

Эффективность и переносимость сульиама в лечении эпилепсии: обзор литературы

К.Ю. Мухин^{1, 2}, О.А. Пылаева^{1, 2}, А.В. Маркин^{1, 2}

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8;

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

Авторы представляют обзор литературы, посвященный эффективности и переносимости сульиама в лечении различных форм эпилепсии. Обзор международных публикаций показал, что в мире сульиама рассматривается как препарат первого выбора для лечения возрастзависимой эпилепсии с центрально-темпоральными спайками (роландической эпилепсии). Сульиама высокоэффективен у пациентов детского возраста с эпилептическими энцефалопатиями, проявляющимися феноменом спайк-волновой активации во сне, включая синдром Ландау–Клеффнера, а также при миоклонических приступах, и может быть эффективен у пациентов с другими формами фокальной эпилепсии, в том числе резистентными к терапии. Лечение сульиамом сопряжено с низким риском отмены из-за плохой переносимости, и сульиама превосходит по этому показателю не только старые антиэпилептические препараты, но и такие новые препараты, как леветирацетам. Отдельной сферой терапевтического применения сульиама служат поведенческие (гиперкинетическое поведение, агрессивность) и когнитивные нарушения у пациентов с эпилепсией. Сульиама также может быть эффективен у пациентов с эпилепсией и ночным апноэ.

Ключевые слова: сульиама, возрастзависимая эпилепсия с центрально-темпоральными спайками (роландическая эпилепсия), эпилептическая энцефалопатия, феномен спайк-волновой активации во сне, фокальные эпилепсии, эффективность, переносимость

Для цитирования: Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Маркин А.В. Эффективность и переносимость сульиама в лечении эпилепсии: обзор литературы. Русский журнал детской неврологии 2024;19(1):25–40. DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-25-40>

Efficacy and tolerability of sulthiame in the treatment of epilepsy: a literature review

K. Yu. Mukhin^{1, 2}, O. A. Pylaeva^{1, 2}, A. V. Markin^{1, 2}

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5, 8 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;

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

Contacts: Konstantin Yuryevich Mukhin center@epileptologist.ru

This review aims to summarize the available evidence on the efficacy and tolerability of sulthiame for different forms of epilepsy. The analysis of international publications suggests that sulthiame is considered as a first-line drug for the treatment of age-dependent epilepsy with central temporal spikes (rolandic epilepsy). Sulthiame is highly effective in children with epileptic encephalopathies manifesting with spike-and-wave activity during sleep, including Landau-Kleffner syndrome, as well as in patients with myoclonic seizures. The drug might be also effective in patients with other forms of focal epilepsy, including those resistant to therapy. The tolerability of sulthiame is higher than that of old antiepileptic drugs and even levetiracetam; thus, it is associated with a lower risk of treatment interruptions due to adverse events. Moreover, sulthiame can be used for behavioral disorders (such as hyperkinetic behavior, aggressiveness) and cognitive impairments. Sulthiame can be effective in patients with epilepsy and sleep apnea.

Keywords: sulthiame, age-dependent epilepsy with central temporal spikes (rolandic epilepsy), epileptic encephalopathy, spike-and-wave activity during sleep, focal epilepsy, efficacy, tolerability

For citation: Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Markin A.V. Efficacy and tolerability of sulthiamе in the treatment of epilepsy: a literature review. *Russkiy zhurnal detskoj nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2024;19(1):25–40. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-25-40>

Введение

Сультиа́м — циклический сульфонамид, который был зарегистрирован компанией Bayer в 1960 г. и стал применяться в лечении эпилепсии [20]. Однако в дальнейшем было обнаружено, что сультиа́м значимо повышает концентрацию фенитоина, высказано мнение, что его действие при эпилепсии неспецифично, и препарат был несправедливо забыт. Только в 1988 г. немецкий невролог Н. Doose показал его специфическую эффективность в детской эпилептологии, в частности при применении низких доз сультиа́ма у детей с доброкачественными фокальными эпилепсиями детского возраста [22].

В настоящее время сультиа́м зарегистрирован и применяется в качестве противоэпилептического средства в странах Европейского союза (наиболее часто — в Австрии, Чехии, Дании, Финляндии, Германии, Венгрии, Норвегии, Словакии, Швеции и Швейцарии), а также в Аргентине, Бразилии, Австралии, Израиле, Японии. По данным популяционного фармакоэкономического исследования, проведенного в Норвегии, в течение 10 лет (за период 2009–2018 гг.) частота назначения сультиа́ма у детей увеличилась в 8 раз, и он значительно опережал по этому параметру другие антиэпилептические препараты (АЭП) [32]. С 2023 г. сультиа́м (Талопса[®], ООО «Ринфарм») также был зарегистрирован в России.

Механизм действия

Сультиа́м является ингибитором карбоангидразы, некоторых из типов данного фермента. В настоящее время описано уже не менее 15 типов карбоангидразы. В частности, предполагается, что сультиа́м блокирует цитозольную карбоангидразу 2-го и 7-го типа [49], что увеличивает концентрацию CO₂ и приводит к внутриклеточному понижению pH (подкислению среды), это уменьшает внутренние ионные потоки, связанные с кальциевыми рецепторами NMDA, и, как результат, приводит к снижению внутренней возбудимости нейронов и противоприступному действию. Кроме того, было показано ингибирующее действие сультиа́ма на натриевые каналы, а также его влияние на замедление высвобождения глутамата [37].

Показания к применению

К областям применения сультиа́ма, согласно данным P.N. Patsalos и E.K. St Louis (2018), относят возрастзависимые эпилепсии детского возраста и эпилеп-

тические энцефалопатии, особенно сопровождающиеся непрерывной спайк-волновой активностью на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) во время сна (например, синдром псевдо-Леннокса, электрический эпилептический статус медленноволнового сна (electrical status epilepticus during sleep, ESES), синдром Ландау–Клеффнера (СЛК)); фокальные приступы с вторичной генерализацией или без нее; миоклонические приступы; генерализованные тонико-клонические приступы; инфантильные эпилептические спазмы (синдром Веста); поведенческие расстройства, связанные с эпилепсией; гиперкинетическое поведение [47].

В России показания к сультиа́му содержат следующие диагнозы: фокальные эпилептические приступы с вторичной генерализацией или без нее; возрастзависимые эпилепсии детского возраста; эпилепсии с миоклоническими приступами. Также отдельно вынесены следующие показания: коррекция поведенческих расстройств при эпилепсии и коррекция гиперкинетического поведения.

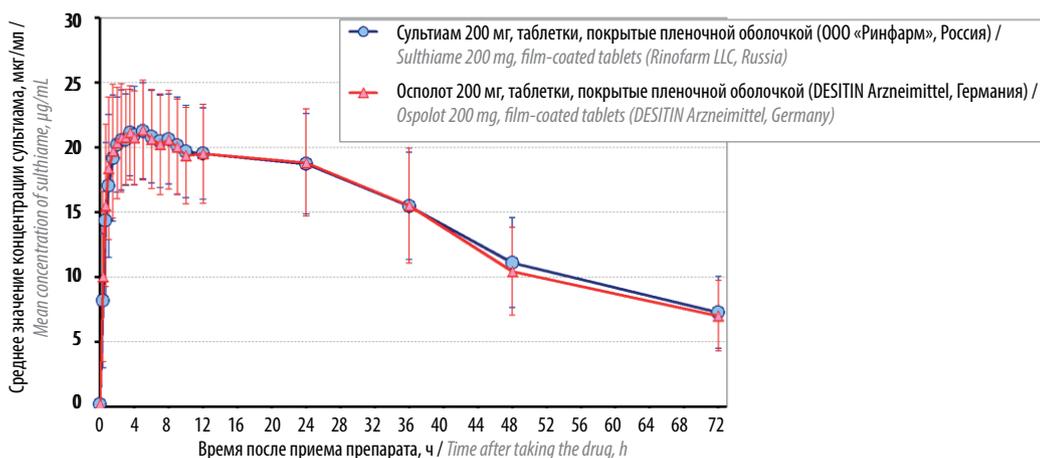
Противопоказания к применению, указанные в инструкции по применению сультиа́ма, включают гиперчувствительность к сультиа́му, другим сульфаниламидам или любому из вспомогательных веществ, гипертиреоз, артериальную гипертензию, острую порфирию. Также к указанным в российской инструкции противопоказаниям относится возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы). Это примечание связано с тем, что в Германии зарегистрирована суспензия для детей без ограничений по возрасту, с рекомендациями по дозированию по массе тела ребенка, начиная от 12 кг и более.

Фармакокинетика и рекомендации по дозированию

Период полувыведения (T_{1/2}) 2–16 ч, указываемый в информации производителя, мог быть результатом трудностей с определением низких концентраций солей с помощью аналитических методов, доступных в прошлом. Период полувыведения сультиа́ма в плазме, и особенно в цельной крови, по результатам регистрационного исследования и данным других публикаций, оказался больше, чем сообщалось ранее.

Изменение средней концентрации сультиа́ма в течение 72 ч после его приема приведено на рисунке.

У детей начальная доза составляет 3–5 мг/кг массы тела в день в равных разделенных дозах, далее оптимальная доза — 10–15 мг/кг в день, разделенная в равных



Изменение средней концентрации сультияма в течение 72 ч после приема препарата (регистрационное досье по препарату Талопса®; К. Дао и соавт. (2020))
 Changes in the mean level of sulthiame within 72 h after its intake (registration dossier for Talopsa®; K. Dao et al. (2020))

дозах на несколько приемов (табл. 1). В клинической практике российских детских epileптологов препарат редко назначается в дозах, превышающих 10 мг/кг/сут. У взрослых начальная доза составляет 100 мг 2 раза в день или 50 мг 3 раза в день, далее рекомендуемая доза – 200 мг 3 раза в день.

