

Эффективность и переносимость руфинамида в лечении синдрома Леннокса–Гасто (опыт Объединения медицинских учреждений им. Святителя Луки)

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

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8;

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. Синдром Леннокса–Гасто (СЛГ) – классическая энцефалопатия развития и эпилептическая с дебютом в детском возрасте, характеризующаяся резистентностью к терапии, тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. В связи с существующими сложностями в лечении СЛГ надежды возлагаются на создание новых антиэпилептических препаратов с принципиально иными механизмами действия, нацеленных специально на лечение данной тяжелой формы эпилепсии.

Руфинамид (Иновелон®) – новый антиэпилептический препарат, зарегистрированный в РФ для применения в дополнительной терапии СЛГ у пациентов старше 1 года. 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. Препарат имеет ряд преимуществ по фармакокинетическим параметрам и эффективности (включая широкий спектр антиэпилептической активности, хорошую абсорбцию при пероральном приеме, отсутствие активных метаболитов, выведение с мочой, низкую аффинность к белкам плазмы, биотрансформацию без участия изоферментов цитохрома P450, низкий риск лекарственных взаимодействий) и достаточно хорошую переносимость. Суточная доза руфинамида варьирует от 600 мг (при одновременном приеме вальпроата) до 1000 мг (если пациент не получает вальпроат) у детей старше 4 лет с массой тела менее 30 кг и до 2200–3200 мг у детей старше 4 лет с массой тела более 30 кг и у взрослых; у детей в возрасте до 4 лет максимальная суточная доза в сочетании с вальпроатом составляет 30 мг/кг, а без вальпроатной кислоты – 45 мг/кг.

Целью нашей работы был анализ эффективности и переносимости руфинамида в лечении эпилепсии на основании длительного опыта применения препарата в Объединении медицинских учреждений им. Святителя Луки.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 64 пациента в возрасте от 1,5 до 26 лет (44 мужчины, 20 женщин), получающих руфинамид (Иновелон®). Среди них СЛГ структурной этиологии был диагностирован у 36 пациентов, СЛГ генетической и предположительно генетической этиологии – у 28. Во всех случаях руфинамид применялся в соответствии с утвержденными показаниями в качестве дополнительного антиэпилептического препарата, чаще в комбинации с вальпроатом, топираматом, левитирацетамом или ламотриджином. Титрация препарата осуществлялась согласно рекомендациям в инструкции по применению до терапевтической дозы, которая составляла от 200 до 1600 мг/сут (в большинстве случаев от 400 до 1200 мг/сут) в зависимости от возраста и сопутствующей терапии.

Результаты и выводы. Ремиссия всех типов приступов зарегистрирована у 17 (26,6 %) пациентов, уменьшение частоты приступов более чем на 50 % – у 28 (43,8 %). Из них у 13 пациентов частота приступов снизилась более чем на 75–90 % и отмечалась ремиссия одного из нескольких типов приступов. В целом терапевтический эффект (редукция частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 45 (70,3 %) пациентов из 64.

Уменьшение частоты приступов менее чем на 50 % отмечено у 8 (12,5 %) пациентов; у 10 (15,6 %) пациентов терапия руфинамидом была неэффективна; в 1 (1,56 %) случае при введении руфинамида отмечена аггравация билатеральных судорожных приступов.

В большинстве случаев отмечена хорошая переносимость руфинамида. У наших пациентов наблюдались побочные эффекты в 10 (15,6 %) случаях. Только в 2 (3,1 %) случаях руфинамид был отменен непосредственно из-за побочных эффектов (причиной отмены в этих случаях стали аллергическая реакция и психоз).

Показатель удержания на терапии длительностью 1 год и более составляет 65,6 % (42 из 64 пациентов). Таким образом, данные нашего анализа продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость руфинамида в лечении эпилептических приступов, ассоциированных с СЛГ, подтверждающие многочисленные данные литературы. Однако в нашем анализе получен более высокий показатель ремиссии приступов, хотя мы включали в анализ преимущественно пациентов с резистентными формами эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, синдром Леннокса–Гасто, новый антиэпилептический препарат, руфинамид, эффективность и переносимость, у детей и подростков, у взрослых

Для цитирования: Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю. и др. Эффективность и переносимость руфинамида в лечении синдрома Леннокса–Гасто (опыт Объединения медицинских учреждений им. Святителя Луки). Русский журнал детской неврологии 2023;18(4):8–25. DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2023-18-4-8-25>

Efficacy and tolerability of rufinamide in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome (experience of the Svt. Luka's Association of Medical Institutions)

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

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5, 8 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;

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

Contacts: Konstantin Yuryevich Mukhin center@epileptologist.ru

Background. Lennox–Gastaut syndrome (LGS) is a classic developmental and epileptic encephalopathy with a debut in childhood, characterized by resistance to therapy, a severe course, and an unfavorable prognosis. Due to the existing difficulties in treatment of LGS, hopes are pinned on development of new antiepileptic drugs with fundamentally different mechanisms of action, aimed specifically at the treatment of this severe form of epilepsy.

Rufinamide (Inovelon®) is a new antiepileptic drug registered in the Russian Federation for use in the adjunctive therapy of LGS in patients older than 1 year. The main mechanism of action of rufinamide is the restriction of neuronal discharges associated with the blocking effect on sodium channels (regulation of sodium channels activity by increasing duration of their inactive state), and stabilization of neuronal membranes. The drug has a number of advantages concerning pharmacokinetic parameters and efficacy (including a wide spectrum of antiepileptic activity, good oral absorption, absence of active metabolites, urinary excretion, low affinity for plasma proteins, biotransformation without cytochrome P450 isoenzymes, low risk of drug interactions) and fairly good tolerability. The daily dose of rufinamide varies from 600 mg (with simultaneous administration of valproate) to 1000 mg (if the patient does not take valproate) in children over 4 years of age with a body weight of less than 30 kg and up to 2200–3200 mg in children over 4 years of age with a body weight of more than 30 kg and in adults; in children under 4 years of age, the maximum daily dose in combination with valproate is 30 mg/kg, and without valproic acid – 45 mg/kg.

Aim. To analyze the efficacy and tolerability of rufinamide in the treatment of epilepsy based on the long-term experience of using the drug in the Svt. Luka's Association of Medical Institutions.

Materials and methods. We observed 64 patients aged from 1.5 to 26 years (44 men, 20 women) treated with rufinamide (Inovelon®). Among them, the structural etiology LGS was diagnosed in 36 patients, the genetic and presumably genetic etiology LGS – in 28. In all cases, rufinamide was used in accordance with approved indications as an additional antiepileptic drug, more often in combination with valproate, topiramate, levetiracetam or lamotrigine. Titration of the drug was carried out according to the recommendations in the instructions for use, up to a therapeutic dose that ranged from 200 to 1600 mg/day (in most cases from 400 to 1200 mg/day), depending on age and concomitant therapy.

Results and conclusion. Remission of all types of seizures was registered in 17 (26.6 %) patients, and a decrease in the incidence of seizures by more than 50 % was recorded in 28 (43.8 %) patients. Of them, 13 patients demonstrated reduction in seizures frequency by more than 75–90 % and remission of one of several types of seizures. In general, the therapeutic effect (reduction of seizures frequency by at least 50 %) was achieved in 45 (70.3 %) of 64 patients. A decrease in seizures frequency of by at least 50 % was observed in 8 (12.5 %) patients; in 10 (15.6 %) patients, rufinamide therapy was not effective; in 1 (1.56 %) case an aggravation of bilateral convulsive seizures was noted when rufinamide was administered.

In most cases, rufinamide is well tolerated. Our patients had side effects in 10 (15.6 %) cases. Only in 2 (3.1 %) cases, rufinamide was withdrawn directly due to side effects (the reason for withdrawal in these cases was an allergic reaction and psychosis).

The retention rate for therapy lasting 1 year or more is 65.6 % (42 of 64 patients).

Thus, our data have demonstrated efficacy and good tolerability of rufinamide in treating epileptic seizures associated with LGS, confirming numerous literature data. However, in our analysis, a higher rate of seizure remission was obtained, although we have included patients with mainly resistant forms of epilepsy in the analysis.

Keywords: epilepsy, Lennox–Gastaut syndrome, new antiepileptic drug, rufinamide, effectiveness and tolerability, in children and adolescents, in adults

For citation: Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu. et al. Efficacy and tolerability of rufinamide in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome (experience of the Sv. Luka's Association of Medical Institutions). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2023;18(4):8–25. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2023-18-4-8-25>

Введение

Синдром Леннокса–Гасто (СЛГ) — классическая энцефалопатия развития и эпилептическая с дебютом в детском возрасте, характеризующаяся резистентностью к терапии, тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. 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 [1–5, 9, 11, 12, 32].

Руфинамид (Иновелон®) — новый АЭП, зарегистрированный для лечения 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 [45]. 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 [13].

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 6–10 ч, время до достижения максимальной концентрации в плазме — 4–6 ч [45]. Связывание руфинамида с белками сыворотки крови *in vitro* составляет 34 %, при этом около 80 % руфинамида связывается альбумином. Это указывает на минимальный риск лекарственных взаимодействий путем вытеснения из связи с белками при применении с другими препаратами [6].

Руфинамид не влияет на плазменную концентрацию других АЭП, однако фенитоин, фенobarбитал, вальпроат и примидон могут изменять клиренс руфинамида, причем вальпроат замедляет, а остальные препараты ускоряют период его полураспада [45].

