



Синдром Леннокса-Гасто. Психиатрические последствия СЛГ у взрослых

Осьмушкина А.А. 623 гр. ЛФ



«Эпилепсии, описываемые диагнозом синдрома Леннокса-Гасто, представляют собой самую противоречивую проблему детской эпилептологии. Существует значительная путаница, окружающая концепцию синдрома, его определение, соотношение с другими формами эпилепсии (особенно миоклоническими)»

C.P. Panayiotopoulos

Синдром Леннокса-Гасто (LGS)

- Хотя точное определение LGS остается неуловимым из-за дебатов относительно пределов, причин и диагноза синдрома, преобладают **2 ключевых критерия**, которые были включены в исходное описание: **(1)** несколько типов приступов, включая тонические, атонические и атипичные абсансы, с тоническими припадками, преимущественно происходящими ночью, и **(2)** аномальная ЭЭГ, состоящая в основном из интериктального паттерна диффузных медленных спайк-волновых (SSW) комплексов с частотой <3 Гц, возникающих во время бодрствования.
- Дополнительные признаки, необходимые для диагностики, включают пароксизмальные быстрые ритмы (10–20 Гц) во время сна, в основном во время сна с медленным движением глаз, что является признаком тонических припадков.

Распространенность

- Раннее начало в детском возрасте (в основном от 3 до 5 лет), но дебют может быть и во взрослом возрасте
- От 1 до 10% всех детских эпилепсий составляет СЛГ
- Преимущественно у мальчиков (5:1)
- СЛГ может эволюционировать из синдрома Веста*

* - тяжелая форма эпилепсии, начинающаяся в детском возрасте и характеризующаяся такими симптомами как: инфантильные спазмы (внезапные сгибания туловища и конечностей, которые происходят сериями), гипсаритмия (хаотические нарушения активности мозга на ЭЭГ), задержка развития.

Engel JJr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42:796-803.

Panayiotopoulos C. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood in which the epileptiform abnormalities may contribute to progressive dysfunction. *The epilepsies: seizures, syndromes and management*. Oxfordshire, UK: Bladon Medical Publishing; 2005.

Mastrangelo M. Lennox-Gastaut Syndrome: A State of the Art Review. *Neuropediatrics*. 2017;48(3):143-151.

Autry AR, Trevathan E, Van Naarden BK, Yeargin-Allsopp M. Increased risk of death among children with Lennox-Gastaut syndrome and infantile spasms. *J Child Neurol*. 2010;25:441-447.

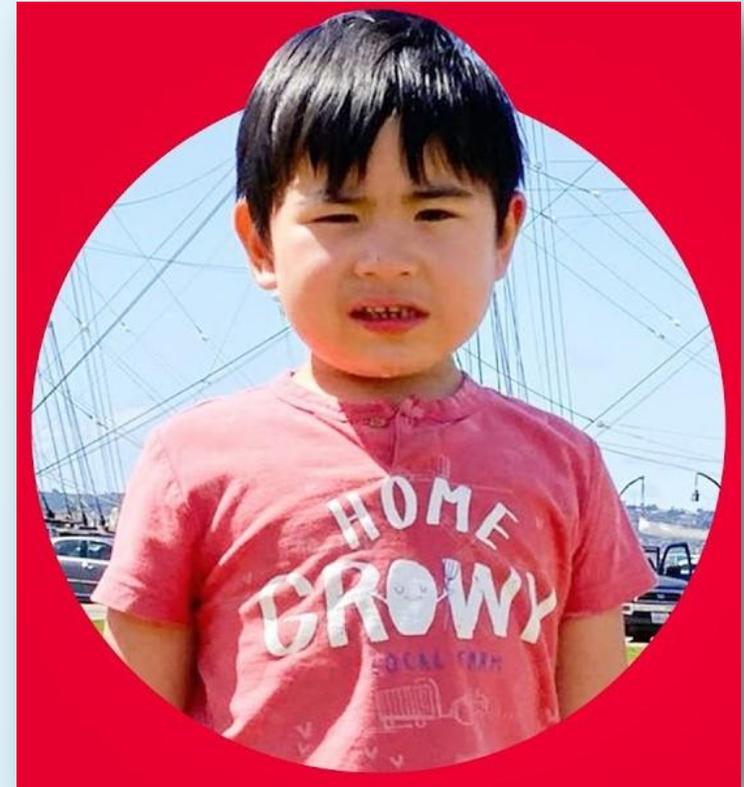
Arzimanoglou A, Resnick T. All children who experience epileptic falls do not necessarily have Lennox-Gastaut syndrome... but many do. *Epileptic Disord*. 2011;13(suppl 1):3-13.

Riikonen R. Long-term outcome of patients with West syndrome. *Brain*. 2001;23:683-687

ЭТИОЛОГИЯ

Является следствием:

- ▣ **Симптоматические ЭЭ:**
вследствие пренатальных или перинатальных поражений головного мозга, инсульта, инфекций, пороков развития головного мозга, опухоли;
- ▣ **Генетические мутации:**
мутации в отдельных генах (моногенные эпилепсии), хромосомные аномалии, врожденные нарушения метаболизма и др.



Механизмы наследования

- Возникновение мутаций в генах → нарушение функции кодирующих их белков → каналопатии → синаптическая дисфункция → транспортный дефект → нарушение транскрипции и репарации ДНК → затруднение восстановления и ремоделирования хроматина, а также нарушение обмена веществ.
- Данные мутации влияют не только на эпилептогенез, но и на aberrантную миграцию нейронов и формирование аномальных нейронных сетей, что приводит к развитию когнитивных нарушений, которые вряд ли могут быть скорректированы с помощью обычных противоэпилептических методов лечения.

Мухин, К.Ю. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, А.А. Холин. – М., 2011. – 680 с.

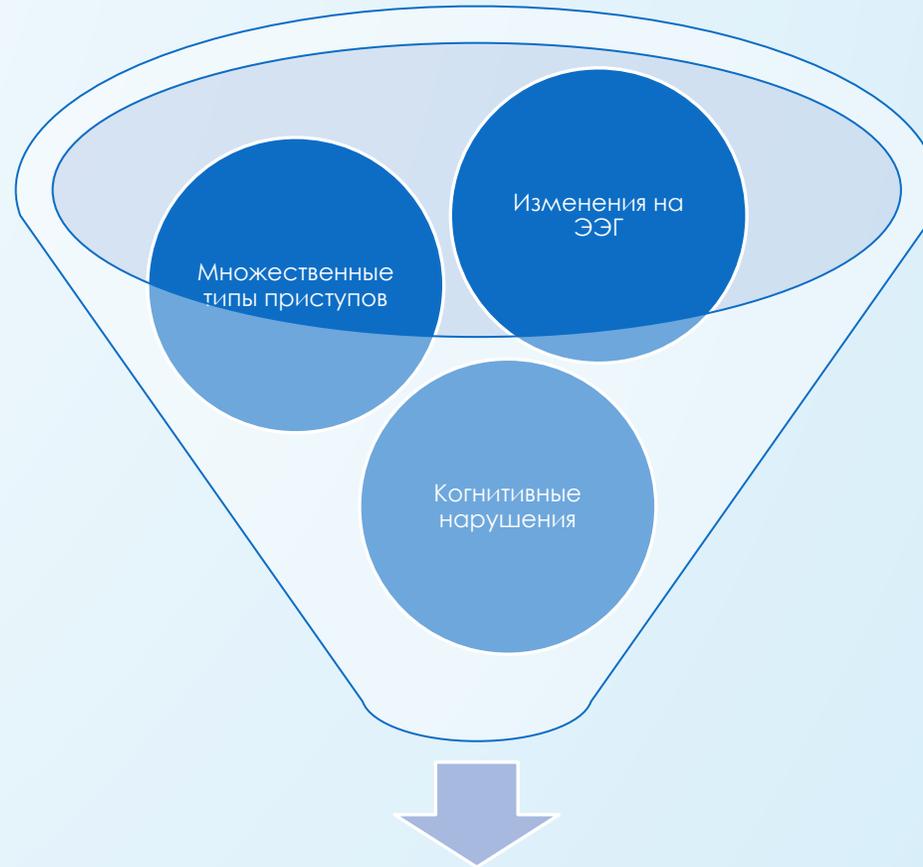
Bender A.C., Natola H., Ndong C., et al. // Neurobiol. Dis. – 2013. – Vol.54. – P.297–307.

Weiss L.A., Escayg A., Kearney J.A., et al. // Mol. Psychiatry. – 2003. – Vol.8, N2. – P.186–194.

Типы наследования

- В большинстве случаев причиной являются доминантные мутации, возникшие de novo в гамете или в начале эмбриогенеза.
- При некоторых ЭЭ отмечается X-сцепленное наследование, которое может быть как **рецессивное** (например, мутации в гене ARX), так и **доминантное** (в гене DCX).
- В ряде случаев наблюдается и **аутосомно-рецессивное наследование**, когда ребенок наследует различные мутации одного и того же гена от каждого родителя.
- Митохондриальные болезни могут наследоваться как **по материнской линии**, так и **по аутосомно-рецессивному пути**.