Препарат принимают во время или после еды. Лечение следует начинать с низкой дозы, которую постепенно увеличивают до тех пор, пока клинический ответ не станет удовлетворительным. Период титрации может достигать 4 нед.

Сультиям широко применяется в Германии и Дании, и практические рекомендации в отношении границ его терапевтической концентрации несколько различаются в крупных epileптологических центрах: Bethel – 7–28 ммоль/л (2–8 мг/л); Kork – 3,5–10,5 ммоль/л (1–3 мг/л) и 17,5–35 ммоль/л (5–10 мг/л) в зависи-

мости от формы epileпсии; Dianalund – 5–35 ммоль/л (2–10 мг/л) [52]. Авторы статьи, отражающей практические рекомендации Немецкого национального руководства по epileпсии [52], предлагают взять за референтные значения границы концентрации сультияма 5–35 ммоль/л (2–10 мг/л), включающие спектр, предложенный в разных epileптологических центрах.

Терапевтический эффект должен проявиться в течение 2 нед. При отсутствии клинического эффекта через 6–8 нед следует решить вопрос об увеличении дозы или отмене препарата [47].

Лекарственные взаимодействия

Сультиям может вызвать повышение концентрации фенитоина (значимо), фенобарбитала, ламотриджина (в отдельных случаях). Следует чаще контролировать уровень указанных препаратов в крови, особенно

Таблица 1. Рекомендуемая доза и терапевтическая концентрация сультияма у детей по данным Немецкого национального руководства по epileпсии [52, 57]

Table 1. Recommended dose and therapeutic concentration of sulthiame in children according to German National Guidelines on Epilepsy

Доза у детей, мг/кг массы тела Dose in children, mg/kg body weight	Время достижения константы концентрации в крови, сут Time to constant plasma levels, days	Терапевтический уровень концентрации в плазме крови Therapeutic level in plasma
3–10	2–3	1–3 мг/л, или 3,5–10,5 мкмоль/л (фокальная epileпсия с центрально-темпоральными спайками); 5–10 мг/л, или 17,5–35,0 мкмоль/л (другие фокальные epileпсии); 1–3 mg/l, or 3.5–10.5 mmol/L (focal epilepsy with central temporal spikes); 5–10 mg/l, or 17.5–35.0 mmol/L (other focal epilepsies)

в начале терапии, и корректировать дозу. Карбамазепин может снижать концентрацию сультиама, как и ряда других препаратов. Одновременное применение сультиама и других ингибиторов карбоангидразы (например, топирамата, ацетазоламида) может увеличить риск развития нежелательных эффектов, связанных с ингибированием карбоангидразы. Этанол (этиловый спирт) противопоказан во время приема сультиама. Поскольку сультиам является производным сульфонамида, он теоретически может оказывать такой же эффект, как и дисульфирам (препарат для лечения алкогольной зависимости). Одновременное применение сультиама и примидона может привести к серьезным побочным эффектам, особенно у детей, включая головокружение, неустойчивую походку, сонливость и психотические реакции.

Эффективность сультиама в лечении различных форм эпилепсии

Сультиам в лечении возрастзависимых фокальных эпилепсий детства (ВЗФЭД). Возрастзависимая эпилепсия с центрально-темпоральными спайками (ВЗЭ-ЦТС). После описания высокого эффекта сультиама при роландической эпилепсии в 1988 г. немецким неврологом Н. Doose [22] в дальнейшем было опубликовано множество работ, показывающих высокий эффект и хорошую переносимость сультиама в этой категории пациентов.

Еще в ранних исследованиях было показано специфическое значимое влияние сультиама как на эпилептические приступы при ВЗФЭД, так и на эпилептиформную активность, по морфологии соответствующую доброкачественным эпилептиформным паттернам детства (ДЭПД) на ЭЭГ. Отдельные исследования были посвящены непосредственно влиянию сультиама на электроэнцефалографические нарушения при ВЗЭ-ЦТС. Например, в исследовании Т. Bast и соавт. (2003) изучалось влияние сультиама в монотерапии (по сравнению с плацебо) на индекс эпилептиформной активности у детей с ВЗЭ-ЦТС и ДЭПД на ЭЭГ. В 6-месячном двойном слепом исследовании участвовало 66 детей (от 3 до 11 лет), которые были рандомизированы для приема сультиама ($n = 31$) или плацебо ($n = 35$). В целом проведен анализ 179 записей ЭЭГ со сном, которые были сделаны до начала лечения, через 4 нед, 3 и 6 мес после начала лечения. Нормализация ЭЭГ отмечена у 21 пациента в группе сультиама (в 12 случаях из 21 она была транзиторной) и у 5 пациентов, получавших плацебо (у 4 из 5 она носила транзиторный характер). У пациентов, получавших сультиам, отмечалось значимое улучшение ЭЭГ при последующих наблюдениях в динамике, в отличие от группы плацебо. Авторы сделали вывод об очень выраженном эффекте сультиама на электроэнцефалографические нарушения при ВЗЭ-ЦТС: более чем у 50 % пациентов при приеме сультиама достигнута нормализация ЭЭГ,

в большинстве остальных случаев также отмечено выраженное улучшение [10].

В. Ven-Zeev и соавт. (2004) опубликовали результаты многоцентрового ретроспективного исследования с участием 125 пациентов, получавших сультиам в моно- и политерапии. При приеме сультиама ремиссия была достигнута у 29 из 39 пациентов с ВЗФЭД, а полная нормализация ЭЭГ на фоне приема сультиама зарегистрирована у 13 из 20 пациентов с ВЗФЭД, которым проводилось исследование в динамике [11].

В рандомизированном двойном слепом исследовании D. Rating и соавт. (2000) участвовали 66 детей от 3 до 11 лет, рандомизированных для приема сультиама (5 мг/кг/сут) или плацебо; у всех пациентов было зарегистрировано не менее 2 приступов за предшествовавший исследованию 6-месячный интервал, что свидетельствует о высоком риске повторения приступов. Продолжительность терапии составила 6 мес. Непереносимых побочных эффектов, приводящих к отмене терапии, зарегистрировано не было. У 25 (81 %) из 31 пациента в группе сультиама и только у 10 (29 %) из 35 пациентов в группе плацебо приступы за период исследования отсутствовали. В то время как до начала исследования у всех пациентов на ЭЭГ выявлялась эпилептиформная активность, на фоне приема сультиама у 11 пациентов отмечалась нормализация ЭЭГ бодрствования и у 10 пациентов – также и нормализация ЭЭГ сна.

В исследовании М. Taske и соавт. (2018) с участием 43 детей с ВЗЭ-ЦТС терапия сультиамом и леветирacetамом приводила к значительному снижению индекса эпилептиформной активности (ДЭПД) на ЭЭГ без существенных различий между группами [61].

Международные рекомендации по применению сультиама в лечении ВЗФЭД, приведенные в руководствах, систематических обзорах и метаанализах. В Немецком национальном руководстве по эпилепсии указано, что сультиам – препарат первой линии терапии у детей с ВЗЭ-ЦТС [52]. Согласно рекомендациям Немецкой противоэпилептической лиги, сультиам рекомендуется в качестве первой монотерапии при ВЗЭ-ЦТС в дозе 5–10 мг/кг/сут в 2 приема. Отмечается высокая избирательная эффективность данного препарата в отношении ДЭПД (роландических спайков).

По данным Германского эпилептологического общества (2020), сультиам – препарат первой линии терапии при роландической и атипичной идиопатической фокальной эпилепсии детства [57] (табл. 2).

L. Gerstl и соавт. (2021) опубликовали результаты немецкого систематического анализа исследований по показателю «частота достижения ремиссии» (эффективность терапии) у пациентов с ВЗЭ-ЦТС. В обзор включено 19 исследований, в том числе 6 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)

Таблица 2. *Терапевтические рекомендации при роландической и атипичной идиопатической фокальной эпилепсии детства [57]*

Table 2. *Therapeutic guidelines for rolandic and atypical idiopathic focal epilepsy of childhood [57]*

Фокальная эпилепсия Focal epilepsy	Препараты первого выбора First-line therapy	Вторая линия Second-line therapy	Третья линия Third-line therapy
Роландическая эпилепсия (и схожие синдромы) Rolandic epilepsy (and similar syndromes)	Сульгиам, окскарба- зепин* Sulthiame, oxcarbazepine*	Бриварацетам, эсликарбазепин*, леветирацетам, перампанел, вальпроат Brivaracetam, eslicarbazepine*, levetiracetam, perampanel, valproate	Клобазам, топирамат, зонисамид, кетогенная диета Clobazam, topiramate, zonisamide, ketogenic diet
Атипичные варианты идиопатической фокальной эпилепсии детства Atypical variants of idiopathic focal childhood epilepsy	Сульгиам, клобазам Sulthiame, clobazam	Глюкокортикостероидные гормоны, эсликарбазепин*, этосуксимид, лакосамид, леветирацетам, вальпроат, топирамат Corticosteroids, eslicarbazepine*, ethosuximide, lacosamide, levetiracetam, valproate, topiramate	Зонисамид, кетогенная диета Zonisamide, ketogenic diet

*Российские эпилептологи избегают назначения окскарбазепина и эсликарбазепина при возрастзависимых фокальных эпилепсиях детства из-за риска развития аггравации приступов и эпилептиформных изменений на электроэнцефалограмме (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

*Russian epileptologists avoid oxcarbazepine and eslicarbazepine in age-dependent focal epilepsy of childhood due to the risk of seizure aggravation and epileptiform changes in the electroencephalogram (K.Yu. Mukhin et al., 2023).

