ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА протиепілептичних препаратів та інших засобів лікування епілепсії у дітей з розладами аутистичного спектра

І.А. Марценковський
Український науково-дослідний інститут соціальної, судової психіатрії та наркології МОЗ України, м. Київ

Епілепсії діагностуються у 11-25% хворих з розладами аутистичного спектра (РАС). Специфічні для епілепсії зміни на ЕЕГ спостерігаються у 20-39% пацієнтів з аутизмом. Епілептичний процес може передувати первазивним порушенням розвитку в рамках аутистичного епілептиформного регресу. Перебіг РАС може ускладнюватися епілептичними нападами. Епілепсії та РАС можуть бути проявами єдиного патологічного процесу, що призводить до порушення розвитку мозку.

РАС характеризуються різними формами затримок та відхилень у розвитку соціальних, комунікативних та пізнавальних навичок, які виникають в перші роки життя, часто супроводжуються формуванням інтелектуальної недостатності, стереотипною повторюваною поведінкою та рухами, епілептичними нападами. Відповідно до МКХ-10 розрізняють: синдром Канера, атиповий аутизм, синдром Аспергера, дезінтегративний розлад, інші розлади загального розвитку, зокрема синдром Ретта та гіперактивний розлад з розумовою відсталістю та стереотипними рухами – стани, які відрізняються своїм перебігом, прогнозом та лікуванням.

Епілепсії є найпоширенішими захворюваннями при РАС. Вони діагностуються у 11-25% хворих на аутизм, що значно перевищує поширеність у популяції. Від 10 до 18% дітей з РАС страждають на інфантильні спазми (синдромом Веста) [1-3]. Специфічні епілептиформні порушення на ЕЕГ спостерігаються у 20-39% пацієнтів з аутизмом [4].

Фактори ризику розвитку епілепсії та аутизму виявлені, але причинно-наслідкові взаємовідносини коморбідності цих розладів суперечливі і вимагають подальших досліджень: епілептичний процес може передувати первазивним порушенням розвитку та формуванню аутистичної поведінки; перебіг РАС може ускладнюватися епілептичними нападами, зокрема при застосуванні нейрометаболічних препаратів; епілепсії та РАС можуть бути проявами єдиного патологічного процесу, результатом порушення розвитку мозку.

За даними ЕЕГ у дітей з РАС часто реєструють вогнища епілептиформної та специфічної епілептичної активності, які корелюють з підвищеним ризиком виникнення епілептичних нападів в подальшому [4]. За даними інших досліджень, патологічні нейрофізіологічні феномени у осіб із РАС мають причинно-наслідковий взаємозв'язок з поведінковими та емоційно-вольовими порушеннями, які розглядаються як епілептичні пароксизми [6-11]. Дискусійним залишається питання щодо терапії у випадках подвійної діагностики аутизму та епілепсії.

РАС асоціюються з гіперзбудливістю кори головного мозку та недостатністю кортикальної інгібуючої системи головного мозку [12]. Це дозволяє припустити, що специфічні протиепілептичні препарати (ПЕП) можуть бути ефективними при лікуванні психічних розладів при РАС, зокрема емоційної нестабільності, дратівливості, рухової розгальмованості [13]. ПЕП, що стимулюють нейротрансмісію гамма-аміномасляної кислоти, можуть бути більш ефективним засобом лікування для осіб з РАС, ніж блокатори глутаматергічної системи. Не пов'язані з антисудомною активністю тимоізолептичні ефекти деяких ПЕП можуть бути корисні при регуляції порушень настрою та рухової активності [14]. В той же час, при використанні ПЕП у хворих з РАС слід очікувати більшої частоти та тяжкості таких побічних ефектів, як погіршення уваги та пізнавальної активності [14, 15]. Оскільки особи з РАС вже мають проблеми з увагою, настроєм і пізнавальною здатністю, призначення ПЕП, що мають такі побічні ефекти, може призвести до погіршення загального функціонального стану навіть при досягненні контролю над судомами. Погіршення уваги при аутизмі з тяжкими порушеннями активності та уваги може призвести до тяжкої рухової розгальмованості, польової поведінки та апрозексії включно.

Метою дослідження було визначення ПЕП та інших протиепілептичних засобів з кращою ефективністю та безпекою використання у дітей з РАС.

