УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТУВАННЯ та лікування епілепсії — запорука повноцінного життя пацієнтів

За матеріалами XXVIII Наукової конференції Української протиепілептичної ліги з міжнародною участю (16–18 травня 2024 р., Вінниця, Україна)

У травні 2024 р. провідні фахівці з неврології та епілептології взяли участь у роботі XXVIII Наукової конференції Української протиепілептичної ліги (УПЕЛ) із міжнародною участю. Цей захід відбувся у Вінниці, відомому осередку культури, науки та медицини, у гібридному форматі (офлайн і онлайн — це уможливило залучення близько 500 учасників) і тривав протягом трьох днів, ставши важливою подією для наукової та медичної спільноти. Крім того, у межах заходу прозвучали доповіді видатних вітчизняних епілептологів і провідних спеціалістів з Австрії, Великої Британії, Данії, Італії, Польщі, США, після кожної з яких учасники мали можливість взяти участь в обговоренні цього матеріалу.

Насичена програма форуму дозволила фахівцям обмінятися практичним досвідом та теоретичними надбаннями, підвищити рівень професійних знань і ознайомитися з інноваційними методами діагностування та лікування епілепсії. Проведення конференції стало підсумком копіткої праці епілептологів України, які ні на день не припиняли своєї роботи, попри тяжкі умови повномасштабної війни.

Систематична інтерпретація клінічної ЕЕГ: інтеріктальний та іктальний патерни

Із цією темою виступив **Sandor Beniczky,** провідний фахівець із нейрофізіології в Міжнародній протиепілептичній лізі (ILAE), професор клінічної нейрофізіології університету м. Орхус; керівник відділу клінічної нейрофізіології Датського центру епілепсії (м. Діаналунд, Данія).

Як зазначив доповідач, його метою є висвітлити критерії Міжнародної федерації клінічної фізіології (IFCN) для ідентифікації епілептиформних розрядів і відмінності між ними та інтеріктальними неепілептиформними гострими транзиторними розрядами; визначити патерни, отримані за допомогою скальпової електроенцефалографії (ЕЕГ), пояснити чутливість і специфічність методу та можливості його застосування в клінічній практиці.

Показання ЕЕГ слід зчитувати за певними правилами: визначаючи передусім фонову активність, інтеріктальні аномалії та іктальну феноменологію. В ідеалі все це слід робити, не знаючи інших характеристик стану пацієнта, окрім віку та рівня свідомості, а далі — інтерпретувати дані в клінічному контексті.

Після цього слід обговорити інтеріктальні аномалії за правилом 4W (What? Where? When? Why?) — запитання «Що? Де? Коли? Чому?» і дати операційні визначення інтеріктальних розрядів. Насамкінець необхідно оцінити іктальні патерни ЕЕГ.

Інтеріктальні аномалії ЕЕГ є не дуже інформативними. За правилом 4W, спочатку слід визначити їхню форму: інтеріктальні епілептиформні розряди (спайки, гострі хвилі, поліспайки, ритмічні повторення спайків і повільних хвиль, короткі потенційно іктальні ритмічні розряди (BIRDS) та повільні хвилі (від одного розряду до цілої низки).

Професор S. Beniczky наголосив, що хибнопозитивний висновок про ЕЕГ може завдати пацієнтові більшої шкоди, ніж хибнонегативний, адже спайки часто призводять до гіпердіагностики. Як наслідок, 25–30 % пацієнтів в епілептичних центрах можуть вважатися такими, що мають резистентні до лікування напади, хоча насправді в них немає епілепсії. Шкідливими наслідками також можуть бути обмеження щодо керування транспортом і вибору професії; побічні ефекти протинападових препаратів (ПНП), які не варто призначати; брак лікування реального стану пацієнта.

Для інтерпретації ЕЕГ 2017 р. було опубліковано глосарій застосовуваних термінів,, одним із авторів якого був пан S. Beniczky (Kane et al., 2017).

Цей документ містить шість критеріїв IFCN для визначення інтеріктальних епілептиформних розрядів:

1) дво- / трифазні хвилі зі спайкоподібною морфологією;

2) тривалість хвилі відрізняється від такої за поточної фонової активності;

3) асиметрія форми хвилі;

4) перехідний процес супроводжується пов'язаною повільною післяхвилею;

5) часто замість повільної хвилі спостерігається сплощення;

6) розподіл негативного і позитивного потенціалів на шкірі голови свідчить про джерело сигналу в мозку.

Саме на останньому критерії доповідач зупинився детальніше, пояснюючи природу позитивних і негативних потенціалів, генерованих головним мозком, і демонструючи вольтажні карти, які допомагають відрізняти їх від екстрацеребральних артефактів.

Вказаний принцип ліг в основу методу, який дає змогу визначати природу та джерело потенціалів. Метод було перевірено в дослідженні з аналізом 60 електроенцефалограм, які реєстрували впродовж 20 хв; половина з них належала пацієнтам з епілепсією, а решта — із неепілептичними пароксизмальними епізодами. Доведено належну чутливість і специфічність методу, а отже, він був валідований (Kural et al., 2020, 2021).

