

## ТЕРАПИЯ ПРИ СИНДРОМ НА LENNOX-GASTAUT

### РЕЗЮМЕ

#### ТЕРАПИЯ ПРИ СИНДРОМ НА LENNOX-GASTAUT

*И. Александрова<sup>1,2</sup>, В. Божинова<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Клиника по нервни болести за деца,  
УМБАЛНП „Св. Наум“

<sup>2</sup> Катедра по неврология,  
Медицински факултет,  
МУ – София

Синдромът на Lennox-Gastaut е тежка епилептична енцефалопатия, характеризираща се със значителна терапевтична резистентност, като терапията се усложнява от наличието на полиморфни пристъпи. Наличните антиепилептични медикаменти помагат за редукция на пристъпната честота и подобряване на качеството на живот, но рядко се постига трайна ремисия на пристъпите. Руфинамид, ламотрижин, топирамат и бензодиазепини са основните медикаменти на избор като допълваща терапия. Лечението при всеки пациент е индивидуално като се взимат предвид потенциалните предимства от всяка терапия и се отчитат възможните странични ефекти.

**Ключови думи:** синдром на Lennox-Gastaut, терапевтична резистентност, руфинамид, топирамат, ламотрижин

### ВЪВЕДЕНИЕ

Синдромът на Lennox-Gastaut (LGS) е тежка епилептична енцефалопатия, която се характеризира с клиничната триада от: 1) терапевтично резистентни полиморфни пристъпи; 2) типична ЕЕГ находка с наличие на бавни комплекси острие/бавна вълна в будност и бърза активност

### ABSTRACT

#### TREATMENT OF LENNOX-GASTAUT SYNDROME

*I. Aleksandrova<sup>1,2</sup>, V. Bojinova<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Clinic of Child Neurology, University Hospital for  
Active Treatment of Neurology and Psychiatry

„St Naum“, Sofia, Bulgaria  
<sup>2</sup> Department of Neurology,  
Medical University of Sofia

Lennox-Gastaut syndrome is a severe epileptic encephalopathy, characterized by a therapeutic resistance. The therapy is significantly complicated by the persistence of polymorphic seizures. The antiepileptic drugs help to reduce the seizure frequency and improve the quality of life of the patients, but rarely a complete remission of the seizures is achieved. Rufinamide, lamotrigine, topiramate and benzodiazepines are the first line add-on drugs. The treatment of each patient is individual and is guided by the potential benefits and the possible side effects of the antiepileptic drugs.

**Key words:** Lennox-Gastaut syndrome, therapeutic resistance, rufinamide, topiramate, lamotrigine

по време на сън; 3) когнитивен дефицит (16,24). Нарушение в когнитивните функции се наблюдава при 20-60% от пациентите към момента на поставяне на диагнозата, а в рамките на 5 год. когнитивен регрес се отчита при 75-95% от случаите (16). Отчитат се поведенчески нарушения и психиатрична симптоматика.

Синдромът на Lennox-Gastaut е един от най-трудните за лечение епилептични синдроми като терапията значително се усложнява от наличието на полиморфни, терапевтично резистентни пристъпи (12,16). Наличните антиепилептични медикаменти помагат за редукция на пристъпната честота и подобряване на качеството на живот, но рядко се постига трайна ремисия на пристъпите, а ефектът на медикаментите обикновено е преходен (12,29). Основните използвани медикаменти са ламотрижин, топирамат, бензодиазепини и руфинамид.

### ЛАМОТРИЖИН (LTG)

Антиепилептичният ефект на LTG е свързан с блокиране на натриевите канали (17). Ефикасността на LTG е изследвана при 169 пациенти на възраст между 3 и 25 години в двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване, където медикаментът е прилаган като допълваща терапия (19). Титрирането на LTG е започнато с 5 до 50 mg в зависимост от телесното тегло и съпътстващо лечение с валпроат, а максималната доза е 100-200 mg/дневно при комбинация с валпроат и 300-400 mg/дневно при монотерапия. В групата на пациентите, приемащи LTG, е отчетена 32% редукция на пристъпната честота, за разлика от плацебо групата, в която намалението е 9 %. При 33% от случаите, лекувани с LTG, е отчетена редукция на пристъпната честота  $\geq 50\%$  (19). Сигнификантно по-голяма е редукцията с  $\geq 50\%$  на груп-атаките и на генерализираните тонично-клонични пристъпи (ГТКП) при приемащите LTG пациенти в сравнение с плацебо групата. При анализ на групата с  $\geq 50\%$  редукция на пристъпите е установен по-добър ефект върху груп-атаките (тонични и атонични пристъпи) спрямо генерализираните миоклонии и генерализираните тонично-клонични пристъпи (ГТКП). От изследването са отпаднали само 1 пациент, лекуван с LTG, и 6 пациенти - с плацебо, поради значително за-

честяване на пристъпите (19).

