

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2073-8803 (Print)
ISSN 2412-9178 (Online)

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦВЫПУСК

Руфинамид в лечении эпилепсии

ТОМ 13

№

2

2 0 1 8



<http://rjdn.abvpress.ru>

«Русский журнал детской неврологии» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

С 2008 г. журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 г. журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

В марте 2017 г. принято решение о включении журнала в БД Scopus.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



Е Ж Е К В А Р Т А Л Ы Й Н А У Ч Н О - П Р А К Т И Ч Е С К И Й Р Е Ц Е Н З И Р У Е М Ы Й Ж У Р Н А Л

www.rjcn.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Петрухин Андрей Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздрава России, действительный член Международной ассоциации детских неврологов, Европейской академии эпилепсии (EUREPA), Королевского медицинского общества Великобритании (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Мухин Константин Юрьевич, д.м.н., профессор, руководитель Клиники Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, действительный член и эксперт EUREPA (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Пылаева Ольга Анатольевна, невролог, эпилептолог, ассистент руководителя Клиники Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (Москва, Россия)

СПЕЦВЫПУСК

ТОМ 13

№

2

2 0 1 8

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

Учредители:

А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин

Адрес редакции:

115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: rjcn@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять ответственному
секретарю О.А. Пылаевой
e-mail: rjcn@epileptologist.ru

Координатор по связям
с общественностью, журналист
Е.К. Моисеева
Редактор А.В. Лукина

Корректор М.А. Андросова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
Р.А. Кузнецов, +7 (926) 469-29-89,
+7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-22926 от 12 января 2006 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Русский журнал детской
неврологии» обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена
точка зрения авторов,
которая может не совпадать
с мнением редакции.

ISSN 2073-8803 (Print)
ISSN 2412-9178 (Online)

Русский журнал
детской неврологии.
2018. Том 13. № 2. 1—58.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2018

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 88083

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 2000 экз.

www.rjcn.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиханов Алихан Амруллахович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России (Москва, Россия)

Белопасов Владимир Викторович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный невролог Южного федерального округа, член научного совета по неврологии РАН и Минздрава России, заведующий кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (Астрахань, Россия)

Белоусова Елена Дмитриевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Власов Павел Николаевич, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Гузева Валентина Ивановна, д.м.н., профессор, член-корреспондент Российской академии естественных наук (РАЕН), главный детский невролог РФ, заведующая кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Зыков Валерий Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (РМАНПО) Минздрава России (Москва, Россия)

Кравцов Юрий Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой неврологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, Россия)

Мальмберг Сергей Александрович, д.м.н., заведующий отделением психоневрологии с центром реабилитации детей с двигательными нарушениями ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

Маслова Ольга Ивановна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделом психоэмоциональной разгрузки, когнитивной поддержки и коррекционно-восстановительной помощи Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГАНУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

Прусаков Владимир Федорович, д.м.н., профессор, главный внештатный детский невролог Минздрава Республики Татарстан, заведующий кафедрой детской неврологии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань, Россия)

Рудакова Ирина Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», врач высшей категории, заслуженный работник здравоохранения Московской области (Москва, Россия)

Холин Алексей Александрович, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Евтушенко Станислав Константинович, д.м.н., профессор, член Американской академии церебрального паралича, детский невролог, эпилептолог, клинический нейроиммунолог, заведующий кафедрой детской неврологии факультета последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (Донецк, Украина)

Калинина Лариса Васильевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Карлов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

Котов Сергей Викторович, д.м.н., профессор, главный невролог Московской области, руководитель отделения неврологии, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия)

Федин Анатолий Иванович, д.м.н., профессор, академик РАЕН, первый проректор — проректор по учебной работе и заведующий кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Драве Шарлотта, психиатр, эпилептолог, президент французской Лиги по борьбе с эпилепсией и член Комиссии по классификации различных видов эпилепсий Международной антиэпилептической лиги (Марсель, Франция)

Дюлак Оливье, профессор, нейропедиатр, президент научного совета Французского фонда по исследованию эпилепсии (Париж, Франция)

Хольтхаузен Ханс, доктор медицины, профессор, член научно-экспертного совета Schön Klinik (отделения педиатрии, нейропедиатрии, эпилептологии) (Фохтеройд, Германия)

Клюгер Герхард, доктор медицины, профессор Зальцбургского Университета, старший консультант отделения нейропедиатрии и неврологической реабилитации центра эпилепсии для детей и подростков Schön Klinik (Фохтеройд, Германия)

"Russian journal of child neurology" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

In 2008, the journal was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

In March 2017, the decision was made to include the journal in the Scopus database.

RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.rjcn.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Petrukhin Andrey S., MD, PhD, Professor of Department of Neurology and Neurosurgery of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Full Member of the International Association of Child Neurologists, European Academy of Epilepsy (EUREPA), Royal Medical Society of Great Britain (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Mukhin Konstantin Yu., MD, PhD, Professor, Head of Clinic of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Full Member and Expert of the EUREPA (Moscow, Russia)

SECRETARY IN CHARGE

Pylayeva Olga A., Neurologist, Epileptologist, Assistant to the Head of Clinic of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy (Moscow, Russia)

FOUNDED IN 2006

SPECIAL ISSUE

VOL. 13
№ 2
2018

Founders:

A.S. Petrukhin, K.Yu. Mukhin

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye
Shosse, Moscow, 115478
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent to Secretary
in Charge O.A. Pylayeva
e-mail: rjcn@epileptologist.ru

Coordinator of public relations, journalist
E.K. Moiseeva
Editor A.V. Lukina

Proofreader M.A. Androsova

Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.A. Prokofieva

Subscription & Distribution Service:

I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager

R.A. Kuznetsov, +7 (926) 469-29-89,
+7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@abvpress.ru

The journal was registered at the Federal
Service for Surveillance of Communications,
Information Technologies and Mass
Media (ФИИ No. ФС 77-22926 dated
12 January 2006).

If materials are reprinted
in whole or in part, reference must
necessarily be made to the journal
"Russkiy Zhurnal Detskoy
Nevrologii".

The editorial board is not responsible
for advertising content.

The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial
board.

