

ПРАКТИЧНІ НАСТАНОВИ ЩОДО ЛІКУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ

Сучасне уявлення про резистентну, некурабельну епілепсію формується на основі розуміння можливих механізмів захворювання, при цьому тяжкість і частота нападів, неврологічні та психічні супутні симптоми або побічні дії протиепілептичних препаратів не піддаються належній корекції та є неприйнятними для хворого і/або його близьких.

До вашої уваги наведено огляд керівництва щодо лікування резистентної епілепсії, яке було розроблене за участю вчених Американської академії неврології (AAN, 2018) та Американської епілептичної спілки (AES, 2018).

Для вдосконалення розроблених 2004 року рекомендацій AAN щодо лікування медикаментозно-резистентної епілепсії протиепілептичними препаратами (ПЕП) другого та третього покоління було проведено систематичний огляд фахової літератури (з січня 2003 р. до листопада 2015 р.). На його основі класифіковано відповідні дослідження терапевтичних схем та об'єднано рекомендації з належною доказовою базою для лікування пацієнтів зі згаданою формою епілепсії.

За вказаними настановами ефективними (*рівень А*) для зменшення частоти нападів можуть бути рекомендовані такі препарати, як:

- прегабалін негайного вивільнення (НВ) і перампанел для лікування медикаментозно-резистентної фокальної епілепсії (МРФЕ) у дорослих;
- вігabatрин – засіб другої лінії вибору для лікування МРФЕ;
- руфінамід як засіб додаткової терапії при синдромі Леннокса-Гасто (СЛГ).

Ефективними препаратами (*рівень В*) для зменшення частоти нападів є:

- лакозамід, еслікарбазепін та топірамат пролонгованої дії для лікування медикаментозно-резистентної фокальної епілепсії (виробництво езогабіну припинено);
- ламотриджин негайного та контрольованого вивільнення (КВ) при епілепсії з медикаментозно-резистентними генералізованими тоніко-клонічними (ГТК) нападами у дорослих;
- леветирацетам як засіб додаткової терапії у пацієнтів віком від 1 місяця до 16 років із медикаментозно-резистентною дитячою фокальною епілепсією (МРДФЕ), медикаментозно-резистентними генералізованими тоніко-клонічними нападами та медикаментозно-резистентною ювенільною міоклонічною епілепсією;
- клобазам як засіб додаткової терапії в разі лікування нападів при синдромі Леннокса-Гасто в дорослих;

- зонізамід для лікування медикаментозно-резистентної дитячої фокальної епілепсії у пацієнтів віком від 6 до 17 років;
- окскарбазепін для лікування медикаментозно-резистентної дитячої фокальної епілепсії у пацієнтів віком від 1 місяця до 4 років.

У представленому матеріалі зазначено також рекомендації, що відповідають *рівню С*. Вибір ПЕП залежить від типу нападів і синдромів пацієнта, його віку, супутнього лікування, переносимості фармацевтичних засобів, а також їх безпечності та ефективності. Наведена доказова інформація описує рекомендації щодо призначень відповідних препаратів при медикаментозно-резистентній епілепсії, насамперед акцентуючи увагу на тих симптомах і синдромах, які потребують більш ґрунтовної доказової бази. Так, Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) прийняло рішення щодо розширення загальної стратегії, яка уможливує перенесення результатів ефективності на загальну популяцію хворих. Зокрема, у разі фокальної епілепсії отримано погодження FDA для застосування еслікарбазепіну та лакозаміду (для дітей лише в оральній формі) як засобів додаткової терапії чи монотерапії в осіб віком старше 4 років та перампанелу (як засобу монотерапії). Перші рекомендації щодо застосування фелбрату AAN та AES опублікували 1999 року (French et al., 1999), а 2004 року – на основі застосування восьми ПЕП другого покоління (табл. 1) (French et al., 2004).

