

Руфинамид (иновелон) в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы)

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Синдром Леннокса–Гасто (СЛГ) – эпилептическая энцефалопатия с дебютом в детском возрасте, проявляющаяся частыми полиморфными приступами, включая тонические аксиальные, выраженными когнитивными нарушениями, характерными изменениями на электроэнцефалограмме и резистентностью к терапии. В связи с сочетанием в картине заболевания приступов нескольких типов и их резистентностью к медикаментозной терапии, а также с достаточной распространенностью синдрома (до 4–10 % всех форм эпилепсии у детей) большие надежды возлагаются на создание новых антиэпилептических препаратов с принципиально иными механизмами действия, нацеленных специально на лечение данной тяжелой формы эпилепсии. Руфинамид (иновелон) – перспективный антиэпилептический препарат в лечении СЛГ. Препарат был одобрен FDA в 2008 г. для дополнительной терапии СЛГ у детей в возрасте 4 лет и старше, а также взрослых. Особенно эффективен в лечении приступов падений (тонических/атонических приступов); также доказана его эффективность при генерализованных приступах (тонических, атонических и тонико-клонических) при СЛГ. В январе 2015 г. руфинамид был зарегистрирован в России для лечения приступов, ассоциированных с СЛГ, у пациентов в возрасте от 4 лет и старше. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость руфинамида у детей и взрослых с эпилепсией. Авторы представляют обзор современной литературы, посвященный применению руфинамида в лечении эпилептических приступов, ассоциированных с СЛГ.

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

Для цитирования: Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Руфинамид (иновелон) в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2018;13(2):20–33.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-20-33

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

K. Yu. Mukhin, O. A. Pylaeva

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

Lennox–Gastaut syndrome (LGS) is a childhood epileptic encephalopathy characterized by frequent polymorphic seizures (including tonic axial seizures), pronounced cognitive impairment, typical changes in the electroencephalogram and drug resistance. Since the disease is quite common (accounts for 4–10 % of all childhood epilepsy) and is characterized by various seizures that are frequently resistant to multiple antiepileptic drugs, great hopes are currently centered on the development of novel antiepileptic drugs with principally different mechanisms of action aimed to treat this severe form of epilepsy. Rufinamide (inovelon) is a promising antiepileptic drug for LGS therapy. In 2008, it was approved by the FDA as an adjunctive treatment of seizures associated with LGS in adults and children over 4 years of age. Rufinamide demonstrated its efficacy against both drop seizures (tonic/tonic) and generalized seizures (tonic, atonic and tonic-clonic) in LGS. In January 2015, the drug was approved for use in the Russian Federation for seizures associated with LGS in patients over 4 years of age. Multiple studies have demonstrated high efficacy and good tolerability of rufinamide in children and adults with epilepsy. In this article, we provide a systematic review of the currently available data on the use of rufinamide in the treatment of seizures associated with LGS.

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

For citation: Mukhin K. Yu., Pylaeva O. A. Rufinamide (inovelon) in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome (a review of literature). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(2):20–33.

Синдром Леннокса–Гасто (СЛГ) – эпилептическая энцефалопатия с дебютом в детском возрасте, проявляющаяся частыми полиморфными

приступами, включая тонические аксиальные, выраженными когнитивными нарушениями, медленной активностью (<2,5–3,0 Гц) острая–медленная волна

в интериктальном периоде на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), пробегами быстрой активности 10–20 Гц, нередко ассоциированными с тоническими приступами, и резистентностью к терапии [2, 12, 17–19, 35, 41, 45, 47, 48, 52, 54, 58, 59].

Распространенность СЛГ составляет 2,8 случая на 100 000 детей [45]. Частота СЛГ в России и во всем мире, по разным данным, варьирует от 1,0–6,6 [10] до 4–10 % всех форм эпилепсии у детей [45]. Заболевание в 5 раз чаще встречается у мальчиков. Характерен дебют в возрасте от 1 до 7 лет, в редких случаях заболевание может начинаться в подростковом или взрослом возрасте [27].

СЛГ – гетерогенное заболевание, характеризующееся определенным клинико-электроэнцефалографическим симптомокомплексом различной этиологии; представляет собой сочетание эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития [24]. СЛГ подразделяется на криптогенный (этиология остается неизвестной) и симптоматический варианты. Этиологией СЛГ могут быть нарушения кортикального развития, перинатальные энцефалопатии, опухоли головного мозга, энцефалиты, нейрокожные синдромы, пороки развития, наследственные болезни метаболизма, хромосомные аномалии и другие факторы [20]. Симптоматический вариант встречается примерно в 70–80 % случаев [45]. Предположительно генетические или формы с неизвестной причиной составляют 20–30 % случаев [45]. В 20–40 % случаев СЛГ трансформируется из синдрома Веста [20].

При классическом криптогенном варианте СЛГ заболевание дебютирует в возрасте от 2 до 8 лет (пик начала – 3–5 лет). При симптоматической форме отмечается более ранний дебют, чем при криптогенном варианте, и менее благоприятный прогноз.

Диагностические критерии СЛГ были представлены А. Beaumanoir и Ch. Dravet в 1992 г. [9] и включили эпилептические приступы (аксиальные тонические, атонические и атипичные абсансы), 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) и задержку психического развития в сочетании с нарушениями поведения [8]. 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.

СЛГ представляет сложности для диагностики, вызванные возможной эволюцией клинико-энцефалографических проявлений СЛГ с возрастом,

полиморфизмом приступов при отсутствии патогномичных для этого заболевания типов приступов, нередкой трудностью выявления и идентификации типа приступов, что часто требует проведения видео-ЭЭГ-мониторирования в момент приступа, клиническим сходством с некоторыми другими симптомокомплексами эпилептических энцефалопатий, полиэтиологичной природой заболевания [16].

Для СЛГ характерен неблагоприятный прогноз как в отношении эпилептических приступов, так и в отношении развития детей и когнитивных функций пациентов [24]. Только у 10 % пациентов достигается ремиссия во взрослом возрасте, у 90 % детей формируется фармакорезистентная эпилепсия [45].

В большинстве случаев у пациентов с СЛГ выявляются сопутствующие аутистическое расстройство, когнитивные и поведенческие нарушения [45].

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 представляет возможная эволюция клинико-электроэнцефалографической картины СЛГ с возрастом, возможность спонтанной флуктуации типа, частоты и тяжести приступов в процессе заболевания [16].

В связи с существующими сложностями в лечении СЛГ надежды возлагаются на создание новых антиэпилептических препаратов (АЭП) с принципиально иными механизмами действия, нацеленных специально на лечение данной тяжелой формы эпилепсии [5].

Руфинамид (иновелон) – АЭП, зарегистрированный для лечения СЛГ, производное карбоксиамида, по химическому строению не похожее на другие АЭП [1, 25]. 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 [61].

По мнению А. Cheng-Nakimian и соавт. (2006), руфинамид имеет целый ряд преимуществ по фармакокинетическим параметрам, эффективности и переносимости. Важные преимущества руфинамида включают широкий спектр антиэпилептической активности, хорошую абсорбцию при пероральном приеме, низкий риск лекарственных взаимодействий и достаточно хорошую переносимость [11].

В организме руфинамид метаболизируется, но не дает активных метаболитов, и большая часть (91 %) метаболитов выводится с мочой. Биотрансформация препарата происходит без участия изоферментов цитохрома P450. $T_{1/2}$ составляет 6–12 ч; время до достижения максимальной концентрации

в плазме — 4–6 ч. Незначительно связывается с белками плазмы (26,2–34,8 %) [1].

Руфинамид не влияет на плазменную концентрацию других АЭП, однако фенитоин, фенобарбитал, вальпроат и примидон могут изменять клиренс руфинамида, причем вальпроат замедляет, а остальные препараты ускоряют период его полураспада [61].

