

Современные подходы в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы)

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителю 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. Частота синдрома составляет 4–10 % всех форм эпилепсии у детей. Сложности диагностики и лечения СЛГ связаны с сочетанием в картине заболевания приступов нескольких типов, их резистентностью к медикаментозной терапии, возможной эволюцией клинической картины синдрома с возрастом. Авторы представляют обзор литературы, посвященный основным принципам лечения СЛГ, анализ антиэпилептических препаратов, наиболее часто применяемых при этом заболевании, подробно рассматривают клинические исследования, в которых были получены доказательства эффективности и переносимости антиэпилептических препаратов при данной форме эпилепсии. Статья содержит подробный алгоритм лечения СЛГ, основанный на международных рекомендациях и мнениях экспертов.

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

Для цитирования: Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Современные подходы в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2018;13(2):34–57.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-2-34-57

MODERN APPROACHES 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. Frequency of LGS accounts for approximately 4–10 % of all childhood epilepsy. The difficulties in the diagnosis and treatment of LGS are associated with the presence of various seizures that are frequently resistant to multiple antiepileptic drugs as well as with the disease evolution with age. This review covers the main principles of LGS therapy, analyzes the most common antiepileptic drugs used in LGS, and describes clinical trials evaluating the efficacy and tolerability of antiepileptic drugs in LGS. The article contains a detailed algorithm for the treatment of LGS, based on international guidelines and expert opinions.

Key words: epilepsy, drug-resistant forms of epilepsy, Lennox–Gastaut syndrome, epileptic seizure, tonic epileptic seizure, antiepileptic drug, efficacy, tolerability

For citation: Mukhin K. Yu., Pylaeva O. A. Modern approaches in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome (a review of literature). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(2):34–57.

Синдром Леннокса–Гасто (СЛГ) – эпилептическая энцефалопатия с дебютом в детском возрасте, проявляющаяся частыми полиморфными приступами, включая тонические аксиальные, выраженными когнитивными нарушениями, медленной активностью (с частотой <2,5–3,0 Гц) острая–медленная волна в интериктальном периоде на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), пробегами быстрой активности с частотой 10–20 Гц, нередко ассоциированными с тоническими

приступами, и резистентностью к терапии [2, 3, 6, 8, 9, 13, 31, 35, 59].

Синдром описан W.G. Lennox и J.P. Davis в 1950 г., H. Gastaut и соавт. – в 1966 г. По классификации Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) 1989 г. отнесен к криптогенной или симптоматической генерализованной эпилепсии. По проекту классификации эпилепсий, предложенному рабочей группой ILAE

(J. Engel, 2001), СЛГ рассматривается как возрастзависимая эпилептическая энцефалопатия.

СЛГ – гетерогенное заболевание, представляющее собой определенный клинико-электроэнцефалографический симптомокомплекс различной этиологии. По современным эпидемиологическим данным, распространенность СЛГ составляет 2,8 случая на 100 000 детей [59]. Частота встречаемости СЛГ в России и во всем мире, по одним данным, составляет 1,0–6,6 % среди всех форм эпилепсии у детей [15], по другим – 4–10 % [59]. Заболевание в 5 раз чаще встречается у мальчиков. Хотя типично начало СЛГ у детей (характерен дебют в возрасте от 1 до 7 лет), в редких случаях клинический симптомокомплекс СЛГ может проявляться в подростковом или взрослом возрасте [41].

СЛГ представляет собой сочетание эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития [36]. Эпилептические энцефалопатии детского возраста представляют собой формы эпилепсии, при которых не только сами приступы, но и эпилептиформная активность, выявляемая на ЭЭГ, может приводить к тяжелым нарушениям высших психических функций. При энцефалопатиях развития когнитивные и поведенческие нарушения вызваны самим заболеванием (например, генетическим синдромом), и их течение не зависит от лечения антиэпилептическими препаратами (АЭП) (I.E. Scheffer и соавт., 2017). Именно генетические и хромосомные аномалии лежат в основе энцефалопатии развития (developmental encephalopathy). Этот термин введен для описания группы энцефалопатий с дебютом в раннем возрасте, характеризующихся сочетанием когнитивных нарушений и расстройства аутистического спектра (включая нарушения социального взаимодействия, развития речи и стереотипии).

СЛГ подразделяется на криптогенный и симптоматический варианты. Этиологией СЛГ могут быть нарушения кортикального развития (нередко – фокальные кортикальные дисплазии), перинатальные энцефалопатии, опухоли головного мозга, энцефалиты, нейрокожные синдромы, пороки развития, наследственные болезни метаболизма, хромосомные аномалии и другие факторы [32]. Симптоматический вариант встречается приблизительно в 70–80 % случаев [59].

Предположительно генетические или формы с неизвестной причиной составляют 20–30 % случаев СЛГ [23, 27, 29, 47, 59]. В связи с прогрессивным развитием генетики в настоящее время известно, что причиной СЛГ могут быть мутации *de novo* в следующих генах: *ALG13* и *GABRB3* (наиболее часто), *CHD2*, *DNM1*, *CACNA1A*, *CHD2*, *FLNA*, *GABRA1*, *GRIN1*, *GRIN2A*, *GRIN2B*, *HDAC3*, *HNRNPU*, *IQSEC2*, *mTOR*, *NEDD4L*, *SCN8A*, *STXBPI* и *SYNGAP1* [59]. По мнению J.H. Cross и соавт. (2017), исключение генетической патологии играет важную роль в диагностике СЛГ [22]. В табл. 1 представлены примеры генетических мутаций, которые наиболее часто бывают причиной СЛГ [22].

При анализе баз данных EuroEPINOMICS и Epi4K/EPGP в когорте из 356 семей пациентов с СЛГ и инфантильными спазмами после анализа результатов секвенирования экзома семьи (ребенок и родители) было обнаружено 429 мутаций *de novo* (EuroEPINOMICS-RES Consortium, Epilepsy Phenome/Genome Project, Epi4K Consortium, 2014). С учетом достаточной численности когорты полученные данные позволяют сделать выводы о наиболее важных мутациях при эпилептических энцефалопатиях, которые можно экстраполировать на общую популяцию. Наиболее важную роль играют мутации *de novo* в 7 генах: *DNM1*, *ALG13*, *CDKL5*, *GABRB3*, *SCN1A*,

Таблица 1. Примеры мутаций в генах, которые наиболее часто бывают причиной развития синдрома Леннокса–Гасто [22]

Table 1. Most frequent mutations associated with Lennox–Gastaut syndrome [22]

Ген Gene	Заболевание Disease	Источник литературы Reference
<i>SCN1A</i>	Генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс/синдром Драве/другие фенотипы Generalized epilepsy with febrile seizures plus/Dravet syndrome/other phenotypes	C. Depienne и соавт., 2012 C. Depienne et al., 2012
<i>SLC2A1</i>	Синдром дефицита переносчика глюкозы типа 1 (GLUT1) Glucose transporter type 1 (GLUT1) deficiency syndrome	J. Larsen и соавт., 2015 J. Larsen et al., 2015
<i>STXBPI</i>	Инфантильные спазмы/синдром Веста, синдром Леннокса–Гасто Infantile spasms/West syndrome, Lennox–Gastaut syndrome	Epilepsy Phenome/Genome Project, Epi4K Consortium, 2015
<i>DNM1</i>	Инфантильные спазмы/синдром Веста, синдром Леннокса–Гасто Infantile spasms/West syndrome, Lennox–Gastaut syndrome	Epilepsy Phenome/Genome Project, Epi4K Consortium, 2015
<i>GABRB3</i>	Инфантильные спазмы/синдром Веста, синдром Леннокса–Гасто Infantile spasms/West syndrome, Lennox–Gastaut syndrome	Epilepsy Phenome/Genome Project, Epi4K Consortium, 2015

SCN2A и *STXBP1*. В целом у 12 % пациентов были обнаружены *de novo* мутации, играющие этиологическую роль в развитии заболевания (EuroEPINOMICS-RES Consortium, Epilepsy Phenome/Genome Project, Epi4K Consortium, 2014) [22].

Причиной СЛГ с поздним дебютом может быть трисомия по хромосоме 21, в этих случаях течение заболевания характеризуется частыми рефлекторными приступами и наиболее характерна провокация приступов неожиданными сенсорными раздражителями [22, 30].

При классическом криптогенном варианте СЛГ этиология остается неизвестной. Заболевание дебютирует в возрасте от 2 до 8 лет. Пик начала приходится на дошкольный возраст — 3–5 лет. При симптоматической форме отмечается более ранний дебют, чем при криптогенной. В 20–40 % случаев СЛГ трансформируется из синдрома Веста [32]. По данным А.Р. Ostendorf и Т.Ю. Ng (2017), развитию СЛГ с частотой до 60 % случаев предшествуют инфантильные спазмы, чаще при симптоматическом варианте СЛГ [59]. Фебрильные приступы предшествуют развитию СЛГ в 10 % случаев [7].

Наиболее точные, сжатые и простые критерии СЛГ были представлены Р. Genton и Ch. Dravet в 2007 г. [32]:

- начало заболевания в детском возрасте;
- полиморфизм приступов у одного пациента: обычно атипичные абсансы, аксиальные тонические и атонические. Наличие тонических приступов во сне — постоянный признак. Могут встречаться и другие типы приступов: миоклонические, генерализованные тонико-клонические, фокальные;
- на ЭЭГ диффузные медленные пик-волновые комплексы и разряды быстрых ритмов с частотой 10–12 Гц во сне;
- постоянные психические нарушения, включающие задержку психомоторного развития и/или личностные нарушения.

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 [10].

Сложности диагностики СЛГ

В целом сложности установления симптомокомплекса СЛГ связаны со следующими факторами [22]:

- возможна эволюция клинико-энцефалографических проявлений СЛГ во времени, в разные возрастные периоды;
- полиморфизм приступов; при этом отсутствуют приступы, патогмоничные именно для СЛГ;

- возможны трудности выявления характерных для СЛГ приступов по их клиническим признакам (например, при легких клинических проявлениях тонических приступов во сне; при атипичных абсансах у пациентов с интеллектуальными нарушениями и нарушенной реакцией на окружающее);
- при установлении диагноза необходимо учитывать совокупность клинических и электроэнцефалографических признаков, имеющихся у больного на этапе диагностики; важно учитывать, что отсутствие некоторых важных признаков на данном этапе может объясняться эволюцией заболевания во времени;
- когнитивные и поведенческие нарушения встречаются в большинстве случаев, однако не входят в диагностические критерии, и их выявление или отсутствие непосредственно не влияет на диагноз;
- множество различных этиологических факторов может быть причиной СЛГ; эти факторы способны оказывать разное влияние на клинические проявления заболевания [22].

