

## Руфинамид в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор зарубежной литературы)

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки»;  
Россия, 143396, Москва, Троицк, дер. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Ольга Анатольевна Пылаева [olgapylaeva@yandex.ru](mailto:olgapylaeva@yandex.ru)

*Синдром Леннокса–Гасто (СЛГ) – эпилептическая энцефалопатия с дебютом в детском возрасте, проявляющаяся частыми полиморфными приступами, включая тонические аксиальные, выраженными когнитивными нарушениями, медленной активностью острая–медленная волна в интериктальном периоде на электроэнцефалограмме, пробегами быстрой активности 10–20 Гц, нередко ассоциированными с тоническими приступами и резистентностью к терапии. Лечение СЛГ представляет большие сложности в связи с сочетанием в картине заболевания приступов нескольких типов и их резистентностью к медикаментозной терапии. В связи с этим большие надежды возлагаются на создание новых антиэпилептических препаратов с принципиально иными механизмами действия, нацеленных специально на лечение данной тяжелой формы эпилепсии.*

*Авторы представляют обзор зарубежной литературы, посвященный применению нового в России антиэпилептического препарата руфинамид (Иновелон), зарегистрированного непосредственно для лечения СЛГ у взрослых пациентов и детей, начиная с 4-летнего возраста. В январе 2015 г. препарат руфинамид (Иновелон) был зарегистрирован в России в составе дополнительной терапии при лечении эпилептических приступов, ассоциированных с СЛГ, у пациентов старше 4 лет. Описаны механизм действия, особенности фармакокинетики, эффективность и переносимость руфинамида при СЛГ. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость руфинамида при СЛГ.*

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

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-2-32-37

### RUFINAMIDE IN THE TREATMENT OF LENNOX–GASTAUT SYNDROME: REVIEW OF FOREIGN LITERATURE

K. Yu. Mukhin, O. A. Pylaeva

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, 6 Svetlaya St., Puchkovo, Troitsk, Moscow, 143396, Russia

*Lennox–Gastaut syndrome (LGS) is childhood-onset epileptic encephalopathy characterized by frequent polymorphic seizures, including tonic, axial, obvious cognitive impairments, interictal EEG slow spike-wave discharges with fast activity at 10–20 Hz, which are frequently associated with tonic seizures and resistance to therapy. Treatment for LG presents great challenges due to the fact that its clinical picture is characterized by a concurrence of a few types of seizures and their resistance to drug therapy. In this connection, there are great expectations for the design of new antiepileptic drugs that have radically other mechanisms of action and must aim specially for the treatment of this severe form of epilepsy. The authors review the foreign literature on the use of the new in Russia antiepileptic drug rufinamide (Inovelon) registered just for the treatment of adult patients and in children who are at least 4 years old. Rufinamide (Inovelon) was registered in Russia in January 2015 as adjunctive treatment of seizures associated with LGS in patients from 4 years of age. The paper describes the mechanism of action, pharmacokinetics, efficacy, and tolerability of rufinamide in LGS. Numerous trials have demonstrated the efficacy and good tolerability of rufinamide in the treatment of LGS.*

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

Синдром Леннокса–Гасто (СЛГ) – эпилептическая энцефалопатия с дебютом в детском возрасте, проявляющаяся частыми полиморфными приступами (включая тонические аксиальные), выраженными когнитивными нарушениями, медленной активностью острая–медленная волна в интериктальном периоде на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), пробегами быстрой

активности 10–20 Гц, нередко ассоциированными с тоническими приступами и резистентностью к терапии. СЛГ – гетерогенное заболевание, которое представляет собой определенный клинико-ЭЭГ-симптомокомплекс различной этиологии. Дефиниция СЛГ подразумевает очень широкие и аморфные критерии заболевания, а также содержит много спорных момен-