На підставі згаданих публікацій FDA погодила шість нових ПЕП третього покоління та два препарати другого покоління (табл. 2). Це оновлення стосувалося сучасних даних ефективності протиепілептичних препаратів у лікуванні медикаментозно-резистентної фокальної епілепсії у дорослих та генералізованої епілепсії у дітей та дорослих хворих. При первинних генералізованих тоніко-клонічних нападах FDA погодила нові засоби додаткової терапії – бріварацетам та перампанел (що не ввійшли до керівництва 2004 року, оскільки ці результати не були включені до пошуку).

Таблиця 1. Рекомендації щодо застосування нових ПЕП у лікуванні медикаментозно-резистентної епілепсії (American Academy of Neurology, 2004)

Препарати	Додаткова терапія фокальної епілепсії у дорослих	Монотерапія фокальної епілепсії	Ідіопатична генералізована епілепсія	Синдром Леннокса-Гасто	Додаткова терапія фокальної епілепсії у дітей
Габапентин	Так	Ні	Ні	Ні	Так
Ламотриджин	Так	Так	Так (абсанси у дітей)	Так	Так
Леветирацетам	Так	Ні	Ні	Ні	Ні
Оскарбазепін	Так	Так	Ні	Ні	Так
Тіагабін	Так	Ні	Ні	Ні	Ні
Топірамат	Так	Так	Так	Так	Так
Зонізамід	Так	Ні	Ні	Ні	Ні

Адаптовано згідно з Andres M. et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy. *Neurology*. 2018. № 91. P. 82-90.

Примітка. Результати отримано на підставі досліджень із рівнями доказовості А та В.

Ефективність комбінованої терапії щодо зменшення частоти нападів у дорослих із фокальною епілепсією

Прегабалін

Дію прегабаліну у формі негайного вивільнення вивчали у двох дослідженнях класу I та у двох дослідженнях класу II (French Et al., 2003; Arroyo et al., 2004; Beydoun et al., 2005; Elger et al., 2005), а також в одному дослідженні класу I у формі контрольованого вивільнення (French et al., 2014). Результати застосування прегабаліну в добовій дозі 150, 300 та 600 мг продемонстрували кращу ефективність порівняно з плацебо. Так, у понад 50 % респондентів, залежно від дозування лікарського засобу, фіксували кращий рівень зменшення кількості нападів. Найчастішими побічними ефектами були запаморочення та седація. Зі збільшенням дозування препарату через побічні реакції відповідно зростала частота відмови від дослідження.

У дослідженні класу I порівнювали плацебо з дією прегабаліну контрольованого вивільнення в дозуванні 165 та 330 мг на добу (Arroyo et al., 2004). Суттєвих відмінностей при цьому не спостерігали. Побічні ефекти та припинення участі в дослідженні через небажані явища виявляли більшою мірою серед пацієнтів, які отримували високі дози препарату, що і було зафіксовано у випробуванні прегабаліну негайного вивільнення (Arroyo et al., 2004; Beydoun et al., 2005; Elger et al., 2005; French et al., 2014). У такий спосіб дані застосування прегабаліну негайного вивільнення засвідчили свою ефективність як засіб додаткової терапії фокальної епілепсії у дорослих (два дослідження класу I). Ефективність і побічні реакції мали тенденцію до зростання пропорційно зі збільшенням дозування препарату. Початкова доза прегабаліну негайного вивільнення була вищою, ніж та, яку зазвичай застосовують на практиці (25–50 мг/добу), що може бути причиною виникнення більшої кількості побічних ефектів.

Лакозамід

Порівняно з плацебо лакозамід вивчали в одному дослідженні класу I та двох дослідженнях класу II (Halsz et al., 2009; Chung et al., 2010; Ben-Menachem et al., 2007).

Дані застосування лакозаміду в дозуванні 400 та 600 мг на добу продемонстрували значно вищий рівень відповіді та кращий середній термін досягнення редукції нападів, аніж плацебо. Під час дослідження препарату в дозуванні 600 мг на добу виявлено кращу редукцію щодо вторинних генералізованих тоніко-клонічних нападів (Chung et al., 2010). Дозозалежний ефект побічних реакцій не спостерігався.