Також спікер представив низку цікавих прикладів застосування описаного методу в клінічній практиці, залучивши авдиторію до аналізу реальних даних ЕЕГ пацієнтів і побудованих на їх основі вольтажних карт.

Повернувшись до правила 4W, він зауважив, що важливо визначати не лише перше запитання «Що?» — форму графоелементів (епілептиформних розрядів і повільних хвиль), але й решту. Друге запитання «Де?» допомагає визначити локалізацію графоелементів, тобто чи є розряди фокальними або генералізованими (білатеральними синхронними); третє запитання «Коли?» — їхні часові характеристики (із реєстрацією — рідко / час від часу; пов'язані з природою розряду — одиничний / повторюваний [ритмічний / аритмічний]); четверте запитання «Чому?» — наявність певних тригерів (як-от фотостимуляція, гіпервентиляція, ноцицепція тощо) або спонтанність. Усі ці аспекти теж були проілюстровані реальними даними ЕЕГ пацієнтів. Доповідач проаналізував широкий спектр іктальних патернів на ЕЕГ, як-от ритмічні / квазіритмічні спайк-хвилі; ритмічна активність, що розвивається в часі та просторі; електродекремент; патологічна активність ЕЕГ, яка пов'язана із симптоматикою. Насамкінець професор S. Beniczky запропонував учасникам конференції скористатися інструментом для самостійного онлайн-навчання вміння вирізняти ЕЕГ-шаблони, яким була присвячена його доповідь, і поділився відповідним посиланням.

Довготривалий відео-ЕЕГ моніторинг, дефініції, цілі та завдання, особливості застосування

Володимир Харитонов, дитячий невролог, епілептолог, психіатр, завідувач дитячого відділення Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Клінічна лікарня «Психіатрія»», член Європейської академії епілептології (EUREPA) та Міжнародної асоціації дитячих неврологів (ICNA) (Київ, Україна) на початку своєї доповіді зазначив, що довготривалий відео-ЕЕГ моніторинг нині є «золотим стандартом» точного діагностування і класифікації епілепсії та неепілептичних пароксизмальних станів, головним принципом якого є кореляція синхронізованих за часом клінічних симптомів, зареєстрованих на відео та електроенцефалограмі.

Важливими моментами методології є:

- Застосування фіксованих електродів; виконання полісомнографії (електрокардіографія [ЕКГ], електроміографія [ЕМГ], застосування дихальних електродів).
- Наявність окремої кімнати з відеообладнанням; можливість застосовувати кнопку для сигналізації в момент нападу; необхідність спостереження тренованим персоналом, здатним оцінити ситуацію.

Необхідно здійснювати мультиканальний довготривалий запис даних ЕЕГ та відео із системою «розділеного екрана» (Split Screen) і зберігати їх у цифровому форматі для подальшого перегляду фахівцями й шифрування досвідченим неврологом або епілептологом. Додатковими опціями можуть бути: скасування протисудомної терапії; провокування судом (за допомогою депривації сну) або психогенних неепілептичних нападів; застосування додаткових електродів.

Як зауважив пан Харитонов, показаннями для виконання відео-ЕЕГ моніторингу є:

- Встановлення диференціального діагнозу епілепсії (психогенні неепілептичні напади, синкопи, парасомнії).
- Класифікація нападів (фокальні / первинні генералізовані.
- Симптоматична генералізована / мультифокальна епілепсія).
- Дохірургічне оцінювання (кореляція іктальної ЕЕГ із семіологією судом; локалізація вогнища).

Метод дає можливість спостерігати в динаміці за межовими симптомами нападів і неконвульсивними змінами на ЕЕГ; кількісно оцінювати епілептиформні зміни; аналізувати дані ЕЕГ пацієнтів у комі; встановлювати ефективність лікування епілептичного статусу; реєструвати та описувати повторювану / стереотипну поведінку (рухи новонароджених, пацієнтів у реанімації або під час сну). Стандартна ЕЕГ має низку обмежень. Зокрема, за короткий проміжок (15–20 хв) пароксизмальні стани можуть бути пропущені, не залишаючи відеозапису для порівняння підозрілих ЕЕГ змін зі змінами поведінки. Інформаційна цінність цього дослідження становить 30–50 % (тоді як для відео-ЕЕГ моніторингу — 80–90 %). Доповідач також наголосив, що єдиний спосіб довести наявність нападів — це зареєструвати їх.

Володимир Ігорович навів переваги застосування відео-ЕЕГ моніторингу в умовах медичного стаціонару. Передусім це можливість контролювати довкілля, використовувати метод для реєстрації генералізованих нападів, скасовувати за потреби протисудомну терапію.

У разі необхідності проведення диференційної діагностики можна здійснити тест на визначення вмісту глюкози в сироватці крові або однофотонну емісійну комп'ютерну томографію (ОФЕКТ), використати певні провокації, застосувати моніторінг з інвазивними електродами (інтракраніальну ЕЕГ). Недоліком такого методу є його висока вартість.

Також можливе застосування амбулаторного відео-ЕЕГ моніторингу. Зокрема, можливий лише частковий контроль довкілля; метод застосовують для мінімальних або неконвульсивних судом, тільки з діагностичною метою. Перевагою є його менша вартість, недоліками — неможливість використання інвазивних електродів і скасування протисудомної терапії.