Руфинамид особенно эффективен при лечении приступов падений (тонических/атонических присту-

пов) [15]; также доказана его эффективность при генерализованных приступах (тонических, атонических и тонико-клонических) при СЛГ. 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 России руфинамид (Иновелон®) зарегистрирован с 2015 г. Препарат показан для лечения эпилептических приступов, ассоциированных с СЛГ, у пациентов старше 1 года в дополнительной терапии.

Препарат доступен в таблетках, содержащих 200 или 400 мг действующего вещества. Суточная доза руфинамида варьирует от 600 мг (при одновременном приеме вальпроата) до 1000 мг (если пациент не получает вальпроат) у детей старше 4 лет с массой тела менее 30 кг и до 2200–3200 мг у детей старше 4 лет с массой тела более 30 кг и у взрослых; у детей в возрасте до 4 лет максимальная суточная доза в сочетании с вальпроатом составляет 30 мг/кг, а без вальпроевой кислоты — 45 мг/кг.

Стартовая доза и титрация руфинамида у пациентов, не принимающих вальпроат: у детей от 1 до 4 лет — 10 мг/кг/сут, далее титрация по +10 мг/кг/сут 1 раз в 3 дня (максимально 45 мг/кг/сут). У детей старше 4 лет с массой тела менее 30 кг стартовая доза составляет 200 мг/сут, а титрация проводится по +200 мг каждый 3-й день (максимально 1000 мг/сут). У детей старше 4 лет, подростков и взрослых с массой тела более 30 кг стартовая доза составляет 400 мг, а титрация проводится по +400 мг через день (максимально в зависимости от массы тела от 1800 до 3200 мг).

Стартовая доза и титрация у пациентов, принимающих вальпроат: у детей от 1 до 4 лет стартовая доза составляет 10 мг/кг/сут, титрация проводится по +10 мг/кг/сут 1 раз в 3 дня (максимально 30 мг/кг/сут). У детей старше 4 лет с массой тела менее 30 кг стартовая доза составляет 200 мг/сут, титрация проводится по +200 мг не ранее чем через 2 дня (максимально 600 мг/сут). У детей старше 4 лет, подростков и взрослых с массой тела более 30 кг стартовая доза составляет 400 мг/сут; титрация проводится по +400 мг через день (максимально в зависимости от массы тела 1200–2200 мг/сут).

Руфинамид рекомендовано принимать 2 раза в сутки с 12-часовым интервалом. Препарат следует принимать во время еды. Если пациенту трудно глотать, таблетки можно измельчить и принять, добавив измельченную таблетку в половину стакана воды [6, 18].

Так как руфинамид зарегистрирован для лечения приступов, ассоциированных с СЛГ, важно рассмотреть вопрос, какие типы приступов подразумевают данное определение синдрома (при этом определение не предусматривает, что в случае выявления каких-либо типов приступов, встречающихся у пациента с СЛГ, назначение руфинамида не показано). Таким образом, исходя из зарегистрированных показаний, руфинамид может назначаться пациентам с любыми типами приступов в рамках клинко-электроэнцефалографического симптомокомплекса СЛГ.

Эффективность руфинамида в лечении СЛГ. В плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании III фазы при СЛГ (12-недельный период лечения) [17] принимали участие 138 пациентов с СЛГ в возрасте от 4 до 30 лет (это исследование включало не только подростков и взрослых, но и детей). 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 %) в отношении как 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; $p = 0,0125$). Ремиссия приступов падений достигнута у 4,1 % пациентов, принимавших руфинамид, по сравнению с 3,3 % при приеме плацебо (статистически незначимо) [17].

124 пациента (в возрасте от 4 до 37 лет), ранее участвовавшие в исследовании T. Glauser и соавт. (2008) и завершившие 12-недельную фазу двойного слепого исследования, в дальнейшем приняли участие в открытом исследовании длительной терапии ($n = 124$);

средняя продолжительность приема руфинамида в этом исследовании составила 432 дня, препарат применялся в дозе 25–60 мг/кг/сут, в комбинации с 1–3 другими АЭП [23]. Благоприятные параметры эффективности и переносимости сохранялись при длительной терапии; 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 побочным эффектом (ПЭ) была тошнота (30,6 %) [23, 24].

R. McMurray и P. Striano (2016) представили результаты post-hoc-анализа подгруппы взрослых пациентов с СЛГ ($n = 31$), участвовавших в исследовании III фазы T. Glauser и соавт. (2008). Полученные результаты продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость руфинамида у взрослых: 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. Также отмечена хорошая переносимость руфинамида у взрослых: большинство ПЭ были легко или умеренно выражены [27].

В дальнейшем эффективность и хорошая переносимость руфинамида была продемонстрирована в многочисленных открытых исследованиях, систематических обзорах и метаанализах [12–15, 19, 21, 25, 34, 35, 38, 40, 45].

В рандомизированном клиническом исследовании Y. Ohtsuka и соавт. (2014), включавшем 59 пациентов с СЛГ от 4 до 30 лет (из них 29 получали руфинамид и 30 – плацебо), средняя редукция частоты приступов всех типов составила –32,9 и –3,1 % при приеме руфинамида и плацебо соответственно ($p < 0,001$). А в опубликованном Y. Ohtsuka и соавт. (2016) исследовании длительной дополнительной терапии руфинамидом в Японии в рамках открытого продолженного исследования с предшествующим 12-недельным многоцентровым плацебоконтролируемым рандомизированным исследованием средняя доля изменения частоты тонических и атонических приступов по сравнению с исходным уровнем (перед началом двойного слепого исследования) в данной группе пациентов ($n = 41$) составила –39,3 % (12 нед), –40,6 % (24 нед), –46,8 % (32 нед), –47,6 % (40 нед) и –36,1 % (52 нед терапии) [34, 35].

Исследование H.A. Wieg и соавт. (2011) включало 138 детей с СЛГ. Средний показатель уменьшения общей частоты приступов составил 32,7 % в группе руфи-

намида и 11,7 % в группе плацебо ($p = 0,0015$) и сохранился в продолженной фазе исследования [45].

По данным G. Coppola и соавт. (2014), 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. Авторы отмечают низкий риск в отношении аггравации приступов [15].

М. Nikanorova 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 более 2 лет (период наблюдения от 1,3 до 46,4 мес). Связанные с лечением АЭП ПЭ 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 ПЭ, связанными с приемом руфинамида (≥ 5 % пациентов), были сонливость (7,8 %) и снижение аппетита (6,3 %). 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 [33].

В 2021 г. были опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа 10 исследований с участием 557 пациентов с СЛГ [40]; среди них было 5 плацебоконтролируемых исследований, включавших 265 пациентов в группе руфинамида и 203 пациентов в группе плацебо. Снижение средней частоты всех приступов в течение 28 дней во время двойной слепой фазы при лечении руфинамидом составило 29,32 % (в группе плацебо — 8,3 %) ($p < 0,00001$). Руфинамид был также статистически значимо более эффективен, чем плацебо, и в отношении снижения частоты отдельных видов приступов (тонико-клонических, атипичных абсансов, атонических, фокальных и миоклонических) ($p < 0,00001$). Показатель снижения частоты всех типов приступов и отдельно приступов падений был выше в группе руфинамида по сравнению с плацебо (31,5 % против 22,1 %, $p = 0,002$ и 54,9 % против 21,7 %, $p = 0,066$ соответственно). Доля пациентов

с уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 % для всех типов приступов и отдельно для приступов падений также была значимо выше в группе руфинамида по сравнению с плацебо (33,3 % против 0 %, $p = 0,066$; 57,1 % против 10,0 %, $p = 0,02$ соответственно). У 2 пациентов в группе руфинамида достигнута полная ремиссия приступов падений.

Побочные эффекты отмечались у 60,2 % больных в группе руфинамида, при этом отмена терапии потребовалась только в 9,6 % случаев. Большинство ПЭ носили легкий характер, наиболее распространенными из них были рвота и сонливость. Доля поведенческих и психиатрических ПЭ в группе руфинамида не превышала этот показатель в группе плацебо ($p = 0,68$). Не было выявлено клинически значимых взаимодействий с другими АЭП.

Таким образом, результаты метаанализа и систематического обзора объективно подтвердили данные об эффективности и хорошей переносимости руфинамида в лечении СЛГ, полученные в многочисленных исследованиях на протяжении многолетнего периода применения препарата [40].

Последний обновленный кокрановский обзор по лечению СЛГ был опубликован в 2021 г. [12]. Он включал 11 исследований (1277 пациентов, в том числе детей, подростков и взрослых). Получены данные о статистически значимом снижении частоты приступов при добавлении к терапии руфинамида и ламотриджина и низкой вероятности отмены этих АЭП в связи с ПЭ по сравнению с приемом плацебо или лечением другим АЭП в дополнительной терапии. Другие АЭП показали в целом низкую или очень низкую вероятность уменьшения приступов при различной (от низкой до высокой) вероятности отмены АЭП в связи с побочными эффектами [12].

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

Целью нашей работы был анализ эффективности и переносимости руфинамида в лечении СЛГ на основании длительного опыта применения препарата в нашем центре.