тов, что вызывает сложности в диагностике синдрома, частота которого в России и во всем мире составляет от 1–4 до 6,6 % среди всех форм эпилепсии у детей [7]. СЛГ подразделяется на криптогенный и симптоматический варианты. Этиологией СЛГ могут быть нарушения кортикального развития, перинатальные энцефалопатии, опухоли головного мозга, энцефалиты, наследственные болезни метаболизма, хромосомные аномалии и другие факторы [10]. 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 [10]. Фебрильные приступы предшествуют развитию СЛГ в 10 % случаев [2]. Наиболее точные, сжатые и простые критерии СЛГ представлены А. Веауманоир и Ch. Dravet в 1992 г. и включают: 1) эпилептические приступы: аксиальные тонические, атонические и атипичные абсансы; 2) нарушения на ЭЭГ: разряды диффузных медленных пик-волновых комплексов в бодрствовании (*petit mal variant*), пробеги быстрых ритмичных волн, медленных полиспайков, а также генерализованная быстрая активность с частотой около 10 Гц во сне; 3) задержку психического развития в сочетании с нарушениями поведения [5]. При СЛГ встречаются различные виды приступов: тонические аксиальные, миатонические, атипичные абсансы, эпилептический статус «малых моторных приступов», миоклонические, генерализованные судорожные, фокальные приступы. Тонические приступы, по мнению большинства авторов, являются обязательным клиническим симптомом СЛГ.

Лечение СЛГ представляет большие сложности в связи с сочетанием в картине заболевания приступов нескольких типов и их резистентностью к медикаментозной терапии. В связи с этим большие надежды возлагаются на создание новых антиэпилептических препаратов (АЭП) с принципиально иным механизмом действия, нацеленных специально на лечение данной тяжелой формы эпилепсии.

По данным G.D. Montouris et al. (2014), в настоящее время в мире официально зарегистрировано 5 АЭП для лечения СЛГ: фелбамат, ламотриджин, топирамат, руфинамид и клобазам, и еще несколько АЭП применяются off-label с определенными показаниями и ограничениями [18].

Руфинамид (Иновелон) — новый в России АЭП, зарегистрированный для лечения СЛГ, производное карбоксамида, по химическому строению не похожий на другие АЭП. Основной механизм действия руфинамида — ограничение разрядов нейронов, связанное с блокирующим действием на натриевые каналы (регулирование активности натриевых каналов за счет

увеличения длительности их неактивного состояния), и стабилизация мембран нейронов [23].

Руфинамид в организме метаболизируется, но не дает активных метаболитов, и большая их часть (91 %) выводится с мочой. Биотрансформация препарата происходит без участия изоферментов цитохрома P450. Период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) составляет 6–12 ч, время до достижения максимальной концентрации в плазме — 4–6 ч. Незначительно связывается с белками плазмы (26,2–34,8 %). Руфинамид не влияет на плазменную концентрацию других АЭП, однако фенитоин, фенобарбитал, вальпроат и примидон могут изменять клиренс руфинамида [1, 23].

Препарат одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) в 2008 г. для дополнительной терапии СЛГ у детей в возрасте 4 лет и старше, а также у взрослых. Препарат особенно эффективен при лечении приступов падений (дроп-атак, тонических/атонических приступов) [6]; также доказана его эффективность при генерализованных приступах (тонических, атонических и тонико-клонических) при СЛГ [3]. Препарат может быть эффективен также при симптоматических фокальных приступах. Однако проведенные исследования позволяют предположить эффективность препарата при широком спектре резистентных приступов [11]. Хотя проводились исследования, доказавшие эффективность и безопасность руфинамида у детей до 3 лет, в настоящее время препарат не зарегистрирован для приема у детей младшего возраста [9].

В январе 2015 г. препарат руфинамид (Иновелон) был зарегистрирован в России в составе дополнительной терапии при лечении эпилептических приступов, ассоциированных с СЛГ, у пациентов старше 4 лет. Препарат выпускается в таблетках, содержащих 100, 200 или 400 мг действующего вещества.

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

У пациентов с массой тела более 30 кг, включая взрослых, начальная доза составляет 400 мг/сут, титрация — по 400 мг 1 раз в 2 дня, терапевтическая доза варьирует от 1800 до 2400–3200 мг/сут (максимальная суточная терапевтическая доза) [1].

При расчете на 1 кг веса тела стартовая доза руфинамида составляет 10 мг/кг/сут с повышением дозы на 10 мг/кг/сут каждые 2 дня до терапевтической дозы 45 мг/кг/сут (в 2 приема) [23].