Матеріали та методи дослідження

Виборку склали 1535 дітей, включених до реєстру хворих на РАС відділу психічних розладів дітей та підлітків Українського науково-дослідного інституту соціальної, судової психіатрії та наркології. Діагноз РАС встановлювали за результатами стандартної

діагностичної процедури, що включала напівструктуроване інтерв'ю з батьками для скринінгу симптомів аутизму (ADI-R) та напівструктуроване оцінювання аутистичних форм поведінки дитини (ADOS). Результати скринінгу доповнювалися перевіркою відповідності наявних клінічних ознак психічного розладу у дитини діагностичним критеріям МКХ-10.

Основну групу склали 733 дитини: 548 – із судомними епілептичними нападами в анамнезі (підгрупа 1а) та 185 – із субклінічними станами (проявами специфічної епілептичної активності на ЕЕГ без судомних нападів в анамнезі) (підгрупа 1б). До контрольної групи було відібрано 802 дитини з РАС без епілептичних пароксизмів в анамнезі та специфічної епілептичної активності на ЕЕГ (група 2).

За допомогою спеціального опитувальника, розробленого співробітниками відділу, ми досліджували думку батьків про тяжкість, частоту пароксизмальних проявів, їх зв'язок з поведінковими та психічними порушеннями; про вплив ПЕП на розвиток дитини, її пізнавальні функції. Окремо документувалися пов'язані з лікуванням побічні ефекти. Інформація, отримана від батьків, доповнювалася даними, отриманими з реєстру хворих відділу.

У 1200 включених до реєстру пацієнтів додатково оцінювали результати динамічного спостереження протягом понад 2 років. За допомогою психоосвітнього профілю (PEP-R) оцінювали особливості психічного і моторного розвитку рандомізованих дітей: ментальний вік, актуальний рівень і зони найближчого розвитку для перцепції, наслідувальної діяльності, дрібної та великої моторики, зорово-моторної координації, пізнавальної діяльності і мови. Для оцінки соціального функціонування та адаптивної поведінки використовувалася шкала соціальної реципрокності (SRS-2), контрольний список аномальної поведінки (ABC) і шкала адаптивної поведінки Вініленд (Vineland II). Для збору соціально-демографічних даних, аналізу історії розвитку та захворювання дитини, сімейного анамнезу використовували сімейний опитувальник (FQ) та напівструктуровану рейтингову шкалу для формалізованої оцінки клінічних проявів психічних розладів у дітей (SCEF).

Результати дослідження та їх обговорення

Як в основній, так і в контрольній групі переважали хлопчики (1а – 72,3%; 1б – 71,9%; 2 – 71,4%). Гендерні відмінності між групами були значущими. Діти контрольної групи були статистично значимо молодшими (7 років 6 місяців, St = 5 років 4 місяці)), ніж діти з епілептичними нападами (11 років 5 місяців, St = 7 років 8 місяців; $t = 9,0$, $p < 0,0001$). Це може бути пояснено тим, що у значної частини рандомізованих пацієнтів основні ознаки РАС з'являються раніше, ніж епілептичні напади.

У 15,0% дітей включених в підгрупу 1а спостерігалася ремісія епілептичних нападів. У виборці дітей з РАС, у яких припинилися напади з судомами, середній вік маніфестації епілептичних пароксизмів становив 5 років 3 місяці (St = 5 років 9 місяців), середній вік досягнення ремісії нападів – 8 років 6 місяців (St = 6 років 2 місяці). Тривалість періоду, протягом якого у дитини спостерігалися судомні напади, становила 4 роки 2 місяці (St = 4 роки 3 місяці).

У підгрупі 1б у 15,1% дітей спостерігалася редукція епілептичних та епілептиформних феноменів на ЕЕГ. У виборці дітей з редукцією субклінічних ознак епілептичного процесу стабілізація активності на ЕЕГ спостерігалася у віці від 6 до 12 років (St = 6 років 8 місяців).

Статистично значущих розбіжностей між віком появи та редукції епілептичних нападів та субклінічних проявів епілептичного процесу у дітей, що були рандомізовані до 1а та 1б груп, встановлено не було. Діти, у яких ремісія епілептичних нападів досягнута не була, епілептичні пароксизми вперше з'являлися в молодшому віці (4 роки 10 місяців; St = 6,3 роки 10 місяців). Розбіжності між виборками виявилися статистично значущими ($t = 4,70$, $p < 0,001$).

