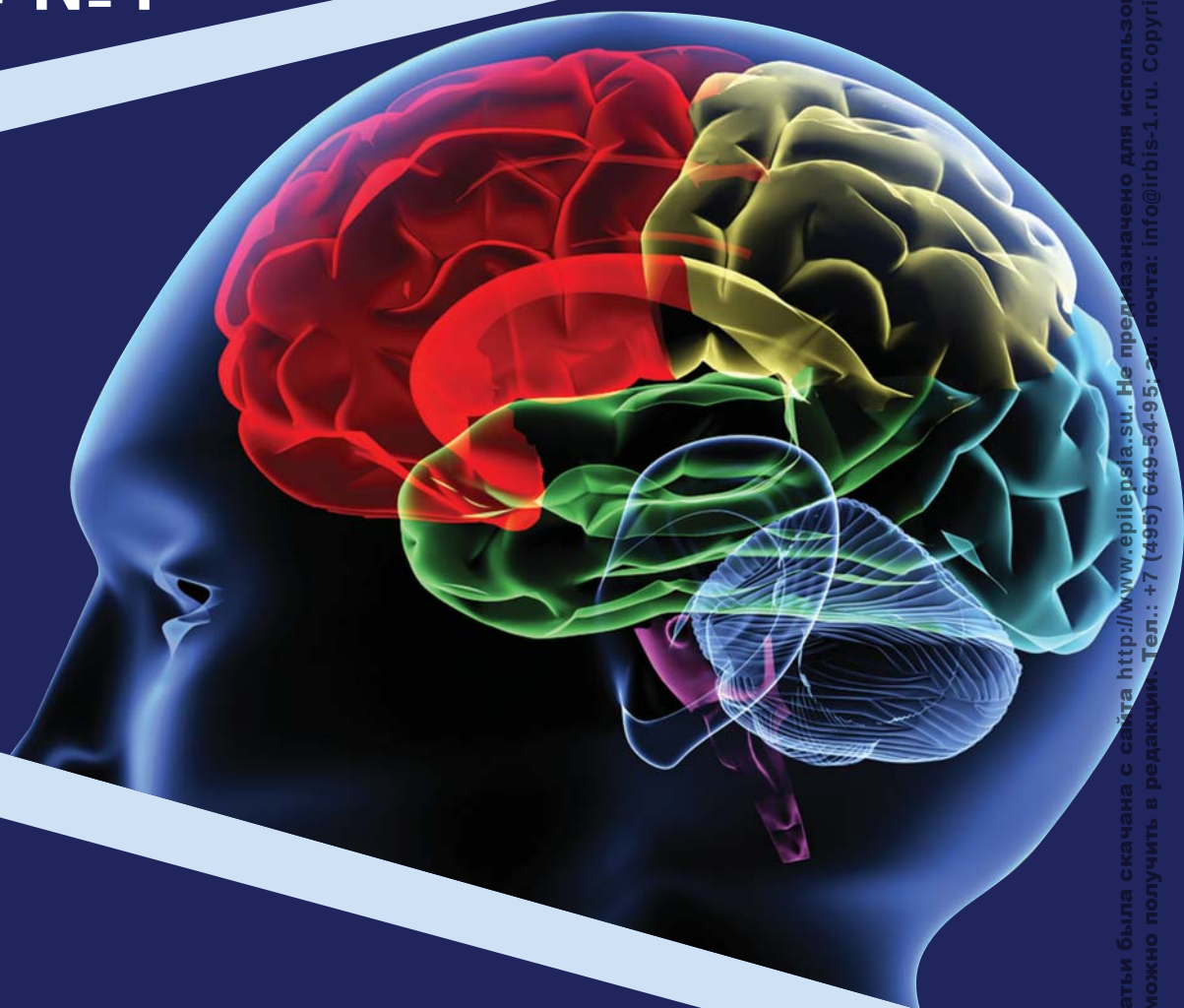


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2015 Том 7 №4



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2015 Vol. 7 №4

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2015 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Власов П.Н.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Резюме

В статье приведены основные сведения по химической структуре, механизму действия, фармакокинетике, показаниям, противопоказаниям и перспективам клинического применения новейших противосудорожных препаратов: эсликарбазепина, зонисамида, перампанела и руфинамида. Каждый из новейших ПЭП имеет уникальный механизм, улучшенную фармакокинетiku и переносимость, тем самым существенно расширяя возможности рациональной терапии эпилепсии.

Ключевые слова

Эпилепсия, новейшие противосудорожные препараты, новейшие ПЭП, эсликарбазепин, зонисамид, перампанел, руфинамид, химическая структура, механизм действия, фармакокинетика, показания, противопоказания.

Статья поступила: 22.10.2015 г.; в доработанном виде: 19.11.2015 г.; принята к печати: 14.12.2015 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Власов П.Н. Перспективы применения новых противосудорожных препаратов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 4: 40-49.

PROSPECTS OF APPLICATION OF NEW ANTIEPILEPTIC DRUGS

Vlasov P.N.