Серед побічних небажаних явищ виявляли диплопію, вертиго і блювання (Halsz et al., 2009). Тоді як в іншому дослідженні пацієнти скаржились на запаморочення, нудоту, втомлюваність, атаксію, диплопію та ністагм (Chung et al., 2010; Ben-Menachem et al., 2007). При парантеральному введенні лакозаміду зі збільшенням дозування до 400 мг на добу зростала і кількість побічних ефектів — це головний біль, втомлюваність та сонливість (клас III) (Krauss G. et al., 2010).

Отже, лакозамід може бути ефективним засобом у лікуванні медикаментозно-резистентної фокальної епілепсії у дорослих (одне дослідження класу I). Початкові дози лакозаміду були вищими, ніж зазвичай застосовують у клінічній практиці (50–100 мг на добу), що може призводити до вищої частоти виникнення побічних ефектів. Узагальнення отриманих даних підтверджує, що втомлюваність фіксували вдвічі частіше під час приймання лакозаміду, ніж при використанні інших препаратів (Sake et al., 2010).

Руфінамід

У вивченні дії руфінаміду його ефект порівняно з плацебо був вищим щодо редукції середньої частоти нападів протягом перших 28 днів лікування у понад 50 % респондентів (Brodie et al., 2009; Elger et al., 2010; Biton et al., 2011). Найменша ефективна доза, при якій утримувався стабільний позитивний результат, дорівнювала 400 мг на добу. Найчастіше фіксували під час зазначених інтервенцій такі небажані явища, як: втомлюваність, запаморочення, нудоту, сонливість, диплопію, сплутаність свідомості, атаксію та погіршення концентрації уваги. Руфінамід може бути ефективним засобом додаткової терапії при синдромі Леннокса-Гасто, проте його перевага має помірний характер (три дослідження класу I).

Езогабін

Дієвість езогабіну в дозуванні 600, 900 та 1200 мг на добу вивчали відповідно в трьох дослідженнях класу II (Brodie et al., 2010; Porter et al., 2007; French et al., 2011). Вказаний препарат продемонстрував кращий ефект ніж плацебо щодо відсотка зменшення нападів і рівня відповіді на лікування. Пов'язані із застосуванням езогабіну побічні ефекти демонстрували дозозалежний ефект, зокрема запаморочення, сонливість та головний біль. Уже на 7-й день титрування зазначеного засобу спостерігали зростання побічних реакцій (Brodie et al., 2013).

Езогабін може бути ефективним як засіб додаткової терапії при медикаментозно-резистентній фокальній епілепсії у дорослих пацієнтів (три дослідження класу II). 2013 р. у FDA викликали занепокоєння поява блакитних плям на шкірі та зміна пігменту сітківки, а тому хворим які, приймають вказаний препарат, рекомендовано регулярно проходити огляд у окуліста.

Як відомо, виробництво езогабіну в червні 2017 року було припинено.

Вігабатрин

У двох дослідженнях класу I оцінювали різні дозування вігабатрину порівняно з плацебо (French et al., 1996; Dean Et al., 1999). Так, у дозуванні 1, 3 та 6 мг на добу препарат відповідно значно зменшував середній час редукції нападів уже на першому місяці та відмічали високу відповідь на лікування.

Втомлюваність і сонливість були найчастішими побічними ефектами, які спостерігали у групі, де пацієнти отримували 6 мг/добу. 1997 року було описано незворотну ретинопатію, спричинену двостороннім звуженням зорового поля, що пов'язували зі збільшенням дозування препарату та віком пацієнта (Maguire et al., 2010). На підставі цього факту FDA рекомендує здійснювати оцінку зорового поля що 3 місяці (два дослідження класу I).

Призначаючи вігабатрин, обов'язково слід брати до уваги всі можливі ризики, особливо стосовно незворотної ретинопатії.

