

## Практичні настанови щодо лікування резистентної епілепсії

Сучасне уявлення про резистентне, некурабельну епілепсією 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).

**Д**ля 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 із 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;
- вігабатрин — засіб другої лінії вибору для лікування МРФЕ;
- руфінамід — як додаткова терапія при синдромі Ленокса-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) — для лікування епілепсії із медикаментозно-резистентними генералізованими тоніко-клонічними (ГТК) нападами у дорослих;
- леветирацетам як засіб додаткової терапії — для лікування пацієнтів віком від 1 місяця до 16 років із медикаментозно-резистентною дитячою фокальною епілепсією (МРДФЕ), медикаментозно-резистентних генералізованих тоніко-клонічних нападів та медикаментозно-резистентної ювенільної міоклонічної епілепсії;
- клобазам — для лікування нападів при синдромі Ленокса-Гасто у дорослих (як засіб додаткової терапії);
- 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 наведено також рекомендації, що відповідають рівню доказовості С. Як відомо, вибір ПЕП залежить від типу нападів і синдромів пацієнта, його віку, супутнього лікування, переносимості лікарських засобів, а також їх безпечності та ефективності. Наведена доказова інформація описує рекомендації щодо призначень відповідних препаратів

**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 Ленокса–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
Окскарбазепін	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 рівнем доказовості А та В.

при медикаментозно-резистентній епілепсії, акцентуючи насамперед увагу на тих симптомах і синдромах, які потребують більш ґрунтовної доказової бази.

Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) прийняло рішення стосовно розширення загальної стратегії, що уможливило перенесення результатів ефективності на загальну популяцію хворих.

Для фокальної епілепсії отримано погодження FDA щодо застосування ескарбазепіну та лакозаміду (зокрема, для дітей — лише в оральній формі) як засобів додаткової терапії чи монотерапії в осіб віком старше 4 років та перампанелу як засобу монотерапії.

2004 року AAN та AES опублікували перші рекомендації щодо застосування фелбрамату (French et al., 1999) та інші настанови на основі застосування восьми ПЕП другого покоління (табл. 1) (French et al., 2004).

Так, на підставі згаданих публікацій FDA погодила шість нових ПЕП третього покоління та два препарати другого покоління (табл. 2).

Це оновлення стосувалося сучасних даних щодо ефективності протиепілептичних препаратів у лікуванні медикаментозно-резистентної фокальної епілепсії у дорослих та генералізованої епілепсії у дітей та дорослих хворих. FDA також погодила додаткові нові препарати: бриварацетам та перампанел (як засіб додаткової терапії) — для первинних генералізованих тоніко-клонічних нападів, що не ввійшли до керівництва 2004 року, оскільки вказані результати не були включені до відповідного пошуку.

## **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. У понад 50 % респондентів, залежно від дози, фіксували кращий рівень зменшення кількості нападів. Найчастішими побічними ефектами були запаморочення та седация. Зі збільшенням дозування препарату через побічні реакції відповідно зростала частота відмови від дослідження.

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 $\alpha 2$ - $\delta$ 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.

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. В дослідженні 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 застосуванні 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, можна зробити висновок, що лакозамід може бути ефективним у лікуванні медикаментозно-резистентної фокальної епілепсії у дорослих (одне дослідження класу I).

Початкові дози лакозаміду були вищими, ніж це було прийнято в 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 прийому 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. Зокрема, найчастіше спостерігали під час зазначених інтервенцій такі небажані явища, як: втомлюваність, запаморочення, нудота, сонливість, диплопія, сплутаність свідомості, атаксія, погіршення концентрації уваги. Отже, можна дійти висновку, що руфінамід може бути ефективним засобом додаткової терапії при синдромі Ленокса–Гасто, проте його перевага має помірний характер (три дослідження класу I).

### Езогабін

Дієвість езогабіну в дозуванні 600, 900 та 1200 мг на добу відповідно вивчали 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).

Отже, езогабін може бути ефективним засобом лікування при додатковій терапії медикаментозно-резистентної фокальної епілепсії у дорослих пацієнтів (три дослідження класу II).

2013 року у FDA викликало занепокоєння поява блакитних плям на шкірі та зміна пігменту сітківки, а тому хворим які, приймають вказаний препарат рекомендовано регулярно проходити огляд в окуліста. До того ж 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 відмічалася висока 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 кожні 3 місяці (два дослідження класу I).

#### Рекомендації

- Прегабалін негайного вивільнення та перампанел ефективні для зменшення частоти нападів при медикаментозно-резистентній фокальній епілепсії (*рівень А*)
- Лакозамід та еслікарбазапін та топірамаат пролонгованої дії дієві щодо зменшення частоти нападів (*рівень В*)
- Вігабатрин та руфінамід 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 прийому вігабатрину та середню силу ефекту руфінаміду (*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*)

**Рекомендації**

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

Отже, 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, відмічали зменшення частоти нападів і кращу відповідь на застосовувані інтервенції. Так, у згаданій когорті також фіксували більшу частоту виникнення побічних ефектів, а саме: седативний дефект, втомлюваність, дратівливість, депресію та збудження.