Руфинамид рекомендовано принимать 2 раза в сутки с 12-часовым интервалом [1].

Эффективность руфинамида при лечении СЛГ доказана в многочисленных исследованиях.

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

Y. Ohtsuka et al. (2014) оценивали эффективность, безопасность и фармакокинетику руфинамида в дополнительной терапии пациентов с СЛГ. Проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, которое включало 4-недельную фазу наблюдения до начала терапии данным препаратом, 2-недельный период титрации, 10-недельную поддерживающую фазу, далее проводился катамнестический визит или пациенты были включены в открытую фазу. В исследование вошли пациенты с СЛГ (в возрасте от 4 до 30 лет), принимающие от 1 до 3 АЭП. После начальной 4-недельной фазы пациенты были рандомизированы для приема руфинамида или плацебо. Основным показателем оценки эффективности было уменьшение частоты тонических и атонических приступов за 28 дней.

Из 59 пациентов 29 были рандомизированы в группу руфинамида и 30 – в группу плацебо. Частота эпилептических приступов была достоверно ниже в группе руфинамида, чем в группе плацебо; медиана процента изменения частоты тонических и атонических приступов составила –24,2 и –3,3 % соответственно ( $p = 0,003$ ) и всех типов приступов –32,9 и –3,1 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Анализ по подгруппам показал, что эффективность руфинамида не зависела от исходных клинических характеристик, оцениваемых до начала терапии исследуемым препаратом. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами в группе руфинамида были снижение аппетита (17,2 %), сонливость (17,2 %) и рвота (13,8 %). Транзиторная аггравация приступов наблюдалась у 13 (22,0 %) из 59 пациентов, хотя причинно-следственная связь с приемом руфинамида предполагалась только у 1 пациента. Все побочные эффекты были легкими или умеренными

по степени тяжести. Таким образом, по мнению авторов исследования, руфинамид продемонстрировал благоприятное соотношение «польза–риск» в дополнительной терапии пациентов с СЛГ [21].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании T. Glauser et al. (2008) принимали участие 138 пациентов с СЛГ в возрасте от 4 до 30 лет. Критерии включения предполагали частоту приступов не менее 90 в месяц до начала терапии руфинамидом. Пациенты были случайным образом распределены по группам, получавшим руфинамид ( $n = 74$ ) или плацебо ( $n = 64$ ) в дополнительной терапии. Средний процент редукции общей частоты приступов был выше в группе руфинамида, чем в группе плацебо (32,7 % против 11,7 %;  $p = 0,0015$ ). Получены достоверные различия по частоте дроп-атак, тонических/атонических приступов ( $p < 0,0001$ ) в группе руфинамида (средняя редукция частоты – 42,5 %) по сравнению с группой плацебо (увеличение частоты – 1,4 %). В группе руфинамида отмечено значительное уменьшение тяжести приступов ( $p = 0,0041$ ) и более высокая доля респондеров (уменьшение частоты приступов на 50 % и более) как в отношении частоты всех приступов ( $p = 0,0045$ ), так и дроп-атак ( $p = 0,002$ ) [8].

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

E.H. Lee et al. (2013) оценивали эффективность и переносимость руфинамида у пациентов с СЛГ в рамках ретроспективного исследования, проведенного в одном из эпилептологических центров в Корее. В исследование были включены 23 пациента (15 – мужского пола и 8 – женского пола в возрасте 4–22 лет). У всех пациентов отмечались ежедневные приступы в виде многократных в сутки кивков и тонических приступов, несмотря на прием многочисленных АЭП. Через 1 мес после начала приема руфинамида у 1 (4,3 %) пациента была достигнута ремиссия, у 10 (43,5 %) – снижение частоты приступов  $\geq 50$  %. Через 6 мес лечения руфинамидом у 8 (34,8 %) пациентов сохранялся высокий терапевтический эффект (отсутствие приступов – 1 пациент, уменьшение частоты приступов  $> 50$  % – 7 пациентов). Побочные эффекты зарегистрированы у 6 (26,0 %) пациентов и включали сонливость ( $n = 3$ ), агрессивное поведение ( $n = 2$ ), аггравацию приступов ( $n = 1$ ) [17].