Клобазам

Дієвість клобазаму вивчали у трьох дослідженнях класу III за участю 30 пацієнтів із фокальною та генералізованою епілепсією (Коерпен et al., 1987; Schmidt et al., 1986; Allen et al., 1983). Під час дослідження дозування препарату змінювали від 10 до 40 мг на добу.

У пацієнтів, рандомізованих у дослідницьку групу, спостерігали зменшення частоти нападів і кращу відповідь на застосовувані інтервенції. Зокрема, у згаданій когорті фіксували більшу частоту виникнення побічних ефектів, а саме: седативний дефект, втомлюваність, дратівливість, депресію та збудження.

Клобазам може бути ефективним як засіб додаткової терапії для лікування медикаментозно-резистентної фокальної епілепсії у дорослих (три дослідження класу III). Результати цього дослідження обмежені невеликою кількістю вибірки, а досліджувана група була змішаною.

Таблиця 2. Характеристика протиепілептичних препаратів

ПЕП	Механізм дії
Клобазам	Зв'язується з бензодіазепіном у ліганді ГАМК-А, утворюючи іонний комплекс
Еслікарбазепін	Блокування чутливих натрієвих каналів
Езогабін	Позитивний алостеричний модулятор KCNQ2-5; позитивний алостеричний модулятор ГАМК рецепторів типу А
Лакозамід	Сповільнення інактивації чутливих натрієвих каналів, зв'язування із рецепторами групи протеїнів CRMP-2
Перампанел	Антагоніст AMPA рецептора глутамату
Прегабалін	Зв'язується із субодиницею α -2-6 протеїну чутливих кальцієвих каналів
Руфінамід	Блокування чутливих натрієвих каналів
Вігабатрин	Інактивує передачу ГАМК

Адаптовано згідно з Andres M. et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy. *Neurology*. 2018. № 91. P. 82-90.

Перампанел

Порівнюючи з плацебо, дієвість перампанелу в трьох дослідженнях класу I у дозуваннях 4, 8 та 12 мг на добу засвідчила кращий результат щодо зменшення частоти нападів протягом перших 28 днів лікування (French et al., 2012; Krauss et al., 2012; French et al., 2013). Неоднаковою в різних дослідженнях була і відповідь на терапію, зокрема у групі плацебо вона різнилася високими показниками.

Серед побічних ефектів найчастіше фіксували запаморочення, атаксію, падіння, головний біль, сонливість, втомлюваність, дратівливість, депресію, нудоту та зниження ваги тіла. Побічні реакції мали дозозалежний характер і спостерігалися як при титруванні, так і в стабільній фазі. Як сигнали застереження розглядали такі явища, як дратівливість та агресивна поведінка.

Перампанел може бути ефективним засобом додаткової терапії при медикаментозно-резистентній фокальній епілепсії у дорослих (три дослідження класу I). У разі його призначення обов'язково слід проводити моніторинг психічних розладів, особливо щодо дратівливості та агресивної поведінки.

Еслікарбазепін

У трьох дослідженнях (одне – класу I, одне – класу II, одне – класу III) дію еслікарбазепіну порівнювали з плацебо (Elger et al., 2009; Gil-Nagel et al., 2009; Ben-Menachem et al., 2010).

Дані застосування звичайних добових доз 400, 800 та 1200 мг відповідно продемонстрували ефективність щодо зменшення частоти нападів протягом 4 тижнів. Слід зазначити, що в дозуванні 1200 мг фіксували найкращий результат. Побічні ефекти мали дозозалежний характер та призводили до припинення лікування. Найчастіше серед небажаних реакцій фіксували: запаморочення, головний біль, диплопію, сонливість, нудоту, блювання та порушення координації.