У таблиці 1 приведено розподіл випадків епілепсії з судомними епілептичними нападами та епілептичних феноменів на ЕЕГ у дітей з РАС. У більшості дітей, як із судомними епілептичними нападами, так і з субклінічними станами, було діагностовано дитячий аутизм (F 84.0) та атиповий аутизм (F 84.1). Ці розлади в групах 1а та 1б зустрічалися вірогідно частіше, ніж в контрольній групі. Випадки високофункціонального аутизма переважали у дітей контрольної групи.

У таблиці 2 представлено розподіл випадків епілепсій із судомними епілептичними нападами та епілептичними феноменами на ЕЕГ при різних варіантах клінічного перебігу РАС у дітей. Нами були виділені 4 варіанти клінічного перебігу РАС: із уповільненням загального розвитку (накопиченням відставання відносно очікуваної траєкторії розвитку при оцінюванні за PER-R); з плато відставання у розвитку; з ранньою презентацією симптомів при оцінюванні за допомогою ADI-R та ADOS у віці від 12 до 24 місяців; з пізньою презентацією аутистичних симптомів.

У таблиці 3 представлено розподіл медичних розладів та станів, коморбідних з РАС, у дітей в залежності від наявності чи відсутності судомних епілептичних нападів та епілептичних феноменів на ЕЕГ. Звертає на себе увагу накопичення у дітей з РАС станів, зумовлених патологічним перебігом пологів, перенатальним органічним ушкодженням мозку (питомої ваги передчасних пологів, випадків церебрального паралічу, перцепторних сенсорних порушень, макроцефалії), розладів з дефіцитом уваги та гіперактивністю, дисбактеріозу, порушень сну (безсоння, апное).

В виборці дітей з латентними формами епілепсії спостерігається статистично значуще переважання поширеності випадків розумової відсталості в порівнянні як з контрольною групою, так і з групою з судомними епілептичними нападами. Для інших коморбідних медичних розладів та станів різниці в поширеності між групами порівняння не встановлено. Накопичення випадків розумової відсталості у дітей з РАС при коморбідній латентній епілепсії в порівнянні з коморбідними судомними епілепсіями може свідчити про їх асоціацію

Таблиця 1. Розподіл випадків епілепсії з судомними епілептичними нападами та епілептичних феноменів на ЕЕГ у дітей з РАС

РАС (F84.0 –F84.9)	Група 2, N = 802 (%)	Група 1а, N = 548 (%)	Група 1б, N = 185 (%)	P
Дитячий аутизм (F84.0)	26,4	31,8	35,7	$P_{(2/3,\ 2/4)}{}^{2}$; $P_{(3/4)}{}^{3}$
Атиповий аутизм (F84.1)	35,4	41,2	44,3	$P_{(2/3,\ 2/4)}{}^{2}$; $P_{(3/4)}{}^{3}$
Синдром Аспергера (F84.5)	17,0	6,8	3,8	$P_{(2/3)}{}^{1}$; $P_{(2/4)}{}^{2}$; $P_{(3/4)}{}^{3}$
Інші РАС	21,2	20,2	16,2	$P_{(2/3)}{}^{3}$; $P_{(2/4)}{}^{3}$; $P_{(3/4)}{}^{3}$

Примітки: [1] P < 0,001; [2] P < 0,001; [3] P > 0,001. Група 2 – діти з РАС без судомних епілептичних нападів та епілептичних феноменів на ЕЕГ; група 1а – діти з РАС та судомними епілептичними нападами в анамнезі; група 1б – діти з РАС без судомних епілептичних нападів в анамнезі, зі специфічними епілептичними феноменами на ЕЕГ.

Таблиця 2. Розподіл випадків епілепсії з судомними епілептичними нападами та епілептичними феноменами на ЕЕГ при різних варіантах клінічного перебігу РАС у дітей

Варіанти клінічного перебігу РАС	Група 2, N = 802 (%)	Група 1а, N = 548 (%)	Група 1б, N = 185 (%)	P
З уповільненням загального розвитку	17,0	27,9	37,8	$P_{(2/3)}{}^{1}$; $P_{(2/4)}{}^{2}$; $P_{(3/4)}{}^{3}$
З плато відставання у розвитку	7,0	4,0	7,7	$P_{(2/3)}{}^{3}$; $P_{(2/4)}{}^{3}$; $P_{(3/4)}{}^{3}$
З ранніми симптомами аутизму	42,0	41,2	36,8	$P_{(2/3)}{}^{3}$; $P_{(2/4)}{}^{3}$; $P_{(3/4)}{}^{3}$
Без ранніх симптомів аутизму	34,0	26,9	17,7	$P_{(2/3)}{}^{3}$; $P_{(2/4)}{}^{2}$; $P_{(3/4)}{}^{1}$