Триада симптомов СЛГ:



Синдром Леннокса-Гасто

- 
- **Множественные приступы:** тонические (100%), атипичные абсансы (60%, в том числе статус абсансов), атонические приступы (50%), миоклонические;
 - **Характерными межприступными изменениями на картине энцефалографии (ЭЭГ):** межприступная медленно-волновая активность (< 3 Гц), пароксизмальные быстрые ритмы (10-20 Гц) в основном non-REM сне;
 - **Когнитивные нарушения:** интеллектуальное замедление/регресс, поведенческие проблемы.



Ни один из типов приступов,
свойственных синдрому, не
является для него
патогномоничным!

Типы приступов при СЛГ

- Тонические
- Атипичные абсансы
- «Дроп-атаки» – внезапные тонические или атонические падения
- Единичные вздрагивания, за которыми следует аксиальная атония или тоническое напряжение аксиальных мышц
- Фокальные, в том числе фокальные клонические
- Генерализованные тонико-клонические

Panayiotopoulos C. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood in which the epileptiform abnormalities may contribute to progressive dysfunction. The epilepsies: seizures, syndromes and management. Oxfordshire, UK: Bladon Medical Publishing; 2005.

Arzimanoglou A, Resnick T. All children who experience epileptic falls do not necessarily have Lennox-Gastaut syndrome... but many do. *Epileptic Disord.* 2011;13(suppl 1):3-13.

van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4:1001-1019.

Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia.* 2011;52(suppl 5):3-9.

Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci.* 2018;39(3):403-414.

Межприступная активность при ЭЭГ (критерии Международной противоэпилептической лиги)

- **медленных спайк-волновых разрядов**, активирующихся **во время сна** больше, чем в состоянии бодрствования, и имеющих **тенденцию к билатеральной синхронизации**;
- **вспышки высокоамплитудных генерализованных полиспайков и комплексов полиспайк-медленная волна**;
- возникновения **быстрой ритмичной активности с частотой 10-25 Гц**, которая продолжается **несколько секунд (от 2 до 10 с) во время NREM-сна**, получившей название *генерализованной пароксизмальной быстрой активности во сне* (Generalized paroxysmal fast activity — GPFA).



Клинически GRFA на картине ЭЭГ может сопровождаться **незначительным повышением тонуса в аксиальных группах мышц**, а может быть **субклинической (бессимптомной)**. Повышение мышечного тонуса можно определить **только с помощью электромиографического электрода**, и тогда такой ЭЭГ-паттерн будет считаться **ПРИСТУПНЫМ**, а не межприступным.

Реакция вовлечения - в классическом виде получена на животных в виде низкочастотного ответа в ритме раздражения неспецифического таламуса, наблюдаемого в передних отделах мозга; у человека наблюдают аналогичные проявления при ритмической фотостимуляции в виде усвоения ритма только в лобных отделах мозга от 4 до 8 Гц.

REM (rapid eye movement, фаза быстрого сна) – фаза сна, характеризующаяся повышенной активностью головного мозга.

Субклиническая GPFA повторяется **через короткие временные интервалы** и при ней **отсутствует ритм вовлечения**. Межприступная активность должна уменьшаться, переходя в REM-сон.

Атипичные ЭЭГ-симптомы, вызывающие сомнения в диагнозе СЛГ (Международная противоэпилептическая лига):

- Отсутствие типичных приступных и межприступных паттернов во время бодрствования и сна;
- Спайк-волновые разряды с частотой 2—3 Гц, субклинические или ассоциированные с миоклониями (если это доминирующий тип приступов) и/или высокоамплитудные медленные волны, перемешанные с мультифокальными спайками, которые ассоциированы с хаотичным миоклонусом (подобные изменения предполагают наличие миоклонически-астатической эпилепсии);
- Доминирование унилатеральных медленных волн, спайков или комплексов «спайк-медленная волна» и/или полиспайков в лобных отведениях, что, как правило, свидетельствует о наличии лобнодолевой эпилепсии с билатеральной синхронизацией;
- Достаточно длительные (до 20—30 мин) пробеги ритмичных мономорфных комплексов «спайк-медленная волна» или медленных волн с частотой до 4—1,5 Гц, более или менее симметричных с преобладанием в лобных отделах.

Дополнительные типы приступов, связанные с LGS

Описанные выше судорожные припадки и характеристики ЭЭГ являются центральными характеристиками LGS; однако **можно увидеть дополнительные характеристики**. Некоторые или все из них могут присутствовать **до или во время постановки диагноза**, или они **могут развиваться и меняться с течением времени**.

- ▣ **Эпилептические спазмы** : LGS развивается из синдрома Веста примерно в 30% педиатрических случаев, и у таких пациентов могут продолжаться эпилептические спазмы во время перехода к LGS;
- ▣ **Бессудорожный эпилептический статус (NCSE)**: встречается у 50–75% пациентов с LGS и обычно состоит из субпостоянных атипичных абсансов с различной степенью измененного сознания, периодически прерываемых повторяющимися короткими тоническими припадками;
- ▣ **Фокальные припадки (с двусторонним поражением или без него), генерализованные тонико-клонические припадки, односторонние клонические припадки**: обычно возникают на более поздних стадиях LGS, но иногда могут предшествовать основным типам припадков;
- ▣ **Миоклонические судороги**: встречаются в 11-28% пациентов и может привести к падению, но связаны со многими генерализованными эпилепсиями и поэтому не рассматривается в качестве определяющего признака ЛГС.

Диагноз СЛГ является **подтвержденным**, если:

зарегистрированы **типичные приступы** (преимущественно тонические) с типичными приступными и межприступными паттернами без атипичных ЭЭГ-характеристик.

Диагноз СЛГ является **вероятным**, если:

есть типичные ЭЭГ-паттерны бодрствования и сна, однако не зафиксированы тонические приступы.



Критерий когнитивных нарушений в диагностике СЛГ имеет довольно значимый процент **исключений**:

- ▣ **Большинство** имеют интеллектуальные и поведенческие нарушения – **агрессивность, гиперактивность и/или черты аутизма**.
- ▣ Примерно **5% пациентов** имеют **нормальный интеллект**.
- ▣ **10-20% больных** могут достигнуть «приемлемого» уровня интеллекта, несмотря на многочисленные ограничения, связанные с частыми приступами.



В настоящее время синдром
Леннокса-Гасто в клинической
практике встречается редко в
силу нескольких причин...

- ЭЭ включают целый ряд **возраст-зависимых эпилептических синдромов**, характеризующихся определенным типом приступов и специфическими изменениями на ЭЭГ.
- К **ЭЭ с ранним началом** относятся ранняя (неонатальная) миоклоническая энцефалопатия, синдром Отахара, эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными приступами, синдром Веста, синдром Драве.
- Среди **ЭЭ детского возраста** выделяют синдром Леннокса – Гасто, синдром Ландау – Клеффнера, эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами.
- **ЭЭ с ранним началом могут эволюционировать в ЭЭ детского возраста.** Например, синдром Отахара, дебютирующий в возрасте 2 месяцев, эволюционирует в синдром Веста, затем в синдром Леннокса – Гасто.
- Основные клинико-электроэнцефалографические характеристики каждого из этих синдромов представлены в таблице.