На підставі отриманих даних еслікарбазепін можна рекомендувати у дозуванні 800 та 1200 мг на добу при

Рекомендації:

- Прегабалін негайного вивільнення та перампанел ефективні для зменшення частоти нападів при медикаментозно-резистентній фокальній епілепсії (*рівень А*)
- Лакозамід та еслікарбазепін та топірамаат пролонгованої дії дієві щодо зменшення частоти нападів (*рівень В*)
- Вігабатрин та рифінамід слід розглядати як препарати, що ефективні для зменшення частоти нападів при медикаментозно-резистентній фокальній епілепсії, проте не як засіб лінії вибору — через високий ризик ретинопатії під час приймання вігабатрину та середню силу ефекту рифінамиду (*рівень А*)
- Езогабін ефективний щодо зменшення частоти нападів, хоча викликає занепокоєння поява змін з боку шкіри та пігменту сітківки (*рівень В*)
- Клобазам та окскарбазепін пролонгованої дії можливо застосовувати для зменшення частоти нападів при медикаментозно-резистентній фокальній епілепсії (*рівень С*)

медикаментозно-резистентній фокальній епілепсії (одне дослідження класу I).

Щодо зазначеного дослідження, то були певні обмеження, оскільки всі особи, які брали в ньому участь, належали до кавказької національності, а тому переносимість препарату може дещо різнитися. До того ж понад 50 % пацієнтів отримували карбамазепін, який молекулярно пов'язаний з окскарбазепіном.

Окскарбазепін пролонгованої дії

В одному дослідженні класу II порівнювали окскарбазепін пролонгованої дії з плацебо (French et al., 2014). Під час застосування вказаного препарату в дозуванні 2400 мг на добу було відмічено кращу відповідь на лікування і зменшення середнього рівня частоти нападів. Відсоток відповіді на плацебо серед мешканців Сполучених Штатів Америки був дуже високим, хоча серед жителів Північної Америки фіксували ефективність вказаного препарату також у дозуванні 1200 мг/добу. Найчастішими побічними ефектами, зокрема і ті, які зумовлювали припинення інтервенцій, були: запаморочення, атактична хода, нудота, блювання, головний біль, сонливість, втомлюваність та диплопія.

Окскарбазепін пролонгованої дії в дозуванні 2400 мг на добу вважають ефективним засобом для лікування

Рекомендації:

- Еслікарбазепін може бути рекомендований як засіб монотерапії для зменшення частоти нападів при медикаментозно-резистентній фокальній епілепсії у дорослих (*рівень С*)
- Наразі бракує даних, які б засвідчили перевагу ПЕП третього покоління над ПЕП другого покоління як засобів монотерапії при медикаментозно-резистентній фокальній епілепсії (*рівень U*)

медикаментозно-резистентної фокальної епілепсії (одне дослідження класу II).

Топірамаат пролонгованої дії

Результати дослідження топірамаату пролонгованої дії в дозуванні 200 мг на добу (клас I) продемонстрували його перевагу над плацебо у відповіді на лікування та зменшенні кількості нападів на тиждень (Chung et al., 2014). В досліджуваній групі достовірно фіксували вищий відсоток відмови від лікування, що спричинений наявністю побічних ефектів, серед яких найчастішими були: сонливість, парестезія та зменшення ваги тіла.

Топірамаат пролонгованої дії можна вважати ефективним засобом додаткової терапії медикаментозно-резистентної фокальної епілепсії у дорослих (одне дослідження класу I).

Ефективність монотерапії щодо зменшення частоти нападів у дорослих із фокальною епілепсією

У керівництві 2004 року зазначено, що ламотриджин, окскарбазепін та топірамаат є ефективними препаратами при медикаментозно-резистентній фокальній епілепсії у дорослих. Згодом у п'яти дослідженнях класу III було встановлено ефективність (як засобів монотерапії) таких препаратів, як:

- 1) леветирацетам 1000–2000 мг/добу (Chung et al., 2012);
- 2) прегабалін 150–600 мг/добу (French et al., 2014);
- 3) лакозамід 300–400 мг/добу (Wechsler et al., 2014);
- 4) еслікарбазепін 1200–1600 мг/добу (Sperling et al., 2015; Jacobson et al., 2015).