Ефектът на LTG е описан и от други автори (1,6,7,16,27). Понижаване на пристъпната честота е отчетено и в изследване на Donaldson и съавт. (6). Авторите описват добър ефект върху тоничните и атоничните пристъпи, ГТКП и атипичните абсанси, но не и върху миоклоничните пристъпи. Петдесет и три процента от случаите са с  $\geq 50\%$  редукция на пристъпната честота, при същия процент от случаите е отчетеното и подобрене в качеството на живот. Обрич е описан при 13% от пациентите като при един от тях това е довело до изключване на медикамента (6). Кожен обрич е наблюдаван при около 1 на 300 възрастни и при 1 на 100 деца, приемащи LTG (17). Изявата му е по-честа при бърза титрация или съпътстваща терапия с валпроат, което изисква спазване на схемите за бавно включване на LTG. Описани са и случаи на хепатотоксичност при прием на LTG като се обсъждат възможни алергични механизми.

### ТОПИРАМАТ (TPM)

Механизмът на действие на TPM се свързва с блокиране на волтаж-зависимите натриеви канали, потискане на обратния захват на GABA, антагонизъм на AMPA/каинат субтипозите на глутаматните рецептори и инхибиране на карбоанхидразата (16). Ефектът на TPM при LGS е оценен в двойно-сляпо, плацебо-контролирано изследване на 98 пациенти на възраст между 1 и 30 год., като таргетната доза на TPM е 6 mg/kg (25). Установена е редукция на честотата на груп-атаките при 14.8% от приемащите медикамента в сравнение с увеличаване на пристъпната честота при 5.1% от пациентите в плацебо групата. При 25.8% от пациентите, лекувани с TPM, е постигната редукция на средната честота на пристъпите (груп-атаки и ГТКП) в сравнение с влошаване на пристъпите при 5.2% в плацебо групата. Четирима пациенти са с  $\geq 75\%$  редукция на

пристъпната честота. Родителската оценка показва двукратно намаляване на тежестта на пристъпите в сравнение с плацебо групата. Най-честите странични ефекти са сомнолентност, анорексия, нервност, поведенчески проблеми, умора, замаяване, загуба на тегло (25). Деветдесет и седем от случаите са преминали в последствие в отворено проучване (9). При пациентите, приемали TPM за  $\geq 3$  месеца или  $\geq 6$  месеца, е отчетена  $\geq 50\%$  редукция на груп-атаките съответно при 57% и при 55% от случаите. Към края на проведеното изследване 15% от пациентите не са имали груп-атаки за период  $\geq 6$  месеца.

Ефикасността на медикамента е проследена и в няколко други отворени проучвания, включващи случаи с LGS (1,4,11,18). Като цяло, при изследваните пациенти е описана редукция в честотата на пристъпите между 33 и 75%. В изследване на Coppola и съавт. е установена редукция в пристъпната честота при около 40% от пациентите (4). Авторите не откриват зависимост между клиничния ефект на TPM, етиологията и комбинацията с други антиепилептични медикаменти.

## РУФИНАМИД

Механизмът на действие на Руфинамид е свързан с повлияване на натриевите канали (17). Ефективността му е проследена в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 138 пациенти с LGS на възраст между 4 и 30 год. с анамнеза за полиморфни пристъпи (тонични и атонични пристъпи, атипични абсанси) (10). Първоначалната доза от 10 mg/kg е титрирана в рамките на 14 дни до максимум 45 mg/kg. Отчетена е редукция на общата пристъпна честота с 32.7% при приемащите Руфинамид пациенти. Средната честота на тоничните и атоничните пристъпи е намаляла с 42.5% при лекувани с Руфинамид пациенти и се е повишила с 1.4% при плацебо групата (10). Установено е и статистически значимо по-

добро повлияване (дефинирано като процент на пациентите, при които е отчетено  $\geq 50\%$  намаляване на пристъпната честота) както на тоталната пристъпна честота, така и поотделно на тоничните пристъпи и на тежестта на пристъпите при лечение с Руфинамид в сравнение с плацебо групата. Наблюдавано е и повлияване на атипичните абсанси и на атоничните пристъпи.