Примітки: [1] P < 0,001; [2] P < 0,001; [3] P > 0,001. Група 2 – діти з РАС без судомних епілептичних нападів та епілептичних феноменів на ЕЕГ; група 1а – діти з РАС та судомними епілептичними нападами в анамнезі; група 1б – діти з РАС без судомних епілептичних нападів в анамнезі, зі специфічними епілептичними феноменами на ЕЕГ.

не стільки з органічним ураженням мозку при прогресуванні епілептичного процесу, скільки з накопиченням додаткових випадків безсудомних форм епілептичних енцефалопатій, що викликають психічну дезінтеграцію.

У таблиці 4 наведено частоту використання (згідно з повідомленнями батьків і електронними базами даних) традиційних та нетрадиційних методів лікування у дітей з РАС. Серед традиційних лікувальних засобів були виділені категорії ПЕП та методів лікування, що не належать до ПЕП; серед нетрадиційних – застосування біологічно активних додатків, медикаментозного лікування препаратами, що не належать до ПЕП, та спеціальних дієт. Всі лікарські засоби були ранжовані за загальною поширеністю застосування в межах кожної категорії лікування.

Вальпроати виявилися найуживанішими ПЕП як в основній, так і в контрольній групах. Батьки майже 30% дітей з РАС мали позитивний досвід їх застосування. Серед дітей із судомними нападами вальпроати застосовували майже 50%, в групі дітей з латентними проявами епілепсії – біля 40%. У контрольній групі і в групі дітей з субклінічними проявами епілепсії препарат призначався як тимоізолептик при афективних порушеннях, асоційованих з порушеннями активності та уваги.

Ламотриджин був другим за частотою використання ПЕП. Препарат призначався майже кожному п'ятому пацієнту з РАС та третині дітей із судомами та латентними ознаками епілептичного процесу. У когортах дітей з РАС без судомних нападів призначення ламотриджину зазвичай мотивувалося його тимоізолептичними властивостями.

Решта ПЕП застосовувалася переважно у дітей із судомними нападами. Деякі ПЕП, зокрема ламотриджин, леветирацетам, карбамазепін, топірамат і окскарбазепін використовувалися у чверті або більше таких дітей. У контрольній групі і групі дітей із субклінічними формами епілепсії ці ПЕП застосовувалися рідко. Тільки вальпроати і ламотриджин, згідно з отриманими даними, використовувалися з приблизно однаковою частотою в групах з судомами та субклінічними проявами епілепсії.

Частота використання етосуксиміду та клозапіну в контрольній групі і групі з судомними нападами статистично значуще не відрізнялася. Вірогідної різниці в частоті застосування в контрольній групі та групі з латентними епілепсіями етосуксиміду та габапентину не визначено.

Вітамін B_6 і стероїди були найбільш часто вживаними традиційними методами лікування, що не відносяться до групи ПЕП. У контрольній групі більша кількість дітей отримувала лікування стероїдами і вітаміном B_6, ніж у групі з судомами. Кетогенна дієта була третім найбільш часто вживаним традиційним методом лікування судом, що не відноситься до ПЕП. Вона застосовувалася виключно в групі дітей з РАС та судомами. Серед нетрадиційних засобів лікування в контрольній групі спостерігалося значуще накопичення випадків застосування вітаміну B_{12}, безглютенової та безкозеїнової дієти.

Розбіжностей між основною та контрольною групою для інших біологічно активних додатків, зокрема коензиму Q10, глютатіону, диметилгліцину, таурину, гамма-аміномасляної кислоти, 5-гідрокситриптофану, L-карнозіну, карбогідратної та кетогенної дієт, встановлено не було.