Материалы и методы

Проанализированы данные по применению руфинамида у больных эпилепсией старше 1 года, наблюдавшихся в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки (Объединение медицинских учреждений им. Свт. Луки, включающее ИДНЭ и ИДВНЭ им. Свт. Луки) в период с 1 февраля 2015 г. по 1 октября 2023 г. и получавших руфинамид в качестве дополнительного препарата (в по-

литерапии). Все пациенты были консультированы эпиптологом наших центров не менее 2 раз за период наблюдения; в целом осмотры пациентов проводились каждые 3–6–12 мес. Период катамнестического наблюдения за пациентами составил от 4 мес до 8 лет.

Критерии включения. В анализ были включены пациенты в возрасте от 1 года с верифицированным диагнозом СЛГ генетической, структурной и неустановленной этиологии, регулярно посещавшие врача с проведением обследований, регулярно принимающие АЭП (в том числе руфинамид) и выполняющие рекомендации врача.

Критерии исключения: недостаток данных для установления диагноза эпилепсии; другие формы эпилепсии (кроме СЛГ); возраст младше 1 года; пациенты, не получающие руфинамид; нерегулярное посещение невролога с отсутствием достоверных данных о катамнезе; нерегулярный прием АЭП.

Под наблюдением находилось 64 пациента, получающих руфинамид (Иновелон®). Из них 44 пациента мужского пола, 20 пациентов женского пола. Возраст пациентов на момент назначения руфинамида составил от 1,5 до 26 лет (средний возраст — 7,78 года). Из них 44 ребенка в возрасте от 4 лет до 11 лет 11 мес, 16 подростков в возрасте от 12 лет до 17 лет 11 мес и 4 взрослых (старше 18 лет). Еще в 3 случаях руфинамид был назначен в детском или подростковом возрасте, однако в связи с эффективностью лечения и большой длительностью приема в рамках катамнестического наблюдения эти пациенты перешли в категорию взрослых, которая в итоге составила 7 пациентов.

Всем пациентам было проведено обследование, которое включало подробный сбор анамнестических данных, оценку неврологического статуса, краткое нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций), продолженный видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (ВЭМ) (энцефалограф-регистратор «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» («Медиком МТД», Россия) основная модификация) в ИДНЭ/ИДВНЭ им. Свт. Луки (Москва). ВЭМ включал исследование в состоянии активного и пассивного бодрствования с применением тестов на определение уровня сознания, функциональных проб: гипервентиляции, ритмической фотостимуляции в диапазоне частот 3–40 Гц, пробы открывания–закрывания глаз, с включением ночного и/или дневного сна.

Методы нейровизуализации включали проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) (не менее 1,5 Т) во всех случаях и высокоразрешающей МРТ (ВР-МРТ 3 Т по эпилептологической программе) по показаниям (закрытый сверхвысокопольный томограф 3 T General Electric Discovery 750 W).

С целью выявления генетической этиологии заболевания у 32 пациентов проведены генетические анализы, включая тандемную масс-спектрометрию, для исключения наследственных нарушений метаболизма, расширенный хромосомный микроматричный анализ (для обнаружения хромосомных аномалий), панель генов «Наследственные эпилепсии» или полное секвенирование экзома (для выявления мутаций в генах), или наиболее полное исследование — полное секвенирование генома (анализы проводились в генетических лабораториях «Геномед», «Генетико», «Геноаналитика»).

Для исключения ПЭ терапии на фоне лечения проводили клинический анализ крови (с определением уровня тромбоцитов и формулы крови) и биохимический анализ крови (через 3 мес после начала лечения и далее в среднем каждые 6 мес), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, консультацию педиатра; по показаниям назначалась консультация психиатра. При применении руфинамида в комбинированной терапии в сочетании с вальпроатом или препаратами карбамазепина проводилось определение концентрации вальпроевой кислоты или карбамазепина методом газо-жидкостной хроматографии. По показаниям определяли концентрацию ламотриджина, леветирацетама и топирамата у пациентов, получавших эти препараты. Так как руфинамид имеет линейную кинетику, концентрацию его в крови не определяли.

Этиология эпилепсии. Наши пациенты представляли разнородную группу по этиологии эпилепсии — в основе заболевания лежали различные этиологические факторы.

Структурная и структурно-генетическая этиология — 36 пациентов, из них:

- последствия перинатальной энцефалопатии (в результате гипоксически-ишемического и смешанного поражения центральной нервной системы в перинатальном периоде) — 13 пациентов; из них 1 — в сочетании с верифицированной генетической этиологией (мутация в гене *PING* в компаунд-гетерозиготном состоянии: синдром множественных врожденных аномалий—гипотонии—судорог);
- последствия острого нарушения мозгового кровообращения в детском возрасте (за исключением перинатального периода) — 3 пациента, в том числе последствия повторных эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения на фоне гипертермии — 1 пациент (этиология неизвестна, предположительно генетическая, однако применение существующих в настоящее время генетических панелей, связанных с эпилепсией и митохондриальной патологией, не позволило выявить причину болезни);
- посттравматическая эпилепсия — 2 пациента;

- последствие герпетического менингоэнцефалита — 5 пациентов;
- пороки развития головного мозга — 13 пациентов, в том числе лиссэнцефалия — 1 пациент, фокальные кортикальные дисплазии 1-го типа — 3, полимикрогирия — 2, субэпендимальная гетеротопия — 2, синдром Миллера–Дикера — 1, синдром «двойной коры» — 2, пахигирия–полимикрогирия — 2 пациента (в том числе у 1 пациента предполагается роль мутации в гене *GRIN2D*).

Таким образом, к подгруппе структурно-генетических форм эпилепсии отнесены 2 пациента с последствиями перинатальной энцефалопатии в сочетании с мутацией в гене *PING* в компаунд-гетерозиготном состоянии (синдром множественных врожденных аномалий–гипотонии–судорог) и синдромом пахигирии–полимикрогирии с предполагаемой ролью мутации в гене *GRIN2D*.

Генетические и предположительно генетические формы эпилепсии (СЛГ генетической и предполагаемой генетической этиологии) — 28 пациентов, из них:

- с установленной генетической этиологией — 9 пациентов:
- хромосомопатия — 3 пациента, в том числе 1 пациент с частичной трисомией хромосомы 15 (синдром Клайнфельтера (XXY)) и 1 пациент с синдромом Дауна;
- мутация в гене *TBC1D24* (ассоциированная с ранней эпилептической энцефалопатией 16-го типа, тип наследования — аутосомно-рецессивный, OMIM: 615338) — 1 пациент;
- мутация в гене *CHD2* (ассоциированная с эпилептической энцефалопатией детского возраста, тип наследования — аутосомно-доминантный, OMIM: 615369) — 2 пациента;
- мутация в гене *NSD1*, синдром Сотоса — 1 пациент;
- понтоцеребеллярная гипоплазия 2A (гомозиготная мутация гена *TSEN54*) — 1 пациент;
- мутация гена *KCNJ11*, DEND-синдром (задержка развития, эпилепсия, диабет новорожденных) — 1 пациент;
- предполагаемая генетическая эпилепсия без молекулярно-генетического подтверждения — 19 пациентов (СЛГ неуточненной этиологии).

Форма эпилепсии и тип приступов. Диагноз СЛГ был установлен у 64 пациентов. Среди пациентов с СЛГ зарегистрировано 16 случаев трансформации из синдрома эпилептических инфантильных спазмов (25 % в общей группе). Однако эпилептические спазмы как тип приступов (одиночные и/или серийные) отмечались в клинической картине заболевания на каком-либо этапе у большинства пациентов (51 (79,7 %)). Тем не менее у 16 (25 %) пациентов эпилептические спазмы были первым типом приступов и отвечали крите-

риям синдрома эпилептических инфантильных спазмов. Начало заболевания с фебрильных приступов отмечено в 4 (6,25 %) случаях.

Доминирующими типами приступов, в связи с которыми назначался руфинамид, были тонические, в том числе тонические аксиальные приступы, которые являются обязательным критерием СЛГ (отмечались у всех пациентов (100 %)) и эпилептические спазмы (79,9 %). Среди приступов другого типа у наших пациентов наиболее часто встречались атипичные абсансы ($n = 14$ (21,9 %)), билатеральные судорожные приступы ($n = 38$ (59,3 %)), фокальные моторные и немоторные ($n = 20$ (31,2 %)), миоклонические приступы ($n = 10$ (15,6 %)), миотонические ($n = 14$ (21,9 %)). Приступы падений зарегистрированы у 45 (70,3 %) пациентов, в том числе тонические ($n = 35$ (54,7 %)), миотонические ($n = 14$ (21,9 %)).

В целом у всех пациентов в клинической картине заболевания сочетались приступы нескольких типов, и течение заболевания характеризовалось полиморфными приступами.

На момент назначения руфинамида у 31 (48,4 %) пациентов отмечалось 2 типа приступов, у 28 (43,8 %) — 3 типа приступов, у 5 (7,8 %) — 4 типа приступов.

Данные электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Всем пациентам проводился ВЭМ с включением сна. Патологические нарушения на ЭЭГ были выявлены во всех случаях. Замедление основной активности фона — у 25 (39 %) пациентов, региональные эпилептиформные паттерны — в 21 (32,8 %) случаях, диффузная эпилептиформная активность острая–медленная волна с частотой 1,5–2,0 Гц — у 48 (75 %) пациентов, паттерн «вспышка–угнетение» — в 9 (14 %) случаях, персистирование гипсаритмии — в 8 (12,5 %) (во всех этих случаях — при диагностированной трансформации синдрома эпилептических инфантильных спазмов в СЛГ), мультирегиональная и диффузная эпилептиформная активность — у 51 (79,7 %) пациента; разряды генерализованной пароксизмальной быстроволновой активности — у 11 (17,2 %); паттерны эпилептических спазмов — у 21 (32,8 %). В большинстве случаев (45 (70,3 %)) отмечено нарастание индекса эпилептиформной активности во сне до высокого (феномен спайк-волновой активации во сне) — проявления эпилептической энцефалопатии. Во всех случаях у пациентов сочетались нарушения нескольких типов.

