Фармакотерапія епілепсії у дітей та осіб молодого віку

На тлі стрімкого зростання частоти захворюваності на епілепсію серед дітей і осіб молодого віку актуальними є рекомендації щодо особливостей застосування медикаментозного лікування, зокрема використання протиепілептичних препаратів для вказаної вікової категорії пацієнтів. До вашої уваги представлено огляд розділу настанов, підготовлених Шотландською міжуніверситетською мережею з розроблення клінічних керівництв (SIGN, 2021), із терапії епілепсії у дитячій і юнацькій популяціях.

Епілепсія — найпоширеніший неврологічний розлад у дітей та осіб молодого віку — є гетерогенною групою станів із різними діагностичними критеріями, підходами до лікування та дуже різними результатами, не тільки щодо контролю нападів, але й наслідків для навчання та поведінки (WHO, 2020). Останнім часом кількість протиепілептичних препаратів (ПЕП) стрімко зростає. Проте через брак відповідних фармацевтичних досліджень щодо застосування у дітей таких засобів, які часто використовують поза межами затверджених показань або вікового діапазону, ускладнюється вибір ПЕП. Метою настанов є створення обґрунтованих рекомендацій щодо фармакологічного лікування епілепсії у дітей та осіб молодого віку.

Протиепілептичні препарати

Застосування ПЕП є фармакотерапією першої лінії та основним лікуванням дітей з епілепсією. Мета втручань — позбутися судом або зменшити їх частоту. Це, своєю чергою, сприятиме зниженню показників госпіталізації, зменшенню захворюваності та смертності, поліпшенню умов навчання та значущому підвищенню якості життя. Серед побічних реакцій застосування ПЕП пацієнти молодого віку зазначали нудоту, втомлюваність і головний біль.

До призначення нового ПЕП необхідно обговорити наявні варіанти лікування з пацієнтами та їхніми сім'ями / опікунами й запропонувати письмову й усну інформацію про: вибір препарату; його ефективність; побічні дії; дотримання схеми лікування, зокрема особливості приймання; дозування призначених медикаментозних засобів; лікарські взаємодії. Терміни початку лікування після підтвердження діагнозу залежать від низки чинників, як-от тяжкість епілепсії, наявність епілептичного синдрому, тяжкість судом, вік пацієнта, уподобання його та членів його родини (Mellor, 1988; Verity, 1988). Важливо обговорити доступні варіанти, зважаючи на потенційні побічні дії, імовірну відповідь на лікування, необхідність узгодження та потенційну тривалість терапії. Узгодження призначення ПЕП для дітей може бути значною проблемою, і це важливо визнати, щоб подолати потенційні бар'єри (Modi et al., 2014; Shetty et al., 2016).

Усі ПЕП мають несприятливі ефекти, які найчастіше проявляються поведінковими проблемами та сонливістю. Про побічні реакції повідомляли 31 % дітей, які приймали ПЕП (Anderson et al., 2015). Через брак даних прямих порівняльних досліджень, що пов'язано зі складністю проведення РКД за участю дітей, початковий вибір препарату для лікування різних синдромів епілепсії в цій популяції є непростим. Тож діагностування та лікування, зокрема протиепілептичну терапію, необхідно проводити під керівництвом дитячого невропатолога-консультанта або педіатра, обізнаного на таких втручаннях. Дітям зі складними випадками епілепсії слід надавати лікування в клініках третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги або під постійним наглядом висококваліфікованого фахівця з епілепсії.

Таблиця. Якість доказових даних

Рівень доказовості	Обґрунтування
1++	Якісний метааналіз, систематичний огляд даних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) або їх даних із дуже низьким ризиком упередженого оцінювання
1+	Метааналіз, систематичні огляди або РКД із низьким ризиком упередженого оцінювання
1-	Метааналізи, систематичні огляди або РКД із високим ризиком упередженого оцінювання
2++	Високоякісні систематичні огляди даних досліджень на кшталт випадок-контроль або когортних досліджень; високоякісні дані повідомлень щодо клінічних випадків або когортних досліджень із дуже низьким ризиком чинників, які утруднюють інтерпретацію результатів, або упередженого оцінювання та високою ймовірністю того, що зв'язок є причинно-наслідковим
2+	Проведені у належний спосіб дослідження на кшталт випадок-контроль або когортні дослідження з низьким ризиком чинників, що утруднюють інтерпретацію результатів, або упередженого оцінювання та помірною ймовірністю того, що зв'язок є причинним
2-	Дослідження випадок-контроль або когортні з високим ризиком чинників, що утруднюють інтерпретацію результатів, або упередженого оцінювання та значним ризиком того, що зв'язок не є причинно-наслідковим
3	Неаналітичні дослідження, зокрема звіти про окремі клінічні випадки чи їхні серії
4	Думки експертів

Система оцінювання сили рекомендацій та якості доказових даних

Сила рекомендації демонструє впевненість, із якою вона створена, що базується на якості (рівні) доказів. До інших чинників, які експерти брали до уваги під час формування рекомендацій, належать: відповідність втручань вимогам Національної служби охорони здоров'я (NHS) у Шотландії; застосовність доказових даних для цільової популяції; узгодженість сукупності доказів; баланс користі та шкоди варіантів лікування. Зокрема, «сильні» рекомендації щодо запропонованих втручань, які «слід використовувати», матимуть більше користі, аніж шкоди. «Сильні» рекомендації, які «не варто застосовувати»,— здебільшого завдаватимуть більше шкоди, аніж користі. До «умовних» рекомендацій, які необхідно «розглянути», належать втручання, що переважно матимуть більше користі, ніж шкоди. У таблиці представлено рівні доказовості та їх обґрунтування.