Сто двадесет и четири пациенти са взели участие в отворено проучване с продължителност от 44 месеца (13). Пациентите, които са приемали плацебо, са преминали на лечение с Руфинамид с първоначална доза от 10 mg/kg и последваща титрация до 25-60 mg/kg. Отчетено е понижаване на тоталната честота на пристъпите, както и на честотата на тоничните пристъпи. През последните 6 месеца на наблюдение  $\geq 50\%$  редукция на тоталната пристъпна честота е постигната при 45.1% от случаите, а  $\geq 75\%$  - при 27.9%, двама пациенти са били без пристъпи (13). По отношение на тонични-атоничните гърчове, 47.9% са имали  $\geq 50\%$  редукция на пристъпната честота, а 35.9% -  $\geq 75\%$  редукция, 9.4% са били без пристъпи. Най-честите странични реакции са повръщане, сънливост, инфекции на горните дихателни пътища, описани при над 10% от пациентите. Дванадесет пациенти са напуснали проучването поради странични реакции. Сериозни, свързани с терапията странични реакции, са обрив, констипация, езофагит, загуба на тегло, гастрит, анорексия, повръщане, летаргия, описани при 9 случая (13).

В изследване на Ohtsuka и съавт. (22) се установени подобни резултати на тези на Glauser (10), касаещи повлияването на тоталната пристъпна честота, но по-лоши резултати при повлияване на тоничните-атонични пристъпи (24.2% спрямо 42.5%) (22). Описано е повлияване на тоничните, миоклоничните и фокалните пристъпи спрямо плацебо групата. Авторите не отчитат влияние върху ефикасността на Руфинамид от

страна на фактори като възраст, пол, вид на епилептичните пристъпи, предшестващ синдром на West, придружаваща терапия (22). Подобни са резултатите на Lee и съвм., които описват загубителен ефект при 34.8% от своите пациенти, които след 6 месеца са били с  $\geq 50\%$  редукция на пристъпната честота (15).

### КЛОБАЗАМ (CLB)

Клобазам е GABA-ергичен медикамент (14,17). Ефективността му е анализирана в мултицентрово двойно-сляпо изследване като са сравнени резултатите при ниска (0.25 mg/kg/дневно) и висока доза CLB (1 mg/kg/дневно) (3). Изследвани са 68 деца с LGS на възраст между 2 и 26 години. Дозата на лекарството е определена спрямо килограмите при тегло до 37.6 kg, а при по-голямо тегло прицелната доза е 10 mg/дневно за групата с ниска доза CLB и 40 mg/дневно за групата с висока доза. Основната цел на изследването е установяване на ефекта на CLB върху груп-атаките, а основен показател е намаляване на средната седмична честота на тези пристъпи (3). При всички пациенти, приемащи CLB във висока доза, е отчетено  $\geq 40\%$  намаляване на груп-атаките. При пациентите, лекувани с ниски дози на CLB, е отчетено известно подобрение при 78%, докато 22% са били с увеличаване на пристъпната честота. Отчетен е значително по-изразен ефект във високо-дозовата група -  $\geq 25\%$  редукция в седмичната пристъпна честота на груп-атаките при 89% от случаите спрямо 56% от ниско-дозовата група,  $\geq 50\%$  редукция на пристъпите при 83% спрямо 38% и  $\geq 75\%$  редукция при 67% спрямо 25%. По-голям процент пациенти, лекувани с висока доза CLB, са с пълно повлияване на пристъпите - 22% спрямо 6% от случаите, лекувани с ниска доза CLB, въпреки че разликата не достига статистическа значимост. Страничните ефекти, отчетени в двете групи, са подобни - сънливост, хиперсаливация, констипация,

агресия, инсомния, хипомания (3).