Данные нейровизуализации. При применении методов нейровизуализации (МРТ проводилась во всех случаях) пороки развития головного мозга диагностированы у 13 (20,3 %) пациентов, в том числе лиссэнцефалия — у 1 пациента, фокальные кортикальные дисплазии 1-го типа — у 3 пациентов, полимикрогирия — у 2, субэпендимальная гетеротопия — у 2, синдром Миллера–Дикера — у 1, синдром «двойной коры» —

у 2, пахигирия—полимикрогирия — у 2 пациентов. Фокальные кортикальные дисплазии 1-го типа выявлялись в 3 случаях исключительно при проведении ВР-МРТ по эпилептологической программе. Также встречались распространенные кистозно-глиозные изменения — в 9 (14 %) случаях, перивентрикулярная лейкомаляция — в 13 (18,8 %). Последствия острого нарушения мозгового кровообращения в детском возрасте (асимметричная венрикуломегалия, выраженные односторонние атрофические изменения) отмечались у 3 пациентов, в том числе последствия повторных эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения на фоне гипертермии — у 1 пациента. Билатеральные рубцово-атрофические изменения имели место у 5 (7,8 %) пациентов, мультикистозная трансформация — у 5 (7,8 %).

В 28 случаях структурных эпилептогенных изменений при проведении МРТ выявлено не было. Однако в большинстве случаев у пациентов с СЛГ генетической или неустановленной (предположительно генетической) этиологии отмечались неспецифические диффузные атрофические изменения (умеренное расширение субарахноидальных пространств конвексимальной поверхности головного мозга, умеренная вторичная венрикуломегалия), истончение или гипотрофия мозолистого тела, расширение периваскулярных пространств.

Терапевтическая доза, режим титрации, сопутствующая терапия. Пациенты принимали руфинамид в диапазоне доз от 200 до 1600 мг/сут (в большинстве случаев от 400 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 менее 30 кг начальная доза составила 200 мг/сут. Минимальная применяемая доза — 200–400 мг/сут; максимальная доза — 1600 мг/сут.

У детей с массой тела менее 30 кг, не получающих сопутствующую терапию вальпроатом, руфинамид назначался в терапевтической дозе от 200 до 800 мг/сут. У детей с массой тела менее 30 кг, получающих сопутствующую терапию вальпроатом, руфинамид титровался до терапевтической дозы от 200 до 600 мг/сут. У пациентов с массой тела более 30 кг, включая пациентов старше 18 лет, начальная доза составляла 400 мг/сут, терапевтическая доза у наших пациентов не превышала 1600 мг/сут.

Все пациенты получали руфинамид в политерапии в сочетании с другими АЭП, из них в сочетании с 1 АЭП — 26 (40,6 %) пациентов, в сочетании с 2 АЭП — 32 (50 %), в сочетании с 3 АЭП — 8 (12,5 %) пациентов.

Наиболее часто сопутствующими препаратами были препараты вальпроевой кислоты (их получали в сочетании с руфинамидом 37 пациентов), реже — топирамат (15 пациентов, из них 5 получали его также

в комбинации с вальпроатом), леветирацетам (12 пациентов), ламотриджин (10 пациентов), окскарбазепин (8 пациентов), клобазам (6 пациентов), вигабатрин (6 пациентов, у которых в клинической картине персистировали серийные эпилептические спазмы), перампанел — 4 пациента (из них 2 получали его также в комбинации с вальпроатом), сультиам — 4 пациента, этосуксимид — 2 пациента.

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 2–3 различных АЭП в монотерапии или в комбинации, и в 15 (23,4 %) случаях ранее пациенты получали более 7–8 АЭП в различных комбинациях.

Результаты и обсуждение

Эффективность. В качестве критерия эффективности мы оценивали уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем (до начала приема руфинамида). Также мы рассчитывали долю (%) пациентов с полученным терапевтическим эффектом, у которых частота приступов уменьшалась более чем на 75 % и более чем на 90 %, а также отмечали пациентов, у которых была достигнута ремиссия, в том числе ремиссия 1 или нескольких типов приступов при продолжении приступов другого типа, пациентов, отметивших уменьшение тяжести и продолжительности приступов. Работа носила катamnестический характер. Оценка эффективности проводилась не менее чем через 1–3 мес после введения руфинамида в полной дозе. В дальнейшем оценка эффективности проводилась в среднем каждые 3–6–12 мес. Представлен итоговый анализ эффективности за весь период катamnестического наблюдения, который варьировал от 4 мес до 8 лет (см. таблицу).

Ремиссия всех типов приступов зарегистрирована у 17 (26,6 %) пациентов. Из них ремиссия более 1 года, но менее 3 лет (к настоящему времени) сохранялась у 7 пациентов; ремиссия более 3 лет — у 7 пациентов. В 3 случаях длительность достигнутой при введении руфинамида ремиссии составила менее 1 года: 1 пациент — руфинамид отменен через 3 мес в связи с возникновением аллергической реакции; 1 пациент — приступы возобновились через 4 мес после резкой отмены этосуксимида; 1 пациент (Г., 10 лет, фокальная кортикальная дисплазия 1-го типа правой лобной области) — приступы отсутствовали более 6 мес после введения руфинамида в сочетании с вигабатрином, но руфинамид был отменен в связи с развитием психоза (синдрома насильственной нормализации Ландольта).

Эффективность дополнительной терапии руфинамидом у наблюдаемых нами пациентов ($n = 64$)
Efficacy of adjunctive therapy with rufinamide in the study cohort ($n = 64$)

Показатель Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Ремиссия приступов Remission seizures	17 (26,6)
Уменьшение частоты приступов более чем на 50 % More than 50 % reduction of seizure frequency	28 (43,8)
Уменьшение частоты приступов менее чем на 50 % Less than 50 % reduction of seizure frequency	8 (12,5)
Без эффекта No effect	10 (15,6)
Ухудшение (аггравация) Worsening (aggravation)	1 (1,56)

Уменьшение частоты приступов более чем на 50 % зарегистрировано у 28 (43,8 %) пациентов, из них у 13 пациентов частота приступов снизилась более чем на 75–90 % и отмечалась ремиссия одного из нескольких типов приступов. Пациентов с достигнутым терапевтическим эффектом (редукция приступов более чем на 50 %, $n = 28$) можно разделить на несколько категорий по выраженности достигнутого терапевтического эффекта: редукция более 50 %, но менее 75 % – 20 пациентов; редукция приступов более 75 %, но менее 90 % – 5 пациентов; редукция всех типов приступов более 90 % – 3 пациента. Ремиссия приступов одного типа при значительном урежении приступов других типов (при сочетании у пациента приступов нескольких типов) наблюдалась у 4 пациентов (при этом в обоих случаях отмечено значительное урежение приступов другого типа). Отмечалась ремиссия наиболее тяжелых приступов, вызывающих падение пациента, при сохранении менее тяжелых приступов, в меньшей степени снижающих качество жизни. В 1 случае отмечена ремиссия билатеральных судорожных приступов при сохранении фокальных моторных приступов. В 1 случае отмечена ремиссия гемиклонических и асимметричных тонических приступов при сохранении фокальных приступов с остановкой активности и автоматизмами (не приводящими к падению пациента). Еще у 1 пациента отмечено купирование гипермоторных приступов на фоне приема дозы 300 мг, гемиклонические приступы сократились до 1 раза в неделю (более чем на 90 %). В 1 случае отмечено купирование тонических аксиальных приступов при сохранении, но выраженном урежении фокальных моторных приступов. Доминирующим типом приступов, в связи с которыми назначался руфинамид, были тонические эпилептические приступы.

В 5 случаях эффект был временным (от 3 мес до 2 лет), и в дальнейшем руфинамид был отменен в связи с утратой временного эффекта.

В 1 случае получены данные об эффективности в течение 6 мес, но нет данных о приеме препарата в настоящее время.

В целом терапевтический эффект (редукция частоты приступов не менее чем на 50 %) достигнут у 45 (70,3 %) пациентов из 64.

Уменьшение частоты приступов менее чем на 50 % отмечено у 8 (12,5 %) пациентов, из них в 2 случаях приступы стали короче и легче без существенного урежения их частоты; в 2 случаях получены данные о незначительной эффективности в течение 6 мес, но нет данных о приеме препарата в настоящее время.

У 10 (15,6 %) пациентов терапия руфинамидом была неэффективна. В 1 (1,56 %) случае при введении руфинамида отмечена аггравация (повышение частоты билатеральных судорожных приступов).

Таким образом, в целом эффект от лечения руфинамидом разной степени выраженности был получен у 53 (82,8 %) пациентов из 64.

Важно отметить, что руфинамид применялся у 9 наших пациентов с генетическими формами эпилепсии (с доказанной генетической этиологией в 7 случаях). Из них руфинамид был эффективен (вызывал уменьшение частоты и тяжести приступов не менее чем на 50 %) в 5 случаях.