A. Verrotti et al. (2014) описали 3 случая эффективного лечения резистентных приступов руфинамидом

у детей с шизэнцефалией. Шизэнцефалия – редко встречающаяся кортикальная мальформация, характеризующаяся множеством неврологических проявлений, включая и резистентную к медикаментозному лечению эпилепсию. Авторы описали 3 детей в возрасте 7,2; 8,1 и 10,1 года соответственно с резистентной эпилепсией, эпилепсией, ассоциированной с билатеральной шизэнцефалией с открытой губой и септооптической дисплазией. Период катамнестического наблюдения варьировал от 3,8 до 4,1 года. Назначение руфинамида в дополнительной терапии привело к резкому сокращению частоты приступов и уменьшению эпилептиформной активности на ЭЭГ при отсутствии побочных эффектов. Авторы сделали вывод о потенциальной эффективности руфинамида и его хорошей переносимости у пациентов с эпилептической энцефалопатией и фармакорезистентной эпилепсией [21].

Эффективность руфинамида сохраняется и в процессе длительной терапии.

В длительном открытом исследовании продолжения терапии руфинамидом при СЛГ (G. Kluger et al., 2010) участвовали 124 пациента (в возрасте от 4 до 37 лет), ранее завершившие 12-недельную фазу двойного слепого исследования. Все пациенты одновременно получали от 1 до 3 других АЭП. Доза руфинамида составляла 25–60 мг/кг/сут, средняя длительность приема препарата – 432 дня (от 10 до 1149 дней). Терапевтический эффект сохранялся на протяжении всего периода лечения, и в последние 12 мес исследования у 41,0 и 47,9 % пациентов соответственно отмечено уменьшение частоты всех приступов и тонических/атонических приступов не менее чем на 50 %. Наиболее распространенным побочным эффектом была тошнота (30,6 %). Исследование продемонстрировало эффективность руфинамида при длительной терапии [16].

S. K. Kessler et al. (2015) оценивали эффективность руфинамида у пациентов с СЛГ по сравнению с пациентами с другими эпилептическими синдромами. Основным критерием оценки эффективности был показатель удержания на терапии (или время до прекращения лечения). Проведено ретроспективное когортное исследование, включавшее всех пациентов, которые получали руфинамид в период с 2009 по 2010 г. Первичным критерием оценки была «неудача лечения» руфинамидом, которая определялась как отмена препарата или начало другой дополнительной терапии. Вторичным критерием оценки эффективности была отмена руфинамида. Метод Каплана–Майера применялся для оценки времени до «неудачи лечения» руфинамидом для всех пациентов и отдельно для сравнения пациентов с СЛГ и другими формами эпилепсии. С использованием модели регрессии Кокса оценивалось влияние таких факторов, как возраст пациентов, тип приступов, скорость титрации (быст-

рая или медленная) и сопутствующая терапия вальпроатом. В исследование были включены 133 пациента, из них 39 (30 %) с диагнозом СЛГ. Для всех пациентов показатель удержания на терапии руфинамидом без введения дополнительного лечения составил 45 % через 12 мес и 30 % через 24 мес. Диагноз СЛГ явился независимым предиктором увеличения времени до «неудачи лечения» руфинамидом (отношение шансов (ОШ) 0,51; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,31–0,83), медиана времени до отмены руфинамида составила 18 мес при СЛГ и 6 мес при других формах эпилепсии ( $p = 0,006$ ). Таким образом, вероятность высокого эффекта руфинамида в данном исследовании без назначения дополнительного препарата была в 2 раза выше у пациентов с СЛГ по сравнению с пациентами без СЛГ [14].

Руфинамид также характеризуется достаточно хорошей переносимостью. Наиболее распространенные побочные эффекты руфинамида: сонливость, усталость, головокружение, диплопия, тошнота и атаксия [13]; сонливость, раздражительность, рвота и потеря аппетита [19]. G. Kluger и V. Bauer (2007) сообщают, что наиболее частыми побочными эффектами препарата, согласно метаанализу данных по безопасности кратковременной и длительной терапии руфинамидом, были головная боль (22,9 и 29,5 % соответственно), головокружение (15,5 и 22,5 % соответственно) и усталость (13,6 и 17,7 % соответственно). В группе кратковременной терапии регистрировались также сонливость (11,8 %) и тошнота (11,4 %) [15].