В друго двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване за оценка ефективността на CLB върху груп-атаките са включени 3 групи пациенти с различни дози на медикамента (20). Титрирането на CLB е осъществено в рамките на 3 седмици, трите групи пациенти са приемали съответно ниска доза - 0.25 mg/kg/дневно (максимум 10 mg/дневно, n=58), средна доза - 0.5 mg/kg/дневно (максимум 20 mg/дневно, n=62) и висока доза - 1 mg/kg/дневно (максимум 40 mg/дневно, n=56) CLB, като резултатите са съпоставени с тези на плацебо групата (n=59). Отчетено е 41.2% намаление на средния седмичен брой на груп-атаките в ниско-дозовата група, 49.4% намаление - при лечение със средна доза на CLB и 68.3% - при прилагане висока доза (20). Ефект е отчетен върху всички типове пристъпи със съответна редукция 34.8%, 45.3% и 65.3% в трите групи. Отчетена е 100% редукция на пристъпната честота при 25% от високо-дозовата група и  $\geq 50\%$  при 75% от случаите от същата група.

Двеста шейсет и седем от пациентите от двете предхождащи изследвания са включени в отворено проучване, резултатите от което са публикувани през 2012 год. (21). Средната доза на CLB е 0.94 mg/kg/дневно, а максималната - 1.22 mg/kg/дневно. Тринадесет пациенти са изключени поради странични реакции. На трети и двадесет и четвърти месец от наблюдението е установено съответно 71.1% и 91.6% намаление на средната седмична честота на груп-атаките и 64.8% и 81.5% редукция на честотата на всички епилептични пристъпи (21). Процентът на пациентите с  $\geq 50\%$  редукция на груп-атаките се е увеличил от 61.5% на 3 месец на 79.5% на 24 месец, а процентът на пациентите с  $\geq 50\%$  редукция на всички типове пристъпи - от 61.5% на 3 месец на 60.3% на 24 месец. Отчетено е и задържане на постигнатия положителен ефект с CLB във времето. Според авторите, въпреки че толерансът

може да е проблем при някои случаи, обикновено той не е сигнификантен фактор при лечението (21). Те взимат предвид данните за: липса на намаляване на степента на повлияване на пристъпите за първите две години от лечението; липса на промяна (към увеличаване) на средната доза CLB във времето; наличие на тенденция за намаляване на броя на съпътстващите антиконвулсанти. Поради липсата на плацебо-контролирана група те обаче допускат и възможността за наличие на други фактори, повлияващи честотата на пристъпите – напр. естествената тенденция за намаляване на пристъпната честота във времето, независимо от лечението.

### ФЕЛБАМАТ

Фелбамат е първият одобрен от FDA (US Food and Drug Administration) медукамент като гопълваща терапия при пациенти с LGS (16). Действието му е свързано с инхибиране на N-metil-D aspartate (NMDA) рецепторите и потенциране на GABA свързаните отговори (16). Това двойно действие върху ексцитаторни и инхибиторни пътища с умерено GABA-ергично действие и по-изразен антиглутаматергичен ефект допринася за широкия спектър на действие на медукамента. Пациенти на възраст над 4 години, без ефект от първоначалната терапия, се считат за кандидати за започване на терапия с фелбамат (17). Взима се предвид обаче и възможността за значителни странични реакции – апластична анемия и чернодробна недостатъчност. Между 1994 и 2006 год. са описани 34 случая на апластична анемия и 18 случая на чернодробна недостатъчност в САЩ, поради което медукаментът се счита за подходящ само при липса на рискови фактори, например анамнеза за цитопения, аутоимунни заболявания, позитивни антинуклеарни антитела или чернодробна патология (17).

Фелбамат е първото лекарство с доказан ефект върху пристъпите при LGS, който е анали-

зиран в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване. Изследването включва 73 пациенти на възраст между 4 и 36 год. (8). Първоначалната доза от 15 mg/kg е титрирана в рамките на 14 дни до максимум 45 mg/kg или 3600 mg/дневно. При пациентите, лекувани с фелбамат (n=37), са отчетени 34% намаление на групатаките и 19% редукция на тоталната честота на епилептичните пристъпи в сравнение с плацебо групата (n=36), където тези проценти са съответно 9% и 4% (8). Установено е и намаляване на ГТКП при пациентите, лекувани с фелбамат, както и подобрене в качеството на живот. Като цяло 50% от участниците в проучването са имали поне 50% редукция на честотата на пристъпите. Повечето съобщени странични реакции са леки или умерени по тежест и са подобни в двете групи (8). Анорексия, повръщане и сънливост са най-честите странични реакции при лечението с фелбамат. Почти всички пациенти са включени след това в отворено изследване (5). Пациентите, които са били първоначално на плацебо, а в последствие са преминали на лечение с фелбамат, имат същите показатели на подобрене, както пациентите с първоначален прием на фелбамат. Отчетена е около 50% редукция на пристъпната честота при 55% от тези пациенти в рамките на първия месец от лечението като този ефект се е задържал за периода на наблюдение от 12 месеца (5).