Важно учитывать, что клинические проявления симптомокомплекса СЛГ могут эволюционировать с возрастом, и в момент установления диагноза не всегда присутствуют все классические признаки. Прежде всего, это касается ЭЭГ-признаков, особенно у маленьких детей при трансформации из синдрома Веста и, наоборот, у взрослых пациентов [22]. Например, в исследовании, включавшем 64 пациентов с СЛГ, которые находились под наблюдением в течение 42-летнего периода, было обнаружено, что выявление на ЭЭГ «классического» паттерна медленных комплексов пик-волна наблюдалось в среднем на протяжении 8,2 года (от 1 до 35 лет; медиана — 5,5 года) [39].

Как было сказано выше, СЛГ характеризуется полиморфизмом приступов, и ни один из типов приступов не является патогмоничным именно для СЛГ, а может встречаться и при других формах эпилепсии. Поэтому основанием для установления диагноза СЛГ (и назначения лечения, рекомендованного при СЛГ) является обнаружение комплекса характерных клинико-электроэнцефалографических характеристик, даже при невозможности выявления этиологического фактора и точного установления формы заболевания [22]. Например, тонические и атонические приступы падений характерны для СЛГ. Эти типы приступов встречаются примерно у 50 % пациентов с паттерном медленных пик-волновых комплексов (с частотой <3 Гц) на ЭЭГ, однако они не являются патогмоничными типами приступов, так как встречаются и при других формах эпилепсии, например при эпилепсии с миоклонически-атоническими приступами [22]. Кроме того, и выявление характерных для СЛГ типов приступов

может быть клинически затруднено и нередко требует длительного видео-ЭЭГ-мониторинга (например, при тонических приступах во сне с легкими, минимальными клиническими проявлениями в виде легкого напряжения мышц, при атипичных абсансах у пациентов с интеллектуальными нарушениями) [22].

Следующие типы приступов могут встречаться при СЛГ в некоторых случаях, но не являются определяющим признаком синдрома: эпилептические спазмы (порой сохраняются после эволюции СЛГ из синдрома Веста), бессудорожный эпилептический статус, обычно представляющий собой сочетание атипичных абсансов и эпизодов коротких тонических приступов (возникает в 50–75 % случаев СЛГ), фокальные приступы (без билатерального распространения), билатеральные тонико-клонические, унилатеральные клонические (чаще развиваются на поздних стадиях СЛГ, но могут и предшествовать появлению основных симптомов заболевания), миоклонические приступы (возникают у 11–28 % больных, способны приводить к падению, ассоциированы со многими формами генерализованных эпилепсий и не являются определяющими в диагностике заболевания) [22].

Учитывая значительные сложности диагностики СЛГ, диагностическая программа должна обязательно включать видео-ЭЭГ-мониторинг со сном, магнитно-резонансную томографию (МРТ) высокого разрешения, генетические исследования (тандемную масс-спектрометрию, хромосомный микроматричный анализ, эпилептическую панель генов).

Сложности диагностики приводят к затруднению дифференциального диагноза между формами эпилепсии, имеющими в клинической картине сходные типы приступов. Например, тонические и атонические приступы падений могут встречаться как при СЛГ, так и при синдроме Дозе (последний отличается от СЛГ благоприятным прогнозом примерно у 2/3 пациентов) [22]. Синдром псевдо-Леннокса может иметь сходные с СЛГ характеристики ЭЭГ, однако отличается обычно нормальной частотой фонового ритма при отсутствии разрядов быстрой активности (>10/с) и тонических приступов [22].

Для СЛГ характерен неблагоприятный прогноз как в отношении эпилептических приступов, так и в отношении развития детей и когнитивных функций пациентов [36]. Только у 10 % пациентов достигается ремиссия во взрослом возрасте, а у 90 % детей формируется фармакорезистентная эпилепсия [59].

В большинстве случаев у пациентов с СЛГ выявляются сопутствующие аутистические расстройства, когнитивные и поведенческие нарушения [59]. Хотя интеллектуальные и поведенческие нарушения были

описаны при СЛГ с начала изучения заболевания [31], они не всегда присутствуют в дебюте заболевания и, соответственно, присутствие или отсутствие данных нарушений не включено в диагностические критерии [22]. Через 5 лет после начала СЛГ у 75–95 % пациентов развиваются когнитивные нарушения, а поведенческие нарушения, такие как гиперактивность, агрессивность и аутистические проявления, формируются в 50 % случаев [22].

Дополнительные факторы неблагоприятного прогноза при СЛГ включают предшествующий синдром Веста, ранний возраст дебюта, симптоматическую форму СЛГ, нарушения по данным нейровизуализации, высокую частоту приступов или эпилептический статус или фокальные/мультифокальные нарушения на ЭЭГ [59].

Лечение СЛГ представляет большие сложности в связи с сочетанием в картине заболевания приступов нескольких типов и их резистентностью к медикаментозной терапии. Дополнительные сложности при оценке эффективности лечения представляют возможная эволюция клинико-электроэнцефалографической картины СЛГ во времени у каждого отдельного пациента и возможность спонтанной флуктуации типа, частоты и тяжести приступов в процессе развития заболевания [22].

Рекомендации по лечению СЛГ

По данным G.D. Montouris и соавт. (2014), в настоящее время в мире официально зарегистрированы 5 АЭП для лечения СЛГ: фелбамат*, ламотриджин, топирамат, руфинамид, клобазам*, и еще несколько АЭП (прежде всего, вальпроат) применяются *off-label* с определенными показаниями и ограничениями. Следует учитывать гетерогенность изучаемых в данных исследованиях приступов (чаще изучались приступы падений), которая не дает получить точные результаты, а также то, что прямые сравнения АЭП при СЛГ не проводились [52]. Данные по эффективности и безопасности АЭП, полученные в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), представлены в табл. 2. Эти данные в большинстве своем основаны на обзоре Кокрановской базы данных, опубликованном в 2013 г. В Кокрановский обзор АЭП, использующихся в лечении СЛГ (2013), были включены 8 исследований 7 препаратов, которые применялись в дополнительной терапии. Проведение метаанализа этих исследований невозможно в связи с различиями дизайна, критериев включения/исключения и критериев оценки эффективности. Было сделано заключение о том, что ни один из изучаемых препаратов нельзя считать преобладающим по эффективности

* Антиэпилептический препарат не зарегистрирован в РФ.

Таблица 2. Обзор антиэпилептических препаратов, зарегистрированных для применения при синдроме Леннокса–Гасто или широко применяющихся при синдроме Леннокса–Гасто в Европе и/или США [22]

Table 2. Overview of antiepileptic drugs approved or widely used for therapy of Lennox–Gastaut syndrome in Europe and/or the USA [22]

Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	Исследования фазы III по эффективности антиэпилептического препарата при приступах падений* Phase III clinical trials evaluating the efficacy of antiepileptic drug in drop attacks*	Исследования фазы III по эффективности антиэпилептического препарата при других типах приступов при СЛГ Phase III clinical trials evaluating the efficacy of antiepileptic drug in other seizures associated with LGS
Вальпроат Valproate	Отсутствуют None	Отсутствуют None
Ламотриджин Lamotrigine	<p>Плацебоконтролируемое РКИ фазы III при СЛГ (16-недельная фаза поддерживающей терапии) [53]: статистически достоверно большая редукция приступов падений при приеме ламотриджина по сравнению с плацебо (34 % по сравнению с 9 %; $p = 0,01$); статистически достоверно выше уровень респондеров** в отношении приступов падений при приеме ламотриджина по сравнению с плацебо (37 % по сравнению с 22 %; $p = 0,04$); ремиссия приступов падений не достигнута</p> <p>Phase III placebo-controlled RCT in LGS (16-week maintenance period) [53]: significantly greater reduction in drop attacks with lamotrigine compared to placebo (34 % vs. 9 %; $p = 0.01$); significantly higher drop attack responder rate** with lamotrigine compared to placebo (37 % vs. 22 %; $p = 0.04$); drop-attack freedom was not reported</p>	<p>Плацебоконтролируемое РКИ фазы III при СЛГ (16-недельная фаза поддерживающей терапии) [53]: статистически достоверно большая редукция всех типов приступов при приеме ламотриджина по сравнению с плацебо (32 % по сравнению с 9 %; $p = 0,002$); статистически достоверно большая редукция тонико-клонических приступов при приеме ламотриджина по сравнению с плацебо (–36 % по сравнению с +10 %; $p = 0,03$); статистически достоверно более высокий показатель респондеров в отношении всех типов приступов при приеме ламотриджина по сравнению с плацебо (33 % по сравнению с 16 %; $p = 0,01$); статистически достоверно более высокий показатель респондеров в отношении тонических-атонических приступов при приеме ламотриджина по сравнению с плацебо (43 % по сравнению с 20 %; $p = 0,007$); случаев ремиссии не зарегистрировано</p> <p>Phase III placebo-controlled RCT in LGS (16-week maintenance period) [53]: significantly greater reduction in all seizures with lamotrigine compared to placebo (32 % vs. 9 %; $p = 0.002$); significantly greater reduction in tonic-clonic seizures with lamotrigine compared to placebo (–36 % vs. +10 %; $p = 0.03$); significantly higher all seizure responder rate with lamotrigine compared to placebo (33 % vs. 16 %; $p = 0.01$); significantly higher tonic-atonic seizure responder rate with lamotrigine compared to placebo (43 % vs. 20 %; $p = 0.007$); seizure freedom was not reported</p>

Влияние на когнитивные функции Effect on cognitive functions	Поведенческие нежелательные явления Behavioural adverse events	Другие особенности Other considerations
<p>Частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) НЯ: заторможенность, нарушение внимания, нарушения памяти ($\geq 1/10$); редкие (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) НЯ: нарушения когнитивных функций, трудности обучения ($\geq 1/10$). Возможно повышение возбудимости</p> <p>Common AEs ($\geq 1/100$ to $< 1/10$): confusional state, attention impairments, and memory impairments ($\geq 1/10$). Rare AEs ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$): cognitive impairments, learning difficulties ($\geq 1/10$). The drug may also cause hyperexcitability</p>	<p>Частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) НЯ: агрессия, ажитация ($\geq 1/10$); редкие (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) НЯ: патологическое поведение ($\geq 1/10$). Агрессия, гиперактивность, иногда сообщается об ухудшении поведения ($\geq 1/10$)</p> <p>Common AEs ($\geq 1/100$ to $< 1/10$): aggression, agitation ($\geq 1/10$). Rare AEs ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$): abnormal behavior ($\geq 1/10$). Aggression, hyperactivity and behavioral deterioration have occasionally been reported ($\geq 1/10$)</p>	<p>Не следует назначать как препарат первого выбора у девочек-подростков, женщин детородного возраста и беременных женщин за исключением тех случаев, когда другие методы лечения неэффективны или плохо переносятся (в связи с высоким тератогенным потенциалом и риском аномалий развития) ($\geq 1/10$)</p> <p>The drug should not be used as first-line treatment in female adolescents, in women of childbearing age and pregnant women unless alternative treatments are ineffective or not tolerated (due to high teratogenic potential and risk of developmental disorders in infants) ($\geq 1/10$)</p>
<p>Очень редкие ($< 1/10000$) НЯ: спутанность сознания, галлюцинации</p> <p>Very rare AEs ($< 1/10000$): confused consciousness, hallucinations</p>	<p>Частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) НЯ: агрессия, раздражительность, ажитация</p> <p>Common AEs ($\geq 1/100$ to $< 1/10$): aggression, irritability, agitation</p>	<p>Вальпроат ингибирует глюкоронизацию ламотриджина, что приводит к снижению метаболизма и повышению периода полувыведения почти в 2 раза; таким образом, в комбинации с вальпроатом требуется применение менее высоких доз ламотриджина. После отмены сопутствующей терапии вальпроатом требуется повышение дозы ламотриджина</p> <p>Valproate inhibits lamotrigine glucuronidation, thus reducing its metabolism and increasing its half-life nearly twofold; therefore, lower doses of lamotrigine are required when used concomitantly with valproate. The dose of lamotrigine should be increased after cessation of concomitant valproate therapy</p>