Вид ЭЭ	Известные гены, мутации в которых приводят к их развитию	Пол	Возраст дебюта	Вид эпилептических приступов	ЭЭГ	Лечение	Эволюция эпилепсии, исход	Дифференциальный диагноз	Когнитивные нарушения
Ранняя младенческая ЭЭ (синдром Отахара)	STXBP1 (30%), KCNQ2 (20%), SCN2A (10%), AARS, ARX, BRAT1, CACNA2D2, GNAO1, KCNT1, NECAP1, PIGA, PIGQ, SCN8A, SIK1, SLC25A22	М=Ж, кроме ARX – болеют в основном мальчики	0–3 месяца	Тонические приступы, могут быть фокальные и инфантильные спазмы, редко – миоклонус	Интериктальная активность: супрессивно-взрывные изменения. Иктальная: диффузное замедление или быстрая низковольтажная активность, фокальные спайки, гипсаритмия	Фармакорезистентность, может быть эффективна кетогенная диета	В 75% случаев трансформация в синдром Веста. Приступы продолжаются на протяжении жизни	Ранняя миоклоническая ЭЭ	Выраженная степень
Ранняя миоклоническая ЭЭ	ERBB4, PIGA, SETBP1, SIK1, SLC25A22	М=Ж	0–3 месяца	Фрагментарный миоклонус, реже – тонические и фокальные приступы	Интериктальная активность: супрессивно-взрывные изменения, ухудшающиеся во время сна. Иктальная: паттерн миоклонуса	Фармакорезистентность	В большинстве случаев не эволюционирует в другие виды ЭЭ, сохраняются миоклонус и фокальные приступы	Ранняя младенческая ЭЭ	Выраженная степень
ЭЭ младенчества с мигрирующими фокальными приступами	KCNT1 (50%), SCN2A (25%), PLCB1, QARS, SCN1A, SCN8A, SLC25A22, TBC1D24, SLC12A5	М=Ж	0–6 месяцев	Фокальные приступы, исходящие из различных независимых очагов в обоих гемисферах	Интериктальная: может быть нормальной в дебюте, далее мультифокальная активность. Иктальная: мигрирующие фокусы в обоих полушариях	В большинстве случаев – фармакорезистентность, может быть эффективны фенитоин, кетогенная диета, левитирацетам, руфинамид, кортикостероиды, бромиды	У 7% – инфантильные спазмы, часто сохраняются фокальные приступы после 1 года	Ранняя младенческая ЭЭ; ранняя миоклоническая ЭЭ	До начала приступов может быть нормальное развитие, после дебюта – регресс развития. Выраженная степень когнитивных нарушений
Синдром Веста	CDKL5(10%), STXBP1 (2%), ARX, ALG13, DOCK7, DNM1, FOXG1 (duplications), GABRB1, GABRB3, GNAO1, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, MAGI2, MEF2C, NEDDL4, NDP, NRXN1, PIGA, PLCB1, PTEN, SCA2, SCN1A, SETBP1, SIK1, SLC25A22, SLC35A2, SPTAN1, ST3Gal3, TBC1D24, TCF4, WWOX	М=Ж, при ARX страдают мальчики, при CDKL5 – чаще девочки	2–12 месяцев	Эпилептические спазмы	Интериктальная: гипсаритмия. Иктальная: электродекремент или высокоамплитудная медленноволновая активность в сочетании с быстрой активностью	Терапия первой линии: кортикостероиды, вигабатрин, кетогенная диета	Может быть трансформация в синдром Леннокса – Гасто		До начала приступов может быть нормальное развитие, после дебюта – регресс или остановка развития. 80% имеют разную степень когнитивных нарушений

Синдром Драве	SCN1A (90%), PCDH19, GABRA1, GABRG2, HCN1, STXBP1	M=Ж, при PCDH19 – девочки (99%)	5–16 месяцев	Фебрильные и афебрильные гемиклонические и генерализованные тонико-клонические приступы, часто – эпилептический статус	Нормальная ЗЭГ в течение 1–2 лет, позже – генерализованная или мультифокальная эпилептиформная активность, часто фотосенситивность	Фармакорезистентность, наилучший эффект – топирамат, стирепентол в комбинации с вальпроевой кислотой, клобазам, левитирацетам, кетогенная диета. Противопоказаны: карбамазепин, ламотриджин	Сохраняющиеся приступы: от 1 до 5 лет – фокальные, миоклонические, абсансы, неконвульсивный эпилептический статус. После 5 лет – короткие ночные приступы, легкий миоклонус	Эпилепсия с миоклоническими приступами, синдром Леннокса – Гасто	Нормальное развитие в 1 год жизни, замедленное – между 1 и 2 годами, регресс после эпилептических статусов. Исход: от легких до тяжелых когнитивных нарушений
Эпилепсия с миоклоническими приступами	SLC2A1 (5%), SLC6A1 (4%), CHD2, GABRA1, GABRG2, SCN1A, SCN1B, KCNA2	M:Ж=2:1	7 месяцев – 6 лет	Миоклоническо-атонические приступы, абсансы, тонико-клонические приступы, неконвульсивный эпилептический статус	Иктальная: замедление тета- и дельта-диапазона, генерализованные спайк-полиспайк-волны. В некоторых случаях – фотосенситивность	Фармакорезистентность часто, может быть эффективна кетогенная диета (50%), кортикостероиды	У большинства пациентов – ремиссия через 3–5 лет от начала, в тяжелых случаях – сохранение приступов (преимущественно ночных тонических)	Доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества, синдром Леннокса – Гасто, синдром Драве, другие миоклонические эпилепсии	Раннее развитие – норма. Регресс часто наблюдается после дебюта эпилепсии. Исход от нормального интеллекта (26–67%) до тяжелого расстройства
Синдром Леннокса – Гасто	ALG13, CACNA1A, CDKL5, CHD2, DNM1, FLNA, GABRB3, GRIN2B, HNRPN, HNRPN1, IQSEC1, IQSEC2, KCNQ3, MTOR, SCN1A, SCN2A, SCN8A, STXBP1	M=Ж	1–8 лет	Тонические приступы с/без атипичными абсансами, атоническими, миоклоническими или генерализованными тонико-клоническими приступами. Эпизоды тонического или неконвульсивного эпилептического статуса	Интериктальная: замедление основной активности, спайк-волны <2–5 Гц, генерализованная пароксизмальная быстрая активность во сне. Иктальная: электродекремент, низковольтная быстрая активность, медленные спайк-волны, генерализованные спайк-полиспайк-волны	Фармакорезистентность	У 80% приступы сохраняются во взрослом возрасте	Эпилепсия с миоклоническими приступами, синдром Драве	Нарушение интеллекта до начала приступов наблюдается у 20–60%, к 5 годам 90% имеют когнитивные нарушения
Эпилептическая афазия: синдром Ландау – Клеффнера, ЗЭ с продолженной активностью в фазу медленного сна, атипичное течение роландической эпилепсии	GRIN2A (10–20%)	Не известно	3–7 лет	Роландические эпилептические приступы, могут быть негативный миоклонус и атонические приступы	Электрический статус медленного сна (>85% non-REM сна)	Может быть фармакорезистентность. Препараты выбора: кортикостероиды, бензодиазепины, вальпроевая кислота, сультам, этосуксимид, левитирацетам. Противопоказано: карбамазепин	Эпилепсия является возраст-зависимым состоянием, приступы заканчиваются к подростковому возрасту	Синдром Леннокса – Гасто	Развитие до приступов в норме. Исход: нарушение речи от легкого до тяжелого



1. У детей **может быть поставлен диагноз ранней эпилептической энцефалопатии** (мутации в генах GABRB3, ALG13, SCN8A и др.), хотя клинические симптомы и ЭЭГ-картина могут соответствовать синдрому Леннокса-Гасто.

2. Кроме того, при решении диагностических вопросов важно принимать во внимание, что **синдром проявляет себя с течением времени**: как правило, приступы всех 3-х типов не развиваются одновременно. То же самое касается и ЭЭГ-изменений – **при первых этапах заболевания может наблюдаться только изменение основной биоэлектрической активности.**

3. Кроме того, **задержка/регресс развития также не всегда очевидны в начале болезни.**

4. Имеет также значение, что **не всем пациентам назначается ЭЭГ сна** (и тогда часто отпадает один из клинических либо диагностических ЭЭГ-критериев — например, тонические приступы во сне могут быть незаметными).

5. В настоящее время **лучше лечатся начальные проявления синдрома**, когда не видна развернутая картина заболевания.



Выводы:

- **«классический» синдром Леннокса-Гасто**, включающий в себя характерные типы приступов, типичную приступную и межприступную картину ЭЭГ, а также задержку психоречевого развития, **встречается редко**;
- в основном наблюдаются случаи **«вероятного» синдрома Леннокса-Гасто**, которые характеризуются **смазанностью критериев его диагностики**;
- значительно **чаще** клиницист имеет дело с отдельными клиническими и ЭЭГ-характеристиками, напоминающими синдром Леннокса-Гасто.

Диагностика

- ▣ **Клиническая картина судорожных приступов;**
- ▣ **ЭЭГ сна:** использование записи ЭЭГ во сне считается обязательным для диагностики LGS, поскольку наличие тонических припадков во сне и / или наличие пароксизмальных быстрых ритмов являются ключевыми диагностическими критериями даже у взрослых пациентов. Для получения ЭЭГ сна у взрослого пациента может оказаться полезным предварительное полное или частичное лишение сна;
- ▣ **Магнитно-резонансная томография (МРТ):** МРТ требуется для оценки наличия структурных аномалий (например, опухоли / порока развития головного мозга, комплекса туберозного склероза), которые могут пролить свет на этиологию, помочь в дифференциальной диагностике и / или принять решение о лечении;
- ▣ **Генетическое исследование:** LGS - это, по сути, электроклинический диагноз. Были предприняты попытки определить возможную генетическую этиологию, но генетическая архитектура LGS весьма неоднородна. Хотя единого гена для LGS не существует, генетическое тестирование (т.е. целевое повторное секвенирование, сравнительная геномная гибридизация) может быть полезным для определения этиологии и последующих рисков рецидива; это также может помочь предотвратить ненужные диагностические исследования.