Руфинамид одобрен Управлением по санитарному надзору над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в 2008 г. для дополнительной терапии СЛГ у детей в возрасте 4 лет и старше, а также взрослых. Особенно эффективен при лечении приступов падений (тонических/атонических приступов) [13]; также доказана его эффективность при генерализованных приступах (тонических, атонических и тонико-клонических) при СЛГ [6]. 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 этих типов приступов значительно улучшает качество жизни пациентов.

В январе 2015 г. руфинамид (иновелон) был зарегистрирован в России в составе дополнительной терапии при лечении эпилептических приступов, ассоциированных с СЛГ, у пациентов старше 4 лет [1].

Препарат выпускается в таблетках, содержащих 100, 200 или 400 мг действующего вещества. У пациентов старше 4 лет с массой тела <30 кг, не принимающих вальпроовую кислоту, начальная доза составляет 200 мг/сут, титрация дозы — увеличение на 200 мг/сут 1 раз в 2 дня до терапевтической дозы 1000 мг/сут. Мы рекомендуем более медленную титрацию — 1 раз в неделю. У пациентов с массой тела <30 кг, одновременно принимающих вальпроовую кислоту (вальпроат увеличивает клиренс руфинамида), рекомендуемая терапевтическая доза составляет 600 мг/сут.

У пациентов с массой тела >30 кг, включая взрослых, начальная доза составляет 400 мг/сут, титрация дозы — по 400 мг/сут 1 раз в 2 дня (предпочтительно 1 раз в 7 дней), терапевтическая доза варьирует от 1800 (масса тела пациента <50 кг) до 2400 (масса тела <70 кг) и 3200 мг/сут (максимальная суточная терапевтическая доза) (см. инструкцию по применению препарата) [1].

При расчете на 1 кг массы тела стартовая доза руфинамида составляет 10 мг/кг/сут с повышением дозы на 10 мг/кг/сут каждые 2 дня (предпочтительно 1 раз в 7 дней) до терапевтической дозы 45 мг/кг/сут (в 2 приема) [61].

Руфинамид рекомендовано принимать 2 раза в сутки с 12-часовым интервалом. Руфинамид следует принимать во время еды. Если пациенту трудно глотать таблетки, их можно измельчить и принять, добавив

измельченную таблетку в половину стакана воды (см. инструкцию по применению препарата) [1, 25].

Эффективность руфинамида при лечении СЛГ. Эффективность руфинамида при лечении СЛГ доказана в многочисленных исследованиях (см. таблицу). Полученные к настоящему времени данные позволяют предположить достаточно благоприятный показатель «польза–риск» и низкий риск в отношении аггравации приступов [3, 4].

Исследования руфинамида на животных продемонстрировали его эффективность при фокальных, генерализованных тонико-клонических приступах, абсансах и клонических приступах [23].

В обзоре G. Coppola (2011) [15] указывается, что первоначально эффективность и безопасность руфинамида была доказана в 3 рандомизированных контролируемых исследованиях: в дополнительной терапии фокальных приступов у взрослых и подростков [10, 46] и в лечении генерализованных приступов, ассоциированных с СЛГ [21].

В первом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании руфинамида при эпилепсии [46] участвовали 50 пациентов с резистентными приступами. Дозу руфинамида титровали в пределах 400–1600 мг/сут. Частота приступов снизилась на 41 % в группе больных, получавших руфинамид, и увеличилась на 52 % в группе плацебо ($p = 0,040$). У 39 % пациентов, получавших руфинамид, и только у 16 % пациентов, получавших плацебо, частота приступов снизилась более чем на 50 % по сравнению с исходной ($p = 0,096$). Отмечены хорошая переносимость руфинамида и отсутствие его влияния на метаболизм других совместно применяемых АЭП. В этом исследовании руфинамида была показана эффективность препарата в отношении фокальных и генерализованных приступов, однако в дальнейшем препарат был одобрен для применения в лечении резистентных приступов, ассоциированных с СЛГ, как препарат для дополнительной терапии на основании исследования T. Glauser и соавт. (2008) [21].

В двойном слепом плацебоконтролируемом параллельно-групповом многоцентровом исследовании M.J. Brodie и соавт. (2009) руфинамид применяли в дополнительной терапии в дозе 1600 мг/сут 2 раза в день (стартовая доза 400 мг 2 раза в день) у 156 пациентов не моложе 16 лет с резистентными к терапии фокальными приступами. Группа сравнения (плацебо) включала 157 пациентов. В группе больных, получавших руфинамид, средняя редукция частоты фокальных приступов по сравнению с исходным уровнем составила 20,4 %, а в группе плацебо — только 1,6 % ($p = 0,02$). Уменьшение частоты приступов более чем на 50 % наблюдали у 28,2 % пациентов в группе руфинамида и у 18,6 % — в группе плацебо ($p = 0,04$). Отмечена хорошая переносимость руфинамида

Данные по безопасности и эффективности, полученные в клинических исследованиях антиэпилептических препаратов в лечении синдрома Леннокса–Гастро (взяты из [38], с изменениями)

Efficacy and safety of various antiepileptic drugs for the treatment of Lennox–Gastaut syndrome assessed in different clinical trials (adapted from [38] with some changes)

Препарат Drug	Исследование Study	Дизайн, число пациентов Study design, number of patients	Эффективность Efficacy	Нежелательные явления Adverse events
Ламотриджин Lamotrigine	J. Motte и соавт., 1997 [39] J. Motte et al., 1997 [39]	Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, $n = 169$ Double-blind placebo-controlled trial, $n = 169$	Уменьшение частоты судорожных приступов на 32 % по сравнению с 9 % в группе плацебо ($p = 0,002$) A 32 % reduction in convulsive seizure frequency in the lamotrigine group versus 9 % in the placebo group ($p = 0,002$)	Отсутствие достоверных различий по частоте НЯ в группах ламотриджина и плацебо, за исключением того, что острая респираторная вирусная инфекция чаще встречалась в группе ламотриджина ($p = 0,05$). Наиболее часто встречающиеся НЯ: фарингит, лихорадка, инфекции No significant differences in frequency of AEs between the lamotrigine group and the placebo group except for acute respiratory viral infection, which was occurred more often in the lamotrigine group ($p = 0,05$). Common AEs: pharyngitis, fever and infections
Топирамат Topiramate	R. C. Sachdeo и соавт., 1999 [50] R. C. Sachdeo et al., 1999 [50]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 11 нед, $n = 98$ Multi-center randomized double-blind placebo-controlled trial of 11-week duration, $n = 98$	Уменьшение частоты приступов падений на 14,8 % по сравнению с 5,1 % в группе плацебо ($p = 0,041$) A 14,8 % reduction in drop seizure frequency in the topiramate group versus 5,1 % in the placebo group ($p = 0,041$)	Чаще легко или умеренно выражены. Наиболее часто встречались сонливость, анорексия, нервозность, поведенческие нарушения, усталость, головокружение, снижение массы тела Mild to moderate AEs. Common AEs: drowsiness, anorexia, nervousness, behavioral disorders, fatigue, dizziness and weight loss
Топирамат Topiramate	T. A. Glauser и соавт., 2000 [22] T. A. Glauser et al., 2000 [22]	Открытое продолженное исследование, $n = 97$ Open-label extension trial, $n = 97$	Уменьшение средней частоты приступов падений на 56–58 % A 56–58 % reduction in mean drop seizure frequency	Наиболее часто встречающиеся (≥ 10 %): инфекции верхних дыхательных путей, средний отит, диарея, лихорадка, синусит, рвота, травмы. Наиболее часто встречающиеся НЯ со стороны центральной нервной системы: сонливость, анорексия. Отмечено снижение выраженности НЯ со временем Very common AEs (≥ 10 %): upper respiratory tract infections, otitis media, diarrhea, fever, sinusitis, vomiting, trauma. Common AEs from the central nervous system: drowsiness, anorexia. AEs decreased with time