ISSN 2073-8803 (Print)
ISSN 2412-9178 (Online)

Russkiy Zhurnal Detskoy
Nevrologii.
2018. Volume 13. №2. 1–58.

© PH "ABV-Press", 2018

Pressa Rossii catalogue index:
88083

Printed at the Mediacolor LLC

2,000 copies

www.rjcn.ru

EDITORIAL BOARD

Alikhanov Alikhan A., MD, PhD, Professor, Head of Department of Radiologic Diagnostics of the Russian Pediatric Clinical Hospital of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Belopasov Vladimir V., MD, PhD, Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Head of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Member of the Scientific Board in Neurology of the Russian Academy of Sciences and Ministry of Health of Russia, Chief Neurologist of the Southern Federal District (Astrakhan, Russia)

Belousova Elena D., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Epileptology and Psychoneurology Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vlasov Pavel N., MD, PhD, Professor of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Guzeva Valentina I., MD, PhD, Professor, Chief Child Neurologist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)

Zykov Valeriy P., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Childhood Neurology of the State Budgetary Institution of Post-Graduate Education Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kravtsov Yuri I., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Neurology of the Pediatric Faculty of Acad. E.A. Wagner Perm State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Perm, Russia)

Malmberg Sergey A., MD, PhD, Head of the Department of Psychic Neurology with the Center for Rehabilitation of Children with Motor Disorders of the Health Care Institution Central Pediatric Clinical Hospital of the Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia)

Maslova Olga I., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Psychic and Emotional Relaxation, Cognitive Support, and Correction and Restoration Aid of the Research Institute of Preventive Pediatrics and Restorative Treatment of the National Medical Research Center of Children's Health (Moscow, Russia)

Prusakov Vladimir F., MD, PhD, Chief External Child Neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of child neurology of the State Budgetary Institution of Post-Graduate Education "Kazan State Medical Academy" of the Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia)

Rudakova Irina G., MD, PhD, Professor of the Department of Neurology of the Faculty of Physicians' Advanced Training of the State Budgetary Institution of Medical Education M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, High Level Certificate Physician, Honored Health Care Professional of Moscow Region (Moscow, Russia)

Kholin Alexey A., MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics of the Pediatric Faculty of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Evtushenko Stanislav K., MD, PhD, Professor, Member of American Academy for Cerebral Palsy, Child Neurologist, Epileptologist, Clinical Neuroimmunologist, Head of the Department of Child Neurology of the Postgraduate Education Faculty of M. Gor'kiy Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)

Kalinina Larisa V., MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics of the Pediatric Faculty of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Karlov Vladimir A., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Therapeutic Faculty of the State Institution of Higher Education A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Kotov Sergey V., MD, PhD, Professor, Chief Neurologist of the Moscow Region, Head of the Department of Neurology of the Faculty of Physicians' Advanced Training of the State Budgetary Institution of Medical Education M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

Fedin Anatoliy I., MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, First Vice-Rector – Vice-Rector for academic work, and Head of the Department of Neurology of the Faculty of Post-Graduate Education of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

Dravet Charlotte, Psychiatrist, Epileptologist, President of the French League Against Epilepsy and Member of the Committee for Classification of Various Types of Epilepsy of International League Against Epilepsy (Marseilles, France)

Dulac Oliver, Professor, Neuropediatrician, President of the Scientific Council of the French Foundation for Epilepsy Research (Paris, France)

Holthausen Hans, MD, Professor, Member Scientific Board of Schön Klinik (Pediatrician, Neuropediatrics, Epileptology) (Vogtareuth, Germany)

Kluger Gerhard, MD, Professor of University of Salzburg, senior consultant of Neuropediatrics and Neurological Rehabilitation of the Epilepsy Center for Children and Adolescents Schön Klinik (Vogtareuth, Germany)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, М.Ю. Бобылова, Н.В. Фрейдкова, Л.Ю. Глухова, М.О. Абрамов*
Эффективность и переносимость руфинамида в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки) 7

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева*
Руфинамид (иновелон) в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы) 20
- К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева*
Современные подходы в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы) 34

- ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 58

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

- K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva, M.Yu. Bobylova, N.V. Freydikova, L.Yu. Glukhova, M.O. Abramov*
Efficacy and tolerability of rufinamide in the treatment of epilepsy (experience of the Svt. Luka's Institute
of Child Neurology and Epilepsy) 7

REVIEWS AND LECTURES

- K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva*
Rufinamide (inovelon) in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome (a review of literature) 20
- K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva*
Modern approaches in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome (a review of literature) 34

INFORMATION FOR AUTHORS. 58

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

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

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

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

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

Россия, 119579 Москва, ул. Академика Анохина, 9

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Введение

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Материалы и методы

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Результаты и обсуждение

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

безопасности и переносимости руфинамида у детей с эпилепсией [33] наиболее частые нежелательные явления включали сонливость (17 и 8 % для руфинамида и плацебо соответственно), рвоту (16,5 и 7,1 % для руфинамида и плацебо соответственно). Психиатрических побочных эффектов, частота которых превышала бы 10 %, не зарегистрировано. Головокружение чаще выявлялось у подростков (12 % подростков по сравнению с 4,2 % детей младше 12 лет). Зарегистрированы 5 случаев синдрома гиперчувствительности, все они после отмены препарата претерпели обратное развитие. Нежелательные явления, приведшие к отмене руфинамида, зарегистрированы у 7,1 % пациентов в двойных слепых исследованиях и у 12,55 % пациентов в двойных слепых исследованиях с последующей открытой фазой [33]. В исследовании Н.А. Wieg и соавт. (2011) с участием 138 детей (средний возраст — 12 лет), которые получали руфинамид в качестве дополнительной терапии при СЛГ, наиболее частые нежелательные явления включали головокружение, усталость, тошноту, рвоту, диплопию и сонливость [34]. В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании T. Glauser и соавт. (2008) с участием 138 пациентов с СЛГ в возрасте 4–30 лет нежелательные явления были зарегистрированы примерно у 10 % пациентов, получавших руфинамид. Наиболее часто наблюдались сонливость (24,3 и 12,5 % для руфинамида и плацебо соответственно) и рвота (21,6 и 6,3 % для руфинамида и плацебо соответственно) [20].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Клинический случай 1

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

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

Анамнез болезни: дебют приступов в 3 года 4 мес (27.07.2001). Первый приступ произошел во время игры: ребенок упал, появились пена изо рта, клонические подергивания конечностей, приступ длился до 3 мин, после приступа ребенок возобновил игру. Второй приступ: через неделю, утром — клонические подергивания рук, век, ног, ребенок стоял, на обращенную речь не реагировал, длительность приступа до 3 мин, после приступа — сон. Третий приступ: через 10 дней, во сне, под утро — клонические подергивания век, рук и ног длительностью до 2 мин.