Фокальна епілепсія

Лікування першої лінії

Національний інститут охорони здоров'я та клінічного вдосконалення Великої Британії (NICE) виявив докази низької якості щодо того, що терапія карбамазепіном і ламотриджином є ефективними для зменшенні судом у дітей, і рекомендує їх як засоби лікування першої лінії для дітей та осіб молодого віку з уперше виявленими фокальниими судомами (NICE, 2012, 2020). У поєднанні з аналізом даних для дорослих пацієнтів фахівці NICE дійшли висновку, що карбамазепін і ламотриджин мали більше побічних реакцій, ніж інші ПЕП.

Габапентин був менш клінічно дієвим за інші ПЕП. На підставі доказів низької якості, отриманих щодо дітей і дорослих, встановлено, що леветирацетам, окскарбазепін і вальпроат натрію мали подібну ефективність щодо контролю судом; проте, за даними щодо вартості та небажаних явищ, NICE рекомендував їх як засоби лікування другої лінії.

Леветирацетам не рекомендовано застосовувати у дітей віком до 16 років, але він може бути корисним для пацієнток молодого віку, оскільки не пов'язаний із тератогенними ризиками під час вагітності, притаманних вальпроату натрію. У разі застосування вальпроату натрію слід брати до уваги рекомендації Агентства з контролю за лікарськими засобами та виробами медичного

призначення Великої Британії (MHRA) щодо його застосування у жінок і дівчат дітородного віку та дотримуватися умов програми запобігання вагітності (*рівень доказовості 4*) (SIGN, 2020; MHRA, 2020). Можуть бути запропоновані леветирацетам, окскарбазепін або вальпроат натрію, якщо карбамазепін і ламотриджин не підходять пацієнтові або погано переносяться (*рівень доказовості 4*) (NICE, 2020). За результатами метааналізу даних 11 РКД (n = 1 241, віковий діапазон учасників 3–17 років), терапія окскарбазепіном сприяла досягненню частки пацієнтів без нападів (39 %), порівнянній із показниками для інших ПЕП (37,7 %, відносний ризик [ВР] 1,06; 95 % довірчий інтервал [ДІ] 0,94–1,20).

Окскарбазепін діяв подібно до фенітоїну (ВР 1,01; 95 % ДІ 0,79–1,31), леветирацетаму (ВР 0,98; 95 % ДІ 0,84–1,14), вальпроату натрію (ВР 1,27; 95 % ДІ 0,92–1,77) та плацебо (ВР 4,67; 95 % ДІ 0,55–39,47) і був порівнянним за дією щодо зменшення судом з іншими ПЕП. Частота побічних реакцій відповідала показникам для інших ПЕП (ВР 1,01; 95 % ДІ 0,92–1,11) (*рівень доказовості 1++*) (Geng and Wang, 2017). У РКД (n = 90, вік пацієнтів до 16 років) порівнювали ефективність зонізаміду в низьких і високих дозах як засобу монотерапії у дітей з епілепсією впродовж 28 тижнів. Контролю нападів упродовж 6 місяців було досягнуто у 63,1 % осіб у групі застосування препарату в низьких дозуваннях і в 57,6 % тих, хто використовував високі дози (p = 0,66).

Частка пацієнтів, які досягли контролю судом, становила 60,5 %. Типи нападів включали локалізовані (ідіопатичні, криптогенні та симптоматичні), ідіопатичні генералізовані та невизначені. Немає відмінностей між дозами щодо відповіді в будь-якій із підгруп за типом епілепсії. Однак при порівнянні різних типів нападів зонізамід у різних дозуваннях виявився ефективнішим у пацієнтів із локалізованою епілепсією (66 %), ніж з ідіопатичною генералізованою епілепсією (38,1 %) (p = 0,017). Застосування зонізаміду в низьких дозах мало менш шкідливий вплив на когнітивні функції, особливо на розвиток мовлення. Препарат відомий як засіб допоміжної терапії, дані дослідження проілюстрували можливості його використання як засобу монотерапії у дітей, які раніше не отримували ПЕП (*рівень доказовості 1+*) (Eun et al., 2011).

Лакозамід був ефективним для зниження частоти нападів проти плацебо (n = 340, вік пацієнтів 4–17 років). Частота фокальних нападів після 16 тижнів лікування зменшилася на 51,7 % у групі лакозаміду та на 21,7 % у групі плацебо. Побічні реакції мали переважно легкий або помірний характер, найчастіше виникали запаморочення та сонливість (*рівень доказовості 1++*) (Eun et al., 2019).

Рекомендації:

- Карбамазепін або ламотриджин можливо розглядати для лікування дітей та осіб молодого віку з фокальною епілепсією