На завершення доповіді спікер розповів про складний клінічний випадок, за якого застосування методу відео-ЕЕГ моніторингу з інвазійними електродами допомогло встановити точний діагноз (фокальна коркова дисплазія II типу) і провести хірургічне лікування, завдяки якому пацієнтка досягла тривалої ремісії.

Фізіологічні ЕЕГ-патерни дітей раннього віку

Лікарка-педіатриня КНП «Перше львівське територіальне медичне об'єднання», багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги святого Миколая (Львів, Україна) **Ольга Тичківська** у межах своєї доповіді виконала огляд найпоширеніших фізіологічних ЕЕГ-патернів у дітей раннього віку (від місяця до 3 років), щоб оцінити значущість розпізнавання фізіологічних патернів у практичній інтерпретації даних ЕЕГ-дослідження для кожного пацієнта.

Доповідачка представила дані дослідження, виконаного на базі п'яти центрів у Північній Америці і присвяченого оцінюванню компетенції лікарів-неврологів, зокрема дитячих (Nascimento et al., 2022). За даними дослідження, фахівці мають тенденцію «передіагностовувати» епілепсію приблизно на 30 %. Основною причиною цього явища була хибна інтерпретація фізіологічних ЕЕГ-патернів, що спонукало до створення програми підготовки нейрофізіологів, яка уміщувала переліки нормальних, доброякісних і патологічних патернів, а також артефактів, які мають розрізняти відповідні фахівці.

Як зазначила пані Тичківська, йдеться саме про фізіологічні патерни. Власне, для стану неспання («бадьорості») характерними є задній домінантний ритм (PDR) та його варіанти, μ-ритм, λ-хвилі та задні повільні хвилі дитячого (юного) віку (PSWY).

Задній домінантний ритм є однією з основних характеристик фонової активності, який відображає цілісність і зрілість таламо-кортикальних зв'язків (конектомів) і локалізується в потиличних ділянках (задніх квадрантах). Цей ритм найкраще диференціюють у стані фізіологічного спокою при заплющенні очей (реактивність спостерігається після 3 місяців).

Частота PDR змінюється з віком і в межах норми становить: 3–4 місяці — 3–4 Гц, 5 місяців — 5 Гц, 12 місяців — 6–7 Гц, 3 роки — 8 Гц. Тобто значення, що виходять за межі норми, мають спонукати лікаря до з'ясування причин цих порушень. Фізіологічними варіантами PDR є суб- та супрагармонічний ритми, α-пік (alpha squeek). PDR є біомаркером когнітивних порушень, енцефалопатій, він чутливий до деяких лікарських засобів, зокрема анестетиків.

Доволі часто PDR8 Гц асоціюють із розладами спектра аутизму (РСА), але насправді він не є його маркером, оскільки така частота є фізіологічною для дітей трирічного віку, і лише в 1 % із них вона лишиться незмінною. Патологічними варіантами вважаються брак реактивності до розплющування-заплющування очей (наприклад, феномен Bancaud) та асиметрія за частотою (> 1 Гц) чи амплітудою (> 50 %).

Роль μ-ритму (іноді його називають роландичним, гребінцевим, сенсоро-моторним), який виникає у немовлят віком приблизно 6 місяців довгий час залишалася нез'ясованою. Нині відомо, що він відіграє певну роль у функції навчання, імітації рухів, відтворенні емоцій. Імовірним місцем генерації μ-ритму є пірамідальні нейрони зон кори, які контролюють усвідомлені рухи. Зокрема, на підставі даних вивчення цього ритму зараз розроблюють програми комунікацій для тих дітей і дорослих, які не в змозі використовувати рухову активність.

«Потиличні гострі хвилі», монофазні, трикутної форми, що зникають під час заплющування очей, називають λ-хвилями. Вони асоційовані із візуальною стимуляцією («сканування» середовища, розгляд патернів), виконанням математичних обчислень, а також із викликаними зоровими потенціалами у відповідь на переміщення поля зору вздовж сітківки під час сакадичних рухів очних яблук. Як зауважила доповідачка, саме наявність λ-хвиль виключає патерн енцефалопатії.

Ще один фізіологічний патерн — PSWY. Ці хвилі виникають уже в дворічному віці, набуваючи піку в підлітковий період, і зникають до 20-го року життя. Вони відіграють важливу роль у здатності розрізняти прояви емоцій (і загалом міміку) на обличчі. Їхню фізіологічну природу підтверджує те, що вони зникають під час заплющування очей та уві сні.

Пані Тичківська також охарактеризувала фізіологічні ЕЕГ-патерни дітей раннього віку, які спостерігаються за станів дрімоти та сну. Зрештою, вона наголосила на важливості відрізняти фізіологічні ЕЕГ-патерни від таких, що свідчать про наявність патології.