с участием 308 пациентов, получавших сульгиам ($n = 52$), топирамат ($n = 45$), леветирацетам ($n = 43$), окскарбазепин ($n = 31$), карбамазепин ($n = 68$), клобазам ($n = 18$); 35 пациентов получали плацебо, 16 пациентов не получали лечения. Терапевтический эффект был достоверно выше у детей, получавших сульгиам, леветирацетам и клобазам, по сравнению с теми пациентами детского возраста, которые получали карбамазепин, окскарбазепин или топирамат. По результатам обзора был сделан вывод о том, что сульгиам, а также леветирацетам и клобазам относятся к препаратам первой линии терапии [25].

По результатам датского систематического анализа исследований, проведенных по следующим критериям: снижение частоты приступов, предотвращение развития атипичных форм или уменьшение риска когнитивных нарушений у детей с ВЗЭ-ЦТС, к рекомендованным АЭП относятся леветирацетам и сульгиам [39].

По данным Кокрейновского метаанализа, опубликованного в 2014 г., при ВЗЭ-ЦТС сульгиам был единственным АЭП с доказательным уровнем не ниже среднего; в других исследованиях, сравнивающих карбамазепин с клобазамом, леветирацетам с окскарбазепином и топирамат с карбамазепином, доказательный уровень был низким или очень низким [62].

P. Milburn-McNulty и соавт. (2021) представили дополненную версию оригинального Кокрейновского обзора, опубликованного в 2014 г. Анализировалась эффективность сульгиама в монотерапии при любых формах эпилепсии по сравнению с плацебо или любым другим АЭП. В анализ было включено 4 исследования с участием в общей сложности 355 пациентов: в 3 ис-

следованиях ($n = 209$) участвовали пациенты с диагнозом ВЗЭ-ЦТС, и в 1 исследовании ($n = 146$) — пациенты с генерализованными тонико-клоническими приступами. Сульгиам в монотерапии сравнивался с плацебо и с леветирацетамом в исследованиях пациентов с ВЗЭ-ЦТС, а в исследовании пациентов с генерализованными тонико-клоническими приступами сульгиам сравнивался с фенитоином. Показатель выхода из исследования в связи с рецидивом или побочными эффектами был выше при терапии леветирацетамом, чем при приеме сульгиама (относительный риск (ОР) 0,32; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,10–1,03; 1 исследование, 43 пациента). В отношении побочных эффектов фенитоин значительно чаще, чем сульгиам, вызывал гиперплазию десен [38].

В настоящее время, согласно рекомендациям Немецкой противоэпилептической лиги, препаратом первого выбора в лечении ВЗЭ-ЦТС (роландической эпилепсии) является сульгиам в монотерапии в дозе 5–10 мг/кг/сут в 2 приема. Сульгиам применяется как препарат первого выбора в монотерапии в Германии и в ряде других стран. Отмечается высокая избирательная эффективность данного препарата в отношении ДЭПД. Монотерапия применяется в лечении этой формы эпилепсии в большинстве случаев. В редких «упорных» случаях возможно применение комбинации 2 препаратов, и комбинация вальпроата в дозе 20–30 мг/кг/сут с сульгиамом является одним из наиболее распространенных вариантов (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

Детская затылочная эпилепсия со зрительными приступами. При этой форме возрастзависимой фокальной

эпилепсии детства возможно применение сульгиама в монотерапии в дозе 5–10 мг/кг/сут; в редких «упорных» случаях также возможна комбинация вальпроата с сульгиамом (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

При **идиопатической фокальной эпилепсии с псевдогенерализованными приступами** сульгиам может быть эффективен в дозе 5–8–10 мг/кг/сут и может применяться в комбинации с вальпроатом (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

Синдром псевдо-Леннокса. Сульгиам относится к препаратам с доказанной эффективностью при синдроме псевдо-Леннокса [7, 26, 58]. Лечение начинается с производных вальпроевой кислоты в средней дозе 30–50 мг/кг/сут. Однако в большинстве случаев приходится переходить к политерапии. И комбинация вальпроата с сульгиамом (около 5 мг/кг/сут) является одной из оптимальных в лечении синдрома псевдо-Леннокса (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

Фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и ДЭПД на ЭЭГ представляет собой особую форму эпилепсии, подробно описанную К.Ю. Мухиным и соавт. (2010). Речь идет о пациентах, перенесших перинатальное поражение головного мозга и имеющих тяжелые неврологические нарушения (в большинстве своем – детский церебральный паралич, нередко – умственную отсталость), обусловленные структурными изменениями в белом веществе головного мозга. Это категория тяжелых больных, однако эпилепсия, развивающаяся у данных пациентов, имеет черты возрастзависимой с обязательным наличием ДЭПД на ЭЭГ. Приступы купируются, а эпилептиформная активность блокируется при наступлении пубертатного периода. Данный синдром проявляется дебютом эпилепсии в младенческом или детском возрасте; наличием приступов, характерных для возрастзависимых фокальных эпилепсий (роландической, затылочной); облигатным наличием ДЭПД на ЭЭГ; структурными изменениями преимущественно в белом веществе головного мозга (как локальными, так и диффузными), возникшими в антенатальном или перинатальном периоде; благоприятным прогнозом по эпилепсии с купированием приступов в подавляющем большинстве случаев, но с возможным наличием перманентных тяжелых двигательных (детский церебральный паралич) и/или когнитивных (интеллектуальная недостаточность) нарушений (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

Сульгиам имеет высокую избирательную эффективность в отношении ДЭПД на ЭЭГ. Однако, несмотря на то что при данной форме эпилепсии эпилептиформная активность имеет морфологию ДЭПД, монотерапия сульгиамом при фокальной эпилепсии детства со структурными изменениями в мозге и ДЭПД на ЭЭГ редко бывает достаточной. В большинстве случаев в лечении этой формы эпилепсии применяется

комбинированная терапия. Высокоэффективна комбинация вальпроата с сульгиамом в дозе 5–10 мг/кг/сут в 2 приема (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

При эпилептических приступах с фокальным началом по типу роландических и затылочных, а также при билатеральных тонико-клонических приступах стартовая терапия осуществляется с препаратов вальпроевой кислоты в дозе 20–40 мг/кг/сут. При недостаточной эффективности возможна комбинированная терапия, в том числе комбинация вальпроата с сульгиамом в дозе около 5 мг/кг/сут.

При наличии у больных фокальной эпилепсией детства со структурными изменениями в мозге и ДЭПД на ЭЭГ псевдогенерализованных приступов (активный и негативный миоклонус, атипичные абсансы) лечение осуществляется препаратами вальпроевой кислоты в дозе 20–40 мг/кг/сут. При недостаточной эффективности возможно применение сульгиама в дозе 5–7 мг/кг/сут и/или этосуксимида в дозе около 30 мг/кг/сут в комбинации с вальпроатами (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

Эффективность сульгиама в лечении других форм фокальной эпилепсии (в том числе не относящихся к возрастзависимым). По результатам многоцентрового ретроспективного исследования с участием 125 пациентов с различными формами эпилепсии, получавших сульгиам в моно- и политерапии [11], при приеме сульгиама ремиссия была достигнута у 17 из 42 пациентов с симптоматической (со структурной и вероятно структурной) фокальной эпилепсией. В исследование не включались пациенты с резистентными формами эпилепсии.

В исследовании нашей ученицы N. Swiderska и соавт. (2011) изучалась эффективность сульгиама у 20 пациентов детского возраста с резистентными к терапии формами эпилепсии; из них в 55 % случаев было отмечено выраженное терапевтическое улучшение (снижение частоты приступов не менее чем на 50 %) и у 2 пациентов достигнута ремиссия. Эффективность лечения была особенно высока при фокальных приступах, резистентных к терапии [60].

M.S. Campos и соавт. (2016) опубликовали систематический обзор результатов монотерапии различных форм эпилепсии, включая фокальную эпилепсию у детей и взрослых. Авторы сравнивали карбамазепин, сохраняющий позицию препарата выбора, с другими АЭП при фокальной эпилепсии. Был проведен анализ основных баз данных (MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials). Обзор включал данные 65 РКИ, в которых участвовало 16 025 пациентов. Сульгиам, а также клобазам, леветирацетам, ламотриджин, окскарбазепин, топирамат и вальпроат продемонстрировали наилучшие показатели эффективности при фокальной эпилепсии; при этом достоверные отличия от карбамазепина по эффективности отсутствовали. Карбамазепин

продемонстрировал наибольший риск отмены АЭП в связи с непереносимыми побочными эффектами. Сультиам показал второй (после ламотриджина) результат по вероятности сохранения приверженности терапии (60 %) в сравнении со всеми остальными АЭП, вошедшими в анализ. Данный показатель характеризует как переносимость, так и эффективность терапии. Таким образом, систематический обзор показал, что сультиам (а также ламотриджин, окскарбазепин и топирамат) рекомендован для монотерапии фокальной эпилепсии (как и другие новые препараты), поскольку он столь же эффективен, как и старые АЭП (карбамазепин, вальпроат, клобазам), но имеет лучшую переносимость [15].

В ретроспективном исследовании R. Caraballo и соавт. (2023) оценивались эффективность и переносимость сультиама в добавочной терапии у 49 пациентов детского возраста с фокальными эпилепсиями (не возрастзависимыми), резистентными к другим АЭП и/или нефармакологическим методам лечения. В исследование были включены пациенты, ранее без эффекта принимавшие не менее 5 АЭП (в монотерапии или в комбинации). Дозы сультиама варьировали от 10 до 40 мг/кг/сут. Эффективность оценивалась по частоте приступов до и после начала терапии сультиамом. У 29 (59,1 %) из 49 пациентов, получавших сультиам в дополнительной терапии, было достигнуто снижение частоты приступов более чем на 50 %; средний период катамнестического наблюдения составил 35 мес. У 1 (2 %) пациента достигнута ремиссия. У 14 (40 %) пациентов достигнуто снижение частоты приступов на 25–50 %. Среднее время до достижения терапевтического ответа составило 5 (3,5–6,0) мес. У пациентов с терапевтическим ответом в отношении приступов также было отмечено улучшение ЭЭГ. Исследование продемонстрировало эффективность и хорошую переносимость сультиама в лечении у детей фокальных эпилепсий, не относящихся к возрастзависимым [16].