<p>Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug</p>	<p>Исследования фазы III по эффективности антиэпилептического препарата при приступах падений* Phase III clinical trials evaluating the efficacy of antiepileptic drug in drop attacks*</p>	<p>Исследования фазы III по эффективности антиэпилептического препарата при других типах приступов при СЛГ Phase III clinical trials evaluating the efficacy of antiepileptic drug in other seizures associated with LGS</p>
<p>Руфинамид Rufinamide</p>	<p>Плацебоконтролируемое РКИ фазы III при СЛГ (12-недельный период лечения) [33]: статистически достоверно большая редукция приступов падений (тонических-атонических) при приеме руфинамида по сравнению с плацебо (-42,5 % по сравнению с +1,4 %; $p < 0,0001$); статистически достоверно более высокий показатель респондеров в отношении приступов падений при приеме руфинамида по сравнению с плацебо (42,5 % по сравнению с 16,7 %; $p = 0,002$); ремиссия приступов падений достигнута у 4,1 % на руфинамиде по сравнению с 3,3 % при приеме плацебо ($p = NS$) Phase III placebo-controlled RCT in LGS (12-week treatment period) [33]: significantly greater reduction in drop attacks (tonic-atonic) with rufinamide compared to placebo (-42.5 % vs. +1.4 %; $p < 0.0001$); significantly higher drop attack responder rate with rufinamide compared to placebo (42.5 % vs. 16.7 %; $p = 0.002$); freedom from drop attacks occurred in 4.1 % of patients receiving rufinamide vs. 3.3 % of patients receiving placebo ($p = NS$)</p>	<p>Плацебоконтролируемое РКИ фазы III при СЛГ (12-недельный период лечения) [33]: статистически достоверно большая редукция всех типов приступов при приеме руфинамида по сравнению с плацебо (32,7 % по сравнению с 11,7 %; $p = 0,0015$); статистически достоверно более высокий показатель респондеров в отношении всех типов приступов при приеме руфинамида по сравнению с плацебо (31,1 % по сравнению с 10,9 %; $p = 0,0045$); статистически достоверно большая редукция абсансов и атипичных абсансов при приеме руфинамида по сравнению с плацебо (50,6 % по сравнению с 29,8 %; $p = 0,0222$); статистически достоверно большая редукция атонических приступов при приеме руфинамида по сравнению с плацебо (44,8 % по сравнению с 21 %; $p = 0,0125$); случаев ремиссии не отмечено; статистически достоверно более высокая, по сравнению с плацебо, доля пациентов, получавших руфинамид, достигла улучшения по тяжести приступов (оценка родителей по шкале глобального клинического впечатления) (53,4 % по сравнению с 30,6 %; $p = 0,0041$) Phase III placebo-controlled RCT in LGS (12-week treatment period) [33]: significantly greater reduction in all seizures with rufinamide compared to placebo (32.7 % vs. 11.7 %; $p = 0.0015$); significantly higher all seizure responder rate with rufinamide compared to placebo (31.1 % vs. 10.9 %; $p = 0.0045$); significantly greater reduction in absence and atypical absence seizures with rufinamide compared to placebo (50.6 % vs. 29.8 %; $p = 0.0222$); significantly greater reduction in atonic seizures with rufinamide compared to placebo (44.8 % vs. 21 %; $p = 0.0125$); seizure freedom was not reported; significantly higher percentage of patients in experienced an improvement in seizure severity (on parental/guardian global evaluation scale) in the rufinamide group compared to the placebo group (53.4 % vs. 30.6 %; $p = 0.0041$)</p>

Продолжение таблицы 2
Continuation of table 2

<p>Влияние на когнитивные функции Effect on cognitive functions</p>	<p>Поведенческие нежелательные явления Behavioural adverse events</p>	<p>Другие особенности Other considerations</p>
<p>—</p>	<p>Частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) НЯ: тревога ($\geq 1/10$) Common AEs ($\geq 1/100$ to $< 1/10$): anxiety ($\geq 1/10$)</p>	<p>Частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) НЯ: снижение массы тела, анорексия, нарушение пищевого поведения, снижение аппетита ($\geq 1/10$) Common AEs ($\geq 1/100$ to $< 1/10$): weight loss, anorexia, eating disorders, decreased appetite ($\geq 1/10$)</p>

<p>Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug</p>	<p>Исследования фазы III по эффективности антиэпилептического препарата при приступах падений* Phase III clinical trials evaluating the efficacy of antiepileptic drug in drop attacks*</p>	<p>Исследования фазы III по эффективности антиэпилептического препарата при других типах приступов при СЛГ Phase III clinical trials evaluating the efficacy of antiepileptic drug in other seizures associated with LGS</p>
<p>Топирамат Topiramate</p>	<p>Плацебоконтролируемое РКИ III фазы при СЛГ (11-недельный период двойной слепой терапии) [63]: статистически достоверно большая редукция приступов падений (тонических-атонических) при приеме топирамата по сравнению с плацебо (-14,8 % по сравнению с +5,1 %; $p = 0,041$); более высокий (недостоверно) показатель респондеров в отношении приступов падений при приеме топирамата по сравнению с плацебо (28 % против 14 %; $p = 0,071$); во время двойной слепой фазы 2,2 % пациентов, принимавших топирамат, по сравнению с 0 % при приеме плацебо достигли ремиссии приступов падений (тонических-атонических); во время фазы поддерживающей терапии (последние 8 нед фазы двойной слепой терапии) у 10,9 % пациентов, принимавших топирамат, по сравнению с 0 % при приеме плацебо достигнута ремиссия приступов падений (тонических-атонических) Phase III placebo-controlled RCT in LGS (11-week double-blind treatment period) [63]: significantly greater reduction in drop attacks (tonic-atonic) with topiramate compared to placebo (-14.8 % vs. +5.1 %; $p = 0.041$); higher (but not significantly) drop attack responder rate with topiramate compared to placebo (28 % vs. 14 %; $p = 0.071$); during double-blind phase, 2.2 % of patients receiving topiramate vs. 0 % of patients receiving placebo were free from drop attacks (tonic-atonic); during maintenance period (last 8 weeks of double-blind phase), 10.9 % of patients receiving topiramate vs. 0 % of patients receiving placebo were free from drop attacks (tonic-atonic)</p>	<p>Плацебоконтролируемое РКИ III фазы при СЛГ (11-недельный период двойной слепой терапии) [63]: статистически достоверно большая редукция приступов падений и тонико-клонических приступов при приеме топирамата по сравнению с плацебо (-25,8 % по сравнению с +5,2 %; $p = 0,015$); статистически достоверно более высокий показатель респондеров в отношении приступов падений и тонико-клонических приступов при приеме топирамата по сравнению с плацебо (33 % против 8 %; $p = 0,002$); во время двойной слепой фазы 2,2 % пациентов при приеме топирамата по сравнению с 0 % при приеме плацебо достигли ремиссии приступов падений и тонико-клонических приступов; статистически достоверное улучшение по шкале общего клинического впечатления для родителей достигнуто при приеме топирамата по сравнению с плацебо ($p = 0,037$) Phase III placebo-controlled RCT in LGS (11-week double-blind treatment period) [63]: significantly greater reduction in drop attacks and tonic-clonic seizures with topiramate compared to placebo (-25.8 % vs. +5.2 %; $p = 0.015$); significantly higher drop attack and tonic-clonic seizure responder rate with topiramate compared to placebo (33 % vs. 8 %; $p = 0.002$); during double-blind phase, 2.2 % of patients receiving topiramate vs. 0 % of patients receiving placebo were free from drop attacks and tonic-clonic seizures; significantly more patients receiving topiramate experienced improvement in seizure severity on parental global evaluation scale compared to patients receiving placebo ($p = 0.037$)</p>

Продолжение таблицы 2

Continuation of table 2

<p>Влияние на когнитивные функции Effect on cognitive functions</p>	<p>Поведенческие нежелательные явления Behavioural adverse events</p>	<p>Другие особенности Other considerations</p>
<p>Частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) НЯ: брадифрения, нарушение экспрессивной речи, состояния спутанности сознания, дезориентация, нарушение внимания, нарушение памяти, амнезия, когнитивные нарушения, интеллектуальные нарушения, нарушение психомоторных реакций. Многообразные нечастые (от $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$) когнитивные НЯ Common AEs ($\geq 1/100$ to $< 1/10$): bradyphrenia, expressive language disorders, confused consciousness, disorientation, attention impairments, memory impairments, amnesia, cognitive impairments, mental impairments, psychomotor impairments. Multiple uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$) cognitive AEs</p>	<p>Очень частые ($\geq 1/10$) НЯ: депрессия. Частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) НЯ: агрессия, изменение настроения, ажитация, депрессивное настроение, колебания настроения, гнев, патологическое поведение. Многообразные нечастые (от $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$) поведенческие НЯ Very common AEs ($\geq 1/10$): depression. Common AEs ($\geq 1/100$ to $< 1/10$): aggression, mood alteration, agitation, depressed mood, mood swings, anger, abnormal behavior. Multiple uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$) behavioral AEs</p>	<p>Редкие НЯ: синдром Стивенса—Джонсона Rare AEs: Stevens—Johnson syndrome</p>