Наскільки лікування епілепсії залежить від результатів ЕЕГ дослідження

Лідія Мар'єнко, д.мед.н., професорка кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на початку своєї доповіді процитувала висновок, зроблений у дослідженні A.S. Greenblatt et al. (2023): «Попри майже столітній прогрес у розумінні механізмів, що лежать в основі епілептичних нападів, розробку безлічі нових технологій візуалізації, які використовують у клінічній практиці, візуальний огляд даних ЕЕГ лишається «золотим стандартом» для виявлення епілептиформних аномалій під час обстеження пацієнтів. Хоча ЕЕГ є безцінним клінічним інструментом у відповідному контексті, неправильне використання і тлумачення є поширеними та можуть завдати значної та незворотної шкоди».

Крім того, це може призвести до зловживань і дискредитації методики ЕЕГ, наприклад:

- Диференційне діагностування виконують пацієнтам із короткочасною втратою / порушенням свідомості або з неясними руховими і сенсорними феноменами: транзиторними ішемічними атаками (ТІА), синкопами, транзиторною глобальною амнезією (ТГА); метаболічними, екстрапірамідними розладами (особливо — дистоніями); нейрокогнітивними порушеннями, парасомніями тощо.
- Майже 50 % осіб із психогенними нападами можуть мати на ЕЕГ аномальні феномени.
- Близько 10–30 % пацієнтів з епілепсією мають також неепілептичні пароксизмальні порушення (частіше психогенні напади).

Як зазначила пані Мар'єнко, в Україні серед проблем ЕЕГ-діагностики епілепсії — недостатній професійний рівень нейрофізіологів, а також труднощі з налаштуванням апаратури та монтажем електродів, недотримання тривалості й порядку запису ЕЕГ (рутинної, уві сні),

невміння виокремлювати артефакти й інтерпретувати результат (через незнання основ епілептології) та оформлювати висновки. Причиною цих прогалин є брак курсів для ЕЕГ-нейрофізіологів (як первинних, так і для вдосконалення навичок).

Під час виконання ЕЕГ-діагностики також слід брати до уваги частоту реєстрації епілептиформної активності в пацієнтів з епілепсією (чутливість ЕЕГ). Єдина стандартна (класична, рутинна) ЕЕГ дає змогу зробити це з імовірністю 50 %, тоді як додаткова ЕЕГ під час сну підвищує шанси до 80 %, а багаторазові ЕЕГ вдень і вночі — до 92 %. Власне, перші три ЕЕГ є найважливішими, надалі частота знахідок різко зменшується.

Доповідачка також звернула увагу авдиторії на питання застосування в клінічній практиці виключно нової Класифікації типів нападів (розширеної версії ILAE, 2017), у якій використано нову термінологію, згідно з якою призначається відповідне лікування (зважаючи на етіологію) (Fisher et al., 2017).

Лідія Борисівна представила учасникам заходу приклад застосування нової термінології за вогнищевих епілепсій: вторинно генералізований судомний напад (старий термін) = фокальний із переходом у двобічний тоніко-клонічний (нове визначення) або двобічний тоніко-клонічний із фокальним початком. Часто спостерігається аура (тепер вважається початком епілептичного нападу) із переходом у двобічний судомний напад. На ЕЕГ фіксують вогнищеві епілептиформні розряди із/без вторинної білатеральної синхронізації. Здебільшого епілепсія є структурною (за даними магнітно-резонансної томографії [МРТ+]), проте може бути невідомої, інфекційної, імунної, генетично-структурної (як-от фокальна кортикальна дисплазія), рідше — метаболічної етіології.

Так, для встановлення генералізованої епілепсії мають бути наявними всі елементи генералізованих тоніко-клонічних судом: заціпеніння всього тіла, іктальний крик, надалі клонічна фаза і постіктальна фаза непритомності загальною тривалістю 60–120 секунд. Можливий поворот голови вбік уже після початку нападу, після втрати свідомості. Дані ЕЕГ завжди виявляють генералізовану епілептиформну активність (не виключені супутні вогнищеві порушення). Клінічно — початок без передвісників (на початку можливе виникнення міоклоній або абсансу). Напад не починається з вогнищевих ознак (як-от затерпання руки або судом в одній кінцівці, так званої «аури»). Генералізований тоніко-клонічний напад (ГТКН) має специфічну клінічну картину, що охоплює чіткі тонічну і клонічну фази.

Власне, генералізовані епілепсії діагностують за фіксації білатерально синхронних генералізованих розрядів епілептиформної активності без вогнищевого початку або закінчення. Є патерни ЕЕГ, характерні для певних клінічних форм (наприклад, для типового абсансу — спайк-хвилі 3,0–3,5 Гц, атипового абсансу — 2,5 Гц, ювенільної міоклонічної епілепсії — поліспайк-хвилі, синдрому Веста — гіпсаритмія).

Як зазначила доповідачка, для чотирьох генералізованих форм епілепсії — дитячої абсансної, юнацької абсансної, ювенільної міоклонічної епілепсії Янца та ізольованих тоніко-клонічних нападів — залишився термін «генетична / ідіопатична епілепсія». Також детально зупинилася на особливостях складних абсансів та охарактеризувала особливості комбінованої генералізованої та фокальної епілепсії, навела рекомендації з лікування різних форм епілепсії згідно з настановою Національного інституту здоров'я і клінічної досконалості Великої Британії (NICE, 2022).