J. W. Wheless et al. (2009) провели метаанализ данных 7 клинических исследований, посвященных безопасности и переносимости руфинамида у детей с эпилепсией. Проанализированы данные двойных слепых исследований 212 детей в возрасте 3–16 лет, получавших руфинамид, и 197 детей в возрасте 4–17 лет, получавших плацебо. В двойных слепых исследованиях и/или исследованиях с последующей открытой фазой руфинамид получал 391 пациент. Средняя доза препарата составила около 41 мг/кг/сут, средняя продолжительность лечения – 3 мес для двойных слепых исследований и 12–24 мес для двойных слепых исследований с последующей открытой фазой. Наиболее частые побочные эффекты включали сонливость (17,0 % для руфинамида, 8 % для плацебо) и рвоту (16,5 и 7,1 % соответственно). Психиатрических побочных эффектов, частота которых превышала бы 10 %, не зарегистрировано. Головокружение чаще выявлялось у подростков (12 % по сравнению с 4,2 % детей младше 12 лет). Зарегистрировано 5 случаев синдрома гиперчувствительности, все они после отмены препарата претерпели обратное развитие. Побочные эффекты, приведшие к отмене руфинамида, зарегистрированы у 7,1 % пациентов в двойных слепых исследованиях и у 12,55 %



пациентов в двойных слепых исследованиях с последующей открытой фазой. Увеличения частоты клинически значимых изменений лабораторных показателей функции щитовидной железы и печени в группе руфинамида по сравнению с плацебо не выявлено. Данный анализ продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность руфинамида у детей с резистентной к лечению эпилепсией [22].

В обзор Н.А. Wier et al. (2011) включены 138 детей (средний возраст 12 лет), которые получали руфинамид в качестве дополнительной терапии при СЛГ (стартовая доза 10 мг/кг/сут, терапевтическая доза 45 мг/кг/сут). Препарат хорошо переносился, наиболее частые побочные эффекты: головокружение, усталость, тошнота, рвота, диплопия и сонливость. Авторы делают вывод, что руфинамид в качестве препарата для дополнительной терапии у детей с СЛГ хорошо переносится.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании T. Glauser et al. (2008) принимали участие 138 пациентов с СЛГ в возрасте от 4 до 30 лет. Они были случайным образом распределены по группам, получавшим руфинамид или плацебо. Побочные эффекты были зарегистрированы примерно у 10 % пациентов, получавших руфинамид. Наиболее часто наблюдались сонливость (24,3 % в группе руфинамида и 12,5 % в группе плацебо) и рвота (21,6 и 6,3 % соответственно).

А.М. Alsaad и G. Kogen (2014) оценивали риск побочных эффектов руфинамида со стороны центральной нервной системы на основании анализа всех (проведенных на данный период) рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований дополнительной терапии руфинамидом. Метаанализ проводили с помощью моделей фиксированных эффектов. В анализ включены 1252 пациента, участвующих в 5 исследованиях, которые отвечали критериям включения. Только в 1 исследовании руфинамид достоверно повышал риск таких побочных эффектов, как сонливость (ОШ 1,87; 95 % ДИ 1,33–2,62;  $p = 0,0003$ ), головокружение (ОШ 2,66; 95 % ДИ 2,00–3,55;  $p = 0,00001$ ), усталость (ОШ 2,14; 95 % ДИ 1,57–2,91;  $p = 0,01$ ) и головная боль (ОШ 1,28; 95 % ДИ 1,02–1,59;  $p = 0,03$ ). Авторы подчеркивают, что в большинстве случаев побочные эффекты руфинамида расцениваются как легкие или умеренно выраженные [4].

Часто встречающиеся побочные эффекты (сонливость, тошнота и рвота) обычно легко выражены и проходят самостоятельно, они чаще наблюдались в процессе титрации, чем при длительной терапии.

Поэтому можно предположить, что медленная титрация снижает риск и выраженность побочных эффектов [6].

По мнению G. Coppola et al. (2014), руфинамид, по-видимому, имеет более благоприятный профиль когнитивных побочных эффектов по сравнению с другими АЭП.