Невролог по месту жительства назначил фенobarбитал на ночь. На фоне приема фенobarбитала ночные приступы продолжались 1 раз в сутки перед пробуждением. В это время появились кивки, а также эпизоды в виде подгибания ног (с падением на колени или на одно колено) с частотой до 13 раз в сутки.

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

В августе 2001 г. фенobarбитал отменен и назначен вальпроат (депакин хроно) в дозе 250 мг 2 раза в день (500 мг/сут). Эффекта не отмечалось.

Далее на фоне течения заболевания пациент получал многочисленные АЭП (препараты вальпроевой кислоты, ламотриджин, топирамат, фенobarбитал,

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

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

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

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

Многократно проводились ЭЭГ и ВЭМ. ВЭМ (2015 г., 17 лет): регистрируется мультирегиональная эпилептиформная активность высоким индексом в сочетании с медленными диффузными разрядами. Большинство диффузных разрядов вторичной билатеральной синхронизации начинаются из правой височной области. Зарегистрированы ЭЭГ-паттерны атипичных абсансов.

За период наблюдения эффекта от приема многочисленных АЭП в разных комбинациях получено не было.

В июне 2015 г. (в возрасте 17 лет) руфинамид в дозе 1200 мг/сут добавлен в терапию (комбинация леветирацетам 1000 мг/сут + ламотриджин 300 мг/сут). Титрацию руфинамида проводили по 400 мг в неделю.

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

выраженный эффект на терапию — после введения руфинамида.

Терапию переносит хорошо. Побочные эффекты отсутствуют.

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

Клинический случай 2

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

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

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

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

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

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



Рис. 1. Пациент Т.С., 4 года. Электроэнцефалограмма бодрствования. Периодическое региональное замедление по левым лобным отведениям. Мультирегиональная и диффузная высокоамплитудная пик-волновая активность, высоким индексом, преимущественно по левым лобно-височным отведениям (феномен парадоксальной латерализации)
Fig. 1. Patient T.S., 4 y. o. Electroencephalogram during wakefulness. Regional periodic slowing is detected in the left frontal leads. Multiregional and diffuse high-amplitude spike-and-wave activity with a high index is primarily detected in the left frontotemporal leads (phenomenon of paradoxical lateralization)



Рис. 2. Пациент Т.С., 4 года. Электроэнцефалограмма сна. Мульти-региональная и диффузная эпилептиформная активность крайне высоким индексом

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

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

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



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

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

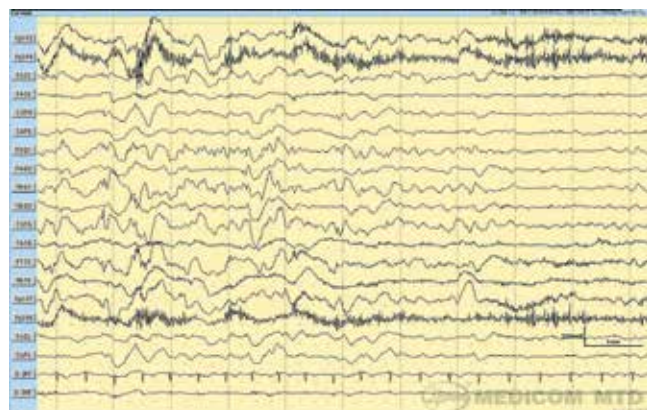


Рис. 4. Пациент Т.С., 5 лет. Электроэнцефалограмма бодрствования. Значительная редукция эпилептиформной активности, появление физиологических ритмов, более выраженных от левого (здорового) полушария

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

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

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

Выводы

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. С. 543–562. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 543–562. (In Russ.)].
2. Мухин К.Ю. Синдром Леннокса–Гасто. В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис ЛТД, 2011. С. 176–224. [Mukhin K.Yu. Lennox–Gastaut syndrome. In: Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children. Moscow: ArtServis LTD, 2011. Pp. 176–224. (In Russ.)].
3. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные характеристики эпилептических синдромов, ассоциированных с тоническими приступами. Русский журнал детской неврологии 2014;9(3):13–22. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B. Clinical, electroencephalographic and neuroimaging characteristics of epileptic syndromes with tonic seizures. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(3):13–22. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы: диагностика и терапия (руководство для врачей). 4-е изд. М.: ООО «Системные научные решения», 2018. 223 с. [Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Bobylova M.Yu. et al. Epileptic syndromes: diagnosis and treatment (a guideline for physicians). 4th edn. Moscow: “Sistemnye nauchnye resheniya” LLC, 2018. 223 p. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. 3-е изд. М.: ООО «Системные научные решения», 2014. 376 с. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Diagnosis and treatment. 3rd edn. Moscow: “Sistemnye nauchnye resheniya” LLC, 2014. 376 p. (In Russ.)].
6. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Калашникова Н.Б. Современные представления о детской эпилептической энцефалопатии с диффузными медленными пик-волнами на ЭЭГ (синдром Леннокса–Гасто): учебно-методическое пособие. М., 2002. 72 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kalashnikova N.B. Current concepts of childhood epileptic encephalopathy with slow spike-waves on EEG (Lennox–Gastaut syndrome): a guidance manual. Moscow, 2002. 72 p. (In Russ.)].
7. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и с лечением (обзор литературы и описание клинических случаев). Русский журнал детской неврологии 2017;12(3):7–33. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-7-33. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Development of cognitive and mental disorders in epilepsy: the role of various factors associated with the disease and treatment (literature review and case reports). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(3):7–33. (In Russ.)].
8. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Благо-склонова Н.К., Алиханов А.А. Эпилептология детского возраста. М.: Медицина, 2000. С. 547–618. [Petrukhin A.S., Mukhin K.Yu., Blagosklonova N.K., Alikhanov A.A. Pediatric epileptology. Moscow: Meditsina, 2000. Pp. 547–618. (In Russ.)].
9. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: Гранат, 2016. 236 с. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Side effects of antiepileptic medication. Moscow: Granat, 2016. 236 p. (In Russ.)].
10. Al-Banji M.H., Zahr D.K., Jan M.M. Lennox–Gastaut syndrome. Management update. Neurosciences (Riyadh) 2015;20(3):207–12. PMID: 26166587. DOI: 10.17712/nsj.2015.3.20140677.
11. Albin M., Morano A., Fanella M. et al. Effectiveness of rufinamide in the treatment of idiopathic generalized epilepsy with atypical evolution: case report and review of the literature. Clin EEG Neurosci 2016;47(2):162–6. DOI: 10.1177/1550059414559940.
12. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force report): adverse cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs in children. Epileptic Disord 2016. PMID: 27184878. DOI: 10.1684/epd.2016.0817.
13. Alsaad A.M., Koren G. Exposure to rufinamide and risks of CNS adverse events in drug-resistant epilepsy: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials.