Препарат Drug	Исследование Study	Дизайн, число пациентов Study design, number of patients	Эффективность Efficacy	Нежелательные явления Adverse events
Руфинамид Rufinamide	T. Glauser и соавт., 2008 [21] T. Glauser et al., 2008 [21]	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, $n = 138$ Multi-center double-blind randomized placebo-controlled trial, $n = 138$	Уменьшение средней общей частоты приступов на 32,7 % по сравнению с 11,7 % в группе плацебо ($p = 0,0015$) A 32.7 % reduction in mean seizure frequency in the rufinamide group versus 11.7 % in the placebo group ($p = 0.0015$)	Отмечены эффективность и хорошая переносимость. Наиболее часто встречающиеся НЯ: рвота, сонливость, кожная сыпь. Серьезные НЯ в группе руфинамида: диарея, инфекция верхних дыхательных путей (2 пациента), рвота (1 пациент), кожная сыпь, слабость и рвота (1 пациент); в группе плацебо – синусит и аггравация абсансов (2 пациента) High efficacy and good tolerability. Common AEs: vomiting, drowsiness, and skin rash. Severe AEs in the rufinamide group: diarrhea, upper respiratory tract infection (2 patients), vomiting (1 patient), skin rash and weakness plus vomiting (1 patient). Severe AEs in the placebo group: sinusitis and aggravation of absence seizures (2 patients)
	G. Kluger и соавт., 2010 [31] G. Kluger et al., 2010 [31]	Открытое продолженное исследование, $n = 124$ Open-label extension trial, $n = 124$	Уменьшение частоты приступов более чем на 50 % у 45,1 % пациентов A 50 % or greater reduction in seizure frequency in 45.1 % of patients	Наиболее часто встречающиеся ($\geq 10\%$): рвота, лихорадка, инфекции верхних дыхательных путей. В продолженном исследовании частота НЯ была на 10 % выше, чем в 12-недельном, вероятно, в связи с увеличением продолжительности исследования. В 9 случаях с серьезными нефатальными НЯ были расценены как связанные с лечением: кожная сыпь, запор, эзофагит, снижение массы тела, гастрит, анорексия, рвота, летаргия, эпилептический статус Very common AEs ($\geq 10\%$): vomiting, fever, and upper respiratory tract infection. The frequency of AEs in the open-label extension trial was 10 % higher than that in the 12-week trial probably due to an increased study duration. In 9 cases, severe non-fatal AEs were considered treatment-related: skin rash, constipation, esophagitis, weight loss, gastritis, anorexia, vomiting, lethargy and status epilepticus

Примечание. НЯ – нежелательные явления.

Note. AEs – adverse events.

(наиболее распространенные нежелательные явления (НЯ) включали головокружение, тошноту, диплопию и атаксию и наблюдались преимущественно в фазу титрации) [10].

В 3-м из наиболее ранних рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований руфинамида приняли участие не только взрослые и подростки, но и дети от 4 лет. В плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании фазы III при СЛГ (12-недельный период лечения) [21] принимали участие 138 пациентов с СЛГ в возрасте от 4 до 30 лет. Исследование проводилось в период с марта 1998 г. до сентября 2000 г. Критерии включения предполагали частоту приступов не менее 90 в месяц до начала терапии руфинамидом. Пациенты были случайным образом распределены по группам, получавшим в дополнительной терапии руфинамид (74 пациента) или плацебо (64 пациента). Средний показатель редукции общей частоты приступов был статистически значимо выше в группе руфинамида – 32,7 % против 11,7 % в группе плацебо, $p = 0,0015$. Были получены достоверные различия по частоте приступов падений (тонических/атонических приступов) ($p < 0,0001$) в группе руфинамида (средняя редукция частоты – 42,5 %) по сравнению с группой плацебо (увеличение частоты на 1,4 %). В группе руфинамида отмечены значительное уменьшение тяжести приступов (по оценке родителей пациентов по шкале глобального клинического впечатления) – 53,4 % по сравнению с 30,6 % в группе плацебо ($p = 0,0041$), более высокая доля респондеров (пациентов с клиническим улучшением, т. е. с уменьшением частоты приступов более чем на 50 %) как в отношении частоты всех приступов (31,1 % по сравнению с 10,9 % в группе плацебо; $p = 0,0045$), так и приступов падений (42,5 % по сравнению с 16,7 % в группе плацебо; $p = 0,002$). В отношении других типов приступов в группе руфинамида получена статистически достоверно большая редукция абсансов, в том числе атипичных абсансов (50,6 % по сравнению с 29,8 % в группе плацебо; $p = 0,0222$), а также атонических приступов (44,8 % по сравнению с 21 % в группе плацебо; $p = 0,0125$) [21]. Ремиссия приступов падений достигнута у 4,1 % пациентов, принимавших руфинамид, по сравнению с 3,3 % при приеме плацебо (различия не достигли статистически значимых значений). Пациенты, участвующие в этом исследовании, в дальнейшем могли принять участие в открытом исследовании длительной терапии ($n = 124$); средняя продолжительность приема руфинамида в этом исследовании составила 432 дня [31]. Благоприятные параметры эффективности и переносимости сохранялись при длительной терапии [31, 32].

В дальнейшем был проведен целый ряд открытых пострегистрационных исследований, а также анализы результатов исследований с разным дизайном,

подтвердивших полученные в клинических исследованиях данные по эффективности руфинамида в группе тяжелых резистентных форм эпилепсии, преимущественно при СЛГ.

В проведенном в Италии многоцентровом открытом исследовании [14] приняли участие 11 центров. В исследование были включены 43 пациента с СЛГ в возрасте 4–34 года (средний возраст – 15 лет); период лечения составлял от 3 до 21 мес (средний возраст – 12 мес). Участвовали 20 пациентов с криптогенным СЛГ и 23 пациента с симптоматическим СЛГ. Снижение частоты приступов >50 % зарегистрировано у 60 % пациентов. Эффективность руфинамида при СЛГ в среднем составила 38 %. Результаты исследования показали, что руфинамид эффективен и при других формах эпилепсии, в том числе при фокальной эпилепсии.

В обзор Н.А. Wieg и соавт. (2011) были включены 138 детей (средний возраст – 12 лет), которые получали руфинамид в качестве дополнительной терапии при СЛГ (стартовая доза 10 мг/кг/сут, терапевтическая доза – 45 мг/кг/сут). Средний показатель уменьшения общей частоты приступов составил 32,7 % в группе руфинамида и 11,7 % – в группе плацебо ($p = 0,0015$). Сходный показатель редукции общей частоты приступов сохранялся в продолженной фазе исследования [61].

А. Verrotti и соавт. (2011) провели количественный анализ эффективности руфинамида на основании данных, полученных на тот момент в двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях добавочной терапии руфинамидом. В анализ были включены данные, полученные у 918 пациентов. Число пациентов во включенных в анализ исследованиях варьировало от 25 до 262. Руфинамид был эффективен в принимаемых дозах (до 45 мг/кг/сут) в дополнительной терапии СЛГ и других резистентных форм эпилепсии [56].

Ж.У. Kim и соавт. (2012) оценивали эффективность и безопасность руфинамида в дополнительной терапии в ретроспективном наблюдательном исследовании у 37 пациентов (27 – мужского пола, 10 – женского пола, детей и взрослых, в возрасте до 18,4 года) с СЛГ и другими резистентными формами эпилепсии. Доля пациентов с высокой эффективностью терапии составила 21,6 % на протяжении 12-месячного исследования, доля пациентов, достигших ремиссии, – 5,4 %. Наиболее частыми НЯ были бессонница и сонливость. По мнению авторов исследования, руфинамид может быть эффективен и хорошо переносится не только при СЛГ, но и при некоторых других формах резистентной эпилепсии [29].