На завершення своєї доповіді пані Мар'єнко ознайомила авдиторію з клінічними випадками, за яких було встановлено хибні діагнози на підставі неправильно інтерпретованих даних ЕЕГ; наголосила на необхідності використання біполярних електродів та навела вимоги до формулювання висновку за даними ЕЕГ. Одним із головних завдань, на її думку, сьогодні є якісна підготовка фахівців зі спеціальності «нейрофізіологія».

Інвазивна ЕЕГ при епілепсії: за та проти стерео-ЕЕГ і субдуральних електродів

Завідувачка відділу дитячої нейрохірургії дитячого госпіталю Марії Фарері Вестчестерського медичного центру, ад'юнкт-професорка Нью-Йоркського коледжу нейрохірургії та педіатрії **Carrie Muh** (США), розпочинаючи свою доповідь, зазначила, що для локалізації судом і елоквентної кори можуть бути застосовані сітчасті / стрічкові (субдуральні) або глибинні електроди. Кожен із цих варіантів має як переваги, так і недоліки, тож слід вирішувати, які саме слід застосовувати для кожного окремо пацієнта.

Для встановлення субдуральних електродів необхідно виконати краніоектомію, тобто тимчасово видалити значну частину черепної кістки. Вони встановлюються на поверхню головного мозку, забезпечуючи її значне охоплення. Це дає можливість виконати функціональне картування та визначити елоквентні (функціонально значущі) зони. У разі кровотечі її можна швидко зупинити. Стимуляція окремих електродів дає змогу здійснювати тестування мовних або моторних функцій.

Серед недоліків застосування субдуральних електродів — неможливість глибокого охоплення тканин мозку, ризик інфікування (5–10 % випадків), кровотечі (4 % випадків, іноді безсимптомної) та витікання ліквору (12 % випадків). Окрім того, після такої процедури пацієнти можуть потерпати від головного болю, нудоти та підвищення внутрішньочерепного тиску.

Використання глибинних електродів дає можливість здійснення стерео-ЕЕГ. При цьому не виконувати краніоектомії (і навіть не голити голови), але потрібно зробити декілька невеликих трепанаційних отворів. Загалом застосовують до 20 електродів, які можуть залишатися в мозку до двох тижнів. Їх можна встановлювати навіть у ділянки функціонально значущої кори.

Такий метод допомагає точно локалізувати вогнище судом, якщо відомо, у якій півкулі або частці головного мозку він знаходиться. Пацієнти переносять його набагато легше, оскільки вони не страждають від головного болю та інших побічних ефектів. Стерео-ЕЕГ нині виконують із застосуванням хірургічних роботів, що також значно полегшує локалізацію вогнищ судом.

Недоліками цього методу є неможливість охоплення значної поверхні мозку; труднощі з визначенням меж

ділянок, що відповідають за мовлення та рух; складність інтерпретації даних для визначення того, яка саме ділянка підлягає резекції; неможливість точного контролю кровотеч. Зазвичай стерео-ЕЕГ не використовують у пацієнтів віком до 2 років.

Серед значних переваг цього методу — можливість охоплення глибинних тканин мозку та здійснення 3D-картування, нижчий ризик кровотеч та інфікування (порівняно із застосуванням субдуральних електродів), менша інвазивність процедури і завдяки цьому краща переносимість пацієнтами. Якщо під час стерео-ЕЕГ фіксують невелике вогнище судом, як-от дисплазію, то одразу може бути зроблено лазерну абляцію.

Підсумовуючи, доповідачка зауважила, що застосування як субдуральних, так і глибинних електродів є інформативним методом виявлення вогнищ судомної активності. Кожна з цих опцій має як переваги, так і недоліки, втім, яка саме є оптимальною — слід вирішувати для кожного конкретного клінічного випадку. Також може бути застосовано комбінацію обох підходів.

Лабораторний моніторинг лікування пацієнтів з епілепсією: за та проти

Метою доповіді лікарки-неврологині мережі медичних центрів «Нейромед», фахівчині з нейрофізіології та епілептології **Олександри Слюсарєвої** (Вінниця, Україна) було ознайомити авдиторію з результатами огляду щодо моніторингу пацієнтів з епілепсією. Як відомо, епілепсія — це неврологічне захворювання, що вражає понад 50 млн осіб у всьому світі.

Одним із інструментів, який лікарі можуть використовувати для зменшення ознак та лікування цього захворювання, є терапевтичний моніторинг лікарських засобів (ТМЛЗ). Завдяки аналізу відповідної літератури вдалося визначити клінічні ситуації, для яких потрібен ТМЛЗ, роль цього інструменту в лікуванні епілепсії та способи його використання.

На особливу увагу заслуговує розрахунок чинників концентрації, залежної від дози, для обчислення референтних діапазонів, пов'язаних із дозуванням. Референтний діапазон — це лабораторний показник, який вказує на два критерії: нижню та верхню межу (рівні, за яких ефективність і прийнятна переносимість є найімовірнішими, проте існує широка міжіндивідуальна варіабельність). Терапевтичний діапазон — це діапазон концентрацій лікарського засобу, що асоціюється з найкращою досяжною відповіддю пацієнта.