Еслікарбазепін ефективний як засіб монотерапії при медикаментозно-резистентній фокальній епілепсії. Наразі бракує даних для визначення результативності лакозаміду, леветирацетаму пролонгованої дії чи прегабаліну як засобів монотерапії. Також немає досліджень високого рівня щодо ефективності клобазаму, еслікарбазепіну, габапентину, перампанелу, рифінамиду, тіагабіну, вігабатрину чи зонізаміду.

Ефективність комбінованої та монотерапії щодо зменшення частоти нападів резистентної генералізованої епілепсії

Відповідно до керівництва 2004 року лише топірамаат вважали ефективним засобом у комбінації з іншими препаратами при медикаментозно-резистентних генералізованих тоніко-клонічних нападах як у дорослих, так і у дітей.

Пізніше було опубліковано дані трьох досліджень застосування ламотриджину та двох досліджень щодо приймання леветирацетаму (Biton et al., 2005).

Ламотриджин

Залежно від віку пацієнта та типу ПЕП, який він приймає, різнилося й дозування ламотриджину, ефект якого вивчали в дослідженні класу II у пацієнтів із медикаментозно-резистентною генералізованою епілепсією віком від 2 до 55 років (Biton et al., 1995).

При застосуванні досліджуваного препарату фіксували суттєво вищий рівень відповіді на лікування, а на 12-й

тиждень було досягнуто редукції нападів. Серед головних побічних ефектів фіксували: запаморочення, сонливість та нудоту.

В іншому дослідженні спостерігали значне покращення середнього відсотка частоти нападів у групі приймання ламотриджину як у період підвищення його дозування, так і на момент досягнення дози (French et al., 1999). Рідкісними явищами були відмова від лікування, спричинена побічними ефектами, крім того, не зафіксовано жодного випадку появи будь-якого висипу на шкірі.

Зіставні дані отримано в дослідженні (класу I) ламотриджину пролонгованого вивільнення, яке включало осіб підліткового віку та дорослих (French et al., 2004). Так, під час зазначених інтервенцій у досліджуваній групі фіксували значно вищий показник ефективності. Серед найчастіших побічних реакцій спостерігали нудоту, блювання та диплопію.

Обидві форми негайного та пролонгованого вивільнення ефективні як засоби додаткової терапії при медикаментозно-резистентних генералізованих тоніко-клонічних нападах (одне дослідження класу I – для XR форми та два дослідження класу II – для форми негайного вивільнення).

Леветирацетам

У двох дослідженнях класу I вивчали дієвість леветирацетаму в дозуванні 3000 мг/добу порівняно з плацебо при медикаментозно-резистентній генералізованій епілепсії. Зокрема, в одному з досліджень брали участь пацієнти віком від 4 до 65 років, де досліджуваний препарат виявився значно ефективнішим над плацебо (AAN, 2004). Дані іншого дослідження, до якого потрапили підлітки та дорослі з ювенільною міоклонічною епілепсією (ЮМЕ) чи ювенільною епілепсією у вигляді абсансів, продемонстрували ефективність вказаного препарату як щодо міоклонічних, так і всіх інших видів нападів (French et al., 2003).

Пацієнти у групі застосування плацебо під час першого дослідження припиняли участь у лікуванні через побічні ефекти, тоді як у досліджуваній групі частіше фіксували такі небажані реакції, як дратівливість, запаморочення, сонливість і головний біль. Натомість у другому дослідженні фіксували лише сонливість і біль у ділянці шиї.

Леветирацетам ефективний засіб додаткової терапії при медикаментозно-резистентній генералізованій епілепсії з генералізованими тоніко-клонічними нападами (одне дослідження класу I). Зазначений препарат може бути дієвим як засіб додаткової терапії при медикаментозно-резистентній ювенільній міоклонічній епілепсії та ювенільній епілепсії у вигляді абсансів (одне дослідження класу I). Отриманими даними можна послуговуватися для всіх пацієнтів із медикаментозно-резистентною генералізованою епілепсією.

Враховуючи, що під час першого дослідження пацієнти мали складний перебіг захворювання, застосовували лише високі дозування препаратів.