- Br J Clin Pharmacol 2014;78(6):1264–71. PMID: 25132372. DOI: 10.1111/bcp.12479.
14. Cheng-Hakimian A., Anderson G.D., Miller J.W. Rufinamide: pharmacology, clinical trials, and role in clinical practice. *Int J Clin Pract* 2006;60(11):1497–501. PMID: 17073844. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01173.x.
15. Coppola G., Besag F., Cusmai R. et al. Current role of rufinamide in the treatment of childhood epilepsy: literature review and treatment guidelines. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(6):685–90. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.05.008.
16. Coppola G., Grosso S., Franzoni E. et al. Rufinamide in children and adults with Lennox–Gastaut syndrome: first Italian multicenter experience. *Seizure* 2010;19(9):587–91. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.09.008.
17. Cross J.H., Auvin S., Falip M. et al. Expert opinion on the management of Lennox–Gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol* 2017;8:505. PMID: 29085326. DOI: 10.3389/fneur.2017.00505.
18. Gastaut H., Roger J., Soulayrol R. et al. Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as “petit mal variant”) or Lennox syndrome. *Epilepsia* 1966;7(2):139–79. PMID: 4959714.
19. Genton P., Dravet Ch. The Lennox–Gastaut syndrome. In: *Comprehensive epileptology*. 2nd edn. Eds.: J. Engel, T.A. Pedley. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2007. Pp. 2417–2427.
20. Glauser T., Kluger G., Sachdeo R. et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. *Neurology* 2008;70(21):1950–8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000303813.95800.0d.
21. Kaufman K.R., Struck P.J. Activation of suicidal ideation with adjunctive rufinamide in bipolar disorder. *Epilepsy Behav* 2011;20(2):386–9. PMID: 21189229. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.11.014.
22. Kim S.H., Lee J.H., Ryu H.W. et al. Short-term efficacy and tolerability of rufinamide adjunctive therapy in children with refractory generalised epilepsy. *Epileptic Disord* 2013;15(1):49–54. PMID: 23531645. DOI: 10.1684/epd.2013.0557.
23. Kluger G., Haberlandt E., Kurlemann G. et al. First European long-term experience with the orphan drug rufinamide in childhood-onset refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010;17(4):546–8. PMID: 20185372. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.01.005.
24. Kluger G., Glauser T., Krauss G. et al. Adjunctive rufinamide in Lennox–Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study. *Acta Neurol Scand* 2010;122(3):202–8. PMID: 20199521. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01334.x.
25. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000;9(7):464–8. PMID: 11034869. DOI: 10.1053/seiz.2000.0442.
26. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):397–406. PMID: 16533143. DOI: 10.1586/14737175.6.3.397.
27. Lee E.H., Yum M.S., Ko T.S. Effectiveness and tolerability of rufinamide in children and young adults with Lennox–Gastaut syndrome: a single center study in Korea. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(7):926–9. PMID: 23083943. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.09.021.
28. McMurray R., Striano P. Treatment of adults with Lennox–Gastaut syndrome: further analysis of efficacy and safety/tolerability of rufinamide. *Neurol Ther* 2016;5(1):35–43. PMID: 26861566. DOI: 10.1007/s40120-016-0041-9.
29. Moavero R., Santarone M.E., Galasso C., Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev* 2017;39(6):464–9. PMID: 28202262. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.01.006.
30. Ohtsuka Y., Yoshinaga H., Shirasaka Y. et al. Long-term safety and seizure outcome in Japanese patients with Lennox–Gastaut syndrome receiving adjunctive rufinamide therapy: an open-label study following a randomized clinical trial. *Epilepsy Res* 2016;121:1–7. PMID: 26827266. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.01.002.
31. Ostendorf A.P., Ng Y.T. Treatment-resistant Lennox–Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:1131–40. PMID: 28461749. DOI: 10.2147/NDT.S115996.
32. Vendrame M., Loddenkemper T., Gooty V.D. et al. Experience with rufinamide in a pediatric population: a single center's experience. *Pediatr Neurol* 2010;43(3):155–8. PMID: 20691934. DOI: 10.1016/j.pediatr-neurol.2010.04.003.
33. Wheless J. W., Conry J., Krauss G. et al. Safety and tolerability of rufinamide in children with epilepsy: a pooled analysis of 7 clinical studies. *J Child Neurol* 2009;24(12):1520–5. PMID: 19955344. DOI: 10.1177/0883073809350508.
34. Wier H.A., Cerna A., So T.Y. Rufinamide for pediatric patients with Lennox–Gastaut syndrome: a comprehensive overview. *Paediatric Drugs* 2011;13(2):97–106. PMID: 21351809. DOI: 10.2165/11586920-000000000-00000.