Moscow State University of Medicine and Dentistry

Summary

The article provides basic information on the chemical structure, mechanism of action, pharmacokinetics, indications, contraindications, and the prospects of clinical application of new antiepileptic drugs: eslicarbazepin, zonisamide, perampanel and rufinamid. Each newest AEDs has a unique mechanism, improved pharmacokinetics and tolerability, thereby significantly expanding the possibilities of rational therapy of epilepsy.

Key words

Epilepsy, new antiepileptic drugs, new AEDs, eslicarbazepin, zonisamide, perampanel, rufinamid, chemical structure, mechanism of action, pharmacokinetics, indications, contraindications.

Received: 22.10.2015; in the revised form: 19.11.2015; accepted: 14.12.2015.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Vlasov P.N. Prospects of application of new antiepileptic drugs. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2015; 4: 40-49 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Delegatskaya, d. 20-1, Moscow, Russia, 127473.

E-mail address: vpn_neuro@mail.ru (Vlasov P.N.).

Если за отсчет применения противосудорожных препаратов (ПЭП) принять 1912 г. – год синтеза фенобарбитала и не учитывать прием бромидов, использовавшихся с последней трети XVIII века, то на протяжении последующих 70 лет в практическую эпилептологию было внедрено всего шесть ПЭП (фенобарбитал, примидон, фенитоин, этосуксимид, карбамазепин, вальпроат), вследствие этого при фармакорезистентных ситуациях врач испытывал определенное бессилие, проверив все эффективные ПЭП-сочетания у пациента. Поэтому появление за последние 25 лет еще 15 ПЭП существенно расширило наши терапевтические возможности эффективной фармакотерапии эпилепсии.

Такие новейшие ПЭП, как перампанел и ретигабин, являются вновь синтезированными молекулами. Однако большинство других ПЭП представляют из себя химическую модификацию исходной молекулы ПЭП с улучшенными свойствами: бриваракетам (производное леветирацетама), эсикарбазепин (производное карбамазепина), ганаксолон (аналог прегненолона), вальноктамид и сес-бутил-пропилацетамид (производные вальпроата). Несмотря на то что новейшие ПЭП являются производными от существующих, качественно это совершенно новые препараты. Задача синтеза и внедрения новейшего ПЭП считается решенной, если у него появляются такие дополнительные свойства как: улучшенная фармакокинетика (удлинение периода полувыведения с возможностью однократного приема, отсутствие индукции фер-

ментных систем печени, способность проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), метаболизм без токсических производных), исключение тератогенного влияния, эффективность при рефрактерной эпилепсии, применение при других (неэпилептических) заболеваниях, лучшая переносимость, удобство применения. Появляются большие перспективы с внедрением в практику эпилептолога новых форм ПЭП: для внутривенного введения, в виде гранул и пероральных жидких форм, буккальный и ректальный гели.

Также очень важным является то обстоятельство, что практически все новейшие препараты сразу появляются в российской аптечной сети (см. рис. 1). Квалифицированный эпилептолог обязательно должен знать механизм действия ПЭП, его основные фармакокинетические параметры, противопоказания к применению и уникальность каждого конкретного ПЭП, его место в терапии эпилепсии на современном этапе.

Эсикарбазепина ацетат – (S)-10-ацетокси-10,11-дигидро-5Н-добенз[б,ф]азепин-5-карбоксамид

Эсикарбазепин является новейшим противосудорожным препаратом с уникальным механизмом действия, заключающимся в длительной (секунды-минуты) инактивации потенциал-зависимых Na^+ -каналов пресинаптической терминали возбуждающего синапса (см. рис. 2), дополнительный антиэпилептический эффект связан с влиянием на Ca^{++} -каналы. Фармакологическая активность эсикарбазепина



Рисунок 1.



Рисунок 2.

ацетата проявляется, главным образом, посредством его активного метаболита — эсликарбазепина.

Фармакокинетика. Биодоступность препарата высокая, так как количество метаболитов, обнаруживаемых в моче, составляет более чем 90% дозы эсликарбазепина ацетата. Эсликарбазепина ацетат быстро метаболизируется в печени в свой главный активный метаболит — эсликарбазепин путем гидролиза. Стах эсликарбазепина в плазме составляет 2-3 ч, связывание препарата с белками плазмы низкое (<40%) и не зависит от его концентрации, $t_{1/2}$ — 20-24 ч., равновесная концентрация достигается через 4-5 дней применения препарата один раз в сутки. Метаболиты эсликарбазепина ацетата выводятся из системного кровотока, главным образом, почками, в неизмененном виде и в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой. Фармакокинетика линейная, дозозависимая.

Показания. Назначают взрослым (с 18 лет) в качестве препарата дополнительной терапии при парциальных эпилептических припадках с вторичной генерализацией или без генерализации.

Противопоказания. Гиперчувствительность к эсликарбазепина ацетату, другим производным карбоамида (например, карбамазепину, окскарбазепину) или любому из вспомогательных веществ препарата. Атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени.