Табл. 1. Примеры генных тестов, которые могут прояснить генетическую этиологию LGS

Ген	Ассоциация
SCN1A	GEFS + / синдром Драве / другие фенотипы
SLC2A1	Синдром дефицита GLUT1
STXBP1	Инфантильные спазмы / синдром Веста, синдром Леннокса-Гасто
DNM1	Инфантильные спазмы / синдром Веста, синдром Леннокса-Гасто
GABRB3	Инфантильные спазмы / синдром Веста, синдром Леннокса-Гасто

GEFS +, генерализованная эпилепсия с фебрильными припадками плюс

GLUT1, переносчик глюкозы типа 1

LGS, синдром Леннокса-Гасто



Лечение

Цель лечения:

- **Достижение контроля над приступами и улучшение когнитивных функций.**

Методы:

- Противозепилептические препараты;
- Каннабидиол;
- Гормонотерапия (Тетракозактид (Синактен[®] Депо));
- Кетогенная диета;
- Таргетная терапия (на стадии клинических испытаний).



**Противоэпилептические
препараты, лицензированные
или широко используемые для
LGS в Европе и США
Основное лечение**



Вальпроат натрия (VPA)



- VPA никогда **специально не лицензировался для использования в LGS.**
- Тем не менее, большинству пациентов с эпилепсией, характеризующейся генерализованными или множественными типами приступов, сначала назначают VPA, так как **он имеет широкий спектр действия, и маловероятно, что он приведет к их обострению приступов.** Следовательно, он использовался как **препарат первой линии у детей с de novo или возникающими LGS.**
- Основное внимание при общем использовании VPA было связано с **тератогенным риском** у будущего ребенка от матери, принимающей VPA.
- В руководствах Международной лиги против эпилепсии рекомендуется избегать применения VPA у женщин с детородным потенциалом, но следует учитывать, что для типов припадков (или эпилепсии), когда VPA является наиболее эффективным лечением, **риски и преимущества VPA и других альтернативных методов лечения должны быть ниже.**
- Обсуждается, что **VPA следует предлагать в качестве лечения первой линии для синдромов эпилепсии, когда это наиболее эффективное лечение.** В соответствии с этими рекомендациями, анализируя соотношение риска и пользы, зачатие у многих с LGS не рассматривается, и, следовательно, **польза от использования VPA часто перевешивает любой риск.**



Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P and Arzimanoglou A (2017) Expert Opinion on the Management of Lennox–Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. Front. Neurol. 8:505. doi: 10.3389/fneur.2017.00505

Ламотриджин (LTG)



- Ламотриджин лицензирован в Европе и США для лечения судорог, связанных с LGS.
- LTG показал свою **эффективность** и **хорошую переносимость** при лечении LGS в плацебо-контролируемом РКИ III фазы, проведенном с участием 169 пациентов с LGS.
- В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании, проведенном с участием 30 пациентов детского и подросткового возраста с рефрактерной генерализованной эпилепсией, 20 из которых имели LGS, LTG **хорошо переносился**, а при LTG наблюдалось **статистически значимое снижение частоты приступов, по сравнению с плацебо**.
- **VPA подавляет метаболизм LTG**. Следовательно, при использовании в качестве дополнения к терапии VPA требуется **пониженная доза LTG**. И наоборот, если впоследствии прием VPA прекращается, может потребоваться **увеличение дозы LTG**.
- Рекомендуется **мониторинг и/или корректировка дозы этих AED** при использовании в комбинации, особенно потому, что многие эксперты считают, что комбинация LTG с VPA является одной из лучших для раннего лечения LGS.





**Противоэпилептические препараты,
лицензированные или широко
используемые для LGS в Европе и
США
Дополнительное лечение**



Руфинамид (RUF)



- Эффективность RUF при LGS была продемонстрирована в плацебо-контролируемом РКИ III фазы, проведенном у 138 пациентов с LGS. За этим РКИ последовало долгосрочное открытое расширенное исследование, в котором все пациенты (n = 124) получали RUF в среднем в течение 432 дней. **Снижение частоты приступов сохранялось на протяжении всего исследования, а переносимость, наблюдаемая в первоначальном исследовании, также сохранялась при длительном лечении.**
- Подгруппа из **31 взрослых пациентов** (в возрасте 18-37 лет), включенных в первоначальном испытании III фазы продемонстрировала, что **RUF имел благоприятную эффективность и в целом хорошо переносится** при использовании в качестве *дополнительной терапии для взрослых.*
- Долгосрочная безопасность и судорожные исходы дополнительной терапии RUF были недавно оценены у японских пациентов с LGS в открытом расширенном исследовании после 12-недельного многоцентрового плацебо-контролируемого РКИ. Для 41 пациента, завершившего исследование, среднее процентное изменение частоты тонико-атонических приступов составило -39,3% (12 недель), -40,6% (24 недели), -46,8% (32 недели), -47,6% (40 недель) и -36,1% (52 недели). **Снижение общей частоты приступов также сохранялось до 52 недель.**
- **Нежелательные явления (НЯ) были легкими или умеренными, за исключением временного обострения приступов у 3-х пациентов.** НЯ, приводящие к прекращению приема RUF, включали **снижение аппетита, лекарственную сыпь и ухудшение основного аутизма.**

Синдром Стивенса-Джонсона – токсический эпидермальный некролиз, острое угрожающее жизни заболевание, характеризующееся более или менее распространенным отслоением эпидермиса и образованием обширных болезненных эрозий на коже и слизистых оболочках, сопровождающееся выраженными водно-электролитными нарушениями, высоким риском развития сепсиса.

Топирамат



- Эффективность ТРМ при лечении LGS была показана в плацебо-контролируемом РКИ III фазы, проведенном с участием 98 пациентов с LGS. 97 пациентов, завершивших РКИ, продолжили открытое расширенное исследование с гибким дозированием. Для пациентов, завершивших 6 месяцев лечения ($n = 84$), **частота ответа на дроп-атаку (ответ, определяемый как снижение на $\geq 50\%$ от исходного уровня РКИ) составила 55, и у 15% пациентов не было дроп-атак в течение ≥ 6 месяцев.** ТРМ хорошо переносился, и 71% пациентов **оставались на терапии в течение ≥ 3 лет.**
- В целом **5% пациентов сообщили о проблемах с поведением.** ТРМ имеет **высокую ассоциацию с когнитивными и поведенческими НЯ** и **в редких случаях может вызывать синдром Стивенса – Джонсона.**



Клобазам (CLB)



- Эффективность CLB в лечении LGS была продемонстрирована в плацебо-контролируемом РКИ III фазы, проведенном у 238 пациентов с LGS. Снижение частоты приступов сохранялось в течение длительного времени: **среднее снижение по сравнению с исходным уровнем количества дроп-атак и общего количества приступов составило -92% и -82%**, соответственно, **через 3 года -91% и -85% и через 5 лет**. На 1-м и 3-м годах у 14% пациентов, которые были начальными ответчиками (определенным как уменьшение припадков на $\geq 50\%$ от исходного уровня до 3-го месяца), **потеряли свои ответы**, что потенциально указывает на **толерантность**.
- Было выявлено, что **CLB связан с рядом когнитивных и поведенческих НЯ, а также с высоким риском толерантности**. Следовательно, терапевтический эффект CLB должен быть сбалансирован с риском привыкания и зависимости при длительном применении. Однако исследования показывают, что только примерно у 1/3 пациентов развивается толерантность.
- CLB может быть **полезен при лечении «сложных фаз» / «кризисных эпизодов» LGS**, таких как возникновение кластерных припадков, длительных отсутствий на работе и NCSE. Следовательно, из-за риска толерантности CLB, как правило, следует рассматривать для использования **только с перерывами в течение 3-5 дней** (мнение экспертов).
- Когда дроп-атаки проблематичны, CLB **можно рассматривать для регулярного использования с учетом возможности привыкания**. При остром применении CLB не вызывает обострения тонических припадков или эпилептического статуса, в отличие от некоторых других бензодиазепинов (мнение экспертов).

Фелбамат (FLB)



- Ввиду **раннего предположения о высоком риске апластической анемии и острой печеночной недостаточности**, FLB не был одобрен для использования Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA). Тем не менее, он может быть чрезвычайно полезным лекарством, и в некоторых европейских странах разрешено ограниченное применение для индивидуального лечения пациента.
- Эффективность дополнительного лечения FLB при LGS была продемонстрирована в плацебо-контролируемом РКИ. Пациенты, завершившие это испытание, могли продолжить 12-месячное открытое расширенное исследование, в ходе которого сохранялось улучшение контроля над приступами, наблюдавшееся в первоначальном испытании: **через 12 месяцев частота ответивших** (ответ определялся как снижение > 50% по сравнению с исходным уровнем РКИ) **составляли примерно 50% для общих приступов и примерно 67% для астатических приступов.**
- В США FLB имеет предупреждение о черном ящике и лицензирован в качестве монотерапии или дополнительной терапии для лечения судорог, связанных с LGS, **только у пациентов, которые неадекватно реагируют на другие методы лечения и чья эпилепсия настолько серьезна, что существует риск апластической анемии и/или печени.**
- Из-за известных рисков и связанных с ними лицензионных ограничений **FLB играет ограниченную роль в управлении LGS.**



Использование других фармакологических агентов при лечении LGS

Каннабидиол

- Каннабидиол имеет некоторые доказательства эффективности и адекватного профиля безопасности при использовании в качестве **дополнительной терапии** у детей и молодых людей с **резистентными к лечению эпилепсиями**, включая LGS.
- Испытания показали, что дополнительный каннабидиол значительно **снижает ежемесячную частоту дроп-атак в течение 14-недельного периода лечения** (первичная конечная точка) по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте от 2 до 55 лет с подтвержденным диагнозом лекарственно-устойчивого LGS.
- Каннабидиол **в целом хорошо переносился**, и наиболее частыми НЯ (> 10% пациентов, получавших каннабидиол) были диарея, сонливость, снижение аппетита, гипертермия и рвота.
- Некоторые из этих побочных эффектов могут быть связаны с **комедицией**: каннабидиол является мощным ингибитором ферментов пути цитохрома P450, и сообщалось о взаимодействии с CLB.