Як засіб додаткової терапії леветирацетам-XR може використовуватися для лікування генералізованої епілепсії (рівень B).

Тоді як звичайна форма леветирацетаму може застосовуватися лише при генералізованій медикаментозно-резистентній ювенільній міоклонічній епілепсії та ювенільній епілепсії у вигляді абсансів (рівень B). Більшість симптомів у пацієнтів з ідіопатичною епілепсією добре піддаються лікуванню, проте дані щодо резистентних випадків вкрай обмежені.

Незрозуміло також, як отримані результати можуть бути застосовані до тих же симптомів у разі відсутності медикаментозної резистентності.

Ефективність ПЕП щодо зменшення частоти нападів у пацієнтів із синдромом Леннокса-Гасто

На підставі керівництва 2004 року для лікування синдрому Леннокса-Гасто ефективними вважали фелбрат, ламотриджин та топірамат, проте з часом були опубліковані дані нових досліджень щодо клобазаму та руфінамід.

Клобазам

У двох дослідженнях класу II вивчали дієвість клобазаму проти плацебо в трьох дозуваннях (0,25, 0,5 та 1 мг на кг відповідно). Клініцисти спостерігали ефективність щодо редукції нападів, проте кращий результат фіксували у пацієнтів, які отримували найвищу дозу згаданого препарату. Серед побічних ефектів відмічали: сонливість, летаргію, седацію, гіперсекрецію слини, закрепи, агресію, гіпоманію та інсомнію.

Клобазам може бути ефективним засобом у додатковій терапії при синдромі Леннокса-Гасто (два дослідження класу II).

Руфінамід

У двох дослідженнях (клас I) порівнювали дієвість руфінамід у дозуванні 45 мг на кг на добу. Так, отримані дані засвідчили значну перевагу вказаного засобу над плацебо щодо зменшення кількості нападів та зміни тоніко-клонічних нападів у дітей та осіб молодого віку (Elger et al., 2005; French et al., 2014). Серед основних побічних ефектів фіксували сонливість, нудоту, зниження апетиту.

Руфінамід можна вважати ефективним засобом додаткової терапії при синдромі Леннокса-Гасто (два дослідження класу II).

Ефективність комбінованої та монотерапії щодо зменшення частоти нападів у дітей із фокальною епілепсією

Відповідно до керівництва 2004 року, габапентин, ламотриджин та топірамат є ефективними засобами додаткової терапії для лікування медикаментозно-резистентної фокальної епілепсії у дітей.

Рекомендації

- Руфінамід рекомендований до застосування при синдромі Леннокса-Гасто (рівень A)
- Клобазам можна застосовувати при синдромі Леннокса-Гасто (рівень B)

Рекомендації

Для додаткової терапії медикаментозно-резистентної фокальної епілепсії для зменшення частоти нападів можливо призначати такі препарати, як:

- леветирацетам — пацієнтам віком від 1 місяця до 1 року (*рівень B*)
- зонізамід — ефективний для лікування пацієнтів віком від 6 до 17 років (*рівень B*)
- окскарбазепін — для пацієнтів віком від 1 місяця до 4 років (*рівень B*)

Наразі бракує належних даних щодо ефективності клобазаму, еслікарбазепіну, лакозаміду, перампанелу, прегабаліну, руфінаміду, тіогабіну чи вігабатрину як засобів додаткової терапії для лікування дітей і підлітків (*рівень U*)

Отримані результати фармакодинамічного аналізу продемонстрували зівставний рівень ефективності за умови однакової концентрації лікарського засобу в плазмі крові. На підставі цих даних FDA дозволило послуговуватися вказаною інформацією для лікування дітей віком 4 роки (Sake et al., 2010; Brodie et al., 2009)

Згодом опубліковано ще чотири дослідження щодо ефективності застосування леветирацетаму (два дослідження), окскарбазепіну (одне дослідження) та зонізаміду (одне дослідження).