С.Н. Kim и соавт. (2013) оценивали эффективность и переносимость дополнительной терапии

руфинамидом у 53 детей с резистентной генерализованной эпилепсией (исследуемая группа включала 20 детей с СЛГ, 5 – с синдромом Драве и 28 – с неклассифицированной генерализованной эпилепсией). Критерием эффективности была доля респондеров (пациентов со снижением частоты приступов не менее чем на 55 %) через 3 и 6 мес лечения. Этот показатель составил 37,7 % через 3 мес и 34 % – через 6 мес лечения. При оценке эффективности лечения через 3 мес более высокий показатель был получен у пациентов с СЛГ (40 %) и формами эпилепсии с эпилептическими спазмами/тоническими приступами (38,5 %), нежели при синдроме Драве (20 %) и эпилепсии с миоклоническими приступами (20 %). Высокая эффективность в этих 2 группах пациентов сохранялась и через 6 мес лечения: эффективность у пациентов с СЛГ составила 30 %, у пациентов с формами эпилепсии, при которых преобладали эпилептические спазмы/тонические приступы, – 38,5 %. Однако полученные данные, по мнению авторов, следует интерпретировать с осторожностью в связи с небольшой численностью групп. Таким образом, это исследование показало высокую эффективность и хорошую переносимость руфинамида у пациентов с резистентными формами генерализованной эпилепсии, однако эффективность препарата была ниже при синдроме Драве и миоклонических приступах, нежели при синдроме СЛГ и у пациентов с преобладанием эпилептических спазмов и тонических приступов в клинической картине заболевания [30].

Е.Н. Lee и соавт. (2013) оценивали эффективность и переносимость руфинамида у пациентов с СЛГ в рамках ретроспективного исследования, проведенного в одном из эпилептологических центров в Корее с участием 23 пациентов (15 – мужского пола, 8 – женского пола, в возрасте 4–22 года). У всех пациентов отмечались ежедневные приступы в виде многократных кивков и тонических приступов, несмотря на прием многочисленных АЭП. Через 1 мес после начала приема руфинамида у 1 (4,3 %) пациента была достигнута ремиссия, у 10 (43,5 %) – снижение частоты приступов ≥ 50 %. Через 6 мес лечения руфинамидом у 8 (34,8 %) пациентов сохранялся высокий терапевтический эффект (отсутствие приступов – 1 случай, уменьшение частоты приступов > 50 % – 7 случаев). НЯ отмечены у 6 (26 %) пациентов (сонливость – 3, агрессивное поведение – 2, аггравация – 1) [34].

A. Verrotti и соавт. (2014) описали 3 случая эффективного лечения резистентных приступов руфинамидом у детей с шизэнцефалией (редко встречающейся кортикальной мальформацией, которая проявляется множеством неврологических нарушений, включая и резистентную к медикаментозному лечению эпилепсию) [57]. Авторы исследования описали 3 детей в возрасте 7,2; 8,1 и 10,1 года с резистентной эпилепсией,

ассоциированной с билатеральной шизэнцефалией с открытой губой и септооптической дисплазией. Период катамнестического наблюдения варьировал от 3,8 до 4,1 года. Назначение руфинамида в дополнительной терапии привело к резкому сокращению частоты приступов и уменьшению эпилептиформной активности на ЭЭГ при отсутствии НЯ. Был сделан вывод о потенциальной эффективности руфинамида и хорошей переносимости препарата у пациентов с эпилептической энцефалопатией и фармакорезистентной эпилепсией, обусловленной у этих пациентов пороком развития [57].

В исследовании S. Thome-Souza и соавт. (2014) на основании данных 300 пациентов (детей и подростков с различными резистентными к лечению формами эпилепсии; средний возраст пациентов – 9,1 года), получавших дополнительную терапию руфинамидом в условиях центра для лечения эпилепсии у детей, терапевтический ответ был выше у пациентов с известной генетической этиологией, нежели у пациентов со структурными или метаболическими нарушениями (как причина эпилепсии) [53].

Y. Ohtsuka и соавт. (2014) [44] оценивали эффективность, безопасность и фармакокинетику руфинамида в дополнительной терапии пациентов с СЛГ. В Японии было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование, включавшее 4-недельную фазу наблюдения до начала терапии исследуемым препаратом, 2-недельный период титрации, 10-недельную поддерживающую фазу, после чего проводился катамнестический визит или пациентов включали в открытую фазу. В исследование были включены пациенты с СЛГ (в возрасте от 4 до 30 лет), принимающие от 1 до 3 АЭП. После начальной 4-недельной фазы пациенты были рандомизированы для приема руфинамида или плацебо. Основным показателем оценки эффективности было уменьшение частоты тонических и атонических приступов за 28 дней. Двадцать девять из 59 пациентов были рандомизированы в группу руфинамида, 30 – в группу плацебо. Частота эпилептических приступов была достоверно ниже в группе руфинамида, нежели в группе плацебо; медиана редукции частоты тонических и атонических приступов составила 24,2 и 3,3 % соответственно ($p = 0,003$), медиана редукции всех типов приступов – 32,9 и 3,1 % соответственно ($p < 0,001$). Анализ по подгруппам показал, что эффективность руфинамида не зависела от исходных клинических характеристик, оцениваемых до начала терапии исследуемым препаратом. Наиболее часто встречающимися НЯ в группе руфинамида были снижение аппетита (17,2 %), сонливость (17,2 %) и рвота (13,8 %). Транзиторная аггравация приступов наблюдалась у 13 (22 %) из 59 пациентов, хотя причинно-следственная связь с приемом

руфинамида предполагалась только у 1 пациента. Все НЯ были легкими или умеренными по степени тяжести. Таким образом, по мнению авторов исследования, руфинамид продемонстрировал благоприятное соотношение «польза–риск» в дополнительной терапии пациентов с СЛГ [44].

По данным G. Sorrola и соавт. (2014) [13], на момент написания статьи эффективность и безопасность руфинамида у детей оценивалась примерно у 600 пациентов в педиатрической практике. Средний показатель терапевтического эффекта руфинамида при СЛГ с резистентными приступами у детей составил 38 % (в исследованиях, включенных в обзор), при этом ремиссия была достигнута у 2,4 % пациентов. Руфинамид продемонстрировал эффективность и при других эпилептических энцефалопатиях. Препарат также может быть эффективен в дополнительной терапии эпилепсии с резистентными фокальными приступами. Полученные данные позволяют предполагать достаточно благоприятный показатель «польза–риск» и низкий риск в отношении аггравации приступов.

Эффективность руфинамида сохраняется и в процессе длительной терапии. В длительном открытом исследовании продолжения терапии руфинамидом при СЛГ [31, 32] участвовали 124 пациента (в возрасте от 4 до 37 лет), ранее завершившие 12-недельную фазу двойного слепого исследования [21]. Все пациенты одновременно получали от 1 до 3 других АЭП. Доза руфинамида составила 25–60 мг/кг/сут, средняя длительность его приема – 432 (10–1149) дня. Терапевтический эффект сохранялся на протяжении всего периода лечения, и в последние 12 мес исследования у 41 и 47,9 % пациентов отмечено уменьшение не менее чем на 50 % частоты всех приступов и тонических/атонических приступов соответственно. В целом снижение частоты эпилептических приступов более чем на 50 % было зарегистрировано у 45,1 % пациентов, получавших руфинамид. Наиболее распространенным НЯ была тошнота (30,6 %). Исследование продемонстрировало эффективность руфинамида при длительной терапии.