Дозы и применение. Эсликарбазепина ацетат назначают в качестве дополнительного противосудорожного препарата при фокальной эпилепсии. Принимают внутрь независимо от приема пищи. Таблетку можно делить на две равные части. Рекомендованная начальная доза — 400 мг один раз в сутки, через 1-2 недели дозу повышают до 800 мг один раз в сутки, максимальная доза может быть повышена до 1200 мг один раз в сутки.

Ввиду того, что препарат появился в аптечной сети сравнительно недавно, мы располагаем относительно небольшим клиническим опытом его применения, однако, наряду с приведенными выше, в качестве дополнительного показания он может быть использован, в частности, при эректильной дисфункции у пациентов с эпилепсией. Клиническое наблюдение: пациент И., 43 года, диагноз: «криптогенная фокальная эпилепсия с полиморфными (простыми парциальными, сложными парциальными и вторично генерализованными судорожными припадками бодрствования — медикаментозная ремиссия 14 мес. Сопутствующий — эректильная дисфункция». Получал терапию пролонгированным вальпроатом 500-300 мг/сут. в комбинации с пролонгированной формой карбамазепина 400-400 мг/сут. Учитывая, что у эсликарбазепина, в отличие от карбамазепина, отсутствуют ферментоиндуцирующие свойства, была произведена одномоментная замена карбамазепина на эсликарбазепин ацетат 800 мг на ночь (05.2015). Явка пациента 09.2015 —

медикаментозная ремиссия продолжается — половая функция существенно улучшилась.

Благодаря своим уникальным свойствам эсликарбазепина ацетат займет достойное место в терапии: фокальной эпилепсии в качестве дополнительного ПЭП при недостаточной эффективности предшествующего лечения; в случае доказанной ранее эффективности карбамазепина/окскарбазепина, но при плохой их переносимости; при недостаточной эффективности терапии ламотриджином; при некомплаентности (препарат применяется всего 1 раз в сутки, соответственно не будет пропусков его приема); когда требуется быстрое наращивание дозы; когнитивные или эмоциональные нарушения в анамнезе, возможно, были связаны с применением других ПЭП.

Зонисамид — бензо[d]изоксазол-3-илметанезил-сульфонамид

Относится к группе новых противосудорожных препаратов с множественным механизмом действия (блокирует потенциал-чувствительные натриевые и кальциевые каналы, усиливает тормозное влияние гамма-аминомасляной кислоты, блокирует карбоангидразу).

Фармакокинетика. Зонисамид почти полностью абсорбируется после перорального приема, максимальная концентрация (стах) в плазме достигается в течение 2-5 ч. Абсолютная биодоступность оценивается на уровне 100%. Связывается с белками плазмы на 40-50%. Равновесное состояние достигается в течение 13 дней. Зонисамид метаболизируется с участием изофермента CYP3A4, с последующей глюкуронизацией. Информация об аутоиндукции отсутствует. Период полувыведения ($T_{1/2}$) — около 60 ч и не зависит от величины принимаемой дозы и от длительности лечения.

Показания. Монотерапия у взрослых пациентов впервые диагностированной фокальной эпилепсии с вторичной генерализацией или без нее. В составе дополнительной терапии у взрослых, подростков и детей с 6 лет с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без нее.

Противопоказания. Гиперчувствительность к активному веществу, какому-либо из вспомогательных веществ или к сульфонидам, детский возраст до 6 лет, у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, одновременное применение у детей с ингибиторами карбоангидразы, такими как топирамат и ацетазоламид.

Дозы и применение. Форма выпуска: капсулы 25, 50, 100 мг. Начальная дозировка при монотерапии — 100 мг/сут. (1-2-я нед.), 200 мг/сут. (3-4-я нед.), 300 мг/сут. (4-5-я нед.) до максимальной суточной 500 мг. 2-кратный прием препарата необходим на этапе титрации при дополнительной терапии парциальной эпилепсии. В качестве дополнительной терапии у взрослых доза препарата увеличивается на 50 мг в неделю, начальная дозировка 25-25 (1-я нед.),