Леветирацетам

В одному дослідженні класу I вивчали ефективність леветирацетаму у дітей та підлітків віком від 4 до 16 років у дозуванні 60 мг на кг на добу, де вона значно переважала над плацебо щодо зменшення частоти нападів і часу, необхідної для досягнення ремісії.

Приймання леветирацетаму асоціювалося з вищим, ніж серед контрольної групи, відсотком побічних ефектів, а саме: сонноліція, нудота, анорексія, риніт, ворожість, посилення кашлю, фарингіт і нервозність. У групі застосування плацебо відсоток відмови від лікування, спричинений появою побічних ефектів, був теж вищим, ніж у досліджуваній когорті. Дані стосовно приймання леветирацетаму засвідчили його ефективність як засобу додаткової терапії при медикаментозно-резистентній фокальній епілепсії у дітей і підлітків (одне дослідження класу I). Вказаний препарат рекомендований для лікування згаданих розладів у дітей віком молодше 4 років (одне дослідження класу I).

Оскарбазепін

Ефективність окскарбазепіну 10 та 60 мг на кг на добу відповідно вивчали серед дітей віком від 1 місяця до 4 років (Ben-Menachem et al., 2007). Первинні позитивні результати спостерігали впродовж перших 24 годин, які покращувалися протягом трьох днів, зокрема фіксували зменшення частоти нападів (за даними відеореєстрації ЕЕГ). У пацієнтів, які отримували вищі дозування окскарбазепіну відмічали швидший ефект, хоча при цьому зазначали і вищий рівень розвитку побічних реакцій (сонливість, атаксію, нудоту).

Дієвість окскарбазепіну продемонстровано в дослідженні дітей із медикаментозно-резистентною фокальною епілепсією (клас I). Зважаючи на короткий термін цього дослідження, неможливо зробити належні висновки щодо тривалого лікування.

Зонізамід

У пацієнтів віком 6–17 років досліджували ефективність зонізаміду в дозуванні 8 мг на кг на добу (Krauss et al., 2005) порівняно з плацебо. В досліджуваній групі фіксували позитивний ефект на 12-му тижні лікування. Між двома групами не було суттєвих відмінностей щодо появи побічних ефектів, проте серед небажаних явищ у досліджуваній групі фіксували зниження апетиту, зменшення маси тіла, сонливість, нудоту та діарею. Як засіб додаткової терапії зонізамід ефективний у дітей і підлітків із медикаментозно-резистентною фокальною епілепсією (одне дослідження класу I). Нині бракує даних щодо дієвості клобазаму, еслікарбазепіну, лакозаміду, перампанелу, прегабаліну, руфінаміду, тіогабіну в згаданій групі осіб.

Ефективність монотерапії щодо зменшення частоти нападів у дітей із фокальною епілепсією

Наразі бракує даних, які б могли дати чітку відповідь щодо ефективності ПЕП для зменшення частоти нападів у дітей із медикаментозно-резистентною фокальною епілепсією. А тому немає і відповідних рекомендацій для таких хворих. Після оприлюднення останнього керівництва не було виявлено жодних серйозних побічних ефектів застосування ПЕП у вказаній когорті пацієнтів.

Підготувала **Юлія Крамар**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.neurology.org

Примітка. На зауваження читачів редакція поточною відомості щодо середньої частоти захворювання на епілепсію, які некоректно зазначені у попередньому номері журналу «НейроNews» у статті «Керівництво щодо лікування вперше діагностованої епілепсії».

Отже, за даними МОЗ, частота нових випадків захворювання на епілепсію за рік становить у світовому масштабі в середньому 0,04%, однак відмічаються коливання у різні періоди життя: у дитячому віці – 0,9 з 1 тис. на рік, у середньому – 0,2 з 1 тис. на рік, у віці більш ніж 60 років – 0,6 на 1 тис. на рік. Середня захворюваність становить 0,4 на 1 тис. населення. Можемо стверджувати, що кожен двадцятий мав протягом життя хоча б один епілептичний напад.