Отже, можна підсумувати, що клобазам може бути ефективним як додатковий препарат при медикаментозно-резистентній фокальній епілепсії у дорослих (три дослідження класу III).

Зрештою, варто додати, що результати вказаного дослідження обмежені невеликою кількістю вибірки, а досліджувана група була змішаною.

**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 у перші 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 вирізнялася високими показниками.

Серед побічних ефектів найчастіше спостерігали 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.

Отже, перампанел може бути ефективний як засіб додаткової терапії при медикаментозно-резистентній фокальній епілепсії у дорослих (три дослідження класу I). Але в 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 на добу 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 відмічали: запаморочення, головний біль, диплопію, сонливість, нудоту, блювання та порушення координації.

Отже, на підставі отриманих даних еслікарбазепін можна рекомендувати у дозуванні 800 та 1200 мг на добу при медикаментозно-резистентній фокальній епілепсії (одне дослідження класу I).

Що до зазначеного дослідження, то були певні обмеження, оскільки всі особи, які брали в ньому участь, були кавказької національності, а тому переносимість препарату може різнитися.

До того ж понад 50 % пацієнтів отримували карбамазепін, який молекулярно пов'язаний з окскарбазепіном.

### **Оскарбазепін 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 відсотка 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.

Таким чином, окскарбазепін пролонгованої дії в дозуванні 2400 мг на добу вважається ефективним для лікування медикаментозно-резистентної фокальної епілепсії (одне дослідження класу II).

### **Топірамат пролонгованої дії**

Результати дослідження топірамату 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, парестезії та зменшення ваги тіла.

Отже, топірамат пролонгованої дії можна вважати ефективним як додатковий препарат для лікування 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 зазначається, що ламотриджин, окскарбазепін та топірамат є ефективними препаратами при медикаментозно-резистентній фокальній епілепсії у дорослих.

Пізніше було встановлено ефективність (як засобів монотерапії) у п'яти дослідженнях класу III таких препаратів, як:

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

Так, еслікарбазепін ефективний при монотерапії медикаментозно-резистентної фокальної епілепсії. Бракує даних для визначення ефективності лакозаміду, леветирацетаму пролонгованої дії чи прегабаліну як засобів монотерапії.

Немає також досліджень високого рівня щодо ефективності клобазаму, еслікарбазепіну, габапентину, перампанелу, руфінаміду, тіагабіну, вігабатрину чи зоніаміду.

## **Ефективність комбінованої та монотерапії щодо зменшення частоти нападів резистентної генералізованої епілепсії**

Відповідно до керівництва 2004 року лише топірамат 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 щодо застосування ламотриджину та двох досліджень — щодо леветирацетаму (Biton et al., 2005).

### Ламотриджин

Залежно від віку пацієнта та типу ПЕП, який він приймає, різнилося й дозування прийому 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 відмічався суттєво вищий рівень відповіді на лікування, на 12-й тиждень досягнуто редукції нападів. Серед головних побічних ефектів фіксували: запаморочення, сонливість та нудоту.

В іншому дослідженні спостерігали значне покращення середнього відсотка частоти нападів у групі прийому 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.

Схожі дані отримано в дослідженні (класу I) ламотриджину пролонгованого вивільнення, яке включало підлітків і дорослих (French et al., 2004). Зокрема, в досліджуваній групі фіксували значно вищий показник ефективності. Найчастіші побічні реакції — нудота, блювання та диплопія.

Отже, 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, також продемонстрували ефективність вказаного препарату як щодо міоклонічних, так і всіх інших видів нападів (French et al., 2003).

Втім, у групі плацебо першого дослідження пацієнти припиняли участь у лікуванні через побічні ефекти, тоді як у досліджуваній групі частіше фіксували такі побічні ефекти, як дратівливість, запаморочення, сонливість і головний біль, натомість у другому дослідженні відмічали лише сонливість і біль у ділянці шиї.

Леветирацетам ефективний як додатковий препарат при медикаментозно-резистентній генералізованій епілепсії з генералізованими тоніко-клонічними нападами (одне дослідження класу I). Вказаний препарат може бути ефективним 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. Зважаючи на те, що в першому дослідженні пацієнти мали складний перебіг захворювання, застосовували лише високі дозування препаратів.

Леветирацетам-XR може використовуватися як засіб додаткової терапії 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 пацієнтів із ідіопатичною епілепсією добре піддаються лікуванню, проте дані щодо резистентних випадків вкрай обмежені. До того ж незрозуміло, як отримані результати можуть бути застосовані до тих самих симптомів у разі відсутності медикаментозної резистентності.