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

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

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

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

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

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

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

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

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

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

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

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

K. Yu. Mukhin, O. A. Pylaeva

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Диагностические критерии СЛГ были представлены А. Beaumanoir и Ch. Dravet в 1992 г. [9] и включили эпилептические приступы (аксиальные тонические, атонические и атипичные абсансы), нарушения на ЭЭГ (разряды диффузных медленных пик-волновых комплексов в бодрствовании (petit mal variant), а также пробеги быстрых ритмичных волн, медленных полиспайков и сверх этого генерализованной быстрой активности с частотой около 10 Гц во сне) и задержку психического развития в сочетании с нарушениями поведения [8]. При СЛГ встречаются различные виды приступов: тонические аксиальные, миотонические, атипичные абсансы, эпилептический статус «малых моторных приступов», миоклонические, генерализованные судорожные, фокальные. Тонические приступы, по мнению большинства авторов, являются обязательным клиническим симптомом СЛГ.

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

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

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

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

Лечение СЛГ представляет большие сложности в связи с сочетанием в картине заболевания приступов нескольких типов и их резистентностью к медикаментозной терапии. Дополнительные сложности при оценке эффективности лечения представляет возможная эволюция клинико-электроэнцефалографической картины СЛГ с возрастом, возможность спонтанной флуктуации типа, частоты и тяжести приступов в процессе заболевания [16].

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

Руфинамид (иновелон) – АЭП, зарегистрированный для лечения СЛГ, производное карбоксиамида, по химическому строению не похожее на другие АЭП [1, 25]. Основной механизм действия руфинамида – ограничение разрядов нейронов, связанное с блокирующим действием на натриевые каналы (регулирование активности натриевых каналов за счет увеличения длительности их неактивного состояния), и стабилизация мембран нейронов [61].

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

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

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

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

Руфинамид одобрен Управлением по санитарному надзору над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в 2008 г. для дополнительной терапии СЛГ у детей в возрасте 4 лет и старше, а также взрослых. Особенно эффективен при лечении приступов падений (тонических/атонических приступов) [13]; также доказана его эффективность при генерализованных приступах (тонических, атонических и тонико-клонических) при СЛГ [6]. Следует учитывать, что приступы падений связаны с травматизмом и потому значительно снижают качество жизни; по этой причине именно этот тип приступов является основным объектом исследований при СЛГ, и снижение частоты этих типов приступов значительно улучшает качество жизни пациентов.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Примечание. НЯ – нежелательные явления.
Note. AEs – adverse events.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Безопасность и эффективность длительной дополнительной терапии руфинамидом недавно изучалась в Японии у пациентов с СЛГ в рамках открытого продолженного исследования с предшествующим 12-недельным многоцентровым плацебоконтролируемым рандомизированным клиническим исследованием [43]. Исследование завершил 41 пациент, средняя редукция частоты тонических и атонических приступов по сравнению с исходным уровнем (перед началом двойного слепого исследования) в данной группе составила 39,3 % (12 нед), 40,6 % (24 нед), 46,8 % (32 нед), 47,6 % (40 нед) и 36,1 % (52 нед). Показатели редукции общей частоты приступов сохранялись до 52 нед терапии. НЯ были легко или умеренно

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Показания к применению руфинамида в лечении эпилепсии. Руфинамид зарегистрирован для применения у пациентов с 4 лет для лечения эпилептических приступов, ассоциированных с СЛГ. Это позволяет назначать препарат (не выходя за пределы регистрации) достаточно широко: при всех случаях криптогенной

эпилепсии, протекающих, прежде всего с тоническими и/или тоническими приступами, а также с атипичными абсансами и пароксизмами падений в целом [16]. Важно учитывать, что клинический симптомокомплекс СЛГ эволюционирует во времени, и в момент установления диагноза могут присутствовать не все классические признаки (прежде всего ЭЭГ-признаки), особенно у маленьких детей при трансформации из синдрома Веста и, наоборот, у взрослых пациентов. В этих случаях выявление характерных типов приступов (особенно тонических, атонических), даже при отсутствии всего характерного симптомокомплекса СЛГ, позволяет назначить руфинамид [16].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