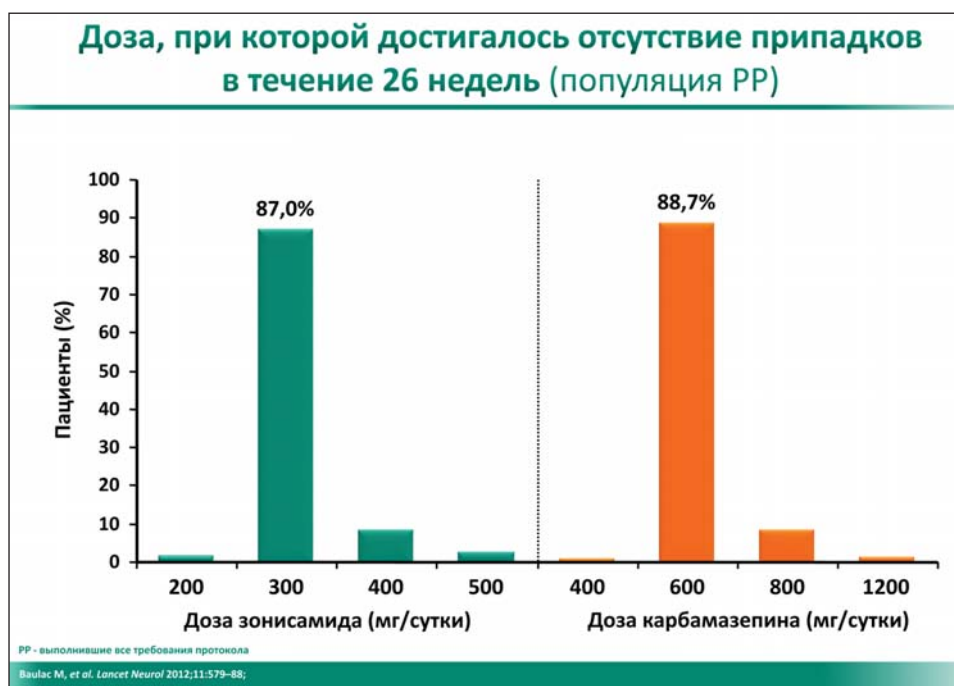


Рисунок 3.

50-50 (2-я нед.), с еженедельным увеличением на 50 мг до максимальной суточной дозы 500 мг.

Согласно рекомендациям ILAE (2013) зонисамид входит в группу из четырех основных ПЭП первой очереди выбора (карбамазепин, фенитоин, леветирacetам, зонисамид) в терапии фокальной эпилепсии у взрослых [5], в то время как в 2006 г., в предшествовавшей редакции рекомендаций, в эту группу входили только карбамазепин и фенитоин [4]. Включение зонисаида в качестве одного из препаратов выбора, показанного при фокальной эпилепсии, было осуществлено благодаря исследованию [1]. В проспективном наблюдении проведено сравнение эффективности, переносимости и удержания на терапии при

первичном назначении «эталонного» ПЭП, применяющегося в терапии фокальных эпилепсий – карбамазепина (n=300) с контролируемым высвобождением активного вещества и зонисаида (n=281). По демографическим характеристикам группы пациентов, получающие карбамазепин и зонисамид, были сходными. Процент свободы от приступов в обеих подгруппах на протяжении 26 недель их применения оказался практически идентичным (см. рис. 3). При этом эффективная доза карбамазепина составила 600 мг/сут., а зонисаида – 300 мг/сут. Анализ побочных явлений в исследовании не выявил новых (дополнительных) нежелательных явлений у карбамазепина и зонисаида (см. рис. 4).

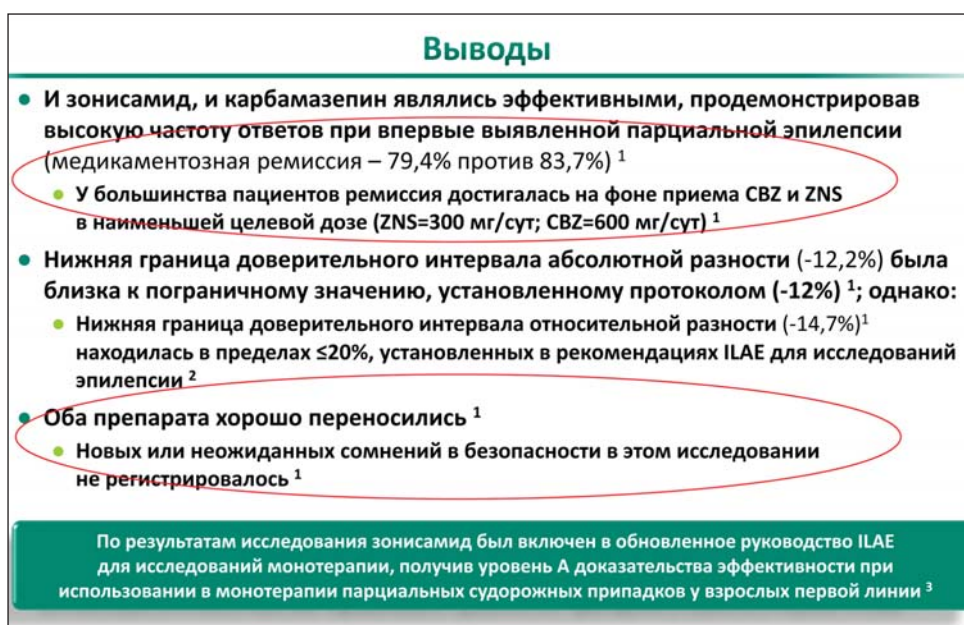


Рисунок 4.