Отже, правильною термінологією у консультативних висновках має бути: «Результат знаходиться в межах / вище / нижче референтного діапазону».

Показаннями для терапевтичного медикаментозного контролю ПНП є:

- Неконтрольовані напади / підозра на токсичність.
- Дитячий або літній вік пацієнта.
- Вагітність.
- Супутні патологічні стани.
- Необхідність коригування дози тощо.

Доповідачка детально зупинилася на кожному із цих показань, представивши відповідні аргументи для виконання ТМЛЗ.

Ситуаціями, за яких слід застосовувати ТМЛЗ, є:

- Необхідність заміни ПНП на препарат іншого виробника.
- Оцінювання ефективності ПНП у разі «проривних» нападів.
- Поліпрагмазія, зокрема приймання пацієнтом віком від 65 років 3–10 препаратів водночас.
- Наявність фармакокінетичної взаємодії.

Пані Слюсарєва також зазначила, що одним із важливих моментів, на які слід спрямовувати при цьому увагу пацієнта, є час забору лабораторних проб. Він залежить від багатьох параметрів: період напіврозпаду діючої речовини лікарського засобу, тривалість фази її резорбції та/або розподілу, біодоступність, шлях введення, фармацевтичний склад засобу та частота його приймання. Зокрема, зразки крові слід брати в рівноважному стані, досягнутому після семи періодів напіврозпаду препарату та безпосередньо перед прийманням нової (вранішньої) дози.

Як приклад доповідачка продемонструвала таблицю, що містить референтні діапазони вмісту в плазмі крові найчастіше застосовуваних ПНП та їхній вплив на концентрацію зонісаміду.

Крім того, необхідно брати до уваги вплив ферментзалежних ПНП на інші препарати. Так, інгібувальна взаємодія ламотриджину з вальпроєвою кислотою є особливо важливою, що потребує застосування нижчих доз ламотриджину і повільнішого титрування для мінімізації ризику виникнення шкірних висипань.

На підставі даних, отриманих у медичному центрі «Нейромед», пані Слюсарєва продемонструвала, що референтний і терапевтичний діапазони не завжди збігаються, а побічна дія ПНП може проявлятися не лише за дозувань, яким притаманна токсичність. Зрештою, спікерка зауважила, що результати ТМЛЗ є доволі суперечливими, оскільки «лікування пацієнтів є важливішим за рівні препаратів у крові».

Отже, клінічне оцінювання стану пацієнта та подальше спостереження є провідним елементом у лікуванні епілепсії. Тож коректне застосування, належний відбір аналізів, а також правильна інтерпретація результатів ТМЛЗ є важливим і відносно недорогим інструментом для оптимізації медикаментозного лікування.

Лікування епілепсії в пацієнтів похилого віку

Видатний клінічний фармаколог, професор Університету Павії та директор Центру клінічних досліджень Національного неврологічного інституту К. Мондіно в Павії (Італія), **Emilio Perucca** розпочав свою доповідь зі статистичних даних щодо захворюваності на епілепсію. Згідно з ними, частка осіб віком > 65 років в Україні зросла з 10,3 % 1974 року до 20,2 % 2023-го. Нині з-поміж 7,5 млн українців зазначеного віку приблизно у 25 тис. осіб щороку розвивається епілепсія (World Bank data, 2024). У світі близько 30 % випадків епілепсії фіксують у пацієнтів саме віком ≥ 65 років, а до 2025 року цей показник може зрости до 50 % (Ghosh et al., 2014).

Доповідач представив певні терапевтичні міркування щодо лікування літніх осіб з епілептичними нападами. Одне з питань: чи слід призначати лікування після першого неспровокованого нападу? Адже при цьому є ризик

неправильного встановлення діагнозу. Хоча рівень рецидивів певної етіології є доволі високим, зокрема він становить > 70 % після інсульту, що дає підстави діагностувати епілепсію за критеріями ILAE.

Власне, постає ще одне запитання: який саме ПНП варто призначати літньому пацієнтові для лікування епілепсії? Як відомо, етіологія епілепсії в осіб літнього віку може бути різною, реагування на ПНП також може різнитися; важливу роль також відіграють супутні захворювання, медикаменти, які вже приймає пацієнт, проблеми з прихильністю до лікування (Di Francesco et al., 2022).

Серед причин, які можуть знижувати ефективність медикаментозного лікування і призводити до розвитку побічних ефектів застосування ПНП в осіб похилого віку:

1) рівень відповіді на терапію, що відрізняється залежно від етіології епілепсії;

2) фармакокінетика в літніх пацієнтів; чутливість мозку до препаратів, які діють на ЦНС, зокрема й ПНП.

Професор E. Perucca представив результати дослідження за участю 2200 пацієнтів із фокальною епілепсією, які здебільшого мали хронічну форму захворювання (лише у 8 % осіб діагноз встановлено нещодавно). Зокрема, рівень відповіді на ПНП був найвищим у пацієнтів із постінсультною епілепсією, яку найчастіше діагностують у літніх осіб (Semah et al., 1998).