<p>Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug</p>	<p>Исследования фазы III по эффективности антиэпилептического препарата при приступах падений* Phase III clinical trials evaluating the efficacy of antiepileptic drug in drop attacks*</p>	<p>Исследования фазы III по эффективности антиэпилептического препарата при других типах приступов при СЛГ Phase III clinical trials evaluating the efficacy of antiepileptic drug in other seizures associated with LGS</p>
<p>Клобазам Clobazam</p>	<p>Плацебоконтролируемое РКИ фазы III при СЛГ (12-недельная фаза поддерживающей терапии) [55]: статистически достоверно большая редукция приступов падений при приеме клобазам по сравнению с плацебо: средняя частота приступов в неделю снизилась на 12,1 % для плацебо по сравнению с 41,2 ($p=0,0120$); 49,4 ($p=0,0015$) и 68,3 % ($p<0,0001$) при приеме клобазам в дозе 0,25; 0,5 и 1 мг/кг/сут соответственно; статистически достоверно более высокий показатель респондеров в отношении приступов падений при приеме клобазам по сравнению с плацебо: 31,6 % для плацебо по сравнению с 43,4 ($p=NS$); 58,6 ($p=0,0159$) и 77,6 % ($p<0,0001$) при приеме клобазам в дозе 0,25; 0,5 и 1,0 мг/кг/сут соответственно; доля пациентов в ремиссии приступов падений составила 3,5 % для плацебо по сравнению с 7,5; 12,1 и 24,5 % при приеме клобазам в дозе 0,25; 0,5 и 1 мг/кг/сут соответственно (в связи с небольшим числом пациентов определение статистической значимости невозможно)</p> <p>Phase III placebo-controlled RCT in LGS (12-week maintenance period) [55]: significantly greater reduction in drop attacks with clobazam compared to placebo: average weekly rates decreased 12.1 % with placebo vs. 41.2 % ($p=0.0120$), 49.4 % ($p=0.0015$) and 68.3 % ($p<0.0001$) with clobazam at a dose of 0.25; 0.5 and 1 mg/kg/day, respectively; significantly higher drop attack responder rate among patients receiving clobazam compared to those receiving placebo: 31.6 % with placebo vs. 43.4 % ($p=NS$), 58.6 % ($p=0.0159$) and 77.6 % ($p<0.0001$) with clobazam at a dose of 0.25; 0.5 and 1.0 mg/kg/day, respectively; rate of freedom from drop attacks was 3.5 % in patients receiving placebo vs. 7.5; 12.1 and 24.5 % among patients receiving clobazam at a dose of 0.25; 0.5 and 1 mg/kg/day, respectively (statistical comparison is not valid due to low patient numbers)</p>	<p>Плацебоконтролируемое РКИ фазы III при СЛГ (12-недельная фаза поддерживающей терапии) [55]: статистически достоверно большая редукция общей частоты приступов при приеме клобазам по сравнению с плацебо: средняя частота приступов в неделю снизилась на 9,3 % для плацебо по сравнению с 34,8 ($p=0,0414$), 45,3 ($p=0,0044$) и 65,3 % ($p<0,0001$) при приеме клобазам 0,25; 0,5 и 1 мг/кг/сут соответственно</p> <p>Phase III placebo-controlled RCT in LGS (12-week maintenance period) [55]: significantly greater reduction in total seizures with clobazam compared to placebo: average weekly rates decreased 9.3 % with placebo vs. 34.8 % ($p=0.0414$), 45.3 % ($p=0.0044$) and 65.3 % ($p<0.0001$) with clobazam at a dose of 0.25; 0.5 and 1 mg/kg/day, respectively</p>

Продолжение таблицы 2
Continuation of table 2

Влияние на когнитивные функции Effect on cognitive functions	Поведенческие нежелательные явления Behavioural adverse events	Другие особенности Other considerations
<p>НЯ: замедление реакции, спутанность сознания, замедленная или нечеткая речь. Возможно возникновение антероградной амнезии, особенно при приеме более высоких доз</p> <p>AEs: slowing of reaction time, confused consciousness, slow or indistinct speech. The drug (especially high doses) may cause anterograde amnesia</p>	<p>НЯ: обеднение эмоций, беспокойство, раздражительность, острые состояния ажитации, тревога, агрессивность, бред, вспышки гнева, ночные кошмары, галлюцинации, психотические реакции, тенденция к суицидальному поведению. Проявления амнезии могут сочетаться с неадекватным поведением</p> <p>AEs: emotional depletion, restlessness, irritability, acute agitation, anxiety, aggressiveness, delirium, anger outbursts, nightmares, hallucinations, psychotic reactions, tendency to suicidal behavior. Symptoms of amnesia may be associated with inadequate behavior</p>	<p>Возможно развитие толерантности и физической и/или психической зависимости, особенно при длительном применении. Например, в длительном одноцентровом исследовании больных с СЛГ толерантность сформировалась у 48 % пациентов с первоначальным терапевтическим ответом [48]. Прекращение приема препарата может вызвать синдром отмены. При длительном применении необходимо оценивать соотношение терапевтической пользы и риска формирования привыкания.</p> <p>Может изменять концентрацию вальпроата в плазме при совместном применении (необходим контроль плазменной концентрации вальпроата). Может снижать уровень ламотриджина в плазме (мнение эксперта)</p> <p>Patients may develop tolerance and physical and/or psychic dependence, especially during prolonged use: in a long-term, single-center LGS study, tolerance developed in 48 % of initial responders [48]. Discontinuation may result in withdrawal syndrome. Therapeutic benefit must be balanced against the risk of habituation and dependence during prolonged use. May change valproate plasma levels when used concomitantly; plasma levels of valproate should therefore be monitored. May decrease lamotrigine plasma levels (expert opinion)</p>

<p>Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug</p>	<p>Исследования фазы III по эффективности антиэпилептического препарата при приступах падений* Phase III clinical trials evaluating the efficacy of antiepileptic drug in drop attacks*</p>	<p>Исследования фазы III по эффективности антиэпилептического препарата при других типах приступов при СЛГ Phase III clinical trials evaluating the efficacy of antiepileptic drug in other seizures associated with LGS</p>
<p>Фелбамат Felbamate</p>	<p>Плацебоконтролируемое РКИ фазы III при СЛГ (70-дневный период лечения; 56-дневная фаза поддерживающей терапии) [66]: во время периода лечения отмечена статистически достоверно большая редукция атонических приступов при приеме фелбамата по сравнению с плацебо (34 % по сравнению с 9 %; $p = 0,01$); у 3 из 28 пациентов при приеме фелбамата по сравнению с 0 из 22 пациентов при приеме плацебо достигнута ремиссия атонических приступов; во время фазы поддерживающей терапии статистически достоверно большая редукция атонических приступов достигнута при приеме фелбамата по сравнению с плацебо (44 % по сравнению с 7 %; $p = 0,002$); у 5 из 28 пациентов, получавших фелбамат, по сравнению с 0 из 22 пациентов при приеме плацебо атонические приступы отсутствовали Phase III placebo-controlled RCT in LGS (70-day treatment period; 56-day maintenance period) [66]: during treatment period, significantly greater reduction in atonic seizures with felbamate compared to placebo (34 % vs. 9 %; $p = 0.01$); three out of 28 patients receiving felbamate vs. 0 out of 22 patients receiving placebo had no atonic seizures; during maintenance period, significantly greater reduction in atonic seizures with felbamate compared to placebo (44 % vs. 7 %; $p = 0.002$); 5 out of 28 patients receiving felbamate vs. 0 out of 22 patients receiving placebo had no atonic seizures</p>	<p>Плацебоконтролируемое РКИ фазы III при СЛГ (70-дневный период лечения; 56-дневная фаза поддерживающей терапии) [66]: во время периода лечения достигнута статистически достоверно большая редукция общей частоты всех типов приступов (по оценке родителей) при приеме фелбамата по сравнению с плацебо (-19 % по сравнению с +4 %; $p = 0,002$); случаев ремиссии не зарегистрировано; во время фазы поддерживающей терапии статистически достоверно большая редукция общей частоты всех типов приступов (по оценке родителей) зарегистрирована при приеме фелбамата по сравнению с плацебо (-26 % по сравнению с +5 %; $p < 0,001$); у 4 из 37 пациентов, получавших фелбамат, по сравнению с 1 из 36 пациентов при приеме плацебо была достигнута ремиссия; во время периода лечения редукция генерализованных тонико-клонических приступов составила -28 % при приеме фелбамата по сравнению с +11 % для пациентов, получавших плацебо; у 2 из 16 принимавших фелбамат по сравнению с 1 из 13 при приеме плацебо достигнута ремиссия генерализованных тонико-клонических приступов; во время фазы поддерживающей терапии зарегистрирована статистически достоверно большая редукция генерализованных тонико-клонических приступов при приеме фелбамата по сравнению с плацебо (-40 % по сравнению с +12 %; $p = 0,017$); у 7 из 16 пациентов, получавших фелбамат, по сравнению с 1 из 13 при приеме плацебо достигнута ремиссия генерализованных тонико-клонических приступов; в фазе поддерживающей терапии родители зарегистрировали статистически достоверно более высокие показатели по шкале глобальной оценки при приеме фелбамата по сравнению с плацебо, начиная с 49-го дня терапии ($p < 0,001$) Phase III placebo-controlled RCT in LGS (70-day treatment period; 56-day maintenance period) [66]: during treatment period, significantly greater reduction in parental counts of all seizures with felbamate compared to placebo (-19 % vs. +4 %; $p = 0.002$); no patients were seizure-free; during maintenance period, significantly greater reduction in parental counts of all seizures with felbamate compared to placebo (-26 % vs. +5 %; $p < 0.001$); 4 out of 37 patients receiving felbamate vs. 1 out of 36 patients receiving placebo had no seizures; during treatment period, reduction in generalized tonic-clonic seizures was -28 % with felbamate vs. +11 % with placebo; two out of 16 patients receiving felbamate vs. 1 out of 13 patients receiving placebo had no generalized tonic-clonic seizures; during maintenance period, significantly greater reduction in generalized tonic-clonic seizures with felbamate compared to placebo (-40 % vs. +12 %; $p = 0.017$); 7 out of 16 patients receiving felbamate vs. 1 out of 13 patients receiving placebo had no generalized tonic-clonic seizures; during maintenance period, significantly higher parent/guardian global evaluation scores with felbamate compared to placebo from day 49 onward ($p < 0.001$)</p>

Окончание таблицы 2

End of table 2

Влияние на когнитивные функции Effect on cognitive functions	Поведенческие нежелательные явления Behavioural adverse events	Другие особенности Other considerations
<p>В контролируемых исследованиях у детей с СЛГ 6,5 % пациентов отметили расстройство мышления In controlled pediatric LGS studies, 6.5 % of patients had thinking disorders</p>	<p>Частые НЯ: ажитация, психологические нарушения, агрессивные реакции. Нечастые НЯ: галлюцинации, эйфория, суицидальные попытки. В контролируемых исследованиях у детей 16,1 % пациентов отметили нервозность и 6,5 % – эмоциональную лабильность Common AEs: agitation, psychological disorders, aggressive reactions. Uncommon AEs: hallucinations, euphoria, suicide attempts. Controlled trials in children: 16.1 % of patients had nervousness and 6.5 % had emotional lability</p>	<p>Препарат имеет ограниченное применение в Европе в связи с риском апластической анемии и острого нарушения функции печени The drug has limited use in Europe due to the risk of aplastic anemia and acute liver failure</p>

Примечание. СЛГ – синдром Леннокса–Гасто, НЯ – нежелательные явления, РКИ – рандомизированное клиническое исследование, NS – не достигает статистически достоверных значений. *Приступы падений – тонические, атонические, миоклонические. **Уровень респондеров – доля пациентов с уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 %.
Note. LGS – Lennox–Gastaut syndrome, AEs – adverse events, RCT – randomized clinical trial, NS – non-significant. *Drop attacks – tonic, atonic and myoclonic. **Responder rate – proportion of patients with a 50 % or greater reduction in seizure frequency.