Характеристики фокальной эпилепсии при применении перампанела	
	N=52
Длительность заболевания	
<5 лет, n (%)	10 (19,3%)
5-10 лет, n (%)	6 (11,5%)
>10 лет, n (%)	36 (69,2%)
Симптоматическая эпилепсия	40 (76,9%)
Криптогенная эпилепсия	12 (23,1%)
Локализация эпилептического очага*	
лобная	24 (46,2%)
височная	23 (44,2%)
теменная	3 (5,8%)
затылочная	1 (1,9%)
не установлена	3 (5,8%)

* Имело место сочетание локализаций очага

Рисунок 5.

Клиническое наблюдение: пациентка Ю., 55 лет, диагноз: «фармакорезистентная симптоматическая фокальная эпилепсия с полиморфными (простыми парциальными, сложными парциальными и вторично генерализованными) припадками бодрствования и сна. Кистозно-глиозные изменения в затылочных долях. Умеренная наружная гидроцефалия. Инвалид II группы». Стационарное лечение – в 09.2014.

Больна с 2,5 лет, первые приступы в виде эпизодов угнетения сознания с потерей речи и причмокиванием. Осложненный перинатальный анамнез (акушерские щипцы). МРТ левополушарные кистозно-глиозные изменения в теменно-затылочных областях, вероятно, посттравматического характера. ЭЭГ: на фоне диффузных изменений регистрируется эпилептиформная островолновая активность в левой задневисочной области без вторичной билатеральной синхронии. Терапия (последовательно и в комбинации): примидон, фенитоин, карбамазепин, барбитураты (Паглюферал-3), ламотриджин – учащение

приступов, топирамат. Предпоследняя терапия при поступлении в стационар: вальпроат натрия 750-500 мг/сут. + карбамазепин ретард 400-400 мг/сут. + клоназепам 0,5 мг 2 раза в сут. + лакосамид 100-100 мг/сут. На фоне терапии регистрировались 4-5 фокальных приступа в месяц с вегетативной аурой («чувство, поднимающееся из груди»). После 6-месячного эффективного применения лакосамида возникла толерантность. Взамен лакосамида назначен зонисамид – приступов не было 8 мес., весной 2015 г. – неуточненный (ГСП?) как реакция на стресс? Через 13 мес. после назначения зонисамида в составе комплексной терапии пациентка продолжает его принимать. В последнее время приступы регистрируются с частотой 0,5-1 в месяц фокальных приступа с периодами отсутствия припадков. Особенностью наблюдения является длительный эффект комплексной терапии (в состав которой входит зонисамид) при фармакорезистентной эпилепсии. Пациентка перевод на зонисамид перенесла хорошо, побочных яв-

Медиана частоты приступов до назначения перампанела (в течение 28 дней)		
Тип приступов	n	Частота приступов на исходном уровне (в течение 28 дней)
Парциальные простые без вторичной генерализации	12	11 (4-240)
Парциальные сложные без вторичной генерализации	26	11 (1-250)
Вторично-генерализованные	28	3,5 (1-50)
Сочетание парциальных и генерализованных	8	13,5 (1-300)

Рисунок 6.

ний не было, ранее получала топирамат – с недостаточным эффектом. Однако на протяжении определенного периода времени у пациентки возникла толерантность, которая оказалась менее выраженной на зонисамиде.

Уникальность препарата заключается в его множественном механизме действия, благодаря которому он обладает потенциально более высокой эффективностью и длительным периодом полувыведения, позволяющим принимать его 1 раз в сутки.

Перампанел – 5'-(2-цианофенил)-1'-фенил-2,3'-бипиридинил-6'(1'H)-он

Перампанел относится к новейшим противозлептическим препаратам и является первым в своем классе селективным неконкурентным антагонистом ионотропных АМПА-глутаматных рецепторов постсинаптической мембраны нейрона.

Фармакокинетика. Линейная. Перампанел быстро и полностью всасывается после приема внутрь. Степень связывания с белками плазмы – около 95%. Метаболизм перампанела осуществляется путем первичного окисления (изофермент CYP 3A) и глюкуронирования, однако метаболизм еще до конца не изучен. Средний период полувыведения (T_{1/2}) составляет 105 ч, а при совместном применении с карбамазепином – 25 ч. Выведение препарата осуществляется в 70% с калом и 30% – с мочой.

Показания. В составе дополнительной терапии парциальных приступов, сопровождающихся или не сопровождающихся вторичной генерализацией, у пациентов с эпилепсией в возрасте от 12 лет и старше. В качестве дополнительной терапии первично-генерализованных тонико-клонических приступов также, с 12-летнего возраста.

Противопоказания. Гиперчувствительность к перампанелу или вспомогательным средствам, тяжелая почечная или печеночная недостаточность, непереносимость галактозы, недостаточность лактазы.

Дозы и применение. Перампанел принимают внутрь 1 раз в сутки перед сном, независимо от приема пищи. Таблетка проглатывается целиком (нельзя делить, разжевывать). Стартовая доза составляет 2 мг/сут. Ежедневное увеличение дозы – 2 мг (можно увеличивать медленнее – 1 раз в 2 нед.) до максимальной – 12 мг/сут.