Леветирацетам (LEV), зонисамид (ZNS), перампанел (PER)



Несмотря на скудные доказательства эффективности именно при LGS, могут быть полезны некоторые AED широкого спектра действия, включая **леветирацетам (LEV)**, **зонисамид (ZNS)** и **перампанел (PER)**.

В открытом многоцентровом клиническом исследовании оценивалась эффективность и переносимость дополнительного **LEV** у 55 пациентов с LGS в течение 8-недельного поддерживающего периода. Тридцать два (**58,2%**) пациента испытали **снижение частоты приступов более чем на 50%**, а у 15 (**27,3%**) приступы прекратились. **Снижение частоты приступов > 50%** наблюдалось у 7 из 12 (**58,3%**) пациентов с дроп-атаками. Наиболее частым НЯ была **гиперактивность (12,7%)**.



В корейском многоцентровом исследовании оценивалась эффективность и безопасность дополнительного **ZNS** у 62 пациентов с LGS, у которых терапия поддерживалась в течение ≥ 12 месяцев. В целом, **32 (51,6%)** пациента испытали **снижение частоты приступов более чем на 50%**, из которых **3-ое достигли отсутствия приступов**. НЯ включали **преходящую сонливость и анорексию**.

Многоцентровое обсервационное ретроспективное исследование было проведено среди 58 детей и подростков с различными рефрактерными эпилепсиями, в том числе у 5-и детей с LGS, получавших дополнительную терапию PER. После первых 3 месяцев терапии **частота ответа** (снижение частоты приступов $\geq 50%$) **для всех включенных пациентов составила 31% (18/58) в целом**, а **5 пациентов (9,1%) достигли отсутствия приступов**. **Обострение приступов наблюдалось у пяти (9,1%) пациентов**, и наиболее частыми побочными эффектами были **снижение бдительности или утомляемость и изменения поведения**.

Гормональная терапия

- ❑ Стероиды иногда могут быть полезны **для контроля атипичных абсансов, дроп-атак и NCSE**, но **рецидивы случаются часто**. РКИ стероидов при LGS еще не проводилось.
- ❑ Длительное использование стероидов связано с серьезными НЯ, включая **подавление роста, гиперлипидемию и остеопороз**.
- ❑ Рекомендуется использовать стероиды **только в «кризисные» периоды с четким планом краткосрочного использования и отлучения, избегая длительного использования**.





Немедикаментозное лечение LGS

Кетогенная диета (KD)

- **Кетогенная диета (KD)** – диета с высоким содержанием жиров, низким содержанием углеводов и достаточным количеством белка – является **признанным эффективным нефармакологическим лечением и вариантом для трудноизлечимой детской эпилепсии.**
- KD была разработана в 1921 году, и хотя она все чаще используется во всем мире, в нынешнее десятилетие многие неврологи не знакомы с этим терапевтическим подходом. В последние несколько лет были разработаны альтернативные и более гибкие варианты KD, чтобы сделать лечение более легким и приятным, уменьшив побочные эффекты и сделав его доступным для большего количества людей для больных рефрактерной эпилепсией.
- В понятие кетогенная диета входит **классическая KD, среднецепочечная триглицеридная (МСТ) KD, модифицированная диета Аткинса и лечение с низким гликемическим индексом.**

Механизм действия КД

- Остается неясным, а исследования на животных позволяют предположить, что механизм действия гораздо сложнее, чем тот, о котором уже сообщалось, и включает **изменения в функции митохондрий, влияние кетоновых тел на функцию нейронов и высвобождение нейротрансмиттеров, противоэпилептические эффекты жирных кислот и/или стабилизацию глюкозы.**
- Кетоновые тела **могут увеличивать гиперполяризацию мембранного потенциала и синтез γ -аминомасляной кислоты,** а также **снижать высвобождение глутамата, норадреналина или аденозина.**

Факты о кетогенной диете

- Разумный вариант **для взрослых с трудноизлечимой эпилепсией**, обеспечивающий быструю, обратимую альтернативу стимуляции блуждающего нерва или глубокой стимуляции мозга.
- В качестве **дополнительной терапии при трудноизлечимой эпилепсии у взрослых**. Должна начинаться с МАД, а переход на классическую КД может быть рассмотрен, если требуется больший контроль приступов.
- Является "**последним вариантом лечения**" у пациентов с трудноизлечимой эпилепсией.
- Метод выбора **при синдроме дефицита GLUT1 и дефиците пируватдегидрогеназы**. При обоих заболеваниях КД обеспечивает кетоны, которые обходят метаболический дефект и служат альтернативным топливом для мозга.

Противопоказания

- КД противопоказана при определенных нарушениях, и перед началом КД пациент **должен быть обследован на нарушения транспорта и окисления жирных кислот.**
- Наличие таких клинических признаков, как **задержка развития, кардиомиопатия, гипотония, непереносимость физических нагрузок, миоглобинурия и легкая утомляемость**, позволяет предположить, что перед началом приема КД ребенок должен пройти обследование для исключения врожденной ошибки метаболизма.

- 
- **Начинают КД в больнице или в амбулаторных условиях, с голоданием или без него.**
 - Во время госпитализации **родители могут получить рекомендации и посетить занятия**, посвященные КД, а **пациент может находиться под тщательным наблюдением** на предмет любых неблагоприятных эффектов, которые могут возникнуть на этом этапе.
 - **Голодание ускоряет начало диеты и развитие кетоза.** Кратковременное голодание используется в некоторых центрах как способ быстрого повышения уровня кетонов и улучшения контроля над припадками во время прорывных судорожных приступов у детей на КД.
 - В рандомизированном проспективном клиническом исследовании детей с трудноизлечимой эпилепсией сравнили эффективность протоколов голодания и постепенного начала приема КД, измеряемую по уменьшению припадков. Результаты показали, что **постепенное начало приема КД сохраняет эффективность контроля припадков, приводит к аналогичному уровню кетоза, имеет меньше побочных эффектов и лучше переносится в целом.** Постепенное начало может упростить управление КД для команды по уходу, делая КД более доступной для населения в целом.

1. Классическая кетогенная диета

- В классической КД отношение **Ж:У:Б** составляет **3:1** или **4:1**. Это означает, что **90%** энергии поступает **из жиров** и **10%** из **углеводов и белков вместе взятых**.
- **Калории ограничиваются 80-90% дневной нормы** (в соответствии с возрастом).
- Ограничивается **подача жидкости до 90%** (на основании практических данных).
- В 1998 году при поддержке Charlie Foundation многопрофильное централизованное исследование было проведено **с участием 51 ребенка**, у которых в среднем было 230 приступов в месяц до начала диеты. Примерно половина (47%) детей оставалась на диете в течение одного года и **43% из них получили контроль над припадками, > 90% были почти без приступов, 39% имели 50-90% -ный контроль приступов и 17% не ответили на лечение** (с менее чем 50% контролем над приступами).
- **Неблагоприятные эффекты:** летаргия, сильное обезвоживание или ацидоз, изменение настроения, повышение восприимчивости к инфекциям, запоры и рвота.
- **Причины отказа:** нетерпимость, трудности с поддержанием ограничительной диеты и недостаточный контроль судорог.
- Было замечено, что **дети, которые добились успеха с КД, имели > 50% снижение частоты приступов в течение первых 3 месяцев**, и это сокращение **может постепенно улучшиться, но если снижение на 50% за это время не наблюдалось, было маловероятно снижение и в последующие месяцы**.