руфинамида. В исследовании S.H. Kim и соавт. (2013), включавшем 53 детей, получавших руфинамид, в 1 случае препарат был отменен в связи с развитием аллергической сыпи (появилась через 2 мес после введения руфинамида, исчезла через 5 дней после отмены) [30].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Иновелон. [Inovelon: medication package insert. (In Russ.)].
2. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные характеристики эпилептических синдромов, ассоциированных с тоническими приступами. Русский журнал детской неврологии 2014;9(3):13–22. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B. Clinical, electroencephalographic and neuroimaging characteristics of epileptic syndromes with tonic seizures. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(3):13–22. (In Russ.)].
3. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Руфинамид (Иновелон) в лечении синдрома Леннокса–Гасто (обзор литературы и описание случая). Русский журнал детской неврологии 2015;10(4):47–54. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Rufinamide (Inovelon) in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome (literature review and case report). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2015;10(4):47–54. (In Russ.)].
4. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: Гранат, 2016. 236 с. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Side effects of antiepileptic medication. Moscow: Granat, 2016. 236 p. (In Russ.)].
5. Al-Banji M.H., Zahr D.K., Jan M.M. Lennox–Gastaut syndrome. Management update. Neurosciences (Riyadh) 2015;20(3):207–12. PMID: 26166587. DOI: 10.17712/nsj.2015.3.20140677.
6. Albin M., Morano A., Fanella M. et al. Effectiveness of rufinamide in the treatment of idiopathic generalized epilepsy with atypical evolution: case report and review of the literature. Clin EEG Neurosci 2016;47(2):162–6. DOI: 10.1177/1550059414559940.
7. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force report): adverse cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs in children. Epileptic Disord 2016. PMID: 27184878. DOI: 10.1684/epd.2016.0817.
8. Alsaad A.M., Koren G. Exposure to rufinamide and risks of CNS adverse events in drug-resistant epilepsy: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Br J Clin Pharmacol 2014;78(6):1264–71. PMID: 25132372. DOI: 10.1111/bcp.12479.
9. Beaumanoir A., Dravet Ch. The Lennox–Gastaut syndrome. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 2nd edn. Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. London: John Libbey, 1992. Pp. 307–312.
10. Brodie M.J., Rosenfeld W.E., Vazquez B. et al. Rufinamide for the adjunctive treatment of partial seizures in adults and adolescents: a randomized placebo-controlled trial. Epilepsia 2009;50(8):1899–909. PMID: 19490053. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02160.x.
11. Cheng-Hakimian A., Anderson G.D., Miller J.W. Rufinamide: pharmacology, clinical trials, and role in clinical practice. Int J Clin Pract 2006;60(11):1497–501. PMID: 17073844. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01173.x.
12. Conry J.A., Ng Y.T., Paolicchi J.M. et al. Clobazam in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome. Epilepsia 2009;50(5):1158–66. PMID: 19170737. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01935.x.
13. Coppola G., Besag F., Cusmai R. et al. Current role of rufinamide in the treatment of childhood epilepsy: literature review and treatment guidelines. Eur J Paediatr Neurol 2014;18(6):685–90. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.05.008.
14. Coppola G., Grosso S., Franzoni E. et al. Rufinamide in children and adults with Lennox–Gastaut syndrome: first Italian multicenter experience. Seizure 2010;19(9):587–91. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.09.008.
15. Coppola G. Update on rufinamide in childhood epilepsy. Neuropsychiatr Dis Treat 2011;7:399–407. PMID: 21792306. DOI: 10.2147/NDT.S13910.
16. Cross J.H., Auvin S., Falip M. et al. Expert opinion on the management of Lennox–Gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. Front Neurol 2017;8:505. PMID: 29085326. DOI: 10.3389/fneur.2017.00505.
17. Dodson W.E. Felbamate in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome: results of a 12-month open-label study following a randomized clinical trial. Epilepsia 1993;34(Suppl 7):S18–24. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb04590.x.
18. Epilepsies: diagnosis and management (2012, updated in 2016). NICE guideline CG137. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG137>.
19. Gastaut H., Roger J., Soulayrol R. et al. Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as “petit mal variant”) or Lennox syndrome. Epilepsia 1966;7(2):139–79. PMID: 4959714.
20. Genton P., Dravet Ch. The Lennox–Gastaut syndrome. In: Comprehensive epileptology. 2nd edn. Eds.: J. Engel, T.A. Pedley. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2007. Pp. 2417–2427.
21. Glauser T., Kluger G., Sachdeo R. et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. Neurology 2008;70(21):1950–8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000303813.95800.0d.
22. Glauser T.A., Levisohn P.M., Ritter F., Sachdeo R.C. Topiramate in Lennox–Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. Topiramate YL Study Group. Epilepsia 2000;41(Suppl 1):S86–90. DOI: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01563.x.
23. Hakimian S., Cheng-Hakimian A., Anderson G.D., Miller J.W. Rufinamide: a new antiepileptic medication. Expert Opin Pharmacother 2007;8(12):1931–40. PMID: 17696794. DOI: 10.1517/14656566.8.12.1931.
24. Hancock E.C., Cross J.H. Treatment of Lennox–Gastaut syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD003277. DOI: 10.1002/14651858.CD003277.
25. Inovelon® (rufinamide) Summary of Product Characteristics. Eisai Ltd. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000660/WC500032937.pdf.
26. Jaraba S., Santamarina E., Miró J. et al. Rufinamide in children and adults in routine clinical practice. Acta Neurol Scand 2017;135(1):122–8. DOI: 10.1111/ane.12572.
27. Kerr M., Kluger G., Philip S. Evolution and management of Lennox–Gastaut syndrome through adolescence and into adulthood: are seizures always the primary issue? Epileptic Disord 2011;13(Suppl 1):S15–S26. PMID: 21669559. DOI: 10.1684/epd.2011.0409.
28. Kessler S.K., McCarthy A., Cnaan A., Dlugos D.J. Retention rates of rufinamide in pediatric epilepsy patients with and without Lennox–Gastaut Syndrome. Epilepsy Res 2015;112:18–26. PMID: 25847334. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.02.003.
29. Kim J.Y., Lee C.G., Yu H.J. et al. The efficacy and tolerability of rufinamide in intractable pediatric epilepsy. J Epilepsy Res 2012;2(2):33–7. PMID: 24649460. DOI: 10.14581/jer.12009.
30. Kim S.H., Lee J.H., Ryu H.W. et al. Short-term efficacy and tolerability of rufinamide adjunctive therapy in children with refractory generalised epilepsy. Epileptic Disord 2013;15(1):49–54. PMID: 23531645. DOI: 10.1684/epd.2013.0557.
31. Kluger G., Haberlandt E., Kurlmann G. et al. First European long-term experience with the orphan drug rufinamide in childhood-onset refractory epilepsy. Epilepsy Behav 2010;17(4):546–8.