над другими; руфинамид, ламотриджин, топирамат и фелбамат могут применяться в дополнительной терапии СЛГ, а клобазам может применяться в лечении приступов падений. После публикации обзора других РКИ АЭП в лечении СЛГ не проводилось, и дополнительные данные, которые могли бы быть включены в обзор, отсутствуют [36]. Однако после публикации обзора был проведен целый ряд открытых исследований, и наиболее полный обзор опубликованных к настоящему времени исследований АЭП, применяющихся в лечении СЛГ, представлен в табл. 2.

Поскольку приступы падений связаны с травматизмом и поэтому значительно снижают качество жизни, именно этот тип приступов является основным объектом исследований при СЛГ, и снижение частоты этих типов приступов значительно улучшает качество жизни пациентов [2].

В соответствии с рекомендациями Национального института здоровья и качества клинической помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), стартовая монотерапия у детей с СЛГ начинается с вальпроата; в дополнительной терапии у детей, подростков и взрослых применяются ламотриджин, руфинамид и топирамат. Не рекомендовано применение при СЛГ карбамазепина, габапентина, окскарбазепина, прегабалина, тиагабина* и вигабатрина*. Последний может применяться у детей раннего возраста, больных туберозным склерозом, при трансформации синдрома Веста в СЛГ [26].

В соответствии с рекомендациями эксперта С. Р. Panayotopoulos (2007, 2010), в лечении СЛГ и других эпилептических энцефалопатий (выбор АЭП в большей степени зависит от преобладающего типа эпилептических приступов) к препаратам первого выбора относят вальпроат, ламотриджин, леветирацетам, руфинамид, топирамат. К препаратам второго выбора автор относит клобазам, клоназепам, этосуксимид, фенитоин, фелбамат [61, 62].

Данные по эффективности и переносимости АЭП, применяющихся в лечении СЛГ

Препараты, имеющие зарегистрированные показания к лечению СЛГ или широко применяющиеся в лечении СЛГ при отсутствии зарегистрированных показаний

Подробные данные об исследованиях АЭП, имеющих зарегистрированные показания к лечению СЛГ или широко применяющихся в лечении СЛГ при отсутствии зарегистрированных показаний, представлены в табл. 2.

Вальпроат. Исследования фазы III по эффективности вальпроата при приступах падений и других типах приступов при СЛГ не проводились.

В соответствии с реальной ситуацией в клинической практике, несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний и доказанной эффективности, вальпроат часто применяется в лечении СЛГ, нередко назначается как препарат первого выбора и остается базовым препаратом при этом заболевании [59, 71, 72]. Это связано с тем, что у большинства пациентов имеются приступы нескольких типов и в клинической картине преобладают генерализованные приступы. Вальпроат назначают как препарат первого выбора в связи с его широким спектром действия и низким потенциалом аггравации [22]. Однако применение вальпроата ассоциировано с риском гепатотоксичности и тромбоцитопении, который повышается при политерапии [59]. Но основными проблемами являются его тератогенный эффект и негативное влияние на репродуктивные функции. Поэтому вальпроат считается препаратом первого выбора для детей с впервые выявленным СЛГ, однако его применение у женщин детородного возраста должно быть ограничено [22]. ILAE не рекомендует применять вальпроат у женщин детородного возраста, однако в тех случаях, когда вальпроат является наиболее эффективным препаратом при тех типах приступов и форме эпилепсии, которые диагностированы у пациентки, вопрос о его применении и соотношении пользы и риска обсуждается совместно врачом и семьей пациентки [68] (см. табл. 2).

Ламотриджин. Ламотриджин имеет зарегистрированные показания в Европе и США для лечения эпилептических приступов, связанных с СЛГ. Эффективность и хорошая переносимость ламотриджина были доказаны в плацебоконтролируемом РКИ фазы III при СЛГ [53], включавшем 169 пациентов с СЛГ (см. табл. 2). Кроме того, проведено двойное слепое плацебоконтролируемое перекрестное исследование ламотриджина у 30 детей и подростков с резистентной генерализованной эпилепсией, включая 20 пациентов с СЛГ. Отмечены хорошая переносимость препарата и статистически значимое снижение частоты приступов при приеме ламотриджина по сравнению с плацебо [28]. Поскольку вальпроат ингибирует глюкоронизацию ламотриджина, что приводит к снижению метаболизма и повышению периода полувыведения почти в 2 раза, при приеме ламотриджина в комбинации с вальпроатом требуется применение менее высоких доз ламотриджина, а в случае отмены вальпроата может потребоваться значимое повышение дозы ламотриджина [22].

Руфинамид. Руфинамид зарегистрирован в Европе и США как препарат для дополнительной терапии приступов, ассоциированных с СЛГ [1, 19, 20]. К настоящему времени накоплены многочисленные данные

* Антиэпилептический препарат не зарегистрирован в РФ.

о благоприятных показателях эффективности и переносимости руфинамида [1, 19, 20, 38, 40, 42–44, 46, 49, 50, 54, 60, 67, 69, 70, 71, 73, 74]. Данные об эффективности и хорошей переносимости первоначально были получены в плацебоконтролируемом РКИ фазы III при СЛГ (12-недельный период лечения) [33], включавшем 138 пациентов с СЛГ (см. табл. 2). 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 [45]. Благоприятные показатели эффективности и переносимости сохранялись при длительной терапии [45]. Анализ *post hoc*-данных по подгруппам, полученных у 31 взрослого пациента (в возрасте 18–37 лет), включенного в инициальное исследование фазы III, показал, что руфинамид эффективен и хорошо переносится и у взрослых пациентов [51]. Доля респондеров составила 33,3 % для руфинамида по сравнению с 0 % для плацебо ($p = 0,066$) в отношении всех типов приступов и 57,1 % по сравнению с 10 % ($p = 0,020$) – для приступов падений [51]. 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 РКИ [57, 58]. Исследование завершил 41 пациент, средний показатель редукции частоты тонических и атонических приступов по сравнению с исходным уровнем (перед началом двойного слепого исследования) в данной группе пациентов составил 39,3 % (12 нед терапии), 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. Нежелательные явления (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 [57, 58] (см. табл. 2).

Топирамат. Топирамат зарегистрирован для дополнительной терапии приступов, ассоциированных с СЛГ, в европейских странах и США. Эффективность топирамата была доказана в плацебоконтролируемом РКИ III фазы при СЛГ (11-недельный период двойной слепой терапии) [63], включавшем 98 пациентов с СЛГ (см. табл. 2). Девяносто семь пациентов, завершивших РКИ, продолжили прием топирамата в открытом исследовании с гибким режимом дозирования [34]. Среди пациентов, завершивших 6-месячный период лечения ($n = 84$), доля больных с уменьшением частоты приступов падений не менее чем на 50 % по сравнению с исходным составила 55 и 15 % пациентов достигли ремиссии приступов падений на период

≥6 мес [34]. Топирамат хорошо переносился, и 71 % пациентов продолжали терапию в течение ≥3 лет. В целом поведенческие НЯ были выявлены у 5 % пациентов [34]. Прием топирамата ассоциирован с высоким риском когнитивных и поведенческих НЯ и в редких случаях вызывает синдром Стивенса–Джонсона [22] (см. табл. 2).

Фелбамат. Фелбамат продемонстрировал высокую эффективность при СЛГ в плацебоконтролируемом исследовании [66] и в последующем 12-месячном открытом исследовании [24], в рамках которого было показано длительное сохранение достигнутого терапевтического эффекта: через 12 мес терапии доля респондеров достигла 50 % в отношении приступов всех типов и 67 % – в отношении приступов падений. Однако в связи с проблемами безопасности фелбамата, зафиксированными в ранних исследованиях (зарегистрированы тяжелые реакции идиосинкразии, включая токсический гепатит, случаи апластической анемии, иногда с летальным исходом) и ограничивающими применение препарата, он не одобрен к применению Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency, EMA), но применяется ограниченно в некоторых странах Европы. Применение фелбамата возможно только в специализированных центрах и при неэффективности всех других АЭП [26]. В США на упаковке препарата содержится предупреждение (black box) о данных проблемах безопасности (риск апластической анемии и острого поражения печени) и препарат одобрен для применения в монотерапии или дополнительной терапии в лечении приступов, ассоциированных с СЛГ, только у пациентов с неэффективностью остальных АЭП или в тех случаях, когда тяжесть заболевания пациента настолько высока, что риск апластической анемии и острого поражения печени становится приемлемым с учетом соотношения польза/риск при применении данного препарата. Таким образом, в связи с проблемами безопасности фелбамат в настоящее время играет крайне ограниченную роль в лечении СЛГ [22] (см. табл. 2).

Препараты бензодиазепинового ряда. Клобазам. Клобазам зарегистрирован в Европе как препарат для дополнительной терапии эпилепсии, а также в США – для дополнительной терапии приступов, ассоциированных с СЛГ. Эффективность клобазам продемонстрирована в плацебоконтролируемом РКИ фазы III при СЛГ (12-недельная фаза поддерживающей терапии) [55], включавшем 238 пациентов с СЛГ (см. табл. 2). Пациенты, завершившие это РКИ и предшествующее исследование фазы II [17], могли продолжить участие в длительном открытом исследовании ($n = 267$) [17]. Терапевтический эффект препарата в отношении редукции частоты приступов сохранялся в процессе длительного лечения: средний показатель редукции частоты приступов падений

и всех типов приступов по сравнению с исходным уровнем составил 92 % ($n = 113$) и 82 % ($n = 118$) соответственно через 3 года лечения, 91 % ($n = 42$) и 85 % ($n = 43$) соответственно — через 5 лет лечения [18]. Через 1 и 3 года лечения 14 % пациентов с полученным первоначальным терапевтическим ответом (который определяли как уменьшение частоты приступов более чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем через 3 мес лечения) потеряли первоначальный терапевтический эффект (вероятно, в связи с развитием толерантности) [16, 18].