Приводим клинический пример пациента с генетической этиологией СЛГ и высоким эффектом руфинамида.

Клинический случай 1

Пациент Е., 8 лет (2014 г.р.), наблюдается в ИДНЭ им Свт. Луки с диагнозом СЛГ генетической этиологии,

обусловленного мутацией в гене *CHD2 de novo* (энцефалопатия развития и эпилептическая энцефалопатия, тип 94) (G40.4).

Приступы: билатеральные тонические, атипичные абсансы, миоклонические, возможно миотонические. Дебют приступов в 4,5 года.

Наследственный анамнез: у троюродной бабушки по материнской линии в детстве отмечались приступы с падением и потерей сознания.

Перинатальный анамнез: ребенок от 1-й беременности, в последнем триместре отмечалось снижение плацентарного кровотока, роды в срок, экстренное кесарево сечение (слабость родовой деятельности), масса тела 2700 г, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов, сразу после родов был переведен в реанимацию (аспирационная пневмония, гипоксия), на искусственной вентиляции не был, выписан через 1 мес.

Раннее развитие по возрасту. Начало самостоятельной ходьбы в 1 год 2 мес. Первые слова произнес в 1 год. Далее отмечалось плохое понимание речи (в возрасте 1,5–2,0 года), до 3 лет говорил единичные слова. После 3 лет — фразовая речь, улучшение развития.

Перед дебютом приступов развитие ориентировочно соответствовало возрасту.

Дебют приступов в 4,5 года, в детском саду во время дневного сна, при засыпании: крик — подъем и напряжение рук, далее вялость и сонливость.

Через 9 мес появились приступы в виде «кивков» в утренние часы: одиночные, затем серийные. В дальнейшем присоединились приступы в виде остановки активности (атипичные абсансы) на несколько секунд, приступы в виде короткого подгибания ног (иногда с падением) и тонические приступы во сне (билатеральные или с преобладанием одной стороны, с чередованием преобладающей стороны). Отмечались ежедневные многократные приступы. После появления приступов ребенок утратил многие ранее приобретенные навыки, с дальнейшим частичным восстановлением и задержкой развития.

Неврологический статус: умеренная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы живые, без четкой разницы сторон. Координация четкая, хуже использует правую руку. Эпизодически стереотипии. Речь — короткие фразы. Выполняет простые инструкции, контактен, внимание рассеянно. В целом когнитивные нарушения.

Анализ данных ВЭМ: основная активность фона сохранна. В бодрствовании — эпилептиформная активность острая—медленная волна, преимущественно по правым задневисочно-затылочным отведениям, невысоким индексом. Во сне индекс эпилептиформной активности нарастает. Отмечается реверсия фазы по электроду P4, также независимо по электроду P3. Во сне — частые короткие диффузные полипик-волновые разряды с отчетливым бифронтальным преобладанием, чередующиеся с пробегами LAFA (также диффузными). Индекс эпилептиформной активности во сне высокий.

По данным последнего ВЭМ (октябрь 2021 г.) регистрируются частые разряды диффузной пароксизмальной быстроволновой активности (GPFA).

Зарегистрирован короткий тонический приступ с преимущественным вовлечением левых конечностей с возможным началом с правых задних отведений (март 2021 г.).

Стандартная ВР-МРТ (Российская детская клиническая больница, ноябрь 2020 г.): диффузное расширение субарахноидальных пространств конвексимальной поверхности коры головного мозга. Легкая вентрикуломегалия. Гипоплазия червя мозжечка. Структурных эпилептогенных нарушений не выявлено.

Генетические исследования: полное секвенирование экзома («Генетико») выявило гетерозиготную мутацию в гене *CHD2* (OMIM: 615369), ассоциированную с энцефалопатией развития и эпилептической энцефалопатией 94-го типа. При исследовании по Сэнгеру мутация у обоих родителей отсутствует — мутация *de novo*.

Начало лечения с вальпроата в монотерапии — без эффекта, вальпроат + топирамат — небольшое уменьшение тяжести приступов, + этосуксимид — прекращение приступов «замирания» и «кивков». При введении руфинамида в дозе 800 мг/сут (400 мг 2 раза в день) в комбинированной терапии (в сочетании с вальпроатом в дозе 750 мг/сут и этосуксимидом в дозе 750 мг/сут) отмечен выраженный положительный эффект в течение 6 мес в виде практически полного прекращения всех типов приступов. В дальнейшем приступы возобновились, однако их частота снизилась более чем на 50 % по сравнению с исходной.

В настоящее время приступы в дневное время отсутствуют. Сохраняются тонические приступы во сне: билатеральные тонические, иногда со звуковым компонентом (булькающие звуки), с частотой несколько раз в неделю. Терапию переносит хорошо, ПЭ не отмечаются.

Наши данные согласуются с данными по эффективности руфинамида, ранее полученными в зарубежных исследованиях, однако отличаются более высоким показателем ремиссии приступов.

В нашем анализе терапевтический эффект (редукция частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 45 (70,3 %) пациентов из 64, при этом ремиссия (кратковременная или длительная) зарегистрирована у 17 (26,6 %) пациентов, а снижение частоты приступов более чем на 50 %, включая случаи ремиссии некоторых типов приступов при сохранении других, — у 28 (43,8 %).

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 том числе в открытом продолженном исследовании длительной терапии руфинамидом ($n = 124$) [23] (средняя продолжительность приема руфинамида в этот исследования составила 432 дня) снижение частоты приступов на 50 % и более было отмечено у 45,1 % пациентов. В исследовании G. Coppola и соавт. (2010, Италия) с участием 43 пациентов 4–34 лет (20 пациентов с криптогенным СЛГ, 23 – с симптоматическим СЛГ) снижение частоты приступов более чем на 50 % было достигнуто у 60 % пациентов; эффективность лечения при СЛГ в среднем составила 38 % [16]. В ретроспективном исследовании Е.Н. Lee и соавт. (2013, Корея) с участием 23 пациентов с СЛГ (в возрасте 4–22 лет) у 43,5 % пациентов достигнуто снижение частоты приступов на 50 % и более [26]. Эффективность руфинамида, по данным обзора G. Coppola и соавт. (2014, Италия), включавшего данные литературы о 600 пациентах детского возраста, составила в среднем 38 % [15]. В исследовании длительной терапии руфинамидом доля пациентов с уменьшением частоты всех типов приступов (значимое или очень значимое улучшение) составила 28,6 % (12/42) в группе руфинамида [33]. А по данным систематического обзора и метаанализа 10 исследований с участием 557 пациентов, доля больных с уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 % для всех типов приступов и отдельно для приступов падений также была значимо выше в группе руфинамида по сравнению с плацебо и составляла 33,3 % против 0 %, $p = 0,066$; 57,1 % против 10,0 %, $p = 0,02$ соответственно [40].

Применение руфинамида у взрослых пациентов с СЛГ. В нашем анализе руфинамид был впервые назначен во взрослом возрасте у 4 пациентов, и еще в 3 случаях препарат был назначен в подростковом возрасте, однако в связи с эффективностью лечения и большой длительностью приема в рамках катамнестического наблюдения эти пациенты перешли в категорию взрослых. Из них ремиссия приступов была достигнута в 2 случаях (продолжительность лечения составляет к настоящему времени более 3 и 4 лет соответственно); снижение частоты приступов более чем на 50 % было достигнуто в 3 случаях (в одном из них частота приступов снизилась более чем на 75 %). Эти пациенты в настоящее время продолжают принимать руфинамид более 1, 3 и 8 лет соответственно. В 2 случаях эффекта на лечении руфинамидом не отмечено и препарат был отменен; длительность лечения составила менее 6 мес. Таким образом, в 5 случаях из 7 руфинамид был высокоэффективен (71,4 %). Ни в одном из этих случаев у взрослых пациентов не было отмечено ПЭ руфинамида. В настоящее время 5 из 7 взрослых пациентов продолжают принимать руфинамид. Показатель удержания на терапии руфинамидом более 1 года составляет 5 (71,4 %) из 7; при этом 3 пациента

принимают руфинамид более 3 лет и 1 пациент – более 6 лет.

Представляем историю болезни взрослого пациента с хорошим эффектом руфинамида.

Клинический случай 2

Пациентка К., 19 лет (2004 г.р.), наблюдается в ИДНЭ им Свт. Луки с диагнозом СЛГ структурной этиологии (синдром «двойной коры») (G40.2). Этиология: порок развития головного мозга – синдром «двойной коры».

Приступы: эпилептические спазмы; тонические аксиальные, тонико-вибраторные, билатеральные тоникоклонические, атипичные абсансы.

Наследственный анамнез не отягощен. Перинатальный анамнез: ребенок от 2-й беременности: (1-я беременность – девочка, 1997 г.р., здорова); во время беременности по данным ультразвукового исследования диагностировали увеличение желудочков мозга на сроке 6 мес гестации. Роды 2-е, срочные, физиологические, в лицевом предлежании, масса тела 4000 г, оценка по шкале Апгар – 8 баллов; состояние после родов нормальное.

Раннее развитие: с задержкой, которая стала заметной с первых месяцев жизни; начало самостоятельной ходьбы в 2,5 года; первые слова появились после года жизни, короткие фразы – с 1,5 года.