2. ДИЕТА НА ОСНОВЕ СРЕДНЕЦЕПОЧЕЧНЫХ ТРИГЛИЦЕРИДОВ

(МСТ)

- Эта диета более приятная на вкус, чем классическая. В ней содержится **большой % углеводов и белков.**
- Для достижения кетоза **требуется меньшее потребление жира**, так как МСТ быстрее метаболизируются. Пациенты потребляют большее количество разнообразной пищи, лучше растут и нуждаются в меньшем количестве микронутриентов.
- **МСТ положительно влияет на уровень липидов:** соотношение общего холестерина и ЛПВП значительно ниже.
- **Частые побочные эффекты:** диарея, рвота, вздутие живота и боли в животе. Для коррекции ПЭ необходимо постепенно подбирать % количество средне- и длинноцепочечных ТГ индивидуально для каждого пациента.
- Пациентам, принимающим **вальпроаты**, не рекомендуется начинать МСТ/КД из-за сообщений о **печеночной недостаточности.**
- **Эффективность обеих диет одинакова**, существенных различий между 2-я диетами нет. Однако **МСТ стоит дорого**, и **диетологам необходимо проходить обучение для использования МСТ-терапии.**

3. МОДИФИЦИРОВАННАЯ ДИЕТА АТКИНСА (MAD)

- Кетогенное соотношение MAD составляет **0,9:1 (Ж:У+Б)**, при этом примерно **65% калорий поступает из жировых источников**.
- У **детей** чистые **У** изначально ограничены до **10 г/день**, с плановым увеличением до **20 г/день** через **3 месяца**. **Взрослые начинают с 15 г/день**, постепенно **увеличивая до 20-30 г/день** через **1 месяц**. Разрешены все углеводы, их можно давать в течение дня или за один прием пищи.
- Разница между МСТ и диетой Аткинса заключается в том, что в первом случае **ограничение потребления углеводов сохраняется на неопределенный срок, жиры поощряются с целью повышения уровня кетонов в моче, потеря веса не является целью**. Диета начинается в **амбулаторных условиях, голодание и взвешивание продуктов не требуется, потребление Б и Ж, калории и жидкость не ограничиваются**, а время, затрачиваемое на консультирование, сокращается до 30-45 мин.
- Было доказано, что этот **вариант КД значительно эффективнее в контроле припадков по сравнению с продолжением приема только АЭП**. Диета хорошо переносилась, а **побочные эффекты не требовали прекращения диеты**.
- Kossop и др. было выявлено, что **снижение приступов было выше у детей, начавших принимать 10 г в день**. Через 3 месяца увеличение потребления углеводов улучшило переносимость и не оказало негативного влияния на эффективность диеты.

Что касается взрослых, данные показали, что **в среднем 27% подростков и взрослых достигли ≥ 50% снижения частоты приступов, а 6% избавились от приступов**. Диета была немного **эффективнее у тех, кто имел более высокую начальную частоту припадков, и у более молодых взрослых**. MAD также может быть назначена взрослым с трудноизлечимой эпилепсией.

4. ЛЕЧЕНИЕ С НИЗКИМ ГЛИКЕМИЧЕСКИМ ИНДЕКСОМ (LGIT)

- Данный вариант **позволяет употреблять продукты с низким гликемическим индексом, поощряя при этом потребление жиров.**
- **Гликемический индекс (ГИ)** описывает склонность продуктов повышать уровень глюкозы в крови. Продукты с низким ГИ вызывают незначительное повышение постпрандиального уровня глюкозы в крови и инсулина.
- LGIT позволяет потреблять **больше углеводов, но ограничивает продукты с ГИ < 50.** На начальном этапе пациенты и их семьи получают инструкции по **исключению из рациона углеводов с высоким ГИ и ограничению общего количества углеводов до 40-60 г в день. Поощряется употребление жиров и белков.**
- Muzykewicz и др. опубликовали ретроспективное исследование 76 детей с трудноизлечимой эпилепсией, которых лечили с помощью LGIT. **В течение 1 года у таких пациентов снизилось количество приступов более чем на 50%.**
- Во время диеты **не возникало никаких побочных явлений.** LGIT **вызывает более низкий уровень кетоза,** чем классический KD. Эффект LGIT коррелирует со снижением уровня глюкозы в сыворотке крови в некоторых временных точках.

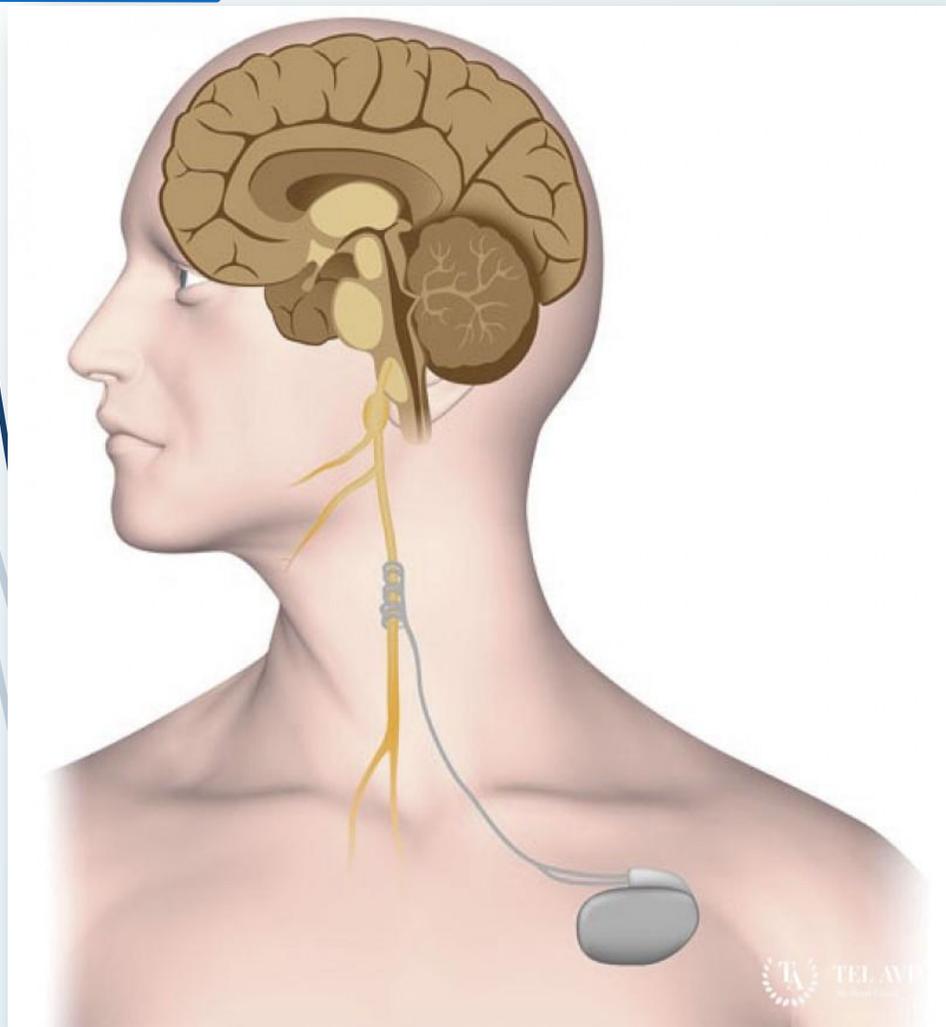
Выводы по кетогенной диете

- Все методы терапии КД предлагают лечение трудноизлечимой эпилепсии с подтвержденной эффективностью.
- За последние несколько лет были разработаны **альтернативные, более либеральные варианты КД**, чтобы сделать лечение более легким и приятным, уменьшить побочные эффекты и сделать его доступным для большей группы пациентов с рефрактерной эпилепсией.
- Клинические данные свидетельствуют о том, что **эффективность альтернативных диет схожа с эффективностью классической КД**, однако для достижения высокой эффективности решающее значение имеет жесткий и строгий протокол инициации с ограничением углеводов и увеличением потребления жиров.
- Выбор диеты должен осуществляться **индивидуально с учетом возраста пациента, семейных обстоятельств**, а также **тяжести и типа эпилепсии**.
- Детские и взрослые неврологи должны уметь выявлять и направлять соответствующих пациентов на КД, как только **это необходимо в ходе течения эпилепсии**, а не использовать его только в качестве последнего варианта.

Резекционная хирургия

- **Есть успешные хирургические результаты у пациентов с врожденной аномалией головного мозга**, которая была преимущественно очаговой на МРТ, несмотря на то, что большинство эпилептиформных разрядов были генерализованными. Поэтому при диагностике LGS **обязательно искать потенциальную локализованную аномалию**.
- Эпилепсия с ранним началом, связанная с локализованным поражением головного мозга, **может протекать субклинически, имитируя LGS**. В таких случаях резекционная хирургия **может быть излечивающей**.
- При оценке особо атипичных представлений с помощью высококачественной нейровизуализации **следует использовать высокий индекс подозрительности**. Если поражение не обнаружено, пациентов **можно лечить с помощью паллиативной хирургии**.
- После проведения паллиативных вмешательств, очаг может локализоваться. В связи с этим проводят повторную оценку структурных поражений мозга. Однако **при отсутствии таковых резекционная операция вряд ли принесет пользу**.