Важно отметить, что терапия клобазамом ассоциирована с широким спектром когнитивных и поведенческих побочных эффектов и риском развития потери эффективности, особенно при длительной терапии. Прекращение приема препарата может вызвать синдром отмены в виде резкого учащения приступов. При длительном применении необходимо оценивать соотношение терапевтической пользы и риска формирования привыкания. По данным исследований, толерантность развивается не менее чем у 30 % пациентов. Например, в длительном одноцентровом исследовании пациентов с СЛГ толерантность сформировалась у 48 % больных с первоначальным терапевтическим ответом [48]. Поэтому клобазам можно назначать коротким курсом (3–5 дней) в период ухудшения (серийные приступы, длительные абсансы, бессудорожный эпилептический статус) [22]. Кроме того, при резистентных приступах падений клобазам может применяться как препарат для длительной терапии, но с учетом возможного развития привыкания [22] (см. табл. 2). При этом важно учитывать, что клобазам не зарегистрирован в РФ.

Клоназепам. Клоназепам может быть эффективным в отношении миоклонических или тонических приступов, однако чаще, чем клобазам, вызывает выраженные НЯ и быстрое развитие потери эффективности [21, 64]. Иногда при переходе с клоназепам на клобазам отмечались уменьшение седативного эффекта и повышение эффективности, но при этом у пациентов с церебральным параличом возможно усиление спастичности [59].

Все препараты из группы бензодиазепинов могут вызывать седативный эффект и поведенческие нарушения. Кроме того, все препараты этой группы могут вызывать привыкание (требующее повышения дозы в процессе лечения), зависимость (вызывающую значительное ухудшение при попытке отмены препарата или снижения дозы, даже в случае утраты эффективности), эффект препарата может быть лишь временным. Доказано, что терапия препаратами бензодиазепинового ряда ассоциирована с высоким риском развития аспирационных осложнений, особенно у детей с неврологическими нарушениями [59].

Описаны также случаи аггравации тонических приступов до степени эпилептического статуса при СЛГ, связанные с приемом бензодиазепинов [5], в том числе и при приеме этих препаратов с целью коррекции нарушений сна [12]. По мнению экспертов, при кратковременной терапии клобазам не вызывает аггравацию тонических приступов и развитие эпилептического статуса [22].

Препараты, эффективность которых в лечении СЛГ не доказана

Карбамазепин. Карбамазепин может быть эффективным при лечении фокальных и тонических приступов при СЛГ, вызванном локальным поражением мозга, но может вызывать аггравацию абсансов и миоклонических приступов [62]. Риск аггравации этих типов приступов существует и при применении других АЭП, действующих на натриевые каналы, включая окскарбазепин, эсликарбазепина ацетат и фенитоин [50].

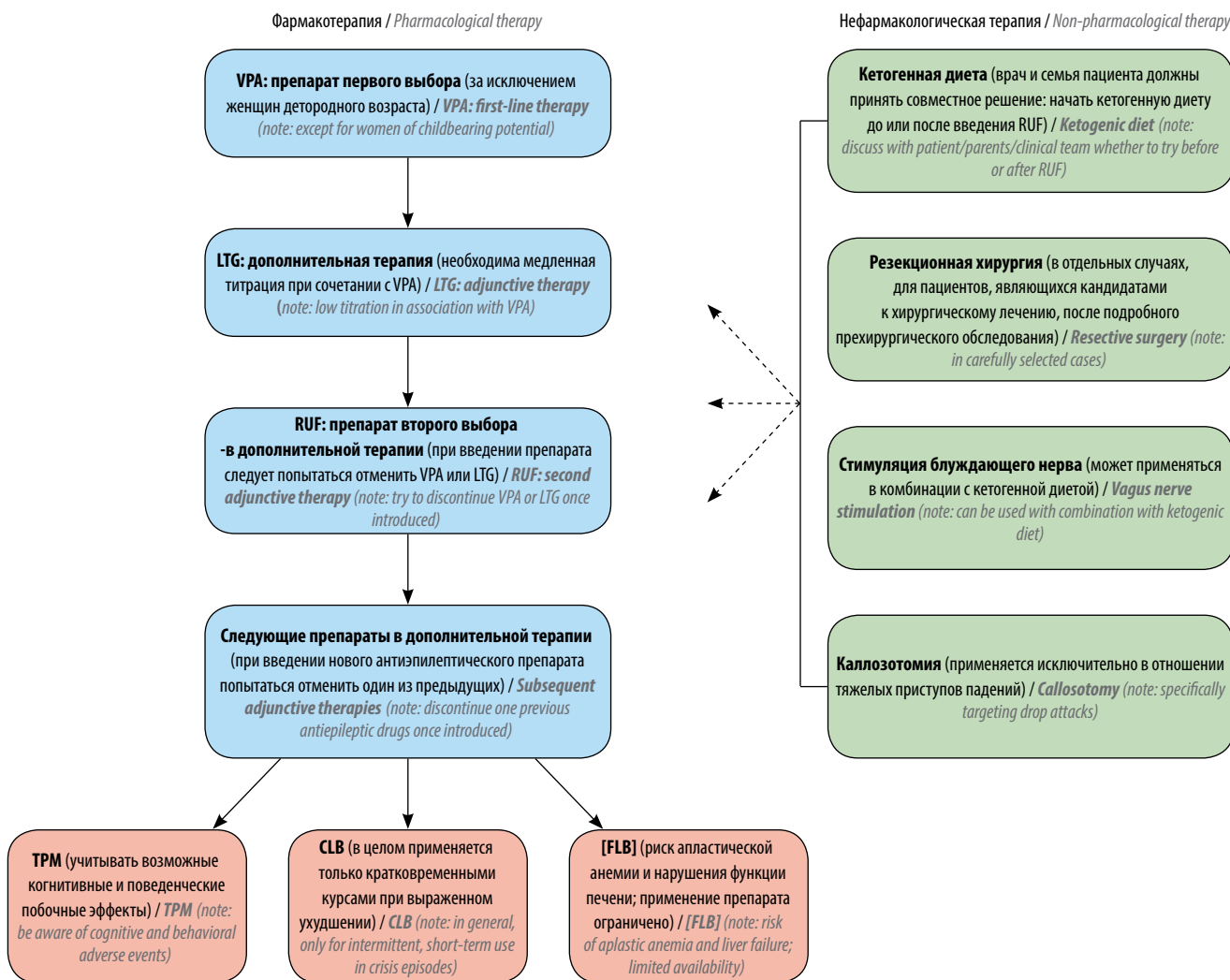
Этосуксимид. Этосуксимид может быть эффективным в отношении атипичных абсансов и атонических приступов, однако неэффективен в отношении генерализованных тонических и тонико-клонических приступов [11], поэтому должен применяться только в комбинированной терапии при СЛГ [56, 65].

Фенобарбитал может быть эффективным в отношении судорожных приступов при СЛГ, но может вызвать аггравацию абсансов [59, 62]. В отдельных публикациях отмечена эффективность фенитоина при СЛГ в отношении широкого спектра приступов, прежде всего тонических и билатеральных тонико-клонических [4, 71]. Однако фенитоин имеет высокую нейротоксичность и системную токсичность, а также может аггравировать абсансы и миоклонус [5].

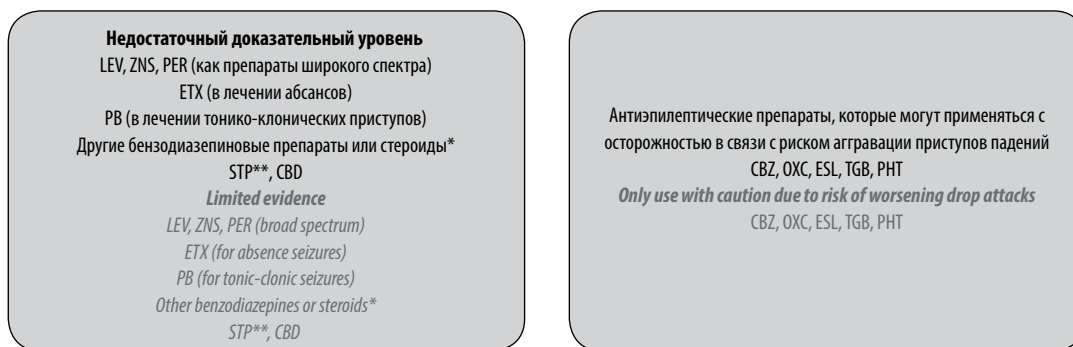
Алгоритм лечения СЛГ

С учетом всех полученных к настоящему времени данных об эффективности и переносимости АЭП в лечении СЛГ группой экспертов [22] был опубликован наиболее эффективный и актуальный в настоящее время алгоритм лечения СЛГ (см. рисунок).

Общие принципы лечения. В соответствии с рекомендациями экспертов [22] в связи с эволюцией СЛГ с возрастом и сложностями дифференциального диагноза пациенты с клинической и ЭЭГ-картиной, имеющей черты СЛГ (даже если попытки проведения дифференциального диагноза были неуспешными), должны получать лечение как при СЛГ до тех пор, пока не будет доказано, что они страдают другим заболеванием, и будут установлены точный диагноз и этиология процесса [22]. В связи с тем, что контроль приступов при СЛГ труднодостижим, на протяжении всего заболевания, на разных возрастных этапах нужно соблюдать баланс между эффективностью и побочными эффектами, так как основной целью терапии становится не полное купирование приступов,



Антиэпилептические препараты, не зарегистрированные для применения при синдроме Леннокса–Гасто / Antiepileptic drugs without approval for use in Lennox–Gastaut syndrome



Алгоритм лечения пациентов с недавно диагностированным синдромом Леннокса–Гасто [22]. CBD – каннабидиол; CBZ – карбамазепин; CLB – клобазам; ESL – эсикарбазепин; ETX – этосуксимид; FLB – фелбамат; LEV – леветирацетам; LTG – ламотриджин; OXC – окскарбазепин; PB – фенобарбитал; PER – перампанел; PHT – фенитоин; RUF – руфинамид; STP – стирипентол; TGB – тиагабин; TPM – топирамат; VPA – вальпроат; ZNS – зонисамид. * Не применять в комбинации. Применять только для кратковременного лечения при ухудшении. ** В комбинации с VPA и/или CLB

Algorithm for the treatment of patients with newly diagnosed Lennox–Gastaut syndrome [22]. CBD – cannabidiol; CBZ – carbamazepine; CLB – clobazam; ESL – eslicarbazepine; ETX – ethosuximide; FLB – felbamate; LEV – levetiracetam; LTG – lamotrigine; OXC – oxcarbazepine; PB – phenobarbital; PER – perampanel; PHT – phenytoin; RUF – rufinamide; STP – stiripentol; TGB – tiagabine; TPM – topiramate; VPA – valproate; ZNS – zonisamide. * Not in combination and only for intermittent, short-term treatment of “crisis” episodes. ** In combination with VPA and/or CLB

а максимально возможное улучшение качества жизни пациентов [36]. В большинстве случаев целью лечения становится максимальное уменьшение тяжести и частоты наиболее травматичных типов приступов у данного больного [36], к которым в первую очередь относятся приступы падений.