Эпилептическая энцефалопатия, энцефалопатия развития и эпилептическая со спайк-волновой активацией во сне (ЭЭ-СВАС, ЭРЭ-СВАС) представляют спектр состояний, которые характеризуются специфическими изменениями на ЭЭГ в виде выраженной активации пик-волновой активности во сне, имеют схожие клинические проявления и подходы к терапии. Эти синдромы объединены вместе, поскольку имеют общие черты; в настоящее время они включают в себя формы, ранее известные под названиями «эпилептическая энцефалопатия с продолженной пик-волновой активностью во сне» и «атипичная доброкачественная фокальная эпилепсия (синдром псевдо-Леннокса)».

Синдром Ландау–Клеффнера – специфический подтип ЭЭ-СВАС, при котором регресс наблюдается преимущественно в речевой сфере с развитием приобретенной слуховой агнозии. В окончательной версии классификации Международной противоэпилептической

кой лиги (ILAE) принято решение сохранить эпонимное название, применяющееся для описания данного синдрома. ЭЭГ-паттерн, ранее необходимый для диагностики ЭРЭ-СВАС и ЭЭ-СВАС, известен как ESES. В литературе ESES обычно определяли как почти постоянную эпилептиформную активность, которая занимала >85 % медленного сна. Однако меньшая частота этой активности во сне также может ассоциироваться со значительным регрессом или флуктуацией когнитивных функций и нарушений поведения [55, 68]. Важно, что когнитивный, поведенческий или двигательный регресс возникает в то же время (или в течение нескольких недель), когда на ЭЭГ появляется выраженное нарастающее пик-волновой активности во сне (спайк-волновая активация во сне, СВАС) с почти продолженной медленной (1,5–2,0 Гц) пик-волновой активностью в медленном сне. ЭЭГ сна обязательна для установления диагноза. Нарушения на ЭЭГ возникают во взаимосвязи с выраженным когнитивным и/или поведенческим регрессом. В этих ситуациях диагноз ЭЭ-СВАС устанавливается у пациентов с предшествующим нормальным развитием, в то время как ЭРЭ-СВАС – у пациентов с предшествующим нарушением развития, на основании документированного стойко сохраняющегося ухудшения когнитивных, речевых, поведенческих и двигательных функций в различных комбинациях, в сочетании со значительной СВАС. Специфические фокальные эпилептические синдромы, такие как возрастзависимые эпилепсии с центрально-темпоральными спайками и с вегетативными приступами или структурные фокальные эпилепсии, могут эволюционировать в ЭРЭ-СВАС транзиторно или в течение длительного периода времени (К.Ю. Мухин и соавт., 2022).

Также существует термин «когнитивная эпилептиформная дезинтеграция». Данный термин был впервые предложен G. Gobbi и соавт. на 5-м Европейском эпилептологическом конгрессе в Мадриде в 2002 г. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция – симптомокомплекс приобретенных нарушений высших психических функций у детей, ассоциированный с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, при отсутствии у них эпилептических приступов. При этом допускается возможность наличия единичных эпилептических приступов в анамнезе (К.Ю. Мухин 2011). Этот термин отнюдь не идентичен понятию «эпилептическая энцефалопатия», так как в последнем случае когнитивные нарушения могут быть обусловлены частыми эпилептическими приступами, как, например, при синдромах инфантильных эпилептических спазмов, Драве, Леннокса–Гасто и многих других.

Возможная эффективность сультиама при заболевании этой группы была показана еще в наиболее ранних исследованиях. U. Kramer и соавт. (2009) сообщили о своем опыте лечения 30 больных эпилепсией

с ESES (исключая СЛК). Более чем в 1/3 случаев ESES сформировался в результате трансформации ВЗФЭД; еще в 1/3 случаев в основе заболевания лежали структурные нарушения в мозге. Длительность сохранения ESES варьировала от 2 до 60 мес. Авторы констатировали высокую эффективность глюкокортикостероидов (65 % случаев); также был получен эффект при применении леветирацетама, клобазама и сульгиама (в 17 % случаев); эффект от применения вальпроата, этосуксимида, топирамата и ламотриджина в этом исследовании достигнут не был [36].

В исследовании S. Kanmaz и соавт. (2021) оценивалась эффективность сульгиама в добавочной терапии у детей с эпилептической энцефалопатией и картиной ESES. В исследовании участвовало 29 детей, которые были разделены на подгруппы по этиологии: основная группа – 14, структурная/инфекционная этиология – 9, неустановленная причина – 6. Эффективность сульгиама, назначенного в дополнительной терапии, оценивалась по следующим параметрам: контроль приступов, улучшение ЭЭГ, необходимость добавления новых АЭП после введения сульгиама, улучшение поведения и когнитивных функций. Период катамнестического наблюдения после назначения сульгиама варьировал от 5 до 51 мес. В конце 1-го года лечения сульгиамом наиболее значимое улучшение показателей ЭЭГ было достигнуто у 71,4 % (10/14) пациентов основной группы (при отсутствии выявленной структурной этиологии заболевания), 33,3 % (3/9) пациентов в группе инфекционной и структурной этиологии и не было достигнуто ни в одном из случаев в группе с неизвестной этиологией заболевания (0 % (0/6)). Пациенты, у которых паттерн ESES на ЭЭГ был полностью купирован или стойко сохранялся через 3 мес лечения, продемонстрировали аналогичный результат через 6 и 12 мес. Однако у 35,2 % пациентов с частичным улучшением ЭЭГ через 3 мес паттерн ESES вернулся в дальнейшем. В основной группе у 8 из 10 пациентов с полным или частичным положительным эффектом на ЭЭГ через 1 год после начала лечения сульгиамом было отмечено улучшение поведения и когнитивных функций [35].

В исследовании Y. Torcu и соавт. (2021) приняло участие 39 пациентов с ESES (ЭРЭ-СВАС), средний возраст которых составил $8,5 \pm 4,1$ года (возраст варьировал в пределах 1,5–16 лет). У 9 из 39 пациентов диагностирована ВЗФЭД; структурная этиология эпилепсии выявлена в 13 случаях. Средняя продолжительность применения сульгиама составила $32,5 \pm 13,7$ мес. Сульгиам применялся в добавочной терапии в дозе 5–30 мг/кг/сут. Пациенты получали вальпроат, карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин, клобазам, леветирацетам, фенобарбитал, топирамат, этосуксимид и лакосамид. После добавления сульгиама ранее применяемые АЭП отменяли через $3,6 \pm 2,6$ мес. Успева-

емость пациентов оценивалась по школьным оценкам. Также оценивали уменьшение поведенческих нарушений. До начала терапии сульгиамом отмечались следующие виды поведенческих нарушений: гиперактивность, тревожность, драки, грызение ногтей, выщипывание волос, воровство, ложь, застенчивость и энкопрез. Сульгиам был высокоэффективен в отношении эпилептических приступов у пациентов с ESES (ЭРЭ-СВАС). У 25 (64 %) пациентов достигнута ремиссия приступов, у 8 (20,5 %) отмечено снижение частоты приступов более чем на 50 %. Средняя продолжительность ремиссии после начала лечения сульгиамом составила $27,8 \pm 17,9$ мес. Вероятность достижения полного контроля приступов была достоверно выше при ВЗЭ-ЦТС ($p = 0,01$). У 19 (48,7 %) пациентов достигнута полная нормализация ЭЭГ, у 9 (23,1 %) – уменьшение эпилептиформной активности на ЭЭГ. Сульгиам также улучшал успеваемость в школе и поведение ($p < 0,001$). Только у 2 пациентов отмечались побочные эффекты в виде снижения массы тела и аппетита, а также усиления агрессивности. Ни у одного из пациентов не наблюдалось увеличения частоты приступов [65].

В последние годы опубликованы отдельные случаи эффективности сульгиама при редких формах ЭРЭ-СВАС генетической этиологии.

J. Pereira-Nunes и соавт. (2023) описали случай эффективности сульгиама у пациента с генетической эпилепсией – ЭЭ-СВАС, вызванной мутацией в гене *GRIN2A* (связанном с ионотропным NMDA-рецептором глутамата 2A подтипа). Ген *GRIN2A* кодирует наиболее значимую GluN2-субъединицу рецептора N-метил-D-аспартата (NMDAR). Сульгиам уменьшает NMDAR-опосредованную нейрональную возбудимость. Авторы описали случай 5-летней девочки (с положительным семейным анамнезом по эпилепсии), у которой первоначально был установлен диагноз ВЗЭ-ЦТС и назначен вальпроат. Через год у нее появились трудности в обучении и возникли фокальные приступы с трансформацией в билатеральные тонико-клонические во сне. На ЭЭГ был выявлен феномен СВАС, и установлен диагноз ЭЭ-СВАС. Гормональная терапия (преднизолон) была эффективной, однако сопровождалась побочными эффектами, и отмена препарата привела к рецидиву. После добавления сульгиама к вальпроату вторым препаратом отмечены стабилизация клинического состояния и улучшение когнитивных функций, достигнута ремиссия, сохраняющаяся в течение 4 лет на момент написания статьи. Генетическое исследование выявило миссенс-мутацию в гене *GRIN2A*, C.3228C>A (p.Asn1076Lys), вероятно, с повышением функции (gain-of-function) NMDAR-рецепторов [48].