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 клиническим исследованием [43]. Исследование завершил 41 пациент, средняя редукция частоты тонических и атонических приступов по сравнению с исходным уровнем (перед началом двойного слепого исследования) в данной группе составила 39,3 % (12 нед), 40,6 % (24 нед), 46,8 % (32 нед), 47,6 % (40 нед) и 36,1 % (52 нед). Показатели редукции общей частоты приступов сохранялись до 52 нед терапии. НЯ были легко или умеренно

выражены за исключением транзиторной аггравации приступов у 3 пациентов. НЯ, которые привели к отмене руфинамида, включали снижение аппетита, аллергическую сыпь и усугубление ранее существующих аутистических проявлений [43].

На протяжении последнего года получены новые результаты об эффективности и переносимости руфинамида в клинической практике, которые согласуются с ранее полученными данными.

S. Jaraba и соавт. (2017) изучали эффективность руфинамида при длительной терапии (продолжительностью 6–12 мес) при СЛГ, других эпилептических энцефалопатиях и резистентных фокальных приступах у взрослых и детей в клинической практике. Проведен многоцентровой (включавший 7 эпилептических центров в Испании) ретроспективный анализ историй болезни пациентов. Получены данные о 58 пациентах (из них 40 мужчин в возрасте 7–57 лет), у 25 диагностирован СЛГ, у 12 – другие эпилептические энцефалопатии, у 21 – фокальные эпилепсии (преимущественно лобная форма). Средняя суточная доза руфинамида составила 32 (12,5–66,7) мг/кг массы тела у детей и 24,7 (5–47) мг/кг у взрослых; наиболее часто из сопутствующих АЭП встречались леветирацетам и вальпроат. Руфинамид был отменен у 25 (43,1 %) пациентов во время периода наблюдения длительностью 1 год, наиболее частой причиной была недостаточная эффективность ($n = 12$ (20,7 %)). Частота генерализованных тонико-клонических приступов была достоверно снижена по сравнению с исходным уровнем через 6 и 12 мес лечения ($p = 0,001$) как у пациентов с генерализованными эпилепсиями, так и при фокальных приступах. Достоверное снижение частоты приступов по сравнению с исходным уровнем наблюдалось через 12 мес лечения ($p = 0,01$) в отношении тонических/атонических приступов и через 6 мес ($p = 0,001$) в отношении фокальных приступов. НЯ отмечены у 21 (36,2 %) пациента; наиболее часто встречались тошнота, рвота и снижение массы тела. Авторы исследования сделали выводы об эффективности и хорошей переносимости руфинамида при генерализованных тонико-клонических, тонических/атонических и фокальных приступах у взрослых и детей с резистентными эпилепсиями, в первую очередь – с СЛГ [26].

M. Nikanogova и соавт. (2017) изучали эффективность и переносимость длительной терапии руфинамидом в качестве дополнительного препарата у пациентов с СЛГ в клинической практике. В IV фазе неинтервенционного многоцентрового регистрационного исследования приняли участие 111 пациентов из 64 центров 8 европейских стран. Среди них была выделена группа пациентов, получавших руфинамид ($n = 64$), и группа «другие АЭП», которую составил 21 пациент, никогда не получавший руфинамид. Средний возраст – 16,1 года (группа руфинамида) и 15 лет

(группа «другие АЭП»). Средняя продолжительность наблюдения была >2 лет (период наблюдения от 1,3 до 46,4 мес). Связанные с лечением АЭП НЯ регистрировались у 40,6 % (группа руфинамида) и у 33,3 % (группа «другие АЭП») пациентов и привели к отмене терапии у 7,8 и 4,8 % пациентов соответственно. Наиболее частыми НЯ, связанными с приемом руфинамида (≥ 5 % пациентов), были сонливость (7,8 %) и снижение аппетита (6,3 %). Неожиданных (в соответствии с профилем безопасности и НЯ препарата) побочных эффектов зарегистрировано не было. Через 12 мес лечения доля пациентов с уменьшением частоты всех типов приступов (значимое улучшение или очень значимое улучшение) составила 28,6 % (12/42) в группе руфинамида и 14,3 % (2/14) – в группе пациентов, принимающих другие АЭП [42].

Особые категории пациентов: применение руфинамида у взрослых больных СЛГ. Взрослые пациенты – особая категория пациентов с СЛГ. Как правило, СЛГ дебютирует в детском возрасте, но в редких случаях может начинаться в подростковом или взрослом возрасте [27]. Типичные клинические и ЭЭГ-характеристики СЛГ присутствуют именно в детском возрасте и со временем могут изменяться. Поэтому в тех случаях, когда СЛГ не диагностирован в детском возрасте, установление диагноза этого клинического синдрома у взрослых может вызывать затруднение [27]. Данные о результатах применения руфинамида в этой категории пациентов немногочисленны. В большинстве исследований группа взрослых не выделяется отдельно; эффективность оценивается в целом у пациентов старше 4 лет. Важно отметить, что, поскольку СЛГ, как правило, начинается в детском возрасте, сохранение приступов во взрослом возрасте всегда указывает на резистентное течение эпилепсии. Рефрактерность эпилептических приступов к терапии при СЛГ встречается часто; известно, что только у 10 % пациентов с СЛГ достигается ремиссия во взрослом возрасте и у 90 % формируется фармакорезистентная эпилепсия [45]. Следует учитывать, что, как правило, у этих пациентов проводились попытки терапии большинством из применяемых в настоящее время АЭП без существенного улучшения.

При лечении взрослых как показатели эффективности, так и проблемы безопасности могут иметь отличия по сравнению с популяцией детей. I. Mougan и соавт. (2013) провели небольшое одноцентровое исследование руфинамида во Франции с участием 15 взрослых пациентов, получавших руфинамид в качестве дополнительного АЭП в дозе 800–2400 мг/сут (23,5–57,1 мг/кг/сут). Особенностью этого исследования является высокий показатель клинически значимого снижения массы тела (зарегистрировано у 7 (47 %) из 15 взрослых пациентов (3 мужчины и 4 женщины, в возрасте 18–31 года; у 5 из них был установлен диагноз СЛГ). Авторы исследования

предположили, что медленная титрация поможет минимизировать риск данного НЯ [40].

R. McMurray и P. Striano (2016) представили результаты *post hoc*-анализа подгруппы данных исследования III фазы по изучению эффективности и переносимости руфинамида в лечении СЛГ у взрослых [21] на небольшой группе из 31 взрослого пациента. Пациенты старше 4 лет с СЛГ с полиморфизмом приступов в анамнезе (имеющие приступы нескольких типов), включая атипичные абсансы и приступы падений (тонико-атонические или астатические), участвовали в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании. Частота приступов у включенных в исследование пациентов должна была составлять ≥ 90 в месяц до начала приема руфинамида. Также необходимыми требованиями включения в исследование были выявление на ЭЭГ паттерна медленных пик-волновых комплексов с частотой <2,5 Гц в течение 6 мес до начала приема руфинамида и отсутствие прогрессирующего поражения по данным магнитно-резонансной томографии. Пациенты получали 1–3 сопутствующих АЭП в фиксированных дозах (подбор терапии сопутствующим АЭП был завершен, и доза не изменялась). В исследование не включали пациентов с потенциально курательными, имеющими специфическое лечение формами эпилепсии, пациентов с сопутствующими заболеваниями других систем органов, а также тех, у кого были зафиксированы эпизоды эпилептического статуса генерализованных судорожных приступов в течение 30 дней до начала исследования. Во время двойного слепого периода исследования продолжительностью 84 дня пациенты получали в добавочной терапии руфинамид или плацебо. Эффективность и безопасность/переносимость руфинамида оценивали при проведении *post hoc*-анализа по подгруппам у взрослых пациентов (≥ 18 лет). В качестве критериев эффективности оценивали изменение частоты приступов за 28-дневный период по сравнению с исходной частотой (до начала применения руфинамида). Сравнивали количество приступов за 28 дней, долю респондеров и долю пациентов в ремиссии. Каждый показатель рассчитывали для частоты приступов в целом и для частоты приступов падений. С целью оценки безопасности и переносимости руфинамида анализировали НЯ, возникающие на фоне терапии; оценивали данные общего и неврологического осмотра, проводили оценку жизненно важных функций, данных лабораторных анализов и параметров электрокардиограммы (ЭКГ) [36]. НЯ считали любые нежелательные эффекты терапии, о которых сообщали пациенты на фоне терапии, независимо от их связи с приемом препарата. НЯ расценивали как серьезные, если они вызывали угрозу для жизни, стойкое снижение трудоспособности или требовали длительной госпитализации.