Схожі дані також було отримано і в іншому дослідженні (Stephen et al., 2001). В осіб літнього віку кліренс ПНП значно знижений (на 15–50 % порівняно з молодими пацієнтами), що потребує відповідної корекції дозування (Anderson et al., 2018).

Також доведено, що в літніх осіб з епілепсією чутливість до деяких ПНП може бути майже вдвічі вищою, ніж у молодших пацієнтів. При цьому побічні ефекти можуть виникати за нижчих концентрацій препаратів у плазмі крові, що необхідно також брати до уваги під час лікування (Ramsay et al., 1994).

Для пацієнтів похилого віку характерні змінені фармакодинамічні реакції на ПНП та більша вразливість до побічних ефектів із боку ЦНС, як-от:

1) сплутаність свідомості, седативний вплив, дратівливість, когнітивна дисфункція (бензодіазепіни, фенобарбітал);

2) запаморочення, порушення координації, падіння, переломи (бензодіазепіни, карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал);

3) ознаки кардіотоксичності (як-от блокатори натрієвих каналів).

Високим також є ризик «метаболічних» побічних ефектів, як-от гіпонатріємія (карбамазепін, окскарбазепін, еслікарбазепін), демінералізація кісток (індуктори ферментів) (Magalhaes et al., 2021).

На підтвердження важливості лікарських взаємодій доповідач навів результати дослідження за участю 9682 літніх осіб із нещодавно діагностованою епілепсією. За рік до початку епілепсії 71 % пацієнтів отримували > 6 препаратів для лікування коморбідних захворювань, а 25 % — > 12 препаратів. Для лікування епілепсії найчастіше призначали фенітоїн (67 % випадків). Серед пацієнтів, які почали приймати фенітоїн, 57,5 % отримували інші препарати, пов'язані із взаємодіями (найчастіше антагоністи кальцію, β-адреноблокатори, статини, варфарин і антидепресанти) (Pugh et al., 2010).

За даними дослідження, виконаного в Італії, серед обстежених 2163 осіб віком 84,91 ± 7,8 року, які були пацієнтами геріатричних пансіонатів, 278 (12,8 %) отримували постійне лікування ПНП, хоча в 174 із них не було діагностовано епілепсію. Тобто в осіб літнього віку ПНП часто застосовують не лише для контролю судом, а й для зменшення нейропатичного болю (Peruccaet et al., 2016).

E. Perucca навів дані низки досліджень, які також підтверджують важливість врахування лікарських взаємодій у літніх пацієнтів з епілепсією, які, окрім ПНП, як правило, приймають препарати інших класів, зокрема для лікування кардіоваскулярних захворювань, і ліпідознижувальні засоби.

За даними виконаних досліджень щодо показників тривалості терапії та її переносимості, літні пацієнти віддають перевагу ПНП другого покоління, а також засобам із лікарськими формами пролонгованого вивільнення, застосування яких допомагає уникнути різкого збільшення концентрацій діючої речовини в плазмі крові. Крім того, літній вік пацієнтів не є протипоказанням для хірургічних втручань (за наявності показань для останнього) (Racz et al., 2022).

Підсумовуючи сказане, професор E. Perucca сформулював основні положення щодо лікування епілепсії в літніх пацієнтів:

- Літні особи з епілепсією, як правило, досягають контролю над нападами при застосуванні менших дозувань ПНП, ніж молоді пацієнти, але вони також уразливіші до можливих побічних ефектів.
- Відмінності щодо вимог до дозування ПНП не повністю пояснюються фармакокінетичними чинниками.
- Призначаючи ПНП особам літнього віку, слід віддавати перевагу препаратам другого покоління завдяки їхній кращій переносимості та меншій схильності до взаємодії з іншими ліками.
- Літній вік пацієнтів не є протипоказанням до хірургічного лікування епілепсії.

Мультидисциплінарний підхід у хірургії скроневої епілепсії

Президент Української асоціації нейрохірургів, член тренувального комітету Європейської асоціації нейрохірургічних товариств, ректор Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет», д.мед.н., професор **Володимир Смоланка** (Ужгород, Україна) розпочав свою доповідь із переліку проблем сучасної епілептології.

На його думку, передусім вони полягають у тому, що встановлення діагнозу психогенних неепілептичних нападів відбувається лише за 7–10 років після початку захворювання (Bebbadis et al., 2000).

Середній час виконання хірургічного втручання з приводу епілепсії становить 15 років після початку захворювання (Bebbadis et al., 2003). А середній час від встановлення діагнозу епілепсії до застосування хірургічного лікування сягає майже 20 років у дорослих і 5,3 року в дітей (Blumke et al., 2017).

Чим довше пацієнт хворіє на епілепсію, тим вища ймовірність, що вона стане рефрактерною, а шанси на її успішне лікування — низькими.

Що стосується скроневої епілепсії, то нині вирізняють чотири форми згаданої патології:

1) фокальна кортикальна дисплазія;
2) гіпокампальний склероз;
3) кавернозна ангіома;
4) об'ємні утвори, що не збільшуються в розмірах (як-от гангліогліоми).