### Ефективність ПЕП щодо зменшення частоти нападів у пацієнтів із синдромом Ленокса–Гасто

На підставі керівництва 2004 року для лікування синдрому Ленокса–Гасто ефективними вважали фелбрамат, ламотриджин та топірамат, проте з часом були опубліковані дані нових досліджень щодо клобазаму та руфінаміду.

**Рекомендації**

- Руфінамід рекомендований до застосування при синдромі Ленокса–Гасто (*рівень А*)
- Клобазам можна використовувати при синдромі Ленокса–Гасто (*рівень В*)

**Клобазам**

У двох дослідженнях класу II вивчали дієвість клобазаму проти плацебо в трьох дозуваннях (0,25, 0,5 та 1 мг на кг відповідно). Зокрема, 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.

Отже, можна зробити висновок, що клобазам може бути ефективним засобом у додатковій терапії при синдромі Ленокса–Гасто (два дослідження класу II).

**Руфінамід**

У двох дослідженнях класу I порівнювали дію руфінаміду в дозуванні 45 мг на кг на добу. Так, отримані дані продемонстрували значну його перевагу 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.

Таким чином, руфінамід можна вважати ефективним засобом додаткової терапії при синдромі Ленокса–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 вважали ефективними додатковими препаратами для лікування медикаментозно-резистентної фокальної епілепсії у дітей.

Попри це, з часом було опубліковано ще чотири дослідження щодо ефективності леветирацетаму (два дослідження), окскарбазепіну (одне дослідження) та зонізаміду (одне дослідження).

**Леветирацетам**

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

Застосування леветирацетаму було пов'язане з вищим, ніж серед контрольної групи відсотком побічних ефектів, а саме: сонливість, нудота, анорексія, риніт, ворожість, посилення кашлю, фарингіт і нервозність. Так, у групі плацебо відсоток відмови від лікування, спричинений появою побічних ефектів, був вищим, аніж у досліджуваній групі. Дані застосування леветирацетаму засвідчили його ефективність як засобу додаткової терапії медикаментозно-резистентної фокальної епілепсії у дітей і підлітків (одне дослідження класу I).

Вказаний препарат рекомендований для лікування згаданих розладів дітям молодше 4 років (одне дослідження класу I).

**Оскарбазепін**

Під час дослідження вивчали ефективність двох доз препарату 10 та 60 мг на кг на добу відповідно серед дітей віком від 1 місяця до 4 років (Ben-Menachem et al., 2007). Зокрема, первинні позитивні результати були відмічені вже протягом перших 24 годин і покращувалися протягом трьох



**Рекомендації**

Для додаткової терапії медикаментозно-резистентної фокальної епілепсії з метою 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*)

Бракує даних щодо ефективності клобазаму, еслікарбазепіну, лакозаміду, перампанелу, прегабаліну, руфінаміду, тіогабіну чи вігabatрину як додаткових препаратів для лікування дітей і підлітків (*рівень U*).

Фармакодинамічний аналіз продемонстрував зіставний рівень ефективності за умови однакової концентрації лікарського засобу в плазмі крові. На підставі отриманих даних FDA дозволило застосовувати вказану інформацію для інтервенцій у дітей віком 4 роки (Sake et al, 2010; Brodie et al, 2009).

днів у вигляді зменшення частоти нападів (зафіксовано під час відеореєстрації ЕЕГ). У пацієнтів, які отримували вищі дози окскарбазепіну відмічали швидший ефект, проте в них також спостерігали вищий рівень розвитку побічних реакцій (сонливість, атаксію, нудоту).

Отже, в одному дослідженні окскарбазепін засвідчив свою ефективність у дітей із медикаментозно-резистентною фокальною епілепсією (клас I). Зважаючи на короткий термін вказаного дослідження, неможливо робити 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 відмічався 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 спостерігали зниження апетиту, зменшення маси тіла, сонливість, нудоту та діарею.

Таким чином, зонізамід ефективний як додатковий препарат у дітей і підлітків із медикаментозно-резистентною фокальною епілепсією (одне дослідження класу I).

Бракує даних щодо дієвості клобазаму, еслікарбазепіну, лакозаміду, перампанелу, прегабаліну, руфінаміду, тіогабіну як додаткових препаратів у згаданій групі.

**Ефективність монотерапії щодо зменшення частоти нападів у дітей із фокальною епілепсією**

Наразі бракує даних, які б могли дати чітку відповідь на запитання: наскільки ефективні ПЕП щодо зменшення частоти нападів у дітей із медикаментозно-резистентною фокальною епілепсією. Тому немає і відповідних рекомендацій для таких хворих.

Крім того, після оприлюднення останнього керівництва не було виявлено жодних серйозних побічних ефектів застосування ПЕП у згаданій когорті пацієнтів.

Підготувала **Юлія Крамар**

Оригінальний текст документа читайте на сайті  
[www.neurology.org](http://www.neurology.org)