В анализ был включен 31 взрослый пациент (в возрасте 18–37 лет) с СЛГ; пациенты получали руфинамид ($n = 21$) или плацебо ($n = 10$). Средняя (стандартное отклонение) максимальная доза руфинамида, которую получали взрослые пациенты в рамках данного исследования, составила 2476,2 (594,9) мг/сут (медиана дозы – 2400 мг/сут; суточная доза варьировала в пределах 1600–3200 мг/сут). Средняя (стандартное отклонение) окончательная (терапевтическая) доза руфинамида составила 2171,4 (886,1) мг/сут (медиана дозы – 2400 мг/сут; доза варьировала в пределах 200–3200 мг/сут). Только 3 пациента из группы руфинамида не завершили исследование.

Среднее изменение частоты приступов по сравнению с исходной составило –31,5 % для руфинамида по сравнению с +22,1 % для плацебо ($p = 0,008$) в отношении приступов всех типов и –54,9 % по сравнению с +21,7 % ($p = 0,002$) для приступов падений. Доля респондеров составила 33,3 % для руфинамида по сравнению с 0 % для плацебо ($p = 0,066$) в отношении приступов всех типов и 57,1 % по сравнению с 10 % ($p = 0,020$) в отношении приступов падений. Ни один из пациентов не достиг ремиссии от приступов всех типов, однако 2 (9,5 %) пациента, получавшие руфинамид, достигли ремиссии приступов падений. НЯ в целом отмечены у 71,4 % пациентов, получавших руфинамид, и у 60 % пациентов, получавших плацебо; наиболее распространенными НЯ были сонливость (33,3 % по сравнению с 20 %) и рвота (19 % по сравнению с 0 %). Большинство НЯ были легко или умеренно выражены [36]. Только у 3 пациентов НЯ были расценены как тяжелые (сонливость, сонливость и агрессия, запор). Серьезных НЯ не отмечено ни в одном из случаев. Зарегистрирован 1 случай развития эпилептического статуса на дозе руфинамида 1400 мг/сут; в дальнейшем этот пациент выбыл из исследования в связи с другими НЯ (анорексия, сонливость и рвота). Терапия руфинамидом не ассоциировалась с клинически значимыми изменениями жизненно важных функций, данных физикального исследования, ЭКГ и лабораторных тестов. Таким образом, исследование продемонстрировало эффективность и хорошую переносимость руфинамида у взрослых пациентов с СЛГ [36]. По мнению авторов, полученные данные подтверждают ранее признанные рекомендации [13] о том, что руфинамид может быть препаратом выбора в дополнительной терапии СЛГ при преобладании в клинической картине приступов падений, в том числе и у взрослых пациентов.

Показания к применению 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 случаях криптогенной

эпилепсии, протекающих, прежде всего с тоническими и/или тоническими приступами, а также с атипичными абсансами и пароксизмами падений в целом [16]. Важно учитывать, что клинический симптомокомплекс СЛГ эволюционирует во времени, и в момент установления диагноза могут присутствовать не все классические признаки (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 [16].

Существуют исследования, показывающие явное преимущество руфинамида по эффективности у пациентов с СЛГ по сравнению с другими формами эпилепсии.

S. K. Kessler и соавт. (2015) оценивали эффективность руфинамида у пациентов с СЛГ в сравнении с пациентами с другими эпилептическими синдромами. Основным критерием оценки эффективности был показатель удержания на терапии (или время до прекращения лечения). Проведено ретроспективное когортное исследование, включавшее всех пациентов, которые получали руфинамид в период с 2009 по 2010 г. Первичным критерием оценки была неудача лечения руфинамидом, которая определялась как отмена руфинамида или начало другой дополнительной терапии; вторичным критерием оценки эффективности была отмена руфинамида. Метод Kaplan–Meier применяли для оценки времени до неудачи лечения руфинамидом для всех пациентов и отдельно для сравнения больных СЛГ и другими формами эпилепсии. С использованием модели регрессии Кокса оценивали влияние таких факторов, как возраст пациентов, тип приступов, скорость титрации (быстрая или медленная) и сопутствующая терапия вальпроатом. В исследование были включены 133 пациента, из них 39 (30 %) – с диагнозом СЛГ. Для всех пациентов показатель удержания на терапии руфинамидом без введения дополнительных АЭП составил 45 % через 12 мес и 30 % – через 24 мес. Диагноз СЛГ явился независимым предиктором увеличения времени до неудачи лечения руфинамидом (отношение рисков 0,51; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,31–0,83), медиана времени до отмены руфинамида составила 18 мес при СЛГ и 6 мес – при других формах эпилепсии ($p = 0,006$). Таким образом, вероятность высокого эффекта руфинамида в данном исследовании без назначения дополнительного препарата была в 2 раза выше у пациентов с СЛГ по сравнению с пациентами без диагноза СЛГ [28].

Переносимость руфинамида у пациентов с эпилепсией. Во многих исследованиях показана достаточно хорошая переносимость руфинамида.

По данным разных авторов, к наиболее часто встречающимся НЯ руфинамида относятся усталость, снижение аппетита, поведенческие нарушения (G. Kluger и соавт., 2009; S.H. Kim и соавт., 2013); сонливость, усталость, головокружение, диплопия, тошнота и атаксия (D.T. Hsieh и E.A. Thiele, 2012); сонливость, раздражительность, рвота и потеря аппетита [38].

G. Kluger и V. Bauer (2007) сообщают, что наиболее частыми НЯ препарата, согласно метаанализу данных исследований по безопасности кратковременной и длительной терапии руфинамидом, были головная боль (22,9 и 29,5 % соответственно), головокружение (15,5 и 22,5 %) и усталость (13,6 и 17,7 %). В группе кратковременной терапии регистрировались также сонливость (11,8 %) и тошнота (11,4 %) [33].

A.M. Alsaad и G. Kogen (2014) оценивали риск НЯ руфинамида со стороны центральной нервной системы на основании анализа всех (проведенных на данный период) рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований дополнительной терапии руфинамидом. Метаанализ проводили с помощью моделей фиксированных эффектов. В анализ были включены 1252 пациента (участвующих в 5 исследованиях, которые отвечали критериям). Только в 1 исследовании руфинамид достоверно повышал риск таких НЯ, как сонливость (отношение шансов (ОШ) 1,87; 95 % ДИ 1,33–2,62; $p = 0,0003$), головокружение (ОШ 2,66; 95 % ДИ 2,00–3,55; $p = 0,00001$), усталость (ОШ 2,14; 95 % ДИ 1,57–2,91; $p = 0,01$) и головная боль (ОШ 1,28; 95 % ДИ 1,02–1,59; $p = 0,03$). Авторы исследования подчеркнули, что в большинстве случаев НЯ руфинамида расцениваются как легкие или умеренно выраженные [8].