Таблиця 3. Розподіл інших медичних розладів, коморбідних з РАС, у дітей залежно від наявності чи відсутності судомних епілептичних нападів та епілептичних феноменів на ЕЕГ

Медичний діагноз коморбідного розладу (медичного стану)	Група 2 (%)	Група 1а (%)	Група 1б (%)	P
Передчасні пологи	15,0	14,2	15,1	$P_{(2/3)}^{3}$; $P_{(2/4)}^{3}$; $P_{(3/4)}^{3}$
Церебральний параліч	0,7	4,9	2,2	$P_{(2/3)}^{3}$; $P_{(2/4)}^{3}$; $P_{(3/4)}^{3}$
Перцепторні порушення (розлад сенсорної інтеграції)	49,9	50,7	49,2	$P_{(2/3)}^{3}$; $P_{(2/4)}^{3}$; $P_{(3/4)}^{3}$
Гіперкінетичний розлад	31,0	29,9	30,8	$P_{(2/3)}^{3}$; $P_{(2/4)}^{3}$; $P_{(3/4)}^{3}$
Гіпотонія	23,9	20,1	25,9	$P_{(2/3)}^{3}$; $P_{(2/4)}^{3}$; $P_{(3/4)}^{3}$
Розумова відсталість	20,0	6,9	34,1	$P_{(2/3)}^{1}$; $P_{(2/4)}^{2}$; $P_{(3/4)}^{1}$
Генетичне захворювання	6,0	4,0	6,5	$P_{(2/3)}^{3}$; $P_{(2/4)}^{3}$; $P_{(3/4)}^{3}$
Захворювання нирок	1,9	2,0	2,2	$P_{(2/3)}^{3}$; $P_{(2/4)}^{3}$; $P_{(3/4)}^{3}$
Серцево-судинне захворювання	1,9	2,0	2,2	$P_{(2/3)}^{3}$; $P_{(2/4)}^{3}$; $P_{(3/4)}^{3}$
Макроцефалія	11,0	8,9	10,8	$P_{(2/3)}^{3}$; $P_{(2/4)}^{3}$; $P_{(3/4)}^{3}$
Мікроцефалія	4,0	4,0	3,8	$P_{(2/3)}^{3}$; $P_{(2/4)}^{3}$; $P_{(3/4)}^{3}$
Дисбактеріоз	16,0	12,0	16,2	$P_{(2/3)}^{3}$; $P_{(2/4)}^{3}$; $P_{(3/4)}^{3}$
Безсоння	21,9	27,0	34,1	$P_{(2/3)}^{3}$; $P_{(2/4)}^{3}$; $P_{(3/4)}^{3}$
Апное	9,0	8,0	9,2	$P_{(2/3)}^{3}$; $P_{(2/4)}^{3}$; $P_{(3/4)}^{3}$

Примітки: [1] P < 0,001; [2] P < 0,001; [3] P > 0,001. Група 2 – діти з РАС без судомних епілептичних нападів та епілептичних феноменів на ЕЕГ; група 1а – діти з РАС та судомними епілептичними нападами в анамнезі; група 1б – діти з РАС без судомних епілептичних нападів в анамнезі, зі специфічними епілептичними феноменами на ЕЕГ.

Для когорти осіб з РАС та судомними нападами на підставі оцінок батьків і катамнестичних даних були розраховані середні оцінки впливу кожного методу лікування на епілептичні пароксизми та симптоми аутистичного спектра, зокрема сон, порушення комунікації, поведінки, уваги та настрою. Отримані показники аналізувалися з використанням методу кластерного аналізу. Проведений статистичний аналіз забезпечив чіткий розподіл методів лікування за двома кластерами: ПЕП та методів лікування, що не відносяться до ПЕП (кластер 1 і кластер 2). На другому етапі статистичний аналіз ПЕП дозволив сгрупувати їх в 4 кластери з подібним позитивним та негативним впливом на епілептичні напади та симптоми аутизму, ризиком небажаних ефектів.

В цілому, як ПЕП, так і методи лікування, що не відносяться до ПЕП, продемонстрували позитивний вплив на судомні напади, проте методи лікування в межах кластера 1 оцінювалися як ті, що більш значимо зменшують судоми, ніж методи лікування, включені до кластера 2. Методи, включені до кластера ПЕП, оцінювалися батьками рандомізованих дітей як ті, що негативно впливають на інші клінічні прояви спектра аутизму, а методи, що не належать до ПЕП, сприймалися як ті, що позитивно впливають на ці клінічні прояви.