- PMID: 20185372. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.01.005.
32. Kluger G., Glauser T., Krauss G. et al. Adjunctive rufinamide in Lennox–Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study. *Acta Neurol Scand* 2010 Sep;122(3):202–8. PMID: 20199521. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01334.x.
 33. Kluger G., Bauer B. Role of rufinamide in the management of Lennox–Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3(1):3–11. PMID: 19300535.
 34. Lee E.H., Yum M.S., Ko T.S. Effectiveness and tolerability of rufinamide in children and young adults with Lennox–Gastaut syndrome: a single center study in Korea. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(7):926–9. PMID: 23083943. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.09.021.
 35. Liao W.P., Shi Y.W., Long Y.S. et al. Partial epilepsy with antecedent febrile seizures and seizure aggravation by antiepileptic drugs: associated with loss of function of Na(v) 1.1. *Epilepsia* 2010;51(9):1669–78. PMID: 20550552. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02645.x.
 36. McMurray R., Striano P. Treatment of adults with Lennox–Gastaut syndrome: further analysis of efficacy and safety/tolerability of rufinamide. *Neurol Ther* 2016;5(1):35–43. PMID: 26861566. DOI: 10.1007/s40120-016-0041-9.
 37. Moavero R., Santarone M.E., Galasso C., Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev* 2017;39(6):464–9. PMID: 28202262. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.01.006.
 38. Montouris G.D., Wheless J.W., Glauser T.A. The efficacy and tolerability of pharmacologic treatment options for Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2014;55(Suppl 4):10–20. PMID: 25284033. DOI: 10.1111/epi.12732.
 39. Motte J., Trevathan E., Arvidsson J.F. et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox–Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 1997;337(25):1807–12. DOI: 10.1056/NEJM199712183372504.
 40. Mourand I., Crespel A., Gelisse P. Dramatic weight loss with rufinamide. *Epilepsia* 2013;54(1):e5–8. PMID: 22780580. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03579.x.
 41. Ng Y.T., Conry J.A., Drummond R. et al. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox–Gastaut syndrome. *Neurology* 2011;77(15):1473–81. PMID: 21956725. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318232de76.
 42. Nikanorova M., Brandt C., Auvin S., McMurray R. Real-world data on rufinamide treatment in patients with Lennox–Gastaut syndrome: results from a European noninterventional registry study. *Epilepsy Behav* 2017;76:63–70. PMID: 28927712. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.08.026.
 43. Ohtsuka Y., Yoshinaga H., Shirasaka Y. et al. Long-term safety and seizure outcome in Japanese patients with Lennox–Gastaut syndrome receiving adjunctive rufinamide therapy: an open-label study following a randomized clinical trial. *Epilepsy Res* 2016;121:1–7. PMID: 26827266. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2016.01.002.
 44. Ohtsuka Y., Yoshinaga H., Shirasaka Y. et al. Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox–Gastaut syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan. *Epilepsy Res* 2014;108(9):1627–36. PMID: 25219353. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2014.08.019.
 45. Ostendorf A.P., Ng Y.T. Treatment-resistant Lennox–Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:1131–40. PMID: 28461749. DOI: 10.2147/NDT.S115996.
 46. Palhagen S., Canger R., Henriksen O. et al. Rufinamide: a double-blind, placebo-controlled proof of principle trial in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2001;43(2):115–24. PMID: 11164700.
 47. Panayotopoulos C.P. Principles of therapy in the epilepsies. In: A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. London: Springer, 2007. Pp. 155–184.
 48. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment: Based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines. 2nd edn. London: Springer, 2010. 654 p.
 49. Resnick T., Arzimanoglou A., Brown L.W. et al. Rufinamide from clinical trials to clinical practice in the United States and Europe. *Epileptic Disord* 2011;13(Suppl 1):S27–43. PMID: 21669560. DOI: 10.1684/epd.2011.0421.
 50. Sachdeo R.C., Glauser T.A., Ritter F. et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox–Gastaut syndrome. *Neurology* 1999;52(9):1882–7. DOI: 10.1212/WNL.52.9.1882.
 51. Schimpf R., Veltmann C., Papavassiliu T. et al. Drug-induced QT-interval shortening following antiepileptic treatment with oral rufinamide. *Heart Rhythm* 2012;9(5):776–81. PMID: 22245794. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.01.006.
 52. The Felbamate Study Group in Lennox–Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox–Gastaut syndrome). *N Engl J Med* 1993;328(1):29–33. DOI: 10.1056/NEJM199301073280105.
 53. Thome-Souza S., Kadish N.E., Ramgopal S. et al. Safety and retention rate of rufinamide in 300 patients: a single pediatric epilepsy center experience. *Epilepsia* 2014;55(8):1235–44. PMID: 25070475. DOI: 10.1111/epi.12689.
 54. Tomson T., Marson A., Boon P. et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015;56(7):1006–19. DOI: 10.1111/epi.13021.
 55. Vendrame M., Loddikenkemper T., Gooty V.D. et al. Experience with rufinamide in a pediatric population: a single center's experience. *Pediatr Neurol* 2010;43(3):155–8. PMID: 20691934. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.04.003.
 56. Verrotti A., Loiacono G., Ballone E. et al. Efficacy of rufinamide in drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. *Pediatr Neurol* 2011;44(5):347–9. PMID: 21481742. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.12.005.
 57. Verrotti A., Loiacono G., Rossi A. et al. Successful treatment of refractory seizures with rufinamide in children with schizencephaly: report of 3 cases. *J Child Neurol* 2015;30(8):1079–83. DOI: 10.1177/0883073814542951.
 58. Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007;9(4):353–412. PMID: 18077226. DOI: 10.1684/epd.2007.0144.
 59. Wheless J.W., Clarke D.F., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol* 2005;20(suppl 1):S1–56. PMID: 16615562. DOI: 10.1177/088307380502000101.
 60. Wheless J.W., Conry J., Krauss G. et al. Safety and tolerability of rufinamide in children with epilepsy: a pooled analysis of 7 clinical studies. *J Child Neurol* 2009;24(12):1520–5. PMID: 19955344. DOI: 10.1177/0883073809350508.
 61. Wier H.A., Cerna A., So T.Y. Rufinamide for pediatric patients with Lennox–Gastaut syndrome: a comprehensive overview. *Paediatric Drugs* 2011;13(2):97–106. PMID: 21351809. DOI: 10.2165/11586920-000000000-00000.

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

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

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

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

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

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

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

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Синдром Леннокса – Гасто (СЛГ) – эпилептическая энцефалопатия с дебютом в детском возрасте, проявляющаяся частыми полиморфными приступами, включая тонические аксиальные, выраженными когнитивными нарушениями, характерными изменениями на электроэнцефалограмме и резистентностью к терапии. 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 nevrologii = 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*, *STXBP1* 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 экзона 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>STXBP1</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 A.P. Ostendorf и T.Yu 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 P. 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 клинко-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	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 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	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 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

Влияние на когнитивные функции Effect on cognitive functions	Поведенческие нежелательные явления Behavioural adverse events	Другие особенности Other considerations
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 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	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 ($\geq 1/10$) 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 ($\geq 1/10$)	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) ($\geq 1/10$) 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) ($\geq 1/10$)
Очень редкие ($< 1/10000$) НЯ: спутанность сознания, галлюцинации Very rare AEs ($< 1/10000$): confused consciousness, hallucinations	Частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) НЯ: агрессия, раздражительность, ажитация Common AEs ($\geq 1/100$ to $< 1/10$): aggression, irritability, agitation	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 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

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
Руфинамид Rufinamide	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 ($p = \text{NS}$) 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 ($p = \text{NS}$)	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 %; $p = 0.0041$)