Безопасность и переносимость руфинамида у детей. J.W. Wheless и соавт. (2009) провели метаанализ данных 7 клинических исследований, посвященных безопасности и переносимости руфинамида у детей с эпилепсией [60]. Проанализированы данные, полученные у 212 детей в возрасте до 16 лет, получавших руфинамид, и 197 детей в возрасте до 17 лет, получавших плацебо в двойных слепых исследованиях. В двойных слепых исследованиях и/или исследованиях с последующей открытой фазой руфинамид получал 391 пациент. Средняя доза препарата составила около 41 мг/кг/сут, средняя продолжительность лечения — 3 мес для двойных слепых исследований и 12–24 мес — для двойных слепых исследований с последующей открытой фазой. Наиболее частые НЯ включали сонливость (17 % для руфинамида, 8 % для плацебо), рвоту (16,5 и 7,1 % соответственно). Психиатрических побочных эффектов, частота которых превышала бы 10 %, не зарегистрировано. Головокружение чаще выявлялось у подростков (12 % подростков по сравнению с 4,2 % детей младше 12 лет). Зарегистрированы 5 случаев синдрома гиперчувствительности, все

они после отмены препарата претерпели обратное развитие. НЯ, приведшие к отмене руфинамида, зарегистрированы у 7,1 % пациентов в двойных слепых исследованиях и у 12,55 % пациентов в двойных слепых исследованиях с последующей открытой фазой. Увеличения частоты клинически значимых изменений лабораторных показателей функций щитовидной железы и печени в группе руфинамида по сравнению с плацебо не выявлено. Данный анализ продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность руфинамида у детей с резистентной к лечению эпилепсией.

В обзор H.A. Wieg и соавт. (2011) были включены 138 детей (средний возраст — 12 лет), которые получали руфинамид в качестве дополнительной терапии при СЛГ (стартовая доза — 10 мг/кг/сут, терапевтическая доза — 45 мг/кг/сут). Препарат хорошо переносился, наиболее частые НЯ — головокружение, усталость, тошнота, рвота, диплопия и сонливость. Авторы сделали вывод о том, что руфинамид в качестве препарата для дополнительной терапии у детей с СЛГ хорошо переносится [61].

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

Безопасность и переносимость руфинамида у взрослых пациентов. Особую и недостаточно хорошо изученную категорию представляют взрослые пациенты с СЛГ. Переносимость руфинамида у взрослых подробно изучалась в исследовании R. McMurray и P. Striano (2016). Авторы представили результаты *post hoc*-анализа подгруппы данных исследований III фазы по изучению эффективности и переносимости руфинамида в лечении СЛГ у взрослых, включив в анализ 31 пациента старше 18 лет. НЯ в целом отмечены у 71,4 % пациентов, получавших руфинамид, и у 60 % пациентов, получавших плацебо; чаще встречалась сонливость и рвота; НЯ были легко или умеренно выражены в большинстве случаев, и переносимость оценивалась как хорошая [36].

Интересно, что такие побочные эффекты, как укорочение интервала QT на ЭКГ без развития аритмии и значимое снижение массы тела, ставшее причиной отмены препарата, к настоящему времени зарегистрированы только в исследованиях взрослых пациентов [36, 40, 51].

Отдельно рассмотрим некоторые побочные эффекты руфинамида, зарегистрированные в клинических исследованиях препарата.

Аллергическая сыпь. Отмечены редкие случаи проявления аллергической кожной сыпи при приеме

руфинамида. 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) [30].

В исследовании G. Kluger и соавт. (2010) отмечена более высокая, по сравнению с плацебо, частота развития кожной сыпи при приеме руфинамида – 2,7 % [32]. Развитие сыпи было отмечено и в других исследованиях (M. Vendrame и соавт., 2010; J.R. Joseph и соавт., 2011) [55].

Влияние на параметры ЭКГ. Руфинамид может вызывать укорочение интервала QT (см. инструкцию по применению препарата).

В одноцентровом исследовании, проведенном в Германии [51], включавшем 19 взрослых пациентов (из них 12 мужчин; средний возраст 41 ± 12 лет), получавших дополнительную терапию руфинамидом (у 9 из них диагностирован СЛГ), во всех случаях отмечено значительное укорочение интервала QT на ЭКГ. Однако на протяжении периода катамнестического наблюдения ($3,04 \pm 1,09$ года) у этих пациентов не возникло симптомов аритмии и других ассоциированных НЯ.

В другом исследовании взрослых пациентов, включавшем 31 пациента с СЛГ, не отмечено изменений интервала QT или других параметров ЭКГ [36].

Влияние на массу тела. Руфинамид может вызывать снижение массы тела (см. инструкцию по применению препарата), однако в клинической практике это встречается редко, поэтому считается, что руфинамид в большинстве случаев не влияет на массу тела. Тем не менее I. Mourand и соавт. (2013) зарегистрировали клинически значимое (≥ 7 % по сравнению с исходным уровнем) снижение массы тела у 7 (47 %) из 15 взрослых пациентов (3 мужчины и 4 женщины, в возрасте 18–31 год), получавших руфинамид в качестве дополнительного препарата в дозе 800–2400 мг/сут ($23,5$ – $57,1$ мг/кг/сут). У этих пациентов отмечено снижение индекса массы тела на $7,3$ – $18,7$ %. У 2 пациентов до начала приема руфинамида было диагностировано ожирение. Напротив, у 5 (71 %) пациентов до начала приема препарата отмечался дефицит массы тела. В 4 из 7 случаев руфинамид был отменен из-за снижения массы тела. В 2 случаях было рекомендовано повторное более медленное введение руфинамида в менее высокой дозе. В 1 из этих случаев в дальнейшем влияния на массу тела отмечено не было, и лечение руфинамидом было расценено как эффективное. Во 2-м случае в связи с продолжающейся потерей массы тела прием руфинамида был повторно прекращен. Еще у 2 пациентов прием руфинамида был продолжен, несмотря на потерю веса, в связи с высокой эффективностью препарата. Хотя авторы изначально предполагали, что снижение веса обусловлено потерей аппетита и тошнотой, у 2 пациентов с выраженным снижением массы тела на фоне

терапии снижения аппетита не отмечалось. Авторы сделали вывод о том, что руфинамид может снижать массу тела даже в низких дозах, что может представлять проблему у пациентов с изначальноным ее дефицитом [40]. Возможно, медленная титрация позволяет избежать снижения массы тела, однако не во всех случаях. Следует отметить, что данный побочный эффект был зарегистрирован именно в исследовании взрослых пациентов.

В другом исследовании, включавшем 31 взрослого пациента с СЛГ, значимое снижение массы тела было зарегистрировано только в 1 случае [36].

Безусловно, как и в отношении других АЭП с аналогичным побочным эффектом (например, топирамат, зонисамид), снижение массы тела при приеме руфинамида может оказаться желательным у взрослых пациентов с изначально избыточной массой тела.

Влияние на когнитивные функции. По данным отчета рабочей группы Международной противоэpileптической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) о действии АЭП на когнитивные функции и поведение детей [7], отсутствует доказанная информация о возможном влиянии руфинамида на когнитивные функции и поведение детей.

В недавно опубликованном обзоре литературы (включающем публикации с 2002 по 2016 г.), оценивающим влияние 10 новых АЭП на когнитивные функции у детей, руфинамид получил очень высокую оценку по параметрам переносимости и наравне с ламотриджином отнесен к препаратам с наилучшей переносимостью в отношении когнитивных и поведенческих функций [37].

По мнению G. Coppola и соавт. (2014), руфинамид, по-видимому, имеет более благоприятный профиль когнитивных побочных эффектов по сравнению с другими АЭП [13].

НЯ, встречающиеся чаще других (сонливость, тошнота и рвота), обычно легко выражены и проходят самостоятельно; они чаще наблюдались в процессе титрации, чем при длительной терапии. Поэтому можно предполагать, что медленная титрация снижает риск и выраженность НЯ [13]. Этого мнения придерживаются и другие авторы [4, 40].

T. Resnick и соавт. (2011) [49] подчеркивают, что в клинической практике при существующей возможности применения индивидуального подхода к лечению имеется тенденция к применению стратегии медленной титрации (в отличие от клинических исследований, характеризующихся более быстрым повышением дозы). Такая тактика не снижает эффективность руфинамида, но может улучшить переносимость терапии.