ПЕП, включені до кластера 1 (вальпроати та ламотриджин), гармонійніше впливали як на судоми, так і на поведінкові розлади, асоційовані з РАС. За цими властивостями вони мали перевагу над препаратами кластера 2 (карбамазепіном, окскарбазепіном, топіраматом). Препарати кластера 2 частіше, ніж препарати кластера 1, посилювали гіперактивність та імпульсивність дітей з РАС. Препарати кластера 3 (етосуксимід та леветирацетам) мали найменший негативний вплив на інші клінічні ознаки РАС у дітей з коморбідними епілепсіями. ПЕП, включені до кластера 4 (фенітоїн, клоназепам), оцінювалися батьками рандомізованих дітей як такі, що негативно впливають на перебіг епілепсій та клінічні прояви РАС. Частота побічних ефектів при застосуванні ПЕП кластерів 2 та 4 була вищою, ніж у препаратів кластеру 1.

У таблиці 5 наведено частоту небажаних ефектів незалежно від тяжкості і частоту важких небажаних ефектів для методів лікування, що оцінюються як найбільш ефективні.

Згідно з оцінками батьків, серед всіх ПЕП вальпроати, ламотриджин і леветирацетам продемонстрували найширший спектр активності відносно епілептичних пароксизмів і найменш виражений негативний вплив на клінічні прояви РАС. Топірамат показав високу ефективність при монотерапії та політерапії з солями вальпроєвої кислоти у дітей з епілептичними енцефалопатіями. У осіб з РАС та коморбідними латентними епілепсіями спостерігався негативний вплив ПЕП на інші клінічні симптоми аутистичного спектра.

Висновки

Таким чином, причинно-наслідкові зв'язки між аутизмом і епілепсією вимагають подальших досліджень: епілептичний процес може передувати первазивним порушенням розвитку і формуванню аутистичної поведінки; перебіг РАС може ускладнюватися епілептичними нападами; епілепсії та РАС можуть бути проявами єдиного патологічного процесу порушення нейророзвитку.

Таблиця 4. Застосування протиепілептичних препаратів та інших протиепілептичних засобів лікування у дітей з РАС залежно від наявності чи відсутності судомних епілептичних нападів та епілептичних феноменів на ЕЕГ