Частота лейкопении как побочного эффекта руфинамида у детей достигает 0,5 %. В литературе описан 1 случай агранулоцитоза у пациента 10 лет с СЛГ и резистентными к лечению приступами при добавлении руфинамида в комбинированной терапии (в сочетании с вальпроатом, ламотриджином и клобазамом). Пункция костного мозга позволила исключить заболевания крови. Пациент не получал специфического лечения, все проявления агранулоцитоза прошли после отмены препарата [12].

Считается, что руфинамид не влияет на вес тела. Однако I. Mourand et al. (2013) зарегистрировали клинически значимое снижение веса у 7 (47 %) из 15 взрослых пациентов (3 мужчины, 4 женщины в возрасте 18–31 года), получавших руфинамид в качестве дополнительного препарата в дозе 800–2400 мг/сут (23,5–57,1 мг/кг/сут). У этих пациентов отмечено снижение индекса массы тела на 7,3–18,7 %. У 2 пациентов до начала приема руфинамида было диагностировано ожирение. Напротив, у 5 (71 %) пациентов до начала приема препарата отмечался дефицит массы тела. В 4 из 7 случаев руфинамид был отменен из-за снижения веса. В 2 случаях было рекомендовано повторное, более медленное введение руфинамида в менее высокой дозе. В 1 из этих случаев в дальнейшем влияния на вес отмечено не было и руфинамид был эффективен в отношении терапии эпилепсии. Во 2-м случае в связи с продолжающейся потерей веса прием руфинамида был повторно прекращен. Еще у 2 пациентов прием руфинамида был продолжен несмотря на потерю веса в связи с высокой эффективностью. Хотя авторы изначально предполагали, что снижение веса обусловлено потерей аппетита и тошнотой, у 2 пациентов с выраженным снижением веса на фоне терапии снижения аппетита не отмечалось. Авторы делают вывод о том, что руфинамид может снижать вес даже в низких дозах, что может представлять проблему у пациентов с изначальным дефицитом веса. Возможно, что медленная титрация позволяет избежать снижения веса, однако не во всех случаях.

Таким образом, многочисленные исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость руфинамида при СЛГ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Иновелон®. РУ-ЛП-002841 [Guidelines for medical use of Inovelon®. RU-LP-002841 (In Russ.)].
2. Aicardi J., Levy Gomes A. The Lennox–Gastaut syndrome: clinical and electroencephalographic features. In: The Lennox–Gastaut syndrome. E. Niedermeyer, R. Degen (eds.). N.-Y., 1988. Pp. 25–46.
3. Alбини M., Морано A., Фанелла 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* 2014.
4. 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.
5. Beaumanoir A., Dravet Ch. The Lennox–Gastaut syndrome. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2<sup>nd</sup> ed. J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. (eds.). John Libbey, 1992. Pp. 307–12.
6. 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.
7. Genton P., Dravet Ch. The Lennox–Gastaut syndrome. In: *Comprehensive epileptology*. 2<sup>nd</sup> ed. J. Engel, T.A. Pedley (eds.). Philadelphia: Lippincott–Raven, 2007. Pp. 2417–27.
8. Glauser T., Kluger G., Sachdeo R. et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. *Neurology* 2008;70(21):1950–8.
9. Grosso S., Coppola G., Dontin S.D. et al. Efficacy and safety of rufinamide in children under four years of age with drug-resistant epilepsies. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(5):641–5.
10. Guerrini R., Marini C. Epileptic encephalopathies. In: *Epilepsy and epileptic seizures*. S. Shorvon, R. Guerrini, M. Cook, S. Lhatoo (eds.). UK: Oxford University Press, 2013. Pp. 177–80.
11. Hsieh D.T., Thiele E.A. Efficacy and safety of rufinamide in pediatric epilepsy. *Ther Adv Neurol Disord* 2013;6(3):189–98.
12. Ide M., Kato T., Nakata M. et al. A granulocytosis associated with rufinamide: A case report. *Brain Dev* 2015.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Mourand I., Crespel A., Gelisse P. Dramatic weight loss with rufinamide. *Epilepsia* 2013;54(1):e5–8.
20. 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.
21. 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* 2014.
22. 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.
23. 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.