Анамнез заболевания: в возрасте 6 мес в связи с задержкой развития проведен курс инъекций актовегина. После 8-го укола отмечен дебют эпилептических приступов – серийные эпилептические спазмы: днем в бодрствовании – кивок, сгибание и приведение рук и ног, серия в течение 1–2 мин, 3 серии в сутки; после приступа – сон.

В течение нескольких дней приступы были купированы в стационаре. Назначен вальпроат, однако родители отказались от лечения. Со слов родителей, приступы отсутствовали до 4,5 года без лечения.

В 4,5 года в детском саду во время дневного сна возник эпизод с внезапной рвотой и снижением уровня сознания; через неделю повторился аналогичный приступ, также во время дневного сна.

На ЭЭГ выявлена эпилептическая активность; назначен вальпроат; в течение 5 мес видимые приступы отсутствовали на фоне приема вальпроата.

В 5 лет возник приступ утром после пробуждения: начало в сознании, «хотела встать, но не смогла», напряжение рук и туловища, говорить не могла, кивок, напряжение рук, моргание глаз, далее вытягивание рук и ног, крик, сознание нарушено. Длительность около 10 мин. Приступ был купирован диазепамом. В больнице на следующее утро возникла серия эпилептических спазмов (кивок, приподнимание и сгибание рук).

С этого времени приступы возникали ежедневно при пробуждении (после дневного и ночного сна), чаще серийно.

Получала вальпроат в сочетании с ламотриджином — с временным улучшением (в течение 3 мес), далее отмечено возобновление ежедневных приступов.

В возрасте 6 лет получала клоназепам в сочетании с вальпроатом и левитирацетамом — отмечались побочные эффекты (выраженная сонливость, заторможенность), сохранились ежедневные серийные эпилептические спазмы (кивки — серийные или одиночные; кивки + сведение или разведение рук). Также присоединились приступы падения, как от удара под колени, а также билатеральные судорожные (тонико-клонические приступы).

Развивалась с задержкой, медленно приобретала новые навыки, утраты навыков не отмечалось.

Впервые консультирована в ИДНЭ в июле 2012 г. в возрасте 7 лет 10 мес.

В неврологическом статусе: выраженная задержка психоречевого развития; говорит короткими фразами.

По данным ВЭМ: постоянная продолженная активность в виде медленных комплексов острая—медленная волна с бифронтальным преобладанием и нарастанием во сне.

Получала вальпроат хроно в дозе 900 мг/сут (концентрация вальпроевой кислоты — 105 мкг/мл до приема), левитирацетам 750 мг/сут.

Рекомендованы отмена левитирацетама и одновременное введение вигабатрина в дозе 750 мг 2 раза в сутки (1500 мг/сут). По месту жительства при введении вигабатрина был отменен вальпроат (в сочетании с левитирацетамом), что привело к учащению приступов и проявлениям агрессии. В 2013 г. после консультации в Израиле был введен сультиам в дозе 300 мг/сут в сочетании с вигабатрином — появились страхи и нарушение сна. Доза сультиама была снижена.

В июле 2014 г. в возрасте 9 лет 10 мес проведен консилиум с участием доктора медицины Х. Хольтхаузена (Германия).

По данным МРТ (декабрь 2011 г., ЛДЦ-МИБС, Санкт-Петербург; консультация снимков доктором Хольтхаузенем) диагностирован синдром «двойной коры».

По данным ВЭМ (июнь 2014 г.) в бодрствовании — разряды региональной и диффузной эпилептиформной активности с преобладанием по левым передним отведениям с распространением бифронтально. Во сне — постоянная продолженная диффузная эпилептиформная активность с преобладанием в левых затылочно-височных отведениях.

Получала вигабатрин 1000 мг/сут в сочетании с сультиамом 50 мг на ночь.

Рекомендованы отмена сультиама и введение этосуксимида в комбинации с вигабатрином в дозе 250 мг утром и 250 мг вечером (500 мг/сут). При недостаточной эффективности рассмотреть вопрос о введении руфинамида.

В апреле 2017 г. в возрасте 12 лет проведен повторный консилиум с участием доктора медицины Х. Хольтхаузена (Германия).

Сохранились практически ежедневные эпилептические приступы; преобладали билатеральные тонические приступы, ассоциированные со сном.

По данным ВЭМ (апрель 2017 г.) в бодрствовании основная активность фона сохранна. Во сне — постоянная продолженная диффузная эпилептиформная активность с преобладанием в правых лобно-височных и лобно-центральных отведениях.

Получала вигабатрин 1000 мг/сут и этосуксимид 500 мг/сут.

Рекомендовано введение руфинамида (Иновелон®), стартовая доза — 200 мг 2 раза в день; в дальнейшем проводилась титрация дозы с ее увеличением каждые 2–3 дня до 600 мг 2 раза в день (1200 мг/сут).

На фоне введения руфинамида отмечено значительное уменьшение частоты и тяжести приступов более чем на 75 %. Приступы не ежедневные, сохраняются одиночные и короткие серии эпилептических спазмов, а также приступы в виде «замирания» (возможно, атипичные абсансы). Отмечено улучшение сна и поведения. Этосуксимид был постепенно отменен с февраля 2019 г., вигабатрин заменен на вальпроат хроно в дозе 600 мг/сут. Принимает руфинамид с мая 2017 г. по настоящее время (более 6 лет). Терапию переносит хорошо.

В феврале 2021 г. проведено генетическое исследование — полное секвенирование экзона (на редкие генетические заболевания, материал — соскоб слизистой оболочки щеки). Выявлена гетерозиготная мутация в гене CHD2, ассоциированная с эпилептической энцефалопатией детского возраста (OMIM: 618929), тип наследования — аутосомно-доминантный. Судя по клинической картине, данная мутация может быть причиной заболевания пациентки. Рекомендована валидизация выявленной мутации по Сэнгеру (исследование крови пациентки и обоих родителей на выявленную мутацию).

Таким образом, представленный случай демонстрирует хорошую переносимость, длительный и стойкий эффект руфинамида у пациентки, достигшей взрослого возраста. В основе эпилепсии — редкий порок развития (синдром «двойной коры»), вероятно, обусловленный генетически (мутация в гене CHD2). До введения руфинамида пациентка без эффекта получала 6 различных АЭП в разных комбинациях. При приеме руфинамида отмечено снижение частоты приступов более чем на 75 %, включая тяжелые тонические приступы падения, вызывающие травматизацию.

Данные о результатах применения руфинамида у взрослых немногочисленны, так как в большинстве исследований группа взрослых не выделяется отдельно [27, 29, 31, 37, 39].

Как уже говорилось выше, R. McMurray и P. Striano (2016) представили результаты post-hoc-анализа подгруппы взрослых (в возрасте 18–37 лет) пациентов

с СЛГ ($n = 31$), участвовавших в исследовании III фазы T. Glauser и соавт. (2008). Пациенты получали руфинамид ($n = 21$) или плацебо ($n = 10$), медиана дозы составила 2400 мг/сут, доза варьировала в пределах 200–3200 мг/сут. 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 всех типов приступов, однако 2 (9,5 %) пациента, получавшие руфинамид, достигли ремиссии приступов падений. ПЭ в целом отмечены у 71,4 % пациентов, получавших руфинамид, и у 60 % пациентов, получавших плацебо; наиболее распространенными ПЭ были сонливость (33,3 % по сравнению с 20 %) и рвота (19 % по сравнению с 0 %). Большинство ПЭ были легко или умеренно выражены [27]. Только у 3 пациентов ПЭ были расценены как выраженные (сонливость; сонливость и агрессия; запор); серьезных ПЭ не отмечено ни в одном из случаев; терапия руфинамидом не ассоциировалась с клинически значимыми изменениями жизненно важных функций, данных физикального исследования, электрокардиографии и лабораторных тестов. Таким образом, исследование продемонстрировало эффективность и хорошую переносимость руфинамида у взрослых пациентов с СЛГ [27]. По мнению авторов, руфинамид может быть препаратом выбора в дополнительной терапии СЛГ при преобладании в клинической картине приступов падений, в том числе и у взрослых пациентов.

При лечении взрослых как показатели эффективности, так и проблемы безопасности могут иметь отличия по сравнению с популяцией детей. Интересно, что такие ПЭ, как укорочение интервала QT на электрокардиограмме без развития аритмии и значимое снижение массы тела, ставшее причиной отмены препарата, к настоящему времени зарегистрированы только в исследованиях взрослых пациентов [27, 31, 39].

В одноцентровом исследовании, проведенном в Германии и 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 электрокардиограмме. Однако на протяжении периода катамнестического наблюдения ($3,04 \pm 1,09$ года) у этих пациентов не возникло симптомов аритмии и других ассоциированных ПЭ [39].

В другом исследовании взрослых пациентов, включавшем 31 пациента с СЛГ, не отмечено изменений

интервала QT или других параметров электрокардиограммы [27].

Переносимость терапии. Для оценки переносимости терапии мы изучали частоту встречаемости ПЭ у наших пациентов, их тяжесть, а также долю (%) пациентов, у которых препарат был отменен в связи с ПЭ терапии.