Стимуляция блуждающего нерва



- Электростимуляция блуждающего нерва создается **генератором импульсов, установленным под кожей, под левой ключицей или рядом с подмышкой**. В шее делается небольшой разрез, чтобы прикрепить два тонких провода (электроды) к левому блуждающему нерву. Проводки не видны снаружи. Они проходят под кожей от генератора импульсов к блуждающему нерву в шее.
- Во время визитов в лечебное учреждение **доктор сможет установить и отрегулировать параметры электростимуляции**. Это безболезненная процедура, которую можно проводить, даже не снимая одежды. Устройство будет работать ровно так, как его запрограммирует доктор. После того, как генератор будет запрограммирован, врач назначает режим посещений, чтобы отслеживать изменения состояние здоровья пациента.
- **VNS не взаимодействует с АЕД. НЯ** в основном связаны со стимуляцией, от легкой до средней степени тяжести, **обратимы и имеют тенденцию к уменьшению со временем**, редко требуя удаления устройства. Состояние пациентов улучшается с течением времени, а некоторые демонстрируют улучшение бдительности. Преимущество VNS заключается в том, что её **можно использовать в сочетании с другими формами фармакологической и нефармакологической терапии, включая каллозотомию**.

Каллозотомия

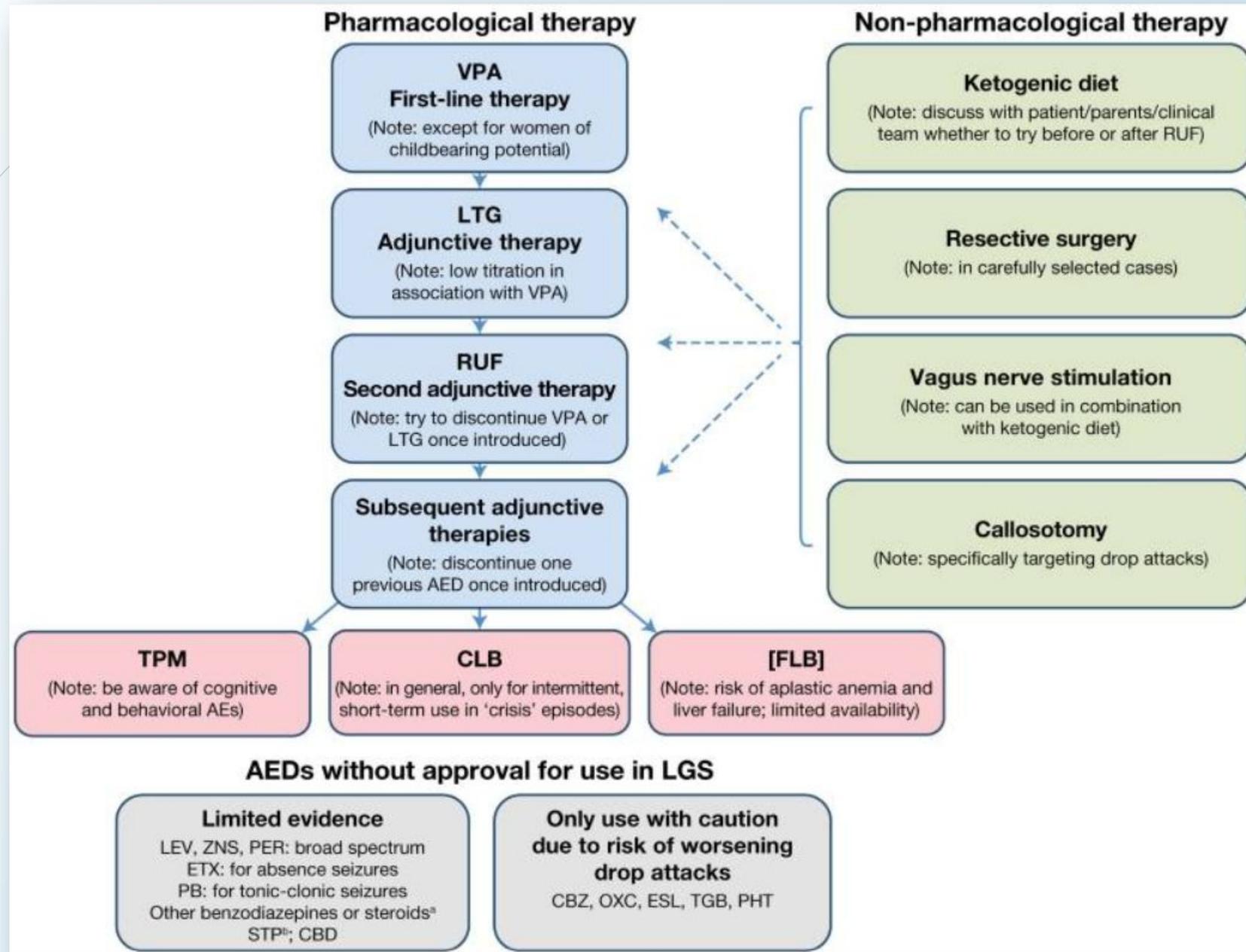
- Это операция, в ходе которой производится **рассечение мозолистого тела, передающего импульсацию из одного мозгового полушария в другое.**
- Каллозотомия показана при тонических, клонико-тонических и атонических **приступах, не поддающихся медикаментозному лечению, при отсутствии локализованного очага эпилептической активности или невозможности его удаления.** Применяют рассечение переднего отдела мозолистого тела, его 2/3 и полное (тотальное) рассечение. При наличии очагов эпилептической импульсации в обоих полушариях каллозотомия сочетается с резекцией участка эпи-активности в одном из полушарий.
- Основываясь на имеющихся данных и клиническом опыте, **каллозотомия особенно эффективна для лечения дроп-атак,** и поэтому рекомендуется рассматривать ее у пациентов с LGS, для которых дроп-атаки особенно проблематичны. Каллозотомию можно рассмотреть **на ранних стадиях клинического течения таких пациентов или когда были опробованы другие варианты лечения.**
- После каллозотомии при необходимости **могут быть использованы другие методы лечения, в том числе VNS.** В настоящее время нет доказательств синдрома отключения у детей с LGS, перенесших каллозотомию.

Алгоритмы лечения LGS

- Следующие рекомендации и практические советы являются экспертным мнением авторов, основанным на имеющихся доказательствах и их клиническом опыте.
- **Полная клиническая диагностика LGS может развиваться со временем, и, следовательно, это необходимо учитывать при планировании терапии у маленьких детей с множественными типами приступов.** Поскольку у пациентов может потребоваться время, чтобы развить все клинические и ЭЭГ признаки LGS, **рекомендуется, чтобы после того, как были предприняты все попытки исключить другие диагнозы, пациента с симптомами, указывающими на LGS, лечили так, как если бы это был LGS до тех пор, пока не станет ясен их полный клинический профиль/профиль ЭЭГ.**

Алгоритм лечения впервые выявленного пациента с LGS (1)

Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P and Arzimanoglu A (2017) Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. Front. Neurol. 8:505. doi: 10.3389/fneur.2017.00505



Алгоритм лечения впервые выявленного пациента с LGS (2)

- Для пациента с впервые выявленным **LGS de novo** рекомендуется **лечение первой линии VPA**.
- Если нет адекватного контроля над приступами – **добавляется LTG в качестве первой дополнительной терапии**, используя пониженную дозу LTG с медленным титрованием.
- Если VPA + LTG не обеспечивает адекватного контроля приступов – **назначается RUF в качестве дополнительной терапии**.
- Следующий этап – **попытка прекратить прием VPA или LTG**, и, если VPA прекращается, дозу LTG следует увеличить. При рассмотрении вопроса о добавлении дополнительной терапии следует предпринять все усилия, чтобы прекратить прием одного из двух предыдущих AED после введения нового AED, поскольку нет доказательств эффективности более чем двух AED в комбинации. Использование нескольких AED излишне повышает риск побочных эффектов и/или лекарственного взаимодействия.
- Если адекватный контроль приступов не достигается добавлением RUF, **выбор следующего дополнительного AED обсуждается** с пациентом/родителем и т.д.

При обсуждении дальнейших вариантов AED следует учитывать следующие моменты:

- ❑ **Топирамат** лицензирован для LGS, но **имеет больший потенциал для когнитивных и поведенческих побочных эффектов**, чем другие продаваемые AED.
- ❑ **Краткосрочное лечение CLB** повышает риск толерантности, зависимости и когнитивных/поведенческих НЯ. Следовательно, CLB предпочтительно следует использовать периодически, кратковременно (3-5 дней), когда возникают «кризисные» эпизоды (длительные абсансы (продолжительность > 1 дня), кластерные приступы и NCSE). В случаях, **когда толерантность не является проблемой**, CLB может оказаться полезным дополнительным AED, особенно там, где дроп-атаки вызывают проблемы.
- ❑ **Фелбамат** не лицензирован EMA из-за риска апластической анемии и печеночной недостаточности. Его следует использовать **только в том случае, если другие варианты лечения не дали результатов**, и когда потенциальные преимущества лечения FLB перевешивают его риски. Использование FLB, вероятно, будет зависеть от страны. При использовании настоятельно рекомендуется тщательный мониторинг (регулярные анализы крови и функциональные пробы печени).