D.A. Nadi и соавт. (2022) описали случай эффективности сульгиама при генетической энцефалопатии развития и эпилептической, связанной с дефицитом

хелатредуктазы железа 1-го типа, вызванным мутацией в гене *FRRS1L* (ferric chelate reductase 1 like). Это редкая причина ЭРЭ, в литературе описано лишь несколько случаев, и все они отличаются резистентностью к терапии. Авторы описали мальчика с дебютом пароксизмальных состояний с 7 мес, диагностированных как клонические эпилептические приступы в возрасте 1 года. Комбинации вальпроата, ламотриджина и клобазама приводили лишь к небольшому снижению частоты приступов. Повторное электроэнцефалографическое исследование в возрасте 2 лет выявило феномен СВАС, и был назначен сульгиам. Через 2 нед после назначения сульгиама приступы полностью прекратились. В возрасте 4 лет отмечен рецидив после отмены сульгиама, однако приступы вновь прекратились после возобновления приема препарата. У пациента также отмечались частые хореоформные гиперкинезы, впервые появившиеся в возрасте 1 года. Полное секвенирование экзома выявило гомозиготную нонсенс-мутацию в гене *FRRS1L* (NM_014334.3: c.670C>T;p.Gln224*). На момент написания статьи пациент находится в ремиссии с 4-летнего возраста на фоне приема сульгиама, однако у него сохраняются выраженные когнитивные нарушения [30].

По международным рекомендациям, назначение лечения требуется всем пациентам с ЭРЭ/ЭЭ-СВАС независимо от наличия или отсутствия у них эпилептических приступов. Целью терапии является не столько купирование приступов, сколько уменьшение выраженности и, по возможности, блокирование диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ для улучшения когнитивных и поведенческих функций пациентов [55]. При возникновении эпилептических приступов лечение начинается с монотерапии препаратами вальпроевой кислоты в дозе 600–1800 мг/сут (30–50 мг/кг/сут) в 2 приема. При недостаточной эффективности вальпроатов рекомендована дуотерапия, в том числе возможна комбинация вальпроата с сульгиамом, клобазамом или этосуксимидом; также в качестве добавочного препарата могут применяться топирамат и левитирацетам (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

Сульгиам относится к наиболее эффективным АЭП в лечении когнитивной эпилептиформной дезинтеграции, наряду с вальпроатом, этосуксимидом и клобазамом (К.Ю. Мухин, 2011; К.Ю. Мухин и А.С. Петрухин, 2020; N. Fejerman и R.H. Saraballo, 2007); в тяжелых случаях, особенно у детей младенческого возраста, назначаются стероидные гормоны, из которых, с нашей точки зрения, оптимальным является гидрокортизон при пероральном применении (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

Схема лечения СЛК также различается в зависимости от наличия или отсутствия эпилептических приступов. Терапия СЛК включает применение АЭП, глюкокортикостероидов и логопедических занятий. Сульгиам отно-

сится к наиболее эффективным АЭП при СЛК. Стартовая терапия при наличии эпилептических приступов осуществляется с препаратов вальпроевой кислоты в средней дозе 20–40 мг/кг/сут (600–1750 мг/сут) в 2 приема. Вальпроаты эффективны в купировании эпилептических приступов, но их воздействие на эпилептиформную активность слабее. При недостаточной эффективности возможна комбинация вальпроата с сульгиамом.

По-другому обстоит дело с блокированием диффузных эпилептиформных паттернов на ЭЭГ и коррекцией речевых нарушений. Эпилептиформная активность при СЛК резистентна к проводимой терапии, а восстановление речевой функции без существенного уменьшения аномалий на ЭЭГ невозможно [23]. В случае изолированной афазии (при отсутствии эпилептических приступов) лечение начинается с монотерапии одним из 3 АЭП: сульгиамом (10–15 мг/кг/сут), или этосуксимидом (около 30 мг/кг/сут), или клобазамом (около 1 мг/кг/сут) [53, 63]. При неэффективности монотерапии следует переходить к комбинированному лечению, в том числе возможна комбинация вальпроата с сульгиамом [28, 63, 64]. В целом АЭП значительно более эффективны в отношении купирования эпилептических приступов, нежели речевых расстройств (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

Синдром инфантильных эпилептических спазмов.

В рекомендациях Немецкоязычного общества детских неврологов (2021 г.) по терапии синдрома инфантильных эпилептических спазмов сульгиам указан как первый препарат второй линии терапии (к препаратам первой линии отнесены стероидные гормоны и вигабатрин) [50]. С нашей точки зрения, данное утверждение требует более серьезных катамнестических исследований; кроме того, в РФ сульгиам в таблетках зарегистрирован для применения с 3 лет, что теряет актуальность при синдроме Веста.

Данные клинических исследований, расширяющие представления о возможностях сульгиама

Идиопатические эпилепсии с абсансными приступами.

Сульгиам может быть эффективен не только при фокальных моторных приступах в рамках возрастзависимых фокальных эпилепсий, но и при резистентных абсансах (персональное наблюдение) (К.Ю. Мухин и соавт., 2023). Опубликованы отдельные сообщения об эффективности сульгиама в лечении абсансов, в том числе в рамках идиопатической генерализованной эпилепсии. К.М. Gorman и А. Shahwan (2016) сообщили об эффективности сульгиама в лечении 3 детей с резистентными к терапии абсансными приступами. В. Ven-Zeev и соавт. (2004) сообщили о том, что при приеме сульгиама ремиссия была достигнута

у всех из 10 участвующих в исследовании пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией [11].

Эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами. В отдельных более ранних публикациях показана эффективность глюкокортикостероидов (в активном периоде заболевания с высоким индексом эпилептиформной активности на ЭЭГ), инфузий человеческого иммуноглобулина, кетогенной диеты, а также сульгиама и диамокса (диакарба) [29, 42, 43]. Впервые «король германской эпилептологии» Н. Doose указал на высокую эффективность сульгиама при форме эпилепсии, носящей его имя, — «эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами» [22].

В исследовании R.H. Caraballo и соавт. (2022) участвовали 35 больных эпилепсией с миоклонически-атоническими приступами, резистентной к другим АЭП (в анамнезе отмечена неэффективность не менее чем 4 АЭП в монотерапии или комбинации). Добавление сульгиама в дозе 10–30 мг/кг/сут привело к снижению частоты приступов более чем на 50 % у 60 % (21/35) пациентов с резистентной к предыдущему лечению эпилепсией с миоклонически-атоническими приступами. Средний период наблюдения составил 30 мес. Полное прекращение приступов было достигнуто у 2 (5,8 %) пациентов, у остальных 14 (40 %) пациентов отмечено снижение частоты приступов на 25–50 %. Побочные эффекты, отмеченные в исследовании, включали гиперпноэ и одышку, снижение аппетита, тошноту, сонливость, головную боль и раздражительность, наблюдались у 11 (31,4 %) пациентов, во всех случаях были умеренно выражены и носили транзиторный характер. В отмене сульгиама не было необходимости ни в одном из случаев [18].

Синдром Леннокса–Гастро. В исследовании R.H. Caraballo и соавт. (2018) участвовало 44 пациента в возрасте 4–16 лет с синдромом Леннокса–Гастро, резистентным к другим АЭП (ранее пациенты получали более 4 АЭП без эффекта). Сульгиам был назначен в дополнительной терапии в дозе 5–30 мг/кг/сут или 100–800 мг/сут; при этом пациенты со структурной этиологией получали сульгиам в дозе 20 мг/кг/сут, а при эпилепсии неизвестной этиологии — в дозе 15 мг/кг/сут. Длительность лечения составила 20 мес. Пациенты исходно получали следующие АЭП: вальпроевую кислоту — 80 %, леветирацетам — 66 %, клобазам — 34 %, топирамат — 34 %, руфинамид — 34 %, ламотриджин — 23 %. Добавление сульгиама в схему лечения у пациентов с синдромом Леннокса–Гастро в 61 % случаев приводило к снижению частоты приступов в 2 раза и более. Зарегистрированные в исследовании побочные эффекты (гиперпноэ, одышка, тошнота, сонливость и головная боль) были умеренными и преходящими, не потребовавшими отмены [17].

В различных публикациях доказана эффективность сульгиама и при других, кроме эпилепсии, заболеваниях.

Пароксизмальное тоническое закатывание глаз. А. Quade и соавт. (2020) описали эффективность сульгиама у детей с эпизодами пароксизмального тонического закатывания глаз. Это расстройство рассматривается как доброкачественный феномен, но может быть ассоциировано с атаксией и задержкой развития. Авторы описали 8 детей с данным расстройством, из них у 6 детей также отмечались симптомы атаксии и/или задержки развития. В 1 случае генетическое исследование выявило гетерозиготную делецию 31-го экзона гена *CACNA1A*, унаследованную от матери и выявлявшуюся еще у 2 членов семьи. У другого пациента была выявлена мутация *de novo* в гене *SIMI*. В 5 случаях применялись ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид — у 3 пациентов, сульгиам — у 2); во всех случаях независимо от этиологии заболевания лечение было высокоэффективным [44].

Влияние сульгиама на поведенческие нарушения при эпилепсии. Уже в наиболее ранних публикациях по применению сульгиама сообщалось о возможности благоприятного эффекта препарата на поведение пациентов и выраженность поведенческих нарушений [40]. Т. Haran (1962) обнаружил, что сульгиам снижает раздражительность и агрессивное поведение и в целом улучшает навыки коммуникации и социализацию у пациентов с эпилепсией. Т.Т. Ingram и S.G. Ratcliffe (1963) отметили уменьшение или исчезновение гиперкинетического поведения у 16 из 18 пациентов на фоне приема сульгиама, а G.M. Kneebone (1968) — что у 12 из 18 детей с гиперкинетическим поведением поведение «значительно улучшилось» при применении сульгиама. В исследовании M.C. Liu (1966) отмечено «общее клиническое улучшение» поведения в 32 из 50 случаев [40].

В исследовании Y. Torcu и соавт. (2021) с участием 39 пациентов с ESES при введении сульгиама 5–30 мг/кг/сут в добавочной терапии у пациентов отмечено значительное восстановление когнитивных функций и улучшение поведения, а также улучшение успеваемости в школе ($p < 0,001$) [65].