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
—	Частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) НЯ: тревога ($\geq 1/10$) Common AEs ($\geq 1/100$ to $< 1/10$): anxiety ($\geq 1/10$)	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 ($\geq 1/10$)

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
Топирамат Topiramate	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)	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 ($p = 0.037$)

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
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	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	Редкие НЯ: синдром Стивенса—Джонсона Rare AEs: Stevens—Johnson syndrome

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
Клобазам Clobazam	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) 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)	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 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

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
НЯ: замедление реакции, спутанность сознания, замедленная или нечеткая речь. Возможно возникновение антероградной амнезии, особенно при приеме более высоких доз AEs: slowing of reaction time, confused consciousness, slow or indistinct speech. The drug (especially high doses) may cause anterograde amnesia	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 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	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. Может изменять концентрацию вальпроата в плазме при совместном применении (необходим контроль плазменной концентрации вальпроата). Может снижать уровень ламотриджина в плазме (мнение эксперта) 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)

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
Фелбамат Felbamate	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	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 higher parent/guardian global evaluation scores with felbamate compared to placebo from day 49 onward ($p<0.001$)

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
В контролируемых исследованиях у детей с СЛГ 6,5 % пациентов отметили расстройства мышления In controlled pediatric LGS studies, 6.5 % of patients had thinking disorders	Частые НЯ: агитация, 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	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

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 клобазамата 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 клоназепама 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, эсикарбазепина ацетат и фенитоин [50].

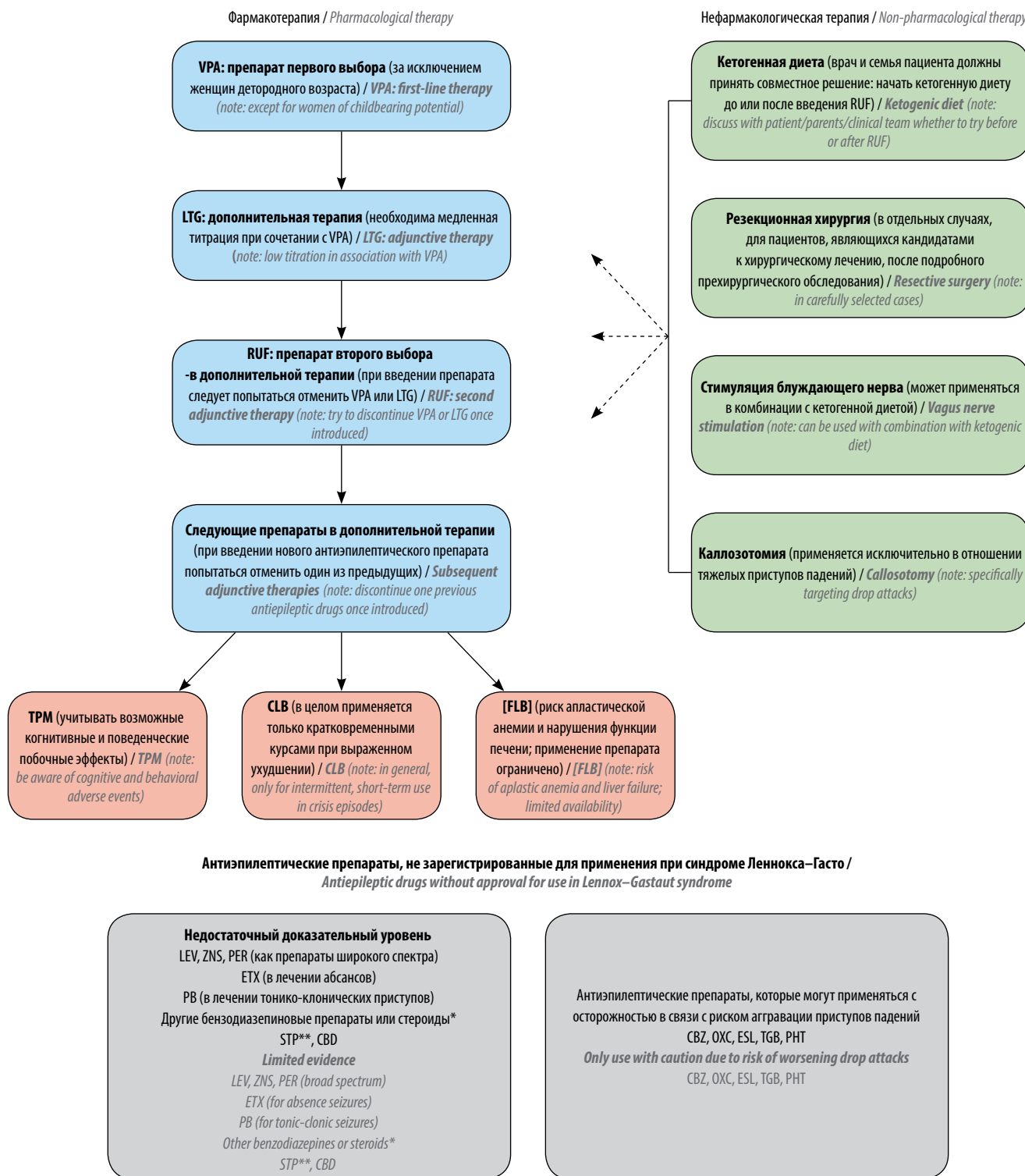
Этосуксимид. Этосуксимид может быть эффективным в отношении атипичных абсансов и атонических приступов, однако неэффективен в отношении генерализованных тонических и тонико-клонических приступов [11], поэтому должен применяться только в комбинированной терапии при СЛГ [56, 65].

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 unsuccessful), 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,



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, эсикарбазепина 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 полиэтиологическим 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 практическим 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. [Pylaeva 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–Терра, 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. Alбини М., Морано А., Фанелла М. 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., McKelvie 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., Nergårdh 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 *DNMT1*

- 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., Marinini 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.epilepsyres.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 astatic 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.epilepsyres.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.epilepsyres.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.

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию «Русского журнала детской неврологии» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным решением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (больший объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, компьютерная томография (КТ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). **Количество цитируемых работ:** в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу rjcn@epileptologist.ru с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.