- **Резекционную хирургию** следует рассматривать **наряду с использованием ПЭП и обсуждать с самого начала как часть плана лечения пациента.**
- Она должна рассматриваться у всех пациентов, **особенно у пациентов с LGS структурной этиологии.**
- Если пациенты/родители и др. **предпочитают попробовать терапию КД** на относительно раннем этапе лечения пациента, то **данный метод может быть испробован, если VPA плюс LTG не обеспечивает адекватного ответа, до того, как инициируется RUF.** КД может быть введена позже, когда было опробовано несколько AED.
- Поскольку каллозотомия связана с хирургическим вмешательством, ее использование во многом будет зависеть от выбора пациента/родителя и др. **Каллозотомия может рассматриваться как ранний вариант лечения** у пациентов, для которых дроп-атаки особенно проблематичны (например, если пациент получает повторные травмы от дроп-атак или прикован к инвалидной коляске из-за частоты падений).
- Повторная оценка с помощью ЭЭГ и МРТ рекомендуется до и после каллозотомии для выявления любых изменений, вызванных процедурой (например, развития фокальных припадков).
- Хотя **VNS** менее инвазивна, она все же связана с хирургической процедурой, и поэтому ее использование будет во многом зависеть от выбора пациента/родителя и др. Решение о том, когда следует использовать VNS, будет зависеть от множества факторов, включая возраст, время с момента постановки диагноза LGS, а также от того, испытывал ли пациент неприятные или нетерпимые НЯ при лечении AED. VNS может использоваться в сочетании с терапией AED после каллозотомии.

Пациенты с LGS, развившимся из другого типа эпилепсии (например, синдром Веста)

- Многие пациенты либо получали терапию противоэпилептическим агентом для первоначального контроля приступов до постановки диагноза LGS.
- Большинство пациентов с явно генерализованными приступами **уже будут получать VPA**. Если это так, то **алгоритм лечения может соответствовать алгоритму пациента *de novo* LGS** (например, добавление LTG в качестве первой дополнительной терапии, если VPA не обеспечивает адекватного контроля приступов и т. д.).
- Если пациент уже получает лечение другим **AED первой линии (обычно LEV)**, **следует начать терапию VPA, а другую терапию уменьшить и прекратить**. После этого алгоритм лечения такой же, как и для пациента *de novo* LGS.
- Если пациент лечится более чем одним AED, и ни один из них не является VPA, **следует начать терапию VPA, а один из предыдущих AED уменьшить и отменить**.
- Если контроль за приступами неадекватен после введения VPA и второй AED не является LTG, **то следует инициировать LTG, а другой AED, не относящийся к VPA, сузить и прекратить**. После этого алгоритм лечения такой же, как и для пациента *de novo* LGS.

Пожилые пациенты с установленной LGS (1)

- Пациентам с установленным LGS рекомендуется проходить **обследование у невролога не реже 1 раза в год**, включая тщательную переоценку их диагноза и плана лечения.
- Диагноз следует повторно оценить путем **повторения исследований**, проводимых ранее, **и/или проведения исследований, которые ранее не проводились** [ЭЭГ (включая ЭЭГ во сне, если возможно), МРТ, генетическое тестирование], чтобы подтвердить диагноз и помочь выявить этиологию.
- **Результаты предыдущих исследований следует рассматривать вместе с результатами новых.** Поскольку клиника и особенности ЭЭГ продолжают развиваться, **может стать очевидным другой диагноз, кроме LGS, и лечение должно быть соответствующим образом адаптировано.**
- Клиницисты всегда должны быть внимательны к возможности изменения диагноза и **учитывать возможность излечимой этиологии.** Клиницисты также должны знать, что «классические» особенности ЭЭГ (комплексы SSW) могут развиваться и/или исчезать по ходу заболевания. Утрата этих характеристик не обязательно означает, что у пациента больше нет LGS, но эту возможность необходимо учитывать наряду с переоценкой других клинических/ЭЭГ-характеристик.
- При необходимости **следует предложить генетическое консультирование.** ЭЭГ следует повторять всякий раз, когда есть какие-либо опасения по поводу диагноза, признаков ухудшения или подозрения на NCSE.

Пожилые пациенты с установленной LGS (2)

- Следует предпринять все усилия для **рационализации политерапии**: стараться использовать не более 2-х AED в комбинации, за исключением случаев, когда CLB или другой бензодиазепин используются во время критического эпизода.
- Пациента следует **заранее расспросить о НЯ** и скорректировать лечение.
- **Когнитивные способности и поведенческие паттерны** пациента следует регулярно пересматривать и менять лечение, если есть подозрение, что оно оказывает пагубное влияние на познание/поведение пациента.
- Немедикаментозные подходы к лечению следует рассматривать наряду с терапией ПЭП при пересмотре плана лечения пациента. **У взрослых пациентов отмена лечения блокаторами натриевых каналов может быть затруднена, поскольку могут появиться генерализованные тонико-клонические судороги.** В таких случаях **рекомендуется медленное снижение дозы и может быть полезно добавление CLB на короткий период.**

Переход из детства во взрослую жизнь

- Этиологию **следует повторно оценить, используя МРТ и др. исследования, чтобы исключить или выявить специфическую этиологию**, которая может повлиять на решения о лечении (например, комплекс туберозного склероза).
- В дополнение к просмотру предыдущих отчетов ЭЭГ **рекомендуется «исходная» ЭЭГ во время перехода**. Лечение AED следует пересмотреть, чтобы определить, является ли оно наиболее подходящим для пациента в данный момент, и следует по возможности рационализировать политерапию.
- Пациенты должны быть повторно оценены, чтобы определить, **следует ли рассматривать немедикаментозную терапию** (или пересмотреть, если она уже использовалась).
- Необходима социальная и психиатрическая поддержка и оказанию помощи на уровне интернатного типа.
- Для подростков, получающих терапию КД, **посещение центра диеты для взрослых при эпилепсии может помочь обеспечить эффективный переход**. В процессе перехода следует учитывать потребность пациента в постоянном уходе со стороны врача, имеющего опыт лечения эпилепсии. Как указывалось ранее, все пациенты должны проходить как минимум **ежегодный осмотр невролога**.

Список литературы:

1. Amrutkar C, Riel-Romero RM. Lennox Gastaut Syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
2. Arzimanoglou A, Resnick T. All children who experience epileptic falls do not necessarily have Lennox-Gastaut syndrome... but many do. *Epileptic Disord.* 2011;13(suppl 1):3-13.
3. Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci.* 2018;39(3):403-414.
4. Autry AR, Trevathan E, Van Naarden BK, Yeargin-Allsopp M. Increased risk of death among children with Lennox-Gastaut syndrome and infantile spasms. *J Child Neurol.* 2010;25:441-447.
5. Bender A.C., Natola H., Ndong C., et al. // *Neurobiol. Dis.* – 2013. – Vol.54. – P.297–307.
6. Bourgeois BF, Douglass LM, Sankar R. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach to differential diagnosis. *Epilepsia.* 2014;55(suppl 4):4-9.
7. Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia.* 2011;52(suppl 5):3-9.
8. Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P and Arzimanoglou A (2017) Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Front. Neurol.* 8:505. doi: 10.3389/fneur.2017.00505.
9. Donovan, Charles E. Out of the Black Hole: The Patient's Guide to Vagus Nerve Stimulation and Depression. – St. Louis: Wellness Publishers, L.L.C. – 2004. – ISBN 0-9748484-1-7.
10. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2001;42:796-803.
11. Jahngir MU, Ahmad MQ, Jahangir M. Lennox-Gastaut Syndrome: In a Nutshell. *Cureus.* 2018;10(8): p. 31-34.
12. Koutoumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, Oguni H, Rubboli G, Tatum W, Thomas P, Trinkka E, Vignatelli L, Moshé SL. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 2). *Epileptic Disord.* 2017;19(4):385-437.
13. Kulikova S.L., Likhachev S.A., Zaitsev I.I., Talabayev M.V., Kozyreva I.V. Epileptic encephalopathy in monogenic epilepsies in children: the current state of the problem. *Meditzinskie novosti.* – 2018. – N1. – P. 38-39.
14. Leticia Pereira de Brito Sampaio Ketogenic diet for epilepsy treatment. - VIEW AND REVIEW. – 2016. - P. 842-847.
15. Mastrangelo M. Lennox-Gastaut Syndrome: A State of the Art Review. *Neuropediatrics.* 2017;48(3):143-151.
16. Panayiotopoulos C. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood in which the epileptiform abnormalities may contribute to progressive dysfunction. *The epilepsies: seizures, syndromes and management.* Oxfordshire, UK: Bladon Medical Publishing; 2005.
17. Riikonen R. Long-term outcome of patients with West syndrome. *Brain.* 2001;23:683-687
18. van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4:1001-1019.
19. Weiss L.A., Escayg A., Kearney J.A., et al. // *Mol. Psychiatry.* – 2003. – Vol.8, N2. – P.186–194.
20. Мухин, К.Ю. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, А.А. Холин. – М., 2011. – 680 с.