В исследовании S. Kanmaz (2021) у 8 из 10 пациентов с клиникой ESES и полным или частичным уменьшением патологических нарушений на ЭЭГ через 1 год после начала лечения сульгиамом было отмечено улучшение поведения и когнитивных функций [35].

C. Davico и соавт. (2018) представили систематический обзор опубликованных РКИ, посвященных эффективности АЭП при психических нарушениях у детей и подростков до 18 лет [21] (табл. 3). Обзор основных баз данных (MEDLINE, Scopus, Web of Science, ClinicalTrials.gov) включал 24 исследования, большинство из которых были посвящены лечению биполярного расстройства ($n = 12$) и рецидивирующего агрессивного поведения ($n = 9$). В большей части исследований изучался эффект вальпроата. В нескольких небольших

Таблица 3. Эффективность антиэпилептических препаратов в лечении психических нарушений по данным систематического обзора С. Davico и соавт. (2018)

Table 3. Efficacy of antiepileptic drugs for mental disorders according to a systematic review by C. Davico et al. (2018)

Препарат Drug	Расстройство Disorder	Цель терапии Therapy target	Дизайн исследования Study design	Пациенты Patients	Результат Results
Карбамазепин Carbamazepine	Расстройства поведения Behavioral disorders	Агрессия Aggression	РКИ, 6 нед RCT, 6 weeks	n = 22, 5–12 лет n = 22, 5–12 years	Достоверные отличия от плацебо отсутствуют No significant differences with placebo
Леветирацетам Levetiracetam	Синдром Туретта Tourette syndrome	Тики Tics	РКИ (перекрестное), 4 нед RCT (crossover), 4 weeks	n = 22, 8–16 лет n = 22, 8–16 years	Достоверные отличия от плацебо отсутствуют No significant differences with placebo
Леветирацетам Levetiracetam	Расстройство аутистического спектра (аутизм) Autism spectrum disorder (autism)	Гиперактивность, импульсивность, агрессия, эмоциональная лабильность Hyperactivity, impulsivity, aggression, emotional lability	РКИ, 10 нед RCT, 10 weeks	n = 20, 5–17 лет n = 20, 5–17 years	Достоверные отличия от плацебо отсутствуют No significant differences with placebo
Клоназепам Clonazepam	Тревожные расстройства Anxiety disorders	Уменьшение симптомов тревоги Reducing the symptoms of anxiety	РКИ (перекрестное), 4 нед RCT (crossover), 4 weeks	n = 15, 7–13 лет n = 15, 7–13 years	Достоверные отличия от плацебо отсутствуют No significant differences with placebo
Сульгиам Sulthiame	Умственная отсталость Intellectual disability	Гиперактивность, агрессия Hyperactivity, aggression	РКИ (перекрестное), 6 нед RCT (crossover), 6 weeks	n = 42, 7–38 лет n = 42, 7–38 years	Сульгиам превосходит плацебо Favor sulthiame
			РКИ, 14 нед RCT, 14 weeks	n = 34, 6–24 лет n = 34, 6–24 years	Сульгиам превосходит плацебо Favor sulthiame

Примечание. РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

Note. RCT – randomized controlled trial.

одноцентровых РКИ вальпроат и сульгиам [9, 40] имели преимущество перед плацебо в лечении рецидивирующей агрессии.

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). У детей с СДВГ и роландическими спайками на ЭЭГ без эпилептических приступов сульгиам улучшил процесс запоминания, устойчивое и избирательное внимание.

В немецком пилотном исследовании [59] принимали участие дети с СДВГ, трудностями обучения и роландическими спайками на ЭЭГ без эпилептических приступов (21 пациент; 7 – женского пола, 14 – мужского), средний возраст в начале исследования составлял

7,7 года, средний коэффициент интеллекта (IQ) – 98,3. Через год терапии сульгиамом детям требовалось значительно меньше повторений при оценке кратковременной памяти (тест на запоминание 10 слов), при значительно меньшей доле ошибок в различных тестах. В результате терапии снизились количество повторений для немедленного запоминания 10 слов ($p < 0,05$), доля ошибок в заданиях простого выбора ($p < 0,05$), доля ошибок в заданиях сложного выбора ($p < 0,001$), доля ошибок в заданиях на скорость ($p < 0,05$).

Эффективность сульгиама при ночном обструктивном апноэ. Сульгиам – единственный АЭП, рекомендованный Европейским респираторным обществом (European

Respiratory Society, ERS) для лечения обструктивного апноэ [14].

Апноэ встречается у 20–30 % детей и взрослых с резистентной к лечению эпилепсией [37]. В исследовании S. Sivathamboo и соавт. (2023) у 58 % пациентов с энцефалопатией развития и эпилептической отмечалось обструктивное апноэ сна средней и тяжелой степени. Угнетение дыхания может быть более выраженным при тонических приступах из-за непрерывного сокращения диафрагмы, которое может препятствовать выдоху и вызывать апноэ. Описан случай, когда центральное апноэ было единственным клиническим проявлением тонических эпилептических приступов. Бензодиазепины и стимуляция блуждающего нерва могут угнетать дыхание и вызывать десатурацию кислорода [54].

Существует стандартный протокол для лечения эпилепсии сна, консенсус Международной противосудорожной лиги (ILAE), Европейского общества исследования сна (ESRS) и Европейской академии неврологии (EAN). Базовые рекомендации включают одновременное проведение 2 полных обследований для диагностики эпилепсии (видеоэлектроэнцефалографический мониторинг) и расстройства сна (полисомнография). В отношении терапии предложены следующие утверждения и рекомендации: лечение нарушений дыхания может оказать эффект в отношении контроля эпилептических приступов. Лечение нарушений дыхания следует рассматривать независимо от их тяжести у пациентов с продолжающимися эпилептическими приступами (без ремиссии). Необходимо контролировать эффективность лечения нарушений дыхания во сне также в отношении их влияния на уменьшение приступов и дневной сонливости. АЭП, вызывающие седативный эффект, расслабление мышц и/или увеличение массы тела, а также стимуляция блуждающего нерва могут усугублять (или индуцировать) нарушения дыхания, связанные со сном [41].

По результатам нескольких двойных слепых РКИ высокого уровня качества, сульгиам вызывает значительное снижение частоты нарушений дыхания во сне и улучшает ночную оксигенацию ($p < 0,001$) у пациентов с умеренным или тяжелым обструктивным апноэ [31, 33].

Переносимость и безопасность

По данным большинства исследований, сульгиам имеет хорошую переносимость [15, 17–19, 38, 65]. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата к частым побочным эффектам сульгиама относятся тахипноэ, гиперпноэ, парестезии, икота, головокружение, двоение в глазах, потеря аппетита/анорексия и снижение массы тела, тахикардия, желудочно-кишечные нарушения.

Относясь к ингибиторам карбоангидразы, сульгиам может вызывать побочные эффекты, характерные именно для препаратов с данным механизмом действия. Однако эти побочные эффекты при приеме сульгиама выражены в меньшей степени, чем при приеме топирамата и зонисамида. Сульгиам может вызвать гиперхлоремический метаболический ацидоз (т.е. снижение уровня бикарбоната в плазме ниже нормальных значений при отсутствии респираторного алкалоза) в связи с тем, что ингибирование карбоангидразы в проксимальных канальцах почек, вероятно, приводит к нарушению всасывания бикарбоната (M. Takeoka и соавт., 2001; H. Philippi и соавт., 2002; C.H. Ko и C.K. Kong, 2001; Z. Tebb и J.D. Tobias, 2006). Метаболический ацидоз может развиваться через 1–3 нед после начала введения препарата или повышения дозы. Как правило, ацидоз не проявляется клинически и может обнаруживаться при лабораторном исследовании. Клинически выраженный ацидоз встречается редко и проявляется такими симптомами, как одышка (тахипноэ, гиперпноэ) или гипервентиляция [45, 46], раздражительность; при длительном сохранении метаболических нарушений они могут способствовать развитию нефролитиаза (H. Philippi и соавт., 2002). Нефролитиаз (склонность к образованию камней в почках) значительно менее характерен для сульгиама, чем для топирамата или зонисамида.

Метаболический ацидоз с клиническими проявлениями может развиваться на фоне заболеваний или методов лечения, предрасполагающих к развитию ацидоза: инфекций, тяжелых респираторных заболеваний, заболеваний почек, диареи, хирургических вмешательств или после длительного эпилептического статуса у пациентов с предшествующими умеренно выраженными метаболическими нарушениями. Одновременный прием других ингибиторов карбоангидразы или кетогенная диета могут приводить к еще более выраженному снижению уровня бикарбоната. Ацидоз носит обратимый характер, и уровень бикарбоната возвращается к норме после отмены или снижения дозы препарата. Не рекомендуется сочетать в схеме лечения несколько – 2 или более – ингибиторов карбоангидразы одновременно. Иными словами, любые комбинации сульгиама, топирамата, зонисамида, ацетазоламида при длительном приеме не рекомендованы, так как могут усиливать побочные эффекты, характерные для ингибиторов карбоангидразы. Также не рекомендована комбинация данных препаратов с кетогенной диетой [6, 7].

В литературе есть единичные упоминания возможности негативного влияния ингибиторов карбоангидразы (включая сульгиам, зонисамид, топирамат) на метаболизм костной ткани с повышением риска развития остеопороза, в том числе у детей. В одном

из исследований было отмечено снижение уровня кальция в крови на фоне приема сульгиама [13]. Вместе с тем влияние ингибиторов карбоангидраз на костную ткань следует рассматривать в свете общей связи эпилепсии с остеопорозом. В когортном исследовании у 6275 пациентов независимыми факторами риска развития остеопороза были как само развитие эпилепсии (+41 %), так и применение противосудорожных препаратов, независимо от их фермент-индуцирующей способности. Эти результаты свидетельствуют о том, что всем пациентам с эпилепсией следует проводить рутинный скрининг и профилактику остеопороза [34].