Також пан Смоланка навів деякі хибні уявлення про хірургічне лікування пацієнтів з епілепсією. Наприклад, судження, що перш ніж запропонувати пацієнту хірургічне втручання, спочатку треба спробувати всі можливі фармакотерапевтичні підходи. Хоча відомо, що шанс досягти ремісії після невдалого лікування двома ПНП становить лише 10 %.

Те, що білатеральна ЕЕГ-активність є протипоказанням для хірургічного втручання, теж не відповідає дійсності, адже пацієнти з однобічними епілептичними вогнищами часто мають білатеральну інтеріктальну активність на ЕЕГ. Якщо за даними МРТ немає патології, це теж ще не означає, що хірургічне втручання протипоказано, оскільки інші методи досліджень можуть підтвердити його необхідність. Він також спростував думку про те, що хірургічне лікування погано позначається на пам'яті чи інтелекті такого пацієнта.

Для підтвердження хибності таких думок пан Смоланка представив дані відомого рандомізованого контрольованого дослідження за участю 80 пацієнтів зі скроневою епілепсією, присвяченого порівнянню ефективності хірургічного та медикаментозного лікування. Основним результатом було усунення нападів, вторинними — частота і тяжкість нападів, якість життя, частота інвалідизації та смертність. Через рік сукупна частка пацієнтів, у яких не було нападів, становила 58 % у групі хірургічного лікування та лише 8 % у групі застосування фармакотерапії. Дані першої групи були також кращими за показниками частоти нападів і якості життя. Отже, за скроневої епілепсії хірургічне втручання перевершує за ефективністю тривалу медикаментозну терапію (Wiebe et al., 2001).

Крім того, доповідач навів дані низки інших досліджень, що також свідчать про ефективність хірургічного лікування в пацієнтів з епілепсією. Він детально зупинився на таких важливих аспектах, як об'єм резекції тканин гіпокампа та можливі післяопераційні хірургічні ускладнення, причиною яких можуть бути недостатнє зрізання, дуальна патологія, рецидив на колатеральному боці, екстратемпоральна або темпоральна епілепсія.

Професор Смоланка також окреслив етапи хірургічного лікування епілепсії, починаючи з оцінювання первинних даних і завершуючи корекцією лікування (у разі потреби) і визначив, які саме фахівці (епілептолог, нейрофізіолог, нейропсихолог, нейрорадіолог тощо) мають бути залучені до кожного з етапів.

Він детально розповів про особливості мультидисциплінарного підходу в хірургії скроневої епілепсії. Насамперед, як зазначив пан Смоланка, слід дати відповіді на такі запитання:

- Чи потрібно оперувати пацієнта?
- Який тип втручання показаний пацієнту:
  - резекція;
  - дисконекція;
  - нейромодуляція?
- Яким є оптимальний об'єм резекції?
- Яким є максимально безпечний об'єм резекції?
- Які модальності нейрофізіологічного моніторингу слід використати під час втручання?
- Якими є ризики хірургічного втручання?
- Яким є прогноз ефективності оперативного втручання?

Отже, результатом відповідей на поставлені запитання має стати розроблення детального плану хірургічного лікування. Важливу увагу при цьому слід приділяти тестуванню мовлення, зокрема під час «операції з пробудженням».

Далі доповідач навів власні статистичні дані щодо кількості операцій, виконаних із приводу симптоматичної епілепсії: упродовж 2020–2023 рр. прооперовано 60 пацієнтів (25 із них — чоловіки; середній вік 31,3 року, віковий діапазон 6–64 роки).

Такі результати, як зазначив Володимир Іванович, стали можливими завдяки ефективній роботі мультидисциплінарної групи. Середній час від встановлення діагнозу до операції становив близько 13 років.

Згідно з класифікацією Енгеля (Engel et al., 1993), після хірургічного втручання стан > 80 % пацієнтів відповідав класам I і II; у 81 % випадків було збережено мовлення пацієнта.

На завершення своєї доповіді пан Смоланка також продемонстрував цікаві та інформативні відеоматеріали щодо декількох клінічних випадків, які вкотре підтверджували ефективність хірургічних втручань із приводу скроневої епілепсії.

Підсумовуючи сказане, Володимир Смоланка зробив такі висновки:

- Хірургічне лікування фармакорезистентної структурної скроневої епілепсії має беззаперечні переваги, причому раннє втручання забезпечує кращий результат.
- Переконливих переваг певного специфічного хірургічного методу лікування наразі не визначено.
- Натепер недостатньо даних рандомізованих досліджень, які переконливо б підтверджували, що об'єм видаленої тканини прямо пропорційний результату лікування.
- Серйозні порушення мови після хірургічних втручань трапляються нечасто (1 %), однак дефіцит вербальної пам'яті після резекції у домінантній гемісфері є значущою проблемою; найчастішим мовленнєвим порушенням є аномія.
- Предикторами хорошого результату хірургічного лікування можна вважати тривалість судом менш ніж 10–15 років, фебрильні судоми в анамнезі, прості фокальні судомні напади, структурну епілепсію, однобічну епілептиформну активність.

Підготувала ***Наталія Купко***

Продовження читайте в наступному номері