По состоянию на начало октября 2015 г. в России накоплен определенный опыт применения Перампанела в группе пациентов, страдающих эпилепсией. Всего в промежуточный анализ включено 52 проспективных наблюдения. Материал для анализа был предоставлен: О.В. Беляевым, И.В. Волковым, П.Н. Власовым, Т.В. Даниловой, Д.В. Дмитренко, И.А. Жидковой, А.Ю. Карась, В.А. Карловым, Т.В. Казенных, О.И. Мигуськиной, А.В. Москвичевой, Е.Н. Парамоновой, И.В. Пономаревой и А.В. Червяковым.

Ранее Е.Д. Белоусовой был представлен анализ эффективности и переносимости перампанела у подростков. Перампанел в суточных дозах 4, 8 и 12 мг оказался эффективнее плацебо в сокращении числа приступов при фармакорезистентной эпилепсии (-17,24; 4,51 и -24,89% соответственно). В открытой фазе к 78 нед. исследования у всех 23 (100%) пациентов отмечено снижение частоты приступов на 50% и более. Наиболее частыми (≤11,8%) побочными эффектами были сонливость, головокружение и агрессия. Большинство побочных эффектов были легкими или средней степени тяжести [1].

Пациенты в возрасте старше 12 лет составили 87% (n=43), лиц женского пола – 44,2% (n=23), мужского

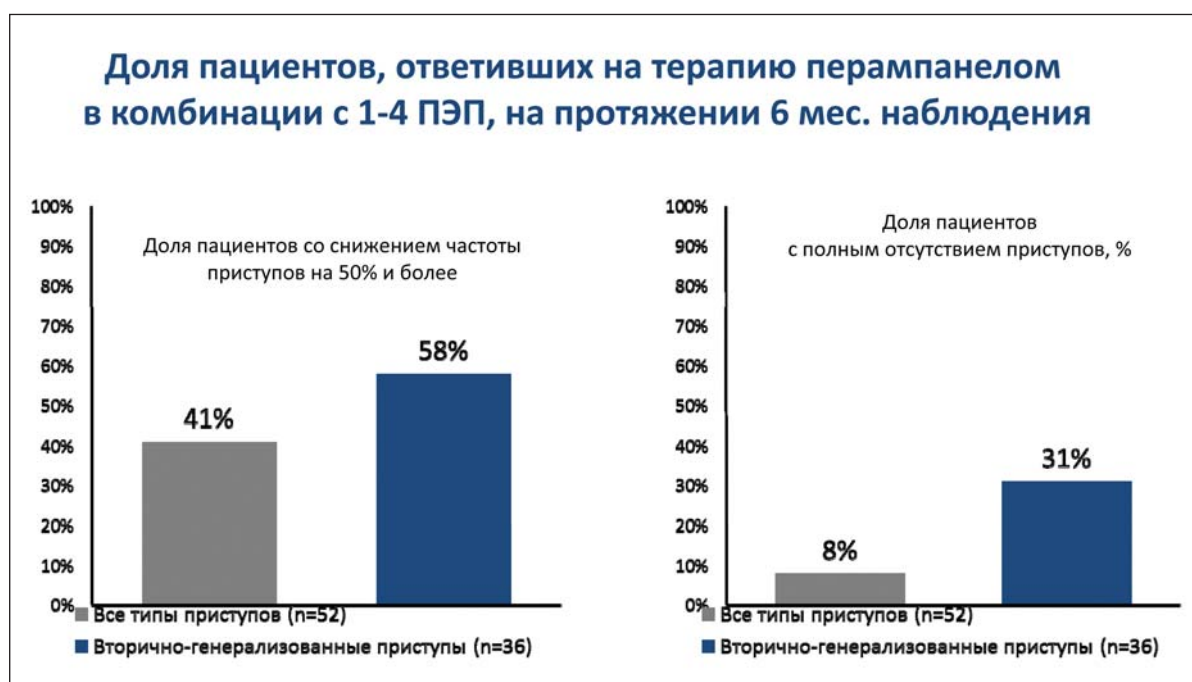


Рисунок 7.

