepileptic medication. Moscow: Granat, 2016. 236 p. (In Russ.)].
10. Al-Banji M.H., Zahr D.K., Jan M.M. Lennox–Gastaut syndrome. Management update. Neurosciences (Riyadh) 2015;20(3):207–12. PMID: 26166587. DOI: 10.17712/nsj.2015.3.20140677.
11. 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 2016;47(2):162–6. DOI: 10.1177/1550059414559940.
12. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force report): adverse cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs in children. Epileptic Disord 2016. PMID: 27184878. DOI: 10.1684/epd.2016.0817.
13. 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. PMID: 25132372. DOI: 10.1111/bcp.12479.
14. Cheng-Hakimian A., Anderson G.D., Miller J.W. Rufinamide: pharmacology, clinical trials, and role in clinical practice. *Int J Clin Pract* 2006;60(11):1497–501. PMID: 17073844. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01173.x.
 15. 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. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.05.008.
 16. Coppola G., Grosso S., Franzoni E. et al. Rufinamide in children and adults with Lennox–Gastaut syndrome: first Italian multicenter experience. *Seizure* 2010;19(9):587–91. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.09.008.
 17. Cross J.H., Auvin S., Falip M. et al. Expert opinion on the management of Lennox–Gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol* 2017;8:505. PMID: 29085326. DOI: 10.3389/fneur.2017.00505.
 18. Gastaut H., Roger J., Soulayrol R. et al. Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as “petit mal variant”) or Lennox syndrome. *Epilepsia* 1966;7(2):139–79. PMID: 4959714.
 19. Genton P., Dravet Ch. The Lennox–Gastaut syndrome. In: *Comprehensive epileptology*. 2nd edn. Eds.: J. Engel, T.A. Pedley. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2007. Pp. 2417–2427.
 20. Glauser T., Kluger G., Sachdeo R. et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. *Neurology* 2008;70(21):1950–8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000303813.95800.0d.
 21. Kaufman K.R., Struck P.J. Activation of suicidal ideation with adjunctive rufinamide in bipolar disorder. *Epilepsy Behav* 2011;20(2):386–9. PMID: 21189229. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.11.014.
 22. Kim S.H., Lee J.H., Ryu H.W. et al. Short-term efficacy and tolerability of rufinamide adjunctive therapy in children with refractory generalised epilepsy. *Epileptic Disord* 2013;15(1):49–54. PMID: 23531645. DOI: 10.1684/epd.2013.0557.
 23. Kluger G., Haberlandt E., Kurlemann G. et al. First European long-term experience with the orphan drug rufinamide in childhood-onset refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010;17(4):546–8. PMID: 20185372. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.01.005.
 24. 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. PMID: 20199521. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01334.x.
 25. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000;9(7):464–8. PMID: 11034869. DOI: 10.1053/seiz.2000.0442.
 26. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):397–406. PMID: 16533143. DOI: 10.1586/14737175.6.3.397.
 27. 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. PMID: 23083943. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.09.021.
 28. McMurray R., Striano P. Treatment of adults with Lennox–Gastaut syndrome: further analysis of efficacy and safety/tolerability of rufinamide. *Neurol Ther* 2016;5(1):35–43. PMID: 26861566. DOI: 10.1007/s40120-016-0041-9.
 29. Moavero R., Santarone M.E., Galasso C., Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev* 2017;39(6):464–9. PMID: 28202262. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.01.006.
 30. Ohtsuka Y., Yoshinaga H., Shirasaka Y. et al. Long-term safety and seizure outcome in Japanese patients with Lennox–Gastaut syndrome receiving adjunctive rufinamide therapy: an open-label study following a randomized clinical trial. *Epilepsy Res* 2016;121:1–7. PMID: 26827266. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.01.002.
 31. Ostendorf A.P., Ng Y.T. Treatment-resistant Lennox–Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:1131–40. PMID: 28461749. DOI: 10.2147/NDT.S115996.
 32. Vendrame M., Loddenkemper T., Gooty V.D. et al. Experience with rufinamide in a pediatric population: a single center's experience. *Pediatr Neurol* 2010;43(3):155–8. PMID: 20691934. DOI: 10.1016/j.pediatr-neurol.2010.04.003.
 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. PMID: 19955344. DOI: 10.1177/0883073809350508.
 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. PMID: 21351809. DOI: 10.2165/11586920-000000000-00000.

Конфликт интересов и финансирование. Статья выпущена при финансовой поддержке компании Eisai. Авторы несут полную ответственность за содержание статьи и редакционные решения.

Conflict of interest and financing. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd. The authors bear full responsibility for the content of the article and editorial decisions.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 26.03.2018. **Принята к публикации:** 26.04.2018.
Article received: 26.03.2018. **Accepted for publication:** 26.04.2018.