### ДРУГИ АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ

Използването на други антиепилептични медукаменти се основава на клиничен опит и на данните от предимно малки, плацебо-неконтролирани проучвания (16,17). Обикновено се описва цялостното влияние на медукаментите върху всички типове пристъпи, без винаги да се диференцира ефектът върху отделните типове епилептични пристъпи.

### ВАЛПРОАТ (VPA)

VPA се използва за лечение на ГТКП, фокални пристъпи и грон-атаки (1,17,24). При наблюдение на 38 деца с LGS е отчетено 100% повлияване на пристъпите при 21% от случаите и  $\geq 50\%$  - при 55% от случаите. Основните наблюдавани странични ефекти са леки и не са довели до изключване на медикамента – основно гастроинтестинални оплаквания, увеличаване на телесното тегло, временна сънливост, тромбоцитопения, неутропения, нарушение в чернодробните ензими. Има данни, че VPA е по-ефективен при първично генерализираните тонично-клонични пристъпи спрямо вторично генерализираните.

### ДРУГИ БЕНЗОДИАЗЕПИНИ

Клоназепам повлиява GABA трансмисията като се използва за лечение на различни типове пристъпи при деца и възрастни (17,24). В изследване на 37 деца с резистентни на лечението пристъпи, 24 от които с инфантилни спазми и 13 - с LGS, са отчетени подобрение при 3 деца с LGS за минимум 6 месеца и временна ремисия на пристъпите също при 3 случая с LGS (30). Странични ефекти са наблюдавани при 19 от 37 деца – основно хиперсаливация, мукозна обструкция на назофаринкс, проблеми в преглъщането. Пет деца са изключени от изследването поради по-сериозни странични реакции – атаксия, обърканост, сънливост.

Ефектът на нитразепам е изследван в малка кохорта от пациенти с терапевтично резистентни епилептични спазми и пристъпи при LGS, като е отчетен ефект при  $\frac{1}{4}$  от децата (2).

При лечение с бензодиазепини трябва да се има предвид рискът за екзацербация на тоничните пристъпи (26).

### ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ (LEV)

Ефектът на LEV е описан при ограничен брой

болни с LGS (23). Reyes и съавт. проследяват 6 пациенти, лекувани с медикамента като допълваща терапия (23). При 4 от тях авторите отчитат 100% редукция на честотата на миоклоничните пристъпи, при 2 -  $\geq 50\%$  намаление на атоничните пристъпи и при 4 - 100% намаление на честотата на ГТКП.

### ЗОНИСАМИД (ZNS)

Механизмът на действие на ZNS е свързан с блокиране на натриевите и на Т калциевите канали (17). Ефектът на медикамента при пациенти с LGS е оценен в отворено проучване като резултатите показват, че ZNS е ефективен и добре толериран (28). Изследвани са 62 пациенти с LGS. При 4.8% от тях е постигнат 100% контрол на пристъпите, докато при 22.6% - над 75% редукция на пристъпната честота (28). Над 50% редукция в честота на атоничните пристъпи е отчетена при 15 от 24 пациенти (62.5%),  $\geq 50\%$  намаление в честотата на миоклоничните пристъпи - при 9 от 17 (52.9%) пациенти и в честотата на ГТКП - при 3 от 8 (37.5%) случая.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

LGS се отличава със значителна терапевтична резистентност. Проведените изследвания не показват предимство на определен медикамент по отношение на ефективността. Руфинамид, ламотрижин, топирамаат и фелбамат са потенциални медикаменти на избор като допълваща терапия, а клобазам има предимства по отношение на грон-атаките. Лечението при всеки пациент е индивидуално като се взимат предвид потенциалните предимства на всяка терапия и се отчитат възможните странични ефекти.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Arzimanoglou, A., French, J., Blume, WT. et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management and trial methodology. *Lancet Neurol*, 2009, 8, 1, 82–