Засоби лікування	Діти з РАС (в цілому)	Контрольна група (%)	Група 1а (%)	Група 1б (%)	P
Протиепілептичні препарати					
Вальпроати	27,1	10,0	47, 9	38,9	$P_{(3/4)}^{2}$; $P_{(3/5)}^{2}$; $P_{(4/5)}^{3}$
Ламотриджин	19,2	11,2	27,0	30,8	$P_{(3/4)}^{2}$; $P_{(3/5)}^{2}$; $P_{(4/5)}^{3}$
Леветирацетам	11,6	2,0	25,9	10,8	$P_{(3/4)}^{2}$; $P_{(3/5)}^{2}$; $P_{(4/5)}^{1}$
Карбамазепін	10,8	1,0	24,1	14,1	$P_{(3/4)}^{2}$; $P_{(3/5)}^{2}$; $P_{(4/5)}^{1}$
Топірамат	9,5	0,4	23,5	7,6	$P_{(3/4)}^{2}$; $P_{(3/5)}^{2}$; $P_{(4/5)}^{2}$
Габапентин	6,3	7,0	0,9	8,1	$P_{(3/4)}^{1}$; $P_{(3/5)}^{3}$; $P_{(4/5)}^{1}$
Окскарбазепін	3,9	1,2	5,5	10,1	$P_{(3/4)}^{3}$; $P_{(3/5)}^{1}$; $P_{(4/5)}^{3}$
Етосуксимід	0,3	0	0,9	0	$P_{(3/4)}^{3}$; $P_{(3/5)}^{3}$; $P_{(4/5)}^{3}$
Фенітоїн	1,3	0	3,6	0	$P_{(3/4)}^{1}$; $P_{(3/5)}^{1}$; $P_{(4/5)}^{1}$
Клоназепам	0,2	0	0,5	0	$P_{(3/4)}^{3}$; $P_{(3/5)}^{3}$; $P_{(4/5)}^{3}$
Традиційні засоби лікування, що не належать до ПЕП					
Вітамін B_6	21,5	27,1	15,1	20,0	$P_{(3/4)}^{1}$; $P_{(3/5)}^{1}$; $P_{(4/5)}^{3}$
Стероїди	14,4	20,9	4,9	14,1	$P_{(3/4)}^{2}$; $P_{(3/5)}^{1}$; $P_{(4/5)}^{1}$
Кетогенна дієта	3,0	1,2	2,9	7,0	$P_{(3/4)}^{3}$; $P_{(3/5)}^{2}$; $P_{(4/5)}^{2}$
Імуноглобуліни	0,3	0	0,9	0	$P_{(3/4)}^{3}$; $P_{(3/5)}^{3}$; $P_{(4/5)}^{3}$
Нетрадиційні засоби лікування					
Біологічно активні додатки					
Вітамін B_{12}	23,5	32,0	19,5	25,4	$P_{(3/4)}^{1}$; $P_{(3/5)}^{3}$; $P_{(4/5)}^{3}$
Магнію сульфат	19,9	26,1	16,6	21,6	$P_{(3/4)}^{3}$; $P_{(3/5)}^{3}$; $P_{(4/5)}^{3}$
Коензим Q10	13,9	16,0	14,6	11,9	$P_{(3/4)}^{3}$; $P_{(3/5)}^{3}$; $P_{(4/5)}^{3}$
Глютатіон	12,8	13,8	17,7	11,4	$P_{(3/4)}^{3}$; $P_{(3/5)}^{3}$; $P_{(4/5)}^{3}$
Диметилгліцин	10,9	14,0	9,5	13,0	$P_{(3/4)}^{3}$; $P_{(3/5)}^{3}$; $P_{(4/5)}^{3}$
Таурин	9,8	9,7	8,6	13,5	$P_{(3/4)}^{3}$; $P_{(3/5)}^{3}$; $P_{(4/5)}^{3}$
Гамма-аміномасляна кислота	8,9	11,6	5,7	9,2	$P_{(3/4)}^{3}$; $P_{(3/5)}^{3}$; $P_{(4/5)}^{3}$
5-гідрокситриптофан	7,7	10,7	7,7	10,3	$P_{(3/4)}^{3}$; $P_{(3/5)}^{3}$; $P_{(4/5)}^{3}$
L-карнозін	5,8	4,9	4,6	9,2	$P_{(3/4)}^{3}$; $P_{(3/5)}^{3}$; $P_{(4/5)}^{3}$
Медикаментозне лікування					
Хелірування	11,9	14,6	9,7	16,2	$P_{(3/4)}^{3}$; $P_{(3/5)}^{3}$; $P_{(4/5)}^{3}$
Гіпербарична оксигенотерапія	6,9	5,7	6,8	9,7	$P_{(3/4)}^{3}$; $P_{(3/5)}^{3}$; $P_{(4/5)}^{3}$
Спеціальні дієти					
Безглютенова безказеїнова дієта	30,9	40,6	24,8	35,1	$P_{(3/4)}^{1}$; $P_{(3/5)}^{3}$; $P_{(4/5)}^{3}$
Специфічна карбогідратна дієта	8,0	5,9	4,0	8,1	$P_{(3/4)}^{3}$; $P_{(3/5)}^{3}$; $P_{(4/5)}^{3}$
Кетогенна дієта	2,0	0,9	2,7	1,2	$P_{(3/4)}^{3}$; $P_{(3/5)}^{3}$; $P_{(4/5)}^{3}$

Примітки: [1] $P < 0,001$; [2] $P < 0,001$; [3] $P > 0,001$.

Таблиця 5. Частота небажаних ефектів незалежно від тяжкості і частота важких небажаних ефектів для методів лікування, що оцінюються як найбільш ефективні

Метод лікування	Кількість небажаних ефектів (%)			Кількість тяжких небажаних ефектів (%)		
	1	2	3	1	2	3
Вальпроати	44	28	13	17	6	6
Ламотриджин	36	22	14	18	3	1
Леветирацетам	46	22	15	18	2	2
Етосуксимід	24	9	9	9	0	3
Кетогенна дієта	28	15	5	7	0	3
Безглютенова та безказеїнова дієта	8	2	2	4	1	0
Гіпербарична оксигенація	14	8	6	5	0	3

Результати дослідження свідчать, що ПЕП сприймаються батьками дітей з РАС та експертами, що тривалий час спостерігали цих хворих, як засоби, що зменшують судоми, але посилюють інші аутистичні та поведінкові розлади. Серед ПЕП вальпроєва кислота, ламотриджин, леветирацетам і етосуксимід ефективніше за інші зменшують судоми і мають найменший негативний вплив на інші клінічні ознаки РАС у дітей з коморбідними епілепсіями. Топірамат продемонстрував високу ефективність при монотерапії та політерапії з солями вальпроєвої кислоти у дітей з епілептичними енцефалопатіями.