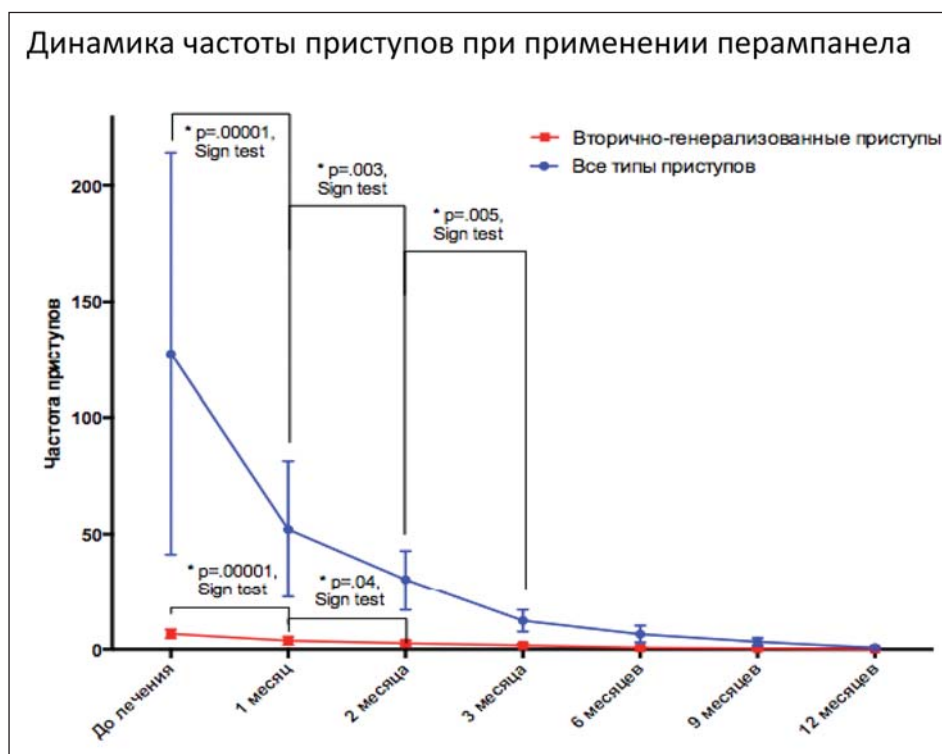


Рисунок 8.

соответственно 55,8% (n=29). Преобладающая длительность заболевания – свыше 10 лет 69,2% (n=36), по форме – наиболее часто встречалась симптоматическая эпилепсия 76,9% (n=40) с височной 44,2% (n=23) и лобной 46,2% (n=24) локализациями эпилептического очага (см. рис. 5). Медиана частоты отражала высокую активность заболевания (см. рис.

6), в частности медиана частоты для вторично генерализованных приступов составила 3,5 за исходные 4 недели до назначения перампанела. В большинстве случаев до назначения перампанела проводилась терапия 3-5 ПЭП (52%), максимальное число сопутствующих препаратов (кроме перампанела) было 2 (44,2%) или 3 (38,5%) ПЭП. Основными сопутствующими пре-

Нежелательные явления отмечались у 30,1% пациентов	
	n= 52 (%)
Пациенты с НЯ	16 (30,1%)
Агрессивность	6 (11,5%)
Сонливость	5 (9,6%)
Шаткость походки	3 (5,8%)
Плаксивость	3 (5,8%)
Снижение аппетита	2 (3,8%)
Раздражительность	2 (3,8%)
Заторможенность	2 (3,8%)
Нервозность	1 (1,9%)
Чувство жара	1 (1,9%)
Головокружение	2 (3,8%)
Страхи	1 (1,9%)
Головная боль	1 (1,9%)
Агрессивность как НЯ развивалась при приеме следующих комбинаций (отмена ПЭП не производилась):	
Перампанел + вальпроаты	
Перампанел + вальпроаты + топирамат	
Перампанел + вальпроаты + ламотриджин	
Перампанел + вальпроаты + лакосамид + левитирацетам	
Перампанел + вальпроаты + лакосамид + фенобарбитал	

Рисунок 9.



Рисунок 10.

паратами были: вальпроат (57,7%), ламотриджин (25%) и левитирацетам (25%). При анализе эффективности применения перампанела за 6 мес. наблюдения удалось добиться полного прекращения всех типов приступов в 8% из выборки n=52 и прекращения вторично генерализованных приступов в 31% из выборки n=36 (см. рис. 7). Динамика частоты приступов отражает достоверное уменьшение числа приступов в сравнении с каждым последующим месяцем наблюдения (см. рис. 8). Среди нежелательных явлений, наряду с описанными ранее, выявлен достаточно высокий процент агрессивности (11,5%), которая была преходящей и во всех случаях потребовала снижения суточной дозировки перампанела, однако ни в одном случае не была произведена отмена препарата. Другие нежелательные явления встре-

чались с незначительной частотой (сонливость 9,6%, шаткость походки 5,8%, плаксивость 5,8%; все остальные: головокружение, снижение аппетита, раздражительность, заторможенность встречались с частотой менее 5% (см. рис. 9). Медиана последней эффективной дозы перампанела составила 6 мг/сут. Понижение суточной дозировки в связи с развитием нежелательных явлений было проведено в 13,5%, у четырех пациентов (7,7%) перампанел был отменен в связи с развитием заторможенности (n=2), снижением аппетита (n=1) и сонливостью (n=1). На фоне проводимой терапии качество жизни у 73% пациентов улучшилось, в 15,4% наблюдений – осталось без изменений. Особый эффект был достигнут по показателям: благополучие, настроение, энергичность (см. рис. 10). Согласно публикации French J.A. [2]



Рисунок 11.



Рисунок 12.