По рекомендациям экспертов [22], у пациентов с недавно диагностированным СЛГ препаратом первого выбора в монотерапии является вальпроат. Если вальпроат не вызывает значительного улучшения (что бывает в большинстве случаев), рекомендован переход на политерапию и добавление ламотриджина. При этом следует учитывать лекарственные взаимодействия между вальпроатом и ламотриджином (требующие применения менее высоких доз ламотриджина в комбинации) и необходимость медленной титрации последнего.

Если комбинация вальпроата и ламотриджина не обеспечивает адекватный контроль приступов, рекомендовано добавление руфинамида (при этом нужно попытаться отменить вальпроат или ламотриджин). Если отмена вальпроата окажется возможной (не вызовет ухудшения), дозу ламотриджина можно увеличить.

Во всех случаях при введении в политерапию нового АЭП нужно попытаться отменить один из менее эффективных препаратов, так как отсутствуют доказательства дополнительной эффективности при применении комбинации более чем из 2 АЭП. Кроме того, комбинация из нескольких АЭП значительно повышает риск НЯ и лекарственных взаимодействий.

При отсутствии значительного улучшения при добавлении руфинамида выбор следующих АЭП в дополнительной терапии должен обсуждаться совместно врачом и семьей пациента с учетом индивидуальных особенностей клинической картины и следующих факторов:

- топирамат одобрен для применения в лечении СЛГ, однако потенциал когнитивных и поведенческих НЯ у этого препарата выше, чем у других АЭП;
- препараты бензодиазепинового ряда могут применяться коротким курсом в случае ухудшения (с учетом риска толерантности, зависимости и когнитивных/поведенческих НЯ при их применении). Клобазам рекомендуется применять коротким курсом (3–5 дней) в ситуации выраженного ухудшения (например, частые постоянные абсансы, продолжающиеся >1 сут, серийные приступы, эпилептический статус бессудорожных приступов). Если не учитывать возможность развития

толерантности (потери эффективности), клобазам может быть достаточно эффективным препаратом для дополнительной терапии при преобладании в клинической картине приступов падений;

- фелбамат был одобрен для лечения СЛГ Управлением по санитарному надзору над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA), но в связи с проблемами безопасности (риск апластической анемии и нарушения функции печени) правила в отношении возможности применения этого препарата различаются в разных странах. Применяется только под контролем концентрации и показателей функции печени, а также при доказанной абсолютной неэффективности остальных АЭП, одобренных для лечения СЛГ.

Для нескольких АЭП не зарегистрированы показания в лечении СЛГ, однако они могут применяться как препараты для дополнительной терапии (например, для леветирацетама получены некоторые доказательства эффективности при СЛГ); это касается АЭП, которые имеют широкий спектр действия на приступы в соответствии с их механизмом действия и могут применяться у пациентов с сочетанием приступов нескольких типов. Преимущество леветирацетама заключается в низком риске лекарственных взаимодействий. Этосуксимид может быть эффективен в лечении абсансов, однако должен всегда применяться в комбинации с АЭП, эффективным в отношении тонико-клонических или тонических приступов, так как он неэффективен в отношении приступов этого типа.

Другие бензодиазепины (кроме клобазамы) также могут применяться короткими курсами в случае выраженного ухудшения, однако недопустима их комбинация между собой у одного больного.

Хотя отсутствуют данные литературы о доказательствах эффективности стирипентола* в лечении СЛГ, этот препарат может применяться при СЛГ в комбинации с вальпроатом и/или клобазамом. Обычно стирипентол добавляют к вальпроату, и в дальнейшем при необходимости добавляют небольшую дозу клобазамы. Стирипентол повышает концентрацию вальпроата и клобазамы (замедляет метаболизм), что может потребовать коррекции доз.

В настоящее время получены некоторые данные о возможной эффективности каннабидиола*, однако этот вопрос находится в процессе изучения.

Карбамазепин, окскарбазепин, эликарбазепина ацетат, тиагабин и фенитоин могут применяться лишь

* Антиэпилептический препарат не зарегистрирован в РФ.

с большой осторожностью в связи с потенциальным риском аггравации некоторых приступов падений, абсансов и миоклонических пароксизмов.

Нефармакологические методы могут применяться параллельно с фармакотерапией и служат частью лечебного плана. Вопрос о применении *кетогенной диеты* решается совместно врачом и семьей пациента. В некоторых случаях семья пациента может принять решение о попытке применения кетогенной диеты уже на раннем этапе лечения, и тогда кетогенная диета должна быть введена на этапе применения комбинации вальпроата и ламотриджина, до начала приема руфинамида. Либо кетогенная диета может быть введена на позднем этапе лечения, уже после применения руфинамида и при неэффективности многих АЭП. Терапевтический эффект от кетогенной диеты обычно оценивают в течение 3 мес, т.е. решение об эффективности или неэффективности этого метода может быть принято достаточно быстро.

Немалая доля случаев СЛГ обусловлена локальным структурным поражением головного мозга. При этом фокальные кортикальные дисплазии (нередкая причина развития фенотипа СЛГ) визуализируются преимущественно только при высокоразрешающем МРТ-исследовании. Результативность медикаментозной терапии в этих случаях минимальна, и решение о возможности хирургического лечения должно быть принято незамедлительно при неэффективности 2 базовых АЭП, одобренных в лечении СЛГ [37]. Целесообразность прехирургического обследования рассматривается у всех пациентов со структурным поражением мозга с локализацией поражения преимущественно в одном полушарии или туберозным склерозом. Промедление с выполнением операции (в тех случаях, когда она необходима и возможна) может приводить к дальнейшему нарастанию когнитивных нарушений. Успешное удаление эпилептогенного очага может привести к полному прекращению эпилептических приступов и отсутствию прогрессирования когнитивных нарушений.

Хотя *стимуляция блуждающего нерва* является менее инвазивным методом, чем другие операции, тем не менее это хирургическая процедура, поэтому решение о ее применении подробно обсуждается с семьей пациента. Эффект от стимуляции блуждающего нерва наступает не сразу, значительно медленнее, чем при кетогенной диете, и со временем возможно постепенное улучшение [22]. Стимуляция вагуса является паллиативным методом, направленным на снижение частоты эпилептических приступов. Сведения об эффективности стимуляции блуждающего нерва при СЛГ противоречивы [22].

Каллозотомия — метод паллиативного хирургического лечения, направленный исключительно на уменьшение частоты и тяжести приступов падений.

Если в результате тяжелых приступов падений пациент получает частые травмы или его двигательная активность значительно ограничивается, по решению семьи каллозотомия может быть проведена в достаточно ранние сроки. До и после каллозотомии рекомендуется контроль ЭЭГ и МРТ для своевременного выявления изменений, которые могут наступить при применении данного метода (например, развития фокальных приступов). В настоящее время показания к каллозотомии при эпилепсии значительно сужены.

Лечение пациентов с эволюцией других форм эпилепсии (например, синдрома Веста) в СЛГ [22]. Часто при начале заболевания с генерализованных приступов и дальнейшей эволюции в СЛГ пациенты уже получают вальпроат к моменту установления диагноза СЛГ. В этих случаях эксперты предлагают следовать тому же алгоритму, который предложен в отношении впервые выявленного СЛГ: добавление к вальпроату ламотриджина, далее — при неэффективности — введение руфинамида и далее действовать в соответствии с предложенным алгоритмом (см. рисунок). Если пациент ранее не получал вальпроат, а получает другой АЭП к моменту установления диагноза СЛГ (чаще — леветирацетам), предлагается введение вальпроата с постепенной отменой леветирацетама и переход к предложенной схеме (см. рисунок). Если пациент получает более чем 1 АЭП и не получает вальпроат, предлагается введение вальпроата с постепенной отменой 1 АЭП. При отсутствии улучшения, если пациент не получает ламотриджин, эксперты предлагают постепенную отмену 2-го АЭП и введение ламотриджина (в комбинации с вальпроатом), а далее переход к предложенной схеме (см. рисунок) [22].

Особой проблемой в лечении СЛГ является диагностика и лечение эпизодов эпилептического статуса бессудорожных приступов. Эпизоды бессудорожного эпилептического статуса развиваются у 3/4 пациентов с СЛГ и часто представляют диагностические сложности, так как их внешние проявления могут быть малозаметными. Клинически бессудорожный эпилептический статус проявляется изменением уровня сознания (от легкой спутанности сознания до комы) и поведения пациентов в сочетании с выраженным нарастанием эпилептической активности (для диагностики необходимо сравнение с предыдущими ЭЭГ). Бессудорожный эпилептический статус не требует столь агрессивной тактики лечения, как эпилептический статус судорожных приступов, не требует госпитализации в отделение реанимации и введения препаратов для анестезии, так как агрессивные методы лечения данного состояния нередко оказывают больший вред для пациента, чем сами проявления бессудорожного статуса. В лечении рекомендуется применять клобазам и/или стероидные препараты; также может быть эффективным применение высоких доз вальпроата

при внутривенном введении (с достижением концентрации в плазме 100–130 мкг/мл). Целью лечения является купирование проявлений бессудорожного статуса и возвращение характеристик ЭЭГ к исходному уровню [22].

Лечение взрослых пациентов с установленным диагнозом СЛГ. Особенную сложность представляет лечение резистентных форм СЛГ у взрослых. Взрослые пациенты – особая категория больных с СЛГ. Как правило, СЛГ дебютирует в детском возрасте, но в редких случаях может начинаться в подростковом или взрослом возрасте [41]. Типичные 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 [41]. Однако в настоящее время клинико-электроэнцефалографические отличия картины СЛГ у взрослых недостаточно определены. Очевидно, что с возрастом возможно изменение характеристик ЭЭГ. Так, например, при длительном (в среднем 19 лет) наблюдении 68 пациентов было обнаружено исчезновение таких ЭЭГ-паттернов (ранее наблюдаемых у данных больных), как диффузная медленная пик-волновая активность и генерализованная пароксизмальная быстрая активность, у 50 % пациентов [14].

Лечение СЛГ у взрослых и детей может иметь отличия, зависящие от того, насколько меняется клиническая картина заболевания во взрослом возрасте и какие типы приступов преобладают [41]. Безусловно, лечение подростков и взрослых требует широкого мультидисциплинарного подхода и воздействия на нарушения в различных сферах, включая когнитивные и поведенческие нарушения и расстройства сна, нередко выраженные у данных групп пациентов, с целью улучшения качества жизни больных [41]. В большинстве исследований группу взрослых не выделяют; эффективность оценивают в целом у пациентов старше 4 лет. Исследования, в которых эффективность и переносимость у взрослых оценивали отдельно, немногочисленны. 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 [59]. Надо учитывать, что, как правило, у этих пациентов проводились попытки терапии большинством из применяемых в настоящее время АЭП без существенного улучшения.