В большинстве случаев отмечена хорошая переносимость руфинамида. Всего ПЭ зарегистрированы в 10 (15,6 %) случаях. Только в 2 (3,1 %) случаях руфинамид был отменен непосредственно из-за ПЭ (причиной отмены в этих случаях стали аллергическая реакция и психоз). Еще в 3 случаях причиной отмены препарата стало сочетание ПЭ и неэффективности в отношении приступов. В 1 случае отмечена аггравация билатеральных судорожных приступов, и руфинамид был отменен. В 1 (1,56 %) случае была отмечена кожная сыпь (препарат отменен в связи с развитием аллергической реакции), несмотря на отсутствие приступов. В 3 (4,7 %) случаях у детей отмечалась рвота (из них в 1 случае препарат был отменен в связи с отсутствием эффекта и сохранением рвоты).

В 3 (4,7 %) случаях на фоне ремиссии всех или нескольких типов приступов родители отмечали возбуждение ребенка, повышенную раздражительность, плаксивость и нарушение сна. В одном из этих случаев состояние ребенка улучшилось при снижении дозы с 800 до 600 мг/сут. Во всех этих случаях пациенты продолжают получать руфинамид до настоящего времени. У 1 (1,56 %) пациента отмечалась сонливость (в дальнейшем препарат отменен в связи с отсутствием эффекта). У 1 (1,56 %) пациента при введении руфинамида родители отметили транзиторное нарушение походки. В связи с высоким терапевтическим эффектом (редукция приступов более чем на 90 %) прием руфинамида был продолжен, и ходьба нормализовалась на фоне продолжения терапии.

Мы зарегистрировали 1 (1,56 %) случай развития выраженных психических нарушений в рамках синдрома насильственной нормализации, что привело к отмене препарата, несмотря на высокий терапевтический эффект и сохранение ремиссии приступов.

Полученные нами данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, демонстрирующих хорошую переносимость руфинамида. К наиболее часто встречающимся ПЭ руфинамида относят усталость, снижение аппетита, поведенческие нарушения [22, 23]; сонливость, усталость, головокружение, диплопию, тошноту и атаксию (D.T. Hsieh и E.A. Thiele, 2012); сонливость, раздражительность, рвоту и потерю аппетита [30].

В первом плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании III фазы руфинамида у 138 пациентов с СЛГ от 4 до 30 лет (12-недельный период лечения) [17] ПЭ были зарегистрированы

у 10 % пациентов, получавших руфинамид. Наиболее частые ПЭ включали головокружение, усталость, тошноту, рвоту, диплопию и сонливость. Наиболее часто наблюдались сонливость (24,3 % в группе руфинамида и 12,5 % в группе плацебо) и рвота (21,6 и 6,3 % соответственно). Со стороны поведенческой сферы как частый ПЭ была зарегистрирована только тревога ($\geq 1/10$). Принципиально важно, что ПЭ со стороны когнитивной сферы отмечено не было.

В исследованиях, посвященных оценке переносимости руфинамида у детей, получены благоприятные показатели переносимости. Например, по результатам метаанализа данных 7 клинических исследований, посвященных безопасности и переносимости руфинамида у детей с эпилепсией [44], наиболее частые ПЭ включали сонливость (17,0 % для руфинамида и 8 % для плацебо), рвоту (16,5 и 7,1 % соответственно). Психиатрических ПЭ, частота которых превышала бы 10 %, не зарегистрировано. Головокружение чаще выявлялось у подростков (12 % подростков по сравнению с 4,2 % детей младше 12 лет). Зарегистрировано 5 случаев синдрома гиперчувствительности, все они после отмены препарата претерпели обратное развитие. ПЭ, 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 [43, 44].

В нашем анализе в 1 (1,56 %) случае отмечена кожная сыпь, и препарат был отменен в связи с развитием аллергической реакции, несмотря на отсутствие приступов. В других исследованиях также отмечены редкие случаи появления аллергической кожной сыпи при приеме руфинамида [20, 42]. В исследовании, 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) [23]. В исследовании G. Kluger и соавт. (2010) отмечена более высокая, по сравнению с плацебо, частота развития кожной сыпи при приеме руфинамида – 2,7 %. Случаи развития сыпи были отмечены также и в других исследованиях [34].

Влияние руфинамида на когнитивные функции детей с СЛГ и другими видами энцефалопатии развития и эпилептической. При лечении детей следует отдавать предпочтение препаратам, обладающим наименьшей системной токсичностью и не влияющим негативно на когнитивную сферу и поведение, с учетом факторов риска у каждого конкретного ребенка. Риск психических и поведенческих ПЭ выше при указании на существование данных нарушений в анамнезе пациента [41].

По данным отчета рабочей группы Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) о действии АЭП на когнитивные

функции и поведение детей [10], отсутствует доказанная информация о возможном влиянии руфинамида на когнитивные функции и поведение детей.

Влияние АЭП на когнитивные функции и поведение у детей [10]:

- негативные когнитивные эффекты у детей с эпилепсией: фенobarбитал, фенитоин, топирамат, зонисамид;
- негативные эффекты на поведение детей: фенobarбитал, вальпроат, габапентин, топирамат, леветирацетам и зонисамид;
- данные в отношении влияния АЭП на когнитивные функции и поведение противоречивы, не доказаны: этосуксимид, клобазам, вигабатрин, прегабалин, руфинамид, лакосамид;
- нейтральный эффект в отношении когнитивных функций: вальпроат, карбамазепин, габапентин и окскарбазепин. По данным современного систематического обзора Y.-A. Witt и Ch. Helmstaedter (2022), перампанел также имеет нейтральное влияние на когнитивные функции;
- нейтральный эффект на поведение: карбамазепин;
- положительные когнитивные эффекты: ламотриджин и леветирацетам;
- положительный эффект на поведение: ламотриджин.

В обзоре литературы, включавшем публикации за период с 2002 по 2016 г. и 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 [28]. A. Strzelczyk и S. Schubert-Bast (2022) представили обзор литературы по влиянию АЭП на когнитивные функции, поведение и сон у пациентов с энцефалопатией развития и эпилептической энцефалопатией. По данным авторов, леветирацетам, перампанел и бриварацетам (в меньшей степени) могут вызывать психические и поведенческие нарушения у пациентов этой категории, включая агрессивность и раздражительность. Топирамат и зонисамид (в меньшей степени) связаны с речевыми нарушениями, когнитивной заторможенностью, проблемами памяти и негативным влиянием на ряд аспектов когнитивных функций. Ламотриджин, а также леветирацетам и бриварацетам могут оказывать положительный эффект на когнитивные функции. Однако ламотриджин может вызывать нарушения сна, а перампанел, напротив, может улучшать сон. Риск

психических и поведенческих ПЭ выше при существовании данных нарушений в анамнезе пациента. В отличие от большинства других АЭП, включенных в обзор, негативного эффекта руфинамида на когнитивные функции, поведение и сон отмечено не было [41].

По мнению G. Sorroa и соавт. (2014), руфинамид, по-видимому, имеет более благоприятный профиль когнитивных ПЭ по сравнению с другими АЭП [15].

Встречающиеся чаще других ПЭ (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 ПЭ [15]. Этому мнения придерживаются и другие авторы [31].

T. Resnick и соавт. (2011) 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 [36].

В нашем анализе применение руфинамида не ассоциировалось с неблагоприятным влиянием на когнитивные функции. В 3 (4,7 %) случаях на фоне ремиссии всех или нескольких типов приступов родители отмечали возбуждение ребенка и нарушение сна. В одном из этих случаев состояние ребенка улучшилось при снижении дозы с 800 до 600 мг/сут. Во всех этих случаях пациенты продолжают получать руфинамид до настоящего времени.

Мы зарегистрировали 1 случай развития выраженных психических нарушений в рамках синдрома насильственной нормализации, что привело к отмене препарата, несмотря на сохранение ремиссии приступов.

Клинический случай 3

Пациент Г., с диагнозом СЛГ структурной этиологии (G40.2). Этиология: структурная — распространенная кортикальная дисплазия, предположительно Ia типа, правой гемисферы, преимущественно лобной доли.

Приступы: тонические аксиальные, асимметричные тонические, атипичные абсансы, резистентные к лечению. Приступы отсутствовали более 6 мес после введения руфинамида в дозе 800 мг/сут (с одновременной отменой вальпроата) в сочетании с вигабатрином в дозе 3000 мг/сут.

Ранее пациент длительно получал вигабатрин в сочетании с вальпроатом в данной дозе с сохранением ежедневных тонических аксиальных приступов с серийным течением, приводящим к падению и травматизации. Однако прекращение приступов после введения руфинамида сопровождалось развитием психоза, с нашей точки зрения, как проявления феномена насильственной норма-

лизации (постоянный крик, отказ от общения, психомоторное возбуждение). В этот период пациент был госпитализирован в клинику Германии для планового обследования и проведения хирургического лечения эпилепсии (фокальная кортикальная резекция). В связи с прекращением приступов и развитием психоза в операции было отказано. Ранее у данного больного отмечалось абсолютно резистентное течение эпилепсии с сохранением ежедневных приступов на фоне приема различных комбинаций АЭП.

Синдром насильственной нормализации Ландольта всегда является показателем высокой эффективности лечения и может возникать при приеме любого АЭП, если препарат вызывает резкое улучшение течения эпилепсии (обычно ранее имевшей тяжелое течение с частыми приступами). Хотя синдром Ландольта чаще вызывают АЭП, обладающие пропсихотическим действием (которые могут вызывать проявления психоза в качестве ПЭ), такие как этосуксимид, топирамат, в литературе описаны случаи развития синдрома насильственной нормализации с проявлениями психоза даже на фоне приема АЭП с благоприятным влиянием на психическую сферу и поведение (таких как карбамазепин, вальпроат, ламотриджин) [7, 8]. При развитии синдрома насильственной нормализации пациент или его родители должны решить важный этический вопрос — что более непереносимо: частые тяжелые эпилептические приступы или психические нарушения. В описываемом случае при обратной замене руфинамида на вальпроат психическое состояние пациента нормализовалось, однако приступы возобновились и до настоящего времени продолжают ежедневные.