- 93.
2. Chamberlain, M. Nitrazepam for Refractory Infantile Spasms and the Lennox-Gastaut Syndrome. *J Child Neurol*, 1996, 11, 1, 31-34.
3. Conry, J., Ng, Y., Paolicchi, J. et al. Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 2009, 50, 5, 1158-1166.
4. Coppola, G., Caliendo, G., Veggioni, P. et al. Topiramate as add-on drug in children, adolescents and young adults with Lennox-Gastaut syndrome: an Italian multicentric study. *Epilepsy Res*, 2001, 51, 1-2, 147-153.
5. Dodson, W. Felbamate in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: results of a 12-month open-label study following a randomized clinical trial. *Epilepsia*, 1993, 34, Suppl.7, 18-24.
6. Donaldson, L., Glauser, T., Olberding, L. Lamotrigine Adjunctive Therapy in Childhood Epileptic Encephalopathy (the Lennox-Gastaut Syndrome). *Epilepsia*, 1997, 38, 1, 68-73.
7. Dulac, O., Kaminska, A. Use of Lamotrigine in Lennox-Gastaut and related epilepsy syndromes. *J Child Neurol*, 1997, 12, Suppl.1, 23-28.
8. Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med*, 1993, 328, 29-33.
9. Glauser, T., Levisohn, P., Ritter, F. et al. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 2000, 41, Suppl.1, 86-90.
10. Glauser, T., Kluger, G., Sachdeo, R. et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*, 2008, 70, 21, 1950-1958.
11. Guerreiro, M., Manreza, M., Scotoni, A. et al. A pilot study of topiramate in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Arq. Neuropsiquiatr*, 1999, 57, 2A, 167-175.
12. Hancock, E., Cross, H. Treatment of Lennox-Gastaut. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 28, 2.
13. Kluger, G., Glauser, T., Krauss, G. et al. Adjunctive rufinamide in Lennox-Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study. *Acta Neurol Scand* 2010, 122, 3, 202-208.
14. Leahy, J., Chu-Shore, C., Fisher, J. Clobazam as an adjunctive therapy in treating seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2011, 7, 673-681.
15. Lee, E., Yum, M., Ko, T. Effectiveness and tolerability of rufinamide in children and young adults with Lennox-Gastaut syndrome: A single center study in Korea. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115, 7, 926-929.
16. Montouris, G. Rational approach to treatment options for Lennox-Gastaut. *Epilepsia*, 2011, 52, Suppl.5, 10-20.
17. Montouris, G., Wheless, J., Glauser, T. The efficacy and tolerability of pharmacologic treatment options for Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 2014, 55, Suppl.4, 10-20.
18. Moreland, E., Griesemer, D., Holden, K. Topiramate for intractable childhood epilepsy. *Seizure*, 1999, 8, 1, 38-40.
19. Motte, J., Trevathan, E., Arvidsson, J. et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med*, 1997, 337, 25, 1807-1812.
20. Ng, Y., Conry, J., Drummond, R. et al. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*, 2011, 77, 15, 1473-1481.
21. Ng Y., Conry J, Paolicchi J, et al. Long-term safety and efficacy of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome: interim results of an open-label extension study. *Epilepsy Behav*, 2012, 25, 4, 687-694.
22. Ohtsuka, Y., Yishinaga, H., Shirasaka, Y. et al. Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox-Gastaut syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan. *Epilepsy research*, 2014, 108, 9, 1627-1636.
23. Reyes, E., Sharp, G., Williams, J., Hale, S. Levetiracetam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol*, 2004, 30, 4, 254-256.
24. Rijckevorsel, K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2008, 4, 6, 1001-1019.
25. Sachdeo, R., Glauser, T., Ritter, F. et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*, 1999, 52, 9, 1882-1887.
26. Tassinari, C., Dravet, C., Roger, J. et al. Tonic status epilepticus precipitated by intravenous benzodiazepines in five patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 1972, 13, 3, 421-35.
27. Timmings, P., Richens, A. Lamotrigine as an add-on drug in the management of Lennox-Gastaut syndrome. *Eur Neurol*, 1992, 32, 305-307.
28. You, S., Kang, H., Kim, H. et al. Clinical efficacy of zonisamide in Lennox-Gastaut syndrome: Korean multicentric experience. *Brain Dev* 2008, 30, 4, 287-290.
29. Vanstraten, A., Ng, Y. Update on the management of Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol*, 2012, 47, 3, 153-161.
30. Vassella, F., Pavlincova, E., Schneider, H. et al. Treatment of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome with clonazepam (Rivotril). *Epilepsia*, 1973, 14, 2, 165-175.

*Адрес за кореспонденция:*  
*д-р Илияна Александрова, дм*  
*Клиника по нервни болести за деца*  
*МБАЛНП „Св. Наум“,*  
*ул. „Любен Русев“ 1,*  
*София, 1113*