Таким образом, многочисленные исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость руфинамида в лечении эпилептических приступов, ассоциированных с СЛГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Инovelон. [Inovelon: medication package insert. (In Russ.)].
2. 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.)].
3. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Руфинамид (Иновелон) в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы и описание случая). *Русский журнал детской неврологии* 2015;10(4):47–54. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Rufinamide (Inovelon) in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome (literature review and case report). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2015;10(4):47–54. (In Russ.)].
4. 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.)].
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Beaumanoir A., Dravet Ch. The Lennox–Gastaut syndrome. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd edn. Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. London: John Libbey, 1992. Pp. 307–312.
10. Brodie M.J., Rosenfeld W.E., Vazquez B. et al. Rufinamide for the adjunctive treatment of partial seizures in adults and adolescents: a randomized placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2009;50(8):1899–909. PMID: 19490053. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02160.x.
11. 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.
12. Conry J.A., Ng Y.T., Paolicchi J.M. et al. Clobazam in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2009;50(5):1158–66. PMID: 19170737. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01935.x.
13. 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.
14. 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.
15. Coppola G. Update on rufinamide in childhood epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:399–407. PMID: 21792306. DOI: 10.2147/NDT.S13910.
16. 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.
17. Dodson W.E. Felbamate in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome: results of a 12-month open-label study following a randomized clinical trial. *Epilepsia* 1993;34(Suppl 7):S18–24. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb04590.x.
18. *Epilepsies: diagnosis and management* (2012, updated in 2016). NICE guideline CG137. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG137>.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Glauser T.A., Levisohn P.M., Ritter F., Sachdeo R.C. Topiramate in Lennox–Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. Topiramate YL Study Group. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):S86–90. DOI: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01563.x.
23. Hakimian S., Cheng-Hakimian A., Anderson G.D., Miller J.W. Rufinamide: a new antiepileptic medication. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(12):1931–40. PMID: 17696794. DOI: 10.1517/14656566.8.12.1931.
24. Hancock E.C., Cross J.H. Treatment of Lennox–Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD003277. DOI: 10.1002/14651858.CD003277.
25. Inovelon® (rufinamide) Summary of Product Characteristics. Eisai Ltd. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000660/WC500032937.pdf.
26. Jaraba S., Santamarina E., Miró J. et al. Rufinamide in children and adults in routine clinical practice. *Acta Neurol Scand* 2017;135(1):122–8. DOI: 10.1111/ane.12572.
27. Kerr M., Kluger G., Philip S. Evolution and management of Lennox–Gastaut syndrome through adolescence and into adulthood: are seizures always the primary issue? *Epileptic Disord* 2011;13(Suppl 1):S15–S26. PMID: 21669559. DOI: 10.1684/epd.2011.0409.
28. Kessler S.K., McCarthy A., Cnaan A., Dlugos D.J. Retention rates of rufinamide in pediatric epilepsy patients with and without Lennox–Gastaut Syndrome. *Epilepsy Res* 2015;112:18–26. PMID: 25847334. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.02.003.
29. 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. PMID: 24649460. DOI: 10.14581/je.r.12009.
30. 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.
31. Kluger G., Haberlandt E., Kurlmann 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.
32. 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 Sep;122(3):202–8. PMID: 20199521. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01334.x.
 33. Kluger G., Bauer B. Role of rufinamide in the management of Lennox–Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3(1):3–11. PMID: 19300535.
 34. 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.
 35. Liao W.P., Shi Y.W., Long Y.S. et al. Partial epilepsy with antecedent febrile seizures and seizure aggravation by antiepileptic drugs: associated with loss of function of Na(v) 1.1. *Epilepsia* 2010;51(9):1669–78. PMID: 20550552. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02645.x.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Montouris G.D., Wheless J.W., Glauser T.A. The efficacy and tolerability of pharmacologic treatment options for Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2014;55(Suppl 4):10–20. PMID: 25284033. DOI: 10.1111/epi.12732.
 39. Motte J., Trevathan E., Arvidsson J.F. et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox–Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 1997;337(25):1807–12. DOI: 10.1056/NEJM199712183372504.
 40. Mourand I., Crespel A., Gelisse P. Dramatic weight loss with rufinamide. *Epilepsia* 2013;54(1):e5–8. PMID: 22780580. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03579.x.
 41. Ng Y.T., Conry J.A., Drummond R. et al. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox–Gastaut syndrome. *Neurology* 2011;77(15):1473–81. PMID: 21956725. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318232de76.
 42. Nikanorova M., Brandt C., Auvin S., McMurray R. Real-world data on rufinamide treatment in patients with Lennox–Gastaut syndrome: results from a European noninterventional registry study. *Epilepsy Behav* 2017;76:63–70. PMID: 28927712. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.08.026.
 43. 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.
 44. Ohtsuka Y., Yoshinaga H., Shirasaka Y. et al. Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox–Gastaut syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan. *Epilepsy Res* 2014;108(9):1627–36. PMID: 25219353. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2014.08.019.
 45. 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.
 46. Palhagen S., Canger R., Henriksen O. et al. Rufinamide: a double-blind, placebo-controlled proof of principle trial in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2001;43(2):115–24. PMID: 11164700.
 47. Panayotopoulos C.P. Principles of therapy in the epilepsies. In: *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. London: Springer, 2007. Pp. 155–184.
 48. Panayiotopoulos C.P. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment: Based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines. 2nd edn*. London: Springer, 2010. 654 p.
 49. Resnick T., Arzimanoglou A., Brown L.W. et al. Rufinamide from clinical trials to clinical practice in the United States and Europe. *Epileptic Disord* 2011;13(Suppl 1):S27–43. PMID: 21669560. DOI: 10.1684/epd.2011.0421.
 50. Sachdeo R.C., Glauser T.A., Ritter F. et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox–Gastaut syndrome. *Neurology* 1999;52(9):1882–7. DOI: 10.1212/WNL.52.9.1882.
 51. Schimpf R., Veltmann C., Papavassiliu T. et al. Drug-induced QT-interval shortening following antiepileptic treatment with oral rufinamide. *Heart Rhythm* 2012;9(5):776–81. PMID: 22245794. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.01.006.
 52. The Felbamate Study Group in Lennox–Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox–Gastaut syndrome). *N Engl J Med* 1993;328(1):29–33. DOI: 10.1056/NEJM199301073280105.
 53. Thome-Souza S., Kadish N.E., Ramgopal S. et al. Safety and retention rate of rufinamide in 300 patients: a single pediatric epilepsy center experience. *Epilepsia* 2014;55(8):1235–44. PMID: 25070475. DOI: 10.1111/epi.12689.
 54. Tomson T., Marson A., Boon P. et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015;56(7):1006–19. DOI: 10.1111/epi.13021.
 55. Vendrame M., Lodenkemper 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.pediatrneurol.2010.04.003.
 56. Verrotti A., Loiacono G., Ballone E. et al. Efficacy of rufinamide in drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. *Pediatr Neurol* 2011;44(5):347–9. PMID: 21481742. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.12.005.
 57. Verrotti A., Loiacono G., Rossi A. et al. Successful treatment of refractory seizures with rufinamide in children with schizencephaly: report of 3 cases. *J Child Neurol* 2015;30(8):1079–83. DOI: 10.1177/0883073814542951.
 58. Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007;9(4):353–412. PMID: 18077226. DOI: 10.1684/epd.2007.0144.
 59. Wheless J.W., Clarke D.F., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol* 2005;20(suppl 1):S1–56. PMID: 16615562. DOI: 10.1177/088307380502000101.
 60. 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.
 61. 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.

Статья поступила: 23.03.2018. **Принята к публикации:** 26.04.2018.

Article received: 23.03.2018. **Accepted for publication:** 26.04.2018.