Нетрадиційні методи лікування, за оцінками батьків дітей з РАС та експертів, що спостерігали хворих, позитивно впливають на аутистичні симптомокомплекси та судоми, проте позитивний ефект щодо судом, згідно їх сприйняття, був значно менш вираженим, ніж ефект ПЕП.

Деякі традиційні методи лікування епілепсій, які не відносяться до ПЕП, зокрема кетогенна дієта, сприймаються як методи, що позитивно впливають як на судоми, так і на інші ознаки аутистичного спектра; безглютенова та безказеїнова дієти позитивно впливають на перебіг РАС, але несуттєво – на прояви коморбідних епілепсій.

У хворих з РАС, які страждають субклінічними судомами, спостерігався негативний вплив ПЕП і позитивний вплив традиційних методів лікування судом, що не відносяться до групи ПЕП, на клінічні симптоми аутистичного спектра. Згідно з повідомленнями батьків, частота побічних ефектів при застосуванні ПЕП була вищою у порівнянні з традиційними методами лікування епілепсій, що не відносяться до групи ПЕП.

Література

1. Olsson I. Epilepsy in autism and autisticlike conditions. A population-based study / I. Olsson, S. Steffenburg, C. Gillberg // Arch. Neurol. – 1988. – V. 45. – P. 666 -668.

2. Tuchman R. Epilepsy in autism / R. Tuchman, I. Rapin // Lancet, Neurol. – 2002. – V. 1. – P. 352-358.

3. Kurtz Z. Epilepsy in young people: 23 year follow up of the British national child development study / Z. Kurtz, P. Tookey, E. Ross // B.M.J. – 1998. – V. 316. – P. 339-342.

4. Volkmar F. Seizure disorders in autism / F. Volkmar, D.S. Nelson // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatr. – 1991. – V. 29. – P. 127-129.

5. Patrick F. Epilepsy in autism: features and correlates / Patrick F. Bolton, I. Carcani-Rathwell, J. Hutton, S. Goode et al. // Br. J. Psychiatry. – 2011. – V. 198 (4). – P. 289-294.

6. Rutter M. A Neuropsychiatric Study in Childhood / M. Rutter, P. Graham, W. Yule. – Philadelphia: JB Lippincott, 1970. – 237 p.

7. Gillberg C. Outcome and prognostic factors in infantile autism and similar conditions: a population-based study of 46 cases followed through puberty / C. Gillberg, S. Steffenburg // J. Autism De.v Disord. – 1987. – V. 17. – P. 273-287.

8. Volkmar F.R. Seizure disorders in autism / F.R. Volkmar, D.S. Nelson // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. – 1990. – V. 29 (1). – P. 127-129.

9. Tuchman R.F. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates / R.F. Tuchman, I. Rapin // Pediatrics. – 1997. – V. 99. – P. 560-566.

10. Amiet C. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis / C. Amiet, I. Gourfinkel-An, A. Bouzamondo, S. Tordjman et al. // Biol. Psychiatry. – 2008. – V. 64. – P. 577-582.

11. Tuchman R. Convulsing toward the pathophysiology of autism / R. Tuchman, S.L. Moshe, I. Rapin // Brain Dev. – 2009. – V. 31. – P. 95-103.

12. Enticott P.G. A preliminary transcranial magnetic stimulation study of cortical inhibition and excitability in high-functioning autism and Asperger disorder / P.G. Enticott, N.J. Rinehart, B.J. Tonge, J.L. Bradshaw et al. // Dev. Med. Child. Neurol. – V. 52. – P. 179-183.

13. Mandell D.S. Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders / D.S. Mandell, K.H. Morales, S.C. Marcus, A.C. Stahmer et al. // Pediatrics. – 2008. – V. 121. – P. 441-448.

14. Calandre E.P. Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children / E.P. Calandre, R. Dominguez-Granados, M. Gomez-Rubio et al. // Acta Neurol Scand. – 1990. – V. 81. – P. 504-506.

15. Kwan P. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs / P. Kwan, M.J. Brodie // Lancet. – 2001. – V. 357. – P. 216-222.