препарат оказался высокоэффективным по влиянию на частоту первично генерализованных судорожных приступов: за период поддерживающей терапии (в сроки с 23-ю по 159-ю неделю исследования) удалось достигнуть свободы от этих типов припадков в 30% (см. рис. 11). В исследовании Krauss G.L. с соавт. [6] при фокальной эпилепсии к концу второго года применения перампанела в качестве дополнительной терапии было достигнуто снижение частоты припадков более чем на 90% (см. рис. 12).

Уникальность препарата заключается в его механизме действия — это первый и пока единственный препарат класса селективных неконкурентных антагонистов глутаматных рецепторов (АМПА) постсинаптических нейронов. Однократный прием препарата существенно повышает комплаентность. Препарат показал свою эффективность в терапии как первично, так и вторично генерализованных приступов. Соответственно мы вправе рассчитывать на клинический эффект при добавлении его к любой исходной терапии.

Руфинамид – 1-(2,6-Дифлуоробензил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамид

Противоэпилептический препарат новейшего поколения, оказывает влияние на Na^+ -каналы.

Фармакокинетика. Стах достигается через 6 ч. Однократный прием пищи повышает биодоступность руфинамида приблизительно на 34%, а Стах — на 56%. Связывание с белками крови *in vitro* составляет около 34%, преимущественно с альбумином (80%). Руфинамид метаболизируется путем гидролиза до фармакологически неактивных производных. Период полувыведения — 6-12 ч. Биодоступность руфинамида дозозависима: по мере увеличения дозы она снижается.

Показания. Применяется в составе дополнительной терапии при синдроме Леннокса-Гасто в возрасте старше 4 лет.

Противопоказания. Гиперчувствительность к компонентам препарата и производным триазола. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Дозы и применение. Руфинамид принимают внутрь 2 раза в сутки во время еды, запивая водой. Таблетки можно измельчать. Пациентам с массой тела менее 30 кг, не принимающих вальпроовую кислоту, лечение начинают с суточной дозы 200 мг и повышают на 200 мг в 2 дня до максимально рекомендованной дозы 1000 мг/сут. Если пациент получает вальпроат, то титрация руфинамида происходит в таком же режиме, однако максимальная рекомендованная доза составляет 600 мг/сут. У подростков, взрослых дозы препарата могут быть значительно более высокими, в зависимости от массы тела: при массе более 70 кг максимальная рекомендованная суточная доза руфинамида составляет 3200 мг.

Как известно, синдром Леннокса-Гасто обладает высокой резистентностью к проводимой терапии, соответственно появление нового ПЭП существенно расширяет терапевтические возможности при данном патологическом состоянии.

Резюмируя, следует отметить то обстоятельство, что появление новейших ПЭП (уникальный механизм действия, улучшенная фармакокинетика, фармакодинамика, переносимость) в конечном счете существенно расширяет возможности рациональной терапии эпилепсии, однако имеется и обратная сторона медали — возникает проблема выбора.

Литература:

1. Белоусова Е.Д. Эффективность и переносимость перампанела в качестве дополнительного препарата у подростков с резистентной парциальной эпилепсией: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Российской Федерации. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 1: 27-33.
2. Baulac M., Brodie M.J., Patten A., Segieth J., Giorgi L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled release

- carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 579-88.
3. French J.A., Krauss G.L., Wechsler R.T. et al. Poster presented at the 68th Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Seattle, Washington, USA, December 5-9, 2014. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. A randomized trial. *Neurology.* 2015; 85: 1-8.
 4. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy

- and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia.* 2006; 47: 1094-1120.
5. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of anti-epileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013; 54 (3): 551-563.
 6. Krauss G.L., Perucca E., Ben-Menachem E., et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: Results from phase III extension study 307. *Epilepsia.* 2014; 55: 1058-1068.

References:

1. Belousova E.D. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2014; 1: 27-33.
2. Baulac M., Brodie M.J., Patten A., Segieth J., Giorgi L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 579-88.
3. French J.A., Krauss G.L., Wechsler R.T. et al.

- Poster presented at the 68th Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Seattle, Washington, USA, December 5-9, 2014. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. A randomized trial. *Neurology.* 2015; 85: 1-8.
4. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia.* 2006; 47: 1094-1120.

5. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of anti-epileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013; 54 (3): 551-563.
6. Krauss G.L., Perucca E., Ben-Menachem E., et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: Results from phase III extension study 307. *Epilepsia.* 2014; 55: 1058-1068.

Сведения об авторе:

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета. Адрес: ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473. Тел. +7(495)2612843. E-mail: vpn_neuro@mail.ru.

About the author:

Vlasov Pavel Nikolaevich – MD, Professor of Neurology of General Medical Faculty and Neurosurgery, Medical Faculty of the Moscow State University of Medicine and Dentistry. Address: ul. Delegatskaya, d. 20-1, Moscow, Russia, 127473. Tel.: +7(495)2612843. E-mail: vpn_neuro@mail.ru.