Сульгиам не относится к препаратам с высоким риском развития аллергических реакций; тяжелые аллергические реакции для него не характерны. В литературе описан всего 1 случай системной аллергической реакции с эозинофилией — «лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами» (DRESS-синдром) [24].

Исследования показывают преимущество сульгиама по переносимости по сравнению с некоторыми АЭП, включая фенитоин [38], карбамазепин [15] и леветирацетам [38].

По данным систематического обзора M.S. Camros и соавт. (2016), посвященного монотерапии различных форм эпилепсии, включая терапию фокальной эпилепсии у детей и взрослых (65 РКИ, 16 025 пациентов), сульгиам (наряду с некоторыми другими АЭП) не отличался от карбамазепина по показателям эффективности, но имел преимущества по безопасности. Сульгиам продемонстрировал высокий показатель приверженности терапии (60 %), характеризующий как переносимость, так и эффективность терапии, и уступал по этому параметру лишь ламотриджину [15].

Преимущества сульгиама по переносимости подтверждены данными большого метаанализа. W. Cheng и соавт. (2022) опубликовали результаты метаанализа (включавшего 19 РКИ) и систематического обзора применения АЭП при ВЗЭ-ЦТС у детей. По сравнению с сульгиамом прием леветирацетама был ассоциирован с более высокой вероятностью отмены АЭП из-за серьезных побочных эффектов (ОР 5,12; 95 % ДИ 1,19–22,01; $I^2 = 0$ %), более высоким риском развития любых побочных эффектов (ОР 5,12; 95 % ДИ 1,19–22,01) и прекращения терапии по любой причине (ОР 3,17; 95 % ДИ 1,36–10,11), хотя от этого не зависела частота достижения ремиссии (ОР 0,90; 95 % ДИ 0,75–1,06). Таким образом, анализ показал, что при ВЗЭ-ЦТС при приеме сульгиама отмена АЭП из-за серьезных побочных эффектов потребовалась в 5,12 раза реже, чем при лечении леветирацетамом. При прямом сравнении сульгиама с леветирацетамом и опосредованном сравнении с карбамазепином, окскарбазепином и вальпроевой кислотой,

при сопоставимом эффекте этих АЭП при ВЗЭ-ЦТС, сульгиам отличался наименьшим числом побочных эффектов. На фоне терапии сульгиамом вероятность нормализации ЭЭГ была значимо выше, чем при приеме плацебо (ОР 4,61; 95 % ДИ 2,12–10,01) [19].

Перспективы будущих исследований сульгиама

Интересно отметить, что области применения сульгиама в мире практически полностью повторяют классификационный список детских эпилепсий, связанных со сном (предложенный ILAE), при которых значимо чаще, чем в общей популяции, встречается синдром ночного обструктивного апноэ [41, 54]. В связи с этим, безусловно, интерес представляют будущие исследования применения сульгиама с оценкой взаимного влияния апноэ и форм эпилепсии, связанных со сном. Второе возможное направление исследований сульгиама — оценка когнитивных функций и поведения у детей с фокальной (особенно возрастзависимой) эпилепсией и СДВГ или иными поведенческими нарушениями (в частности, гиперактивностью и агрессивностью), где также существует много взаимных влияний и связей. Это направление особенно актуально в связи со сложностью подбора АЭП, который бы не вызывал ухудшения поведения или когнитивных функций у детей с эпилепсией и СДВГ или другими поведенческими нарушениями [66, 67].

Заключение

Таким образом, сульгиам в мире рассматривается как препарат первого выбора (вне зависимости от гендерных различий) для лечения ВЗЭ-ЦТС (роландической эпилепсии). Сульгиам высокоэффективен у пациентов детского возраста с эпилептическими энцефалопатиями, проявляющимися феноменом СВАС различной этиологии (включая генетические формы), в том числе при СЛК; при миоклонических приступах; при некоторых эпилептических энцефалопатиях (синдромах инфантильных эпилептических спазмов, Леннокса–Гастро, эпилепсии с миоклонически-атоническими приступами). Препарат также может быть эффективен у пациентов с фокальными эпилепсиями, в том числе резистентными к терапии. Лечение сульгиамом сопряжено с низким риском отмены из-за плохой переносимости, и сульгиам превосходит по этому показателю не только старые АЭП, но и такие новые препараты, как леветирацетам. Отдельной сферой терапевтического применения сульгиама служат поведенческие (гиперкинетическое поведение, агрессивность) и когнитивные нарушения у пациентов с эпилепсией. Сульгиам также может быть эффективен у пациентов с эпилепсией и ночным апноэ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Клинико-электроэнцефалографическая диагностика и терапия. В кн.: Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия (руководство для врачей). М.: Русский печатный двор, 2023. С. 146–323.
Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Clinical and electroencephalographic diagnostics and therapy. In: Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy (a guideline for doctors). Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2023. Pp. 146–323. (In Russ.)
2. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Новая классификация эпилептических синдромов Международной противэпилептической лиги (2022 г.): основные дефиниции и принципы; отличия от проекта классификации; комментарии и обсуждение. Вестник эпилептологии 2022;4–14.
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. New classification of epileptic syndromes of the International League Against Epilepsy (2022): Basic definitions and principles; differences from the draft classification; comments and discussion. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2022;4–14. (In Russ.)
3. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. и др. Эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна: диагностические критерии, дифференциальный диагноз и подходы к терапии. М., 2005. 32 с.
Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Mironov M.B. et al. Epilepsy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep: Diagnostic criteria, differential diagnosis and approaches to therapy. Moscow, 2005. 32 p. (In Russ.)
4. Мухин К.Ю. Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами – особая форма эпилепсии в детском возрасте. Русский журнал детской неврологии 2009;4(2):3–19.
Mukhin K.Yu. Idiopathic focal epilepsy with pseudogeneralized seizures: A special form of epilepsy in children. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2009;4(2):3–19. (In Russ.)
5. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Какаулина В.С., Бобылова М.Ю. Проект международной классификации эпилептических синдромов 2021 г. с обсуждением. М.: Русский печатный двор, 2022. 160 с.
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Kakaulina V.S., Bobylova M.Yu. International classification of epileptic syndromes 2021 and its discussion. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2022. 160 p. (In Russ.)
6. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Побочные эффекты антиэпилептической терапии: общие закономерности развития и принципы профилактики. В кн.: Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. 5-е изд-е. М.: Русский печатный двор, 2023. С. 540–596.
Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Side effects of antiepileptic therapy: General principles and prevention algorithms. In: Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. Guideline for doctors. 5th edn. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2023. Pp. 540–596. (In Russ.)
7. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: Гранат, 2016. 232 с.
Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Side effects of antiepileptic medication. Moscow: Granat, 2016. 232 p. (In Russ.)
8. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Том 1. М.: Русский печатный двор, 2023. 912 с.
Epilepsy. Atlas of electroclinical diagnostics and therapy. Vol. 1. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2023. 912 p. (In Russ.)
9. Al Kaisy A.H., McGuire R.J. The effect of sulthiame on disturbed behaviour in mentally subnormal patients. Brit J Psychiatry 1974;124:45–9. DOI: 10.1192/bjp.124.1.45
10. Bast T., Völp A., Wolf C. et al. The influence of sulthiame on EEG in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). Epilepsia 2003;44:215–20.
11. Ben-Zeev B., Wätemberg N., Lerman P. et al. Sulthiame in childhood epilepsy. Pediatr Int 2004;46(5):521–4.
12. Bonnet U. Carbonic anhydrase inhibitor sulthiame reduces intracellular pH and epileptiform activity of hippocampal CA3 neurons. Epilepsia 2002;43:469–74.
13. Borusiak P., Langer Th., Heruth M. et al. Antiepileptic drugs and bone metabolism in children: Data from 128 patients. J Child Neurol 2013;28(2):176–83.
14. Bradicich M., Siciliano M., Schiavi E. et al. ERS International Congress 2022: Highlights from the Sleep Disordered Breathing Assembly. ERJ Open Res 2023;9(2):00582–2022. DOI: 10.1183/23120541.00582-2022
15. Campos M.S., Ayres L.R., Morelo M.R. et al. Efficacy and tolerability of antiepileptic drugs in patients with focal epilepsy: Systematic review and network meta-analyses. Pharmacotherapy 2016;36(12):1255–71. DOI: 10.1002/phar.1855
16. Caraballo R., Reyes G., Semprino M. et al. Use of sulthiame as add-on therapy in children with non-self-limited focal epilepsies of childhood. Epilepsy Behav 2023;143:109220. DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109220
17. Caraballo R.H., Flesler S., Reyes Valenzuela G. et al. Sulthiame add-on therapy in children with Lennox–Gastaut syndrome: A study of 44 patients. Seizure 2018;62:55–8. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.09.019
18. Caraballo R.H., Reyes Valenzuela G., Fortini S. et al. Use of sulthiame as add-on therapy in children with myoclonic atonic epilepsy: A study of 35 patients. Epilepsy Behav 2022;131(Pt A):108702. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108702
19. Cheng W., Yang Y., Chen Y. et al. Anti-seizure medication treatment of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2022;13:821639. DOI: 10.3389/fphar.2022.821639
20. Dao K., Thoueille P., Decosterd L.A. et al. Sulthiame pharmacokinetic profile in plasma and erythrocytes after single oral doses: A pilot study in healthy volunteers. Pharmacol Res Perspect 2020;8(1):e00558. DOI: 10.1002/prp2.558
21. Davico C., Canavese C., Vittorini R. et al. Anticonvulsants for psychiatric disorders in children and adolescents: A systematic review of their efficacy. Front Psychiatry 2018;9:270.
22. Doose H., Baier W.K., Ernst J.-P. et al. Benign partial epilepsy – treatment with sulthiame. Develop Med Child Neurol 1988;30:683, 684. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1988.tb04809.x
23. Fejerman N., Caraballo R. Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence. UK: JL Eurotext, 2007. 266 p.
24. Fong Ch.Y., Hashim N., Gan Ch.S. et al. Sulthiame-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. Eur J Paediatr Neurol 2016;20(6):957–61.
25. Gerstl L., Willimsky E., Remi C. et al. A systematic review of seizure-freedom rates in patients with benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes receiving antiepileptic drugs. Clin Neuropharmacol 2021;44(2):39–46. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000435
26. Gobbi G., Grosso S. Atypical benign partial epilepsy of childhood. In: Atlas of Epilepsies. London: Springer, 2010. Pp. 923–930.
27. Gorman K.M., Shahwan A. Sulthiame revisited: Treatment of refractory absence seizures. Epileptic Disord 2016;18(3):329–33. DOI: 10.1684/epd.2016.0850
28. Guerrini R., Marini C. Epileptic encephalopathies. In: Epilepsy and Epileptic Seizures. Oxford: Oxford University Press, 2013. Pp. 177–185.
29. Guerrini R., Mari F., Auvin S., Dravet Ch. Myoclonic epilepsies in infancy and early childhood. In: Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. 6th edn. Paris: John Libbey Eurotext Ltd., 2019. Pp. 173–188.
30. Hadi D.A., Mohamed A.R., Rethanavelu K., Khoo T.B. Clonic seizures, continuous spikes-and-waves during slow sleep, choreo-