Взрослые пациенты с установленным ранее диагнозом СЛГ должны проходить обследование

и получать консультацию невролога и эпилептолога не реже чем 1 раз в год, так как клинические проявления заболевания могут изменяться, что требует изменения лечения. В некоторых случаях дальнейшая эволюция клинической картины у пациентов с ранее диагностированным СЛГ может потребовать дополнительного обследования и привести к установлению диагноза другой формы эпилепсии, что повлияет на лечение. Кроме того, в процессе обследования может быть выявлена причина заболевания, и в некоторых случаях может стать доступным специфическое лечение.

«Классические» ЭЭГ-проявления (например, медленные комплексы пик–волна) могут исчезать с возрастом и не требуют изменения диагноза.

Нужно стремиться к тому, чтобы комбинированная терапия включала не более 2 АЭП за исключением кратковременного применения бензодиазепиновых препаратов в периоды ухудшения. Регулярная коррекция терапии должна быть направлена на максимально возможное улучшение качества жизни; с учетом резистентности приступов к терапии нужно стремиться к минимизации побочных эффектов, в том числе негативного влияния АЭП на когнитивные функции, и поддержанию оптимального баланса между эффективностью и переносимостью терапии.

У взрослых пациентов отмена АЭП из группы блокаторов натриевых каналов может быть затруднена, так как нередко приводит к появлению тонико-клонических приступов. В этих случаях рекомендуется очень медленное снижение дозы и проведение короткого курса бензодиазепиновыми препаратами в процессе отмены [22, 25].

Таким образом, СЛГ является полиэтиологичным заболеванием, имеющим определенный клинико-электроэнцефалографический фенотип. В большинстве случаев причиной развития заболевания являются генетические мутации и локальное структурное поражение головного мозга (нередко – фокальные кортикальные дисплазии). Очень важно в диагностике СЛГ установить этиологию заболевания, так как некоторые генетические синдромы (небольшая группа) имеют специфическое лечение, а локальное структурное поражение головного мозга требует незамедлительного принятия решения о возможности оперативного лечения.

В настоящем обзоре литературы обобщены наиболее важные имеющиеся к настоящему времени данные о терапевтических стратегиях в лечении СЛГ у детей и взрослых и представлены эффективные алгоритмы, широко применяемые во всем мире, которые помогут практикующим врачам принимать такие решения и выбирать такие стратегии терапии, которые будут способствовать повышению эффективности терапии СЛГ, улучшению переносимости лечения, качества жизни пациентов и их семей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Иновелон. [Inovelon: medication package insert. (In Russ.)].
2. Карлов В.А. Эпилепсия с преобладанием приступов падения. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. С. 167–173. [Karlov V.A. Epilepsy with drop attack seizures. In: *Epilepsy in children and adult women and men*. Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 167–173. (In Russ.)].
3. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные характеристики эпилептических синдромов, ассоциированных с тоническими приступами. Русский журнал детской неврологии 2014;9(3):13–22. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B. Clinical, electroencephalographic and neuroimaging characteristics of epileptic syndromes with tonic seizures. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(3):13–22. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Калашникова Н.Б. Современные представления о детской эпилептической энцефалопатии с диффузными медленными пик-волнами на ЭЭГ (синдром Леннокса–Гасто): учебно-методическое пособие. М., 2002. 72 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kalashnikova N.B. Current concepts of childhood epileptic encephalopathy with slow spike-waves on EEG (Lennox–Gastaut syndrome): a guidance manual. Moscow, 2002. 72 p. (In Russ.)].
5. 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.)].
6. Темин П.А., Никанорова М.Ю., Крапивкин А.И. и др. Синдром Леннокса–Гасто. В кн.: Диагностика и лечение эпилепсий у детей. М.: Можайск–Тerra, 1997. С. 355–368. [Temin P.A., Nikanorova M.Yu., Krapivkin A.I. et al. Lennox–Gastaut syndrome. In: *Diagnosis and treatment of epilepsy in children*. Moscow: Mozhaysk-Terra, 1997. Pp. 355–368. (In Russ.)].
7. Aicardi J., Levy Gomes A. The Lennox–Gastaut syndrome: clinical and electroencephalographic features. In: *The Lennox–Gastaut syndrome*. Eds.: E. Niedermeyer, R. Degen. New York: Alan R. Liss, Inc., 1988. Pp. 25–46.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Arzimanoglou A., French J., Blume W.T. et al. Lennox–Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009;8(1):82–93. PMID: 19081517. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70292-8.
12. Arzimanoglou A., Resnick T. Diagnosing and treating epileptic drop attacks, atypical absences and episodes of nonconvulsive status epilepticus. *Epileptic Disord* 2011;13(Suppl 1):S1–2. PMID: 21436013. DOI: 10.1684/epd.2011.0408.
13. 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.
14. Blume W.T. Pathogenesis of Lennox–Gastaut syndrome: considerations and hypotheses. *Epileptic Disord*. 2001;3(4):183–196.
15. 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.
16. Conry J.A., Ng Y.T., Kernitsky L. et al. Stable dosages of clobazam for Lennox–Gastaut syndrome are associated with sustained drop-seizure and total-seizure improvements over 3 years. *Epilepsia* 2014;55(4):558–67. PMID: 24580023. DOI: 10.1111/epi.12561.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Coppola G. Update on rufinamide in childhood epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:399–407. PMID: 21792306. DOI: 10.2147/NDT.S13910.
21. Cortez M.A., McKerlie C., Snead O.C. A model of atypical absence seizures: EEG, pharmacology and developmental characterization. *Neurology* 2001;56(3):341–349. PMID: 11171899.
22. 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.
23. Depienne C., Gourfinkel-An I., Baulac S., LeGuern E. Genes in infantile epileptic encephalopathies. 4th edn. In: *Jasper’s Basic Mechanisms of the Epilepsies*. Eds.: J.L. Noebels, M. Avoli, M.A. Rogawski et al. Bethesda: National Center for Biotechnology Information, 2012. Pp. 1187–1210.
24. 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.
25. Duncan J.S., Shorvon S.D., Trimble M.R. Discontinuation of phenytoin, carbamazepine, and valproate in patients with active epilepsy. *Epilepsia* 1990;31(3):324–33. PMID: 2111768.
26. Epilepsies: diagnosis and management (2012, updated in 2016). NICE guideline CG137. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG137>.
27. Epilepsy Phenome/Genome Project Epi4K Consortium. Copy number variant analysis from exome data in 349 patients with epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2015;78(2):323–8. PMID: 26068938. DOI: 10.1002/ana.24457.
28. Eriksson A.S., Lagergårdh A., Hoppu K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia* 1998;39(5):495–501. PMID: 9596201.
29. EuroEPINOMICS-RES Consortium, Epilepsy Phenome/Genome Project, Epi4K Consortium. *De novo* mutations in synaptic transmission genes including *DNM1*

- cause epileptic encephalopathies. *Am J Hum Genet* 2014;95(4):360–70. PMID: 25262651. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.08.013.
30. Ferlazzo E., Adjien C.K., Guerrini R. et al. Lennox–Gastaut syndrome with late-onset and prominent reflex seizures in trisomy 21 patients. *Epilepsia* 2009;50(6):1587–95. PMID: 19187280. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01944.x.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. Guerrini R., Marini C. Epileptic encephalopathies. In: *Epilepsy and epileptic seizures*. Eds.: S. Shorvon, R. Guerrini, M. Cook, S. Lhatoo. London: Oxford University Press, 2013. Pp. 177–180.
 36. Hancock E.C., Cross J.H. Treatment of Lennox–Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD003277. DOI: 10.1002/14651858.CD003277.
 37. Holthausen H., Piper T., Winkler P. et al. Electro-clinical-pathological correlations in focal cortical dysplasia (FCD) at young ages. *Childs Nerv Syst* 2014;30(12):2015–26. PMID: 25255773. DOI: 10.1007/s00381-014-2549-6.
 38. Hsieh D.T., Thiele E.A. Efficacy and safety of rufinamide in pediatric epilepsy. *Ther Adv Neurol Disord* 2013;6(3):189–98. PMID: 23634191. DOI: 10.1177/1756285613481083.
 39. Hughes J.R., Patil V.K. Long-term electro-clinical changes in the Lennox–Gastaut syndrome before, during and after the slow spike-wave pattern. *Clin Electroencephalogr* 2002;33(1):1–7. PMID: 11795207.
 40. Kayani S., Sirsi D. The safety and tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents. *J Cent Nerv Syst Dis* 2012;4:51–63. PMID: 23650467. DOI: 10.4137/JCNSD.S5097.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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/jer.12009.
 44. 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.
 45. Kluger G., Glauser T., Krauss G. et al. Adjunctive rufinamide in Lennox–Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study. *Acta Neurol Scand* 2010;122(3):202–8. PMID: 20199521. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01334.x.
 46. 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.
 47. Larsen J., Johannesen K.M., Ek J. et al. The role of *SLC2A1* mutations in myoclonic atstatic epilepsy and absence epilepsy, and the estimated frequency of GLUT1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2015;56(12):e203–8. PMID: 26537434. DOI: 10.1111/epi.13222.
 48. Lee E.H., Yum M.S., Choi H.W., Ko T.S. Long-term use of clobazam in Lennox–Gastaut syndrome: experience in a single tertiary epilepsy center. *Clin Neuropharmacol* 2013;36(1):4–7. PMID: 23334068. DOI: 10.1097/WNF.0b013e3182770730.
 49. 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.clin-neuro.2012.09.021.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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.
 55. 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.
 56. Oguni H., Uehara T., Tanaka T. et al. Dramatic effect of ethosuximide on epileptic negative myoclonus: implications for the neurophysiological mechanism. *Neuropediatrics* 1998;29(1):29–34. PMID: 9553946. DOI: 10.1055/s-2007-973530.
 57. 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.
 58. 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.
 59. 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.
 60. 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.
 61. 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. 578 p.
 62. Panayiotopoulos C.P. Principles of therapy in the epilepsies. In: *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. London: Springer, 2007. Pp. 155–184.

63. 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.
64. Sankar R., Chung S., Perry M.S. et al. Clinical considerations in transitioning patients with epilepsy from clonazepam to clobazam: a case series. *J Med Case Reports* 2014;8:429. PMID: 25511520. DOI: 10.1186/1752-1947-8-429.
65. Snead O.C., Hosey L.C. Treatment of epileptic falling spells with ethosuximide. *Brain Dev* 1987;9(6): 602–4. PMID: 3445921.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.