Причины отмены и показатель удержания на терапии руфинамидом. Только в 2 (3,1 %) случаях руфинамид был отменен непосредственно из-за ПЭ (причиной отмены в этих случаях стали аллергическая реакция и психоз). В остальных случаях причинами отмены были: в 3 случаях — сочетание ПЭ и неэффективности в отношении приступов; в 1 случае — аггравация приступов (билатеральных судорожных); в 10 случаях — первоначальное отсутствие эффекта; в 2 — утрата первоначального хорошего эффекта; в 3 — утрата первоначального среднего эффекта в сочетании с экономическими причинами; в 1 случае — экономические причины при хорошем терапевтическом эффекте.

В настоящее время 42 пациента принимают руфинамид более 1 года. При этом 9 пациентов получают руфинамид от 2 до 3 лет, 10 пациентов — от 3 до 5 лет, 5 пациентов — от 5 до 8 лет и 1 пациент — более 8 лет.

Продолжительность терапии руфинамидом у наших пациентов составляет: менее 6 мес — 6 пациентов, более 6 мес — 54 пациента (из них более 12 мес — 42 пациента).

У 4 пациентов отсутствуют данные о приеме руфинамида в настоящее время (однако есть данные о хорошем в 1 случае или среднем в 3 случаях первоначальном эффекте препарата).

Показатель удержания на терапии длительностью более 1 года составляет 65,6 % (42 пациента из 64).

Выводы

Таким образом, данные нашего анализа продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость руфинамида в лечении эпилептических приступов, ассоциированных с СЛГ, и подтверждают многочисленные данные литературы. Однако в нашем анализе получен более высокий показатель ремиссии приступов, хотя мы включали в анализ преимущественно пациентов с резистентным течением эпилепсии, ранее принимавших множество доступных в настоящее время АЭП (как в монотерапии, так и в комбинации). Можно предполагать, что применение руфинамида на более ранних этапах лечения, до установленной фар-

макорезистентности, дало бы еще более высокие результаты.

Ремиссия всех типов приступов зарегистрирована у 17 (26,6 %) пациентов, уменьшение частоты приступов более чем на 50 % — у 28 (43,8 %). Из них у 13 пациентов частота приступов снизилась более чем на 75–90 % и отмечалась ремиссия одного из нескольких типов приступов. В целом терапевтический эффект (редукция частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 45 (70,3 %) пациентов из 64. В том числе отмечена эффективность и хорошая переносимость руфинамида в группе взрослых пациентов. Таким образом, в 5 (71,4 %) случаях из 7 руфинамид был высокоэффективен. Ни в одном из этих случаев у взрослых пациентов не было отмечено ПЭ руфинамида. В настоящее время 5 из 7 взрослых пациентов продолжают принимать руфинамид. Показатель удержания на терапии руфинамидом более 1 года составляет 5 (71,4 %) из 7; при этом 3 пациента принимают руфинамид более 3 лет и 1 пациент — более 6 лет.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова Е.Д., Бурд С.Г., Ермоленко Н.А., Мухин К.Ю. Диагностика и возрастная эволюция синдрома Леннокса—Гасто. Ведение пациентов в разных возрастных периодах. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2022;14(3):276–93. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.124
Belousova E.D., Burd S.G., Ermolenko N.A., Mukhin K.Yu. Diagnostics and age-related evolution of Lennox—Gastaut syndrome. Management in diverse patient age periods. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and paroxysmal conditions 2022;14(3):276–93. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.124
2. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Клинико-электроэнцефалографическая диагностика и терапия. В кн.: Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия (руководство для врачей). М.: Русский печатный двор, 2023. С. 146–323.
Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Clinical electroencephalographic diagnosis and therapy. In: Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy (Guide for doctors). Moscow: Russian Printing House, 2023. Pp. 146–323. (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. DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-4-47-54
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Rufinamide (Inovelon) in the treatment of Lennox—Gastaut syndrome (a review of literature and clinical case). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2015;10(4):47–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-4-47-54
4. 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. DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-7-19
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 neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(2):7–19. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-7-19
5. Мухин К.Ю., Пылаева О.Н. 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
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. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-20-33
6. Общая характеристика лекарственного препарата Иновелон® (руфинамид), таблетки, покрытые пленочной оболочкой. РУ ЛП-№(001228)-(РГ-РУ). Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. Доступно по: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>.
General characteristics of the drug Inovelon® (rufinamide), film-coated tablets. RU LP-No.(001228)-(RG-RU). Unified register of registered medicines of the Eurasian Economic Union. Available at: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>. (In Russ.)
7. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Побочные эффекты антиэпилептической терапии: общие закономерности развития и принципы профилактики. В кн.: Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. 5-е изд-е. М.: Русский печатный двор, 2023. С. 540–596.
Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Side effects of antiepileptic therapy: general patterns of development and principles of prevention.

- In: Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy. Guide for doctors. 5th edn. Moscow: Russian Printing House, 2023. Pp. 540–596. (In Russ.)
8. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: Гранат, 2016. 236 с.
Pylyayeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Side effects of antiepileptic medication. Moscow: Granat, 2016. 236 p. (In Russ.)
9. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Том I. Под ред. К.Ю. Мухина, Л.Ю. Глуховой, А.А. Холина. М.: Русский печатный двор, 2023. 912 с.
Epilepsy. Atlas of electroclinical diagnostics and therapy. Vol. I. Eds.: K.Yu. Mukhin, L.Yu. Glukhova, A.A. Kholin. Moscow: Russian Printing House, 2023. 912 p. (In Russ.)
10. 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;19(2):178–85. DOI: 10.1684/epd.2016.0817
11. Borrelli S., El Tahry R. Therapeutic approach to Lennox–Gastaut syndrome: A systematic review. *Acta Neurol Belg* 2019;119(3):315–24.
12. Brigo F., Jones K., Eltze C., Matricardi S. Anti-seizure medications for Lennox–Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;4(4):CD003277. DOI: 10.1002/14651858.CD003277.pub4
13. 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. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01173.x
14. Coppola G. Update on rufinamide in childhood epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:399–407. DOI: 10.2147/NDT.S13910
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. 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
18. 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.
19. 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
20. Joseph J.R., Schultz R.J., Wilfong A.A. Rufinamide for refractory epilepsy in a pediatric and young adult population. *Epilepsy Res* 2011;93(1):87v9. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2010.10.017
21. 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. DOI: 10.14581/jer.12009
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. DOI: 10.1684/epd.2013.0557
23. 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. 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. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01334.x
25. 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.
26. 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. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.09.021
27. 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. DOI: 10.1007/s40120-016-0041-9
28. 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. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.01.006
29. Montouris G., Aboumatar S., Burdette D. et al. Expert opinion: Proposed diagnostic and treatment algorithms for Lennox–Gastaut syndrome in adult patients. *Epilepsy Behav* 2020;110:107146. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107146
30. 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. DOI: 10.1111/epi.12732
31. Mourand I., Crespel A., Gelisse P. Dramatic weight loss with rufinamide. *Epilepsia* 2013;54(1):e5–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03579.x
32. Mukhin K.Yu. Lennox–Gastaut syndrome. In: *Epileptic Encephalopathies*. John Libbey, 2014. Pp. 127–158.
33. 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. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.08.026
34. 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. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.01.002
35. 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. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2014.08.019
36. 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. DOI: 10.1684/epd.2011.0421
37. Samanta D. Management of Lennox–Gastaut syndrome beyond childhood: A comprehensive review. *Epilepsy Behav* 2021;114(Pt A):107612. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107612
38. Sankar R., Chez M., Pina-Garza J.E. et al. Proposed anti-seizure medication combinations with rufinamide in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome: Narrative review and expert opinion. *Seizure* 2023;110:42–57. DOI: 10.1016/j.seizure.2023.05.018
39. 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. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.01.006
40. Sharawat I.K., Panda P.K., Dawman L. Efficacy and safety of rufinamide as adjunctive therapy in patients with Lennox–Gastaut syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2021;91:296–307. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.07.004
41. Strzelczyk A., Schubert-Bast S. Psychobehavioural and cognitive adverse events of anti-seizure medications for the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. *CNS Drugs* 2022;36(10):1079–111. DOI: 10.1007/s40263-022-00955-9
42. 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. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.04.003
43. 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. DOI: 10.1684/epd.2007.0144

44. 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. DOI: 10.1177/0883073809350508
45. 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. DOI: 10.2165/11586920-000000000-00000

ORCID авторов / ORCID of authors

К.Ю. Мухин / K.Yu. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

О.А. Пылаева / O.A. Pylaeva: <https://orcid.org/0000-0001-9050-2036>

М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: <https://orcid.org/0000-0001-6125-0618>

Финансирование. Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание статьи и редакционные решения.

Funding. The publication was prepared with the financial support of the Eisai Company. The authors are fully responsible for the content of the article and editorial decisions.

Статья поступила: 01.11.2023. **Принята к публикации:** 07.12.2023.

Article submitted: 01.11.2023. **Accepted for publication:** 07.12.2023.