- athetosis and response to sulthiame in a child with FRRS1L encephalopathy. *Brain Dev* 2022;44(1):44–9. DOI: 10.1016/j.braindev.2021.08.006
31. Hedner J., Stenlof K., Zou D. et al. A randomized controlled clinical trial exploring safety and tolerability of sulthiame in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(12):1461–9. DOI: 10.1164/rccm.202109-2043OC
 32. Heger K., Skipsfjord J., Kiselev Y. et al. Changes in the use of anti-seizure medications in children and adolescents in Norway, 2009–2018. *Epilepsy Res* 2022;181:106872. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2022.106872
 33. Hoff E., Strassberger C., Zou D. et al. Modification of endotypic traits in OSA by the carbonic anhydrase inhibitor sulthiame. *Chest* 2023:S0012-3692(23)05544-7.
 34. Josephson C.B., Gonzalez-Izquierdo A., Denaxas S. et al. Independent associations of incident epilepsy and enzyme-inducing and non-enzyme-inducing antiseizure medications with the development of osteoporosis. *JAMA Neurol* 2023;80(8):843–50. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.1580
 35. Kanmaz S., Simsek E., Serin H.M. et al. Sulthiame add-on treatment in children with epileptic encephalopathy with status epilepticus: an efficacy analysis in etiologic subgroups. *Neurol Sci* 2021;42(1):183–91. DOI: 10.1007/s10072-020-04526-y
 36. Kramer U., Sagi L., Goldberg-Stern H. et al. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia* 2009;50(6):1517–24.
 37. Leniger T., Wiemann M., Bingmann D. et al. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. *Epilepsy Res* 2020;90(3):171–7.
 38. Milburn-McNulty P., Panebianco M., Marson A.G. Sulthiame monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;9(9):CD010062. DOI: 10.1002/14651858.CD010062.pub3
 39. Miranda M.J., Ahmad B.B. Treatment of rolandic epilepsy. *Ugeskr Laeger* 2017;179(48):V06170482.
 40. Moffatt W.R., Siddiqui A.R., MacKay D.N. The use of sulthiame with disturbed mentally subnormal patients. *Brit J Psychiatry* 1970;117(541):673–8. DOI: 10.1192/bjp.117.541.673
 41. Nobili L., de Weerd A., Rubboli G. et al. Standard procedures for the diagnostic pathway of sleep-related epilepsies and comorbid sleep disorders: An EAN, ESRS and ILAE-Europe consensus review. *Eur J Neurol* 2021;28(1):15–32. DOI: 10.1111/ene.14468
 42. Oguni H., Tanaka T., Hayashi K. et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 2002;33:122–32.
 43. Oguni H., Hayashi K., Imai K. et al. Idiopathic myoclonic-astatic epilepsy of early childhood – nosology based on electrophysiologic and long-term follow up study of patients. *Adv Neurol* 2005;95:157–74.
 44. Quade A., Thiel A., Kurth I. et al. Paroxysmal tonic upgaze: A heterogeneous clinical condition responsive to carbonic anhydrase inhibition. *Eur J Paediatr Neurol* 2020;25:181–6. DOI: 10.1016/j.ejpn.2019.11.002
 45. Panayiotopoulos C.P. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. 2nd edn. Springer, 2010. Pp. 45–49; 325–335.
 46. Panayiotopoulos C.P. Principles of therapy in the epilepsies. In: *Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. Springer, 2007. Pp. 155–184.
 47. Patsalos P.N., St Louis E.K. Sulthiame. In: *The Epilepsy Prescriber’s Guide to Antiepileptic Drugs*. Cambridge: Cambridge University Press, 2018. Pp. 282–291.
 48. Pereira-Nunes J., Sousa J.M., Fonseca J. et al. Successful treatment of a child with epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep and *GRIN2A* variant using sulthiame. *Cureus* 2023;15(2):e34686. DOI: 10.7759/cureus.34686
 49. Rahman S., Bibi S., Javed T. et al. Review: Therapeutic potential of carbonic anhydrase inhibitors. *Pak J Pharm Sci* 2019;32(2):709–20.
 50. Ramantani G., Bolsterli B.K., Alber M. et al. Treatment of infantile spasm syndrome: update from the interdisciplinary guideline committee coordinated by the German-Speaking Society of Neuro-pediatrics. *Neuropediatrics* 2022;53(6):389–401. DOI: 10.1055/a-1909-2977
 51. Rating D., Wolf C., Bast T. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sulthiame Study Group. *Epilepsia* 2000;41:1284–8.
 52. Reimers A., Berg J.A., Burns M.L. et al. Reference ranges for anti-epileptic drugs revisited: A practical approach to establish national guidelines. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:271–80. DOI: 10.2147/DDDT.S154388
 53. Riviello J.J. The Landau–Kleffner syndrome and epilepsy with continuous spike-waves during sleep. In: *Pediatric Epilepsy*. 4th edn. New York: Demos, 2017. Pp. 393–406.
 54. Sivathamboo S., Myers K.A., Pattichis A. et al. Sleep and respiratory abnormalities in adults with developmental and epileptic encephalopathies using polysomnography and video-EEG monitoring. *Epilepsia Open* 2023;8(3):1157–68. DOI: 10.1002/epi4.12772.
 55. Specchio N., Wirrell E.C., Scheffer I.E. et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1398–442.
 56. Steinhoff B., Bast T. *Compendium Antiepileptic Drugs*. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie, 2017–2018.
 57. Steinhoff B., Bast T. *Compendium Antiepileptic Drugs*. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie, 2019–2020.
 58. Stephani U. Typical semiology of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS). *Epileptic Disord* 2000;2(Suppl 1):3, 4.
 59. Stephani U., Carlsson G. The spectrum from BCECTS to LKS: The rolandic EEG trait-impact on cognition. *Epilepsia* 2006;47(Suppl 2):67–70. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00694.x
 60. Swiderska N., Hawcutt D., Eaton V. et al. Sulthiame in refractory paediatric epilepsies: An experience of an “old” antiepileptic drug in a tertiary paediatric neurology unit. *Seizure* 2011;20:805–8. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.08.006
 61. Tacke M., Borggraefe I., Gerstl L. et al. Effects of levetiracetam and sulthiame on EEG in benign epilepsy with centrotemporal spikes: A randomized controlled trial. *Seizure* 2018;56:115–20. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.01.015
 62. Tan H.J., Singh J., Gupta R., de Goede C. Comparison of antiepileptic drugs, no treatment, or placebo for children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014(9):CD006779. DOI: 10.1002/14651858.CD006779.pub2
 63. Tassinari C.A., Cantaluppo G., Dalla Bernardina B. et al. Encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES) including Landau–Kleffner syndrome. In: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 5th edn. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 255–275.
 64. Tassinari C.A., Cantaluppo G., Dalla Bernardina B. et al. Encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES) including Landau–Kleffner syndrome. In: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 6th edn. Paris: John Libbey Eurotext, 2019. Pp. 261–283.
 65. Topcu Y., Kilic B., Tekin H.G. et al. Effects of sulthiame on seizure frequency and EEG in children with electrical status epilepticus during slow sleep. *Epilepsy Behav* 2021;116:107793. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107793
 66. Uliel-Sibony S., Chernuha V., Tokatly Latzer I., Leitner Y. Epilepsy and attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: An overview of etiology, prevalence, and treatment. *Front Hum Neurosci* 2023;17:1021605.
 67. Verrotti A., Moavero R., Panzarino G. et al. The challenge of pharmacotherapy in children and adolescents with epilepsy-ADHD comorbidity. *Clin Drug Investig* 2018;38:1–8.
 68. Wirrell E.C., Nabbout R., Scheffer I. et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes: Report of the ILAE Task Force on nosology and definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1333–48.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.Ю. Мухин / K.Yu. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

О.А. Пылаева / O.A. Pylaeva: <https://orcid.org/0000-0001-9050-2036>

А.В. Маркин / A.V. Markin: <https://orcid.org/0000-0001-9510-4918>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Публикация подготовлена при финансовой поддержке ООО «Ринфарм». Авторы несут полную ответственность за содержание статьи и редакционные решения.

Funding. The publication was prepared with the financial support of the Rinfarm Company. The authors are fully responsible for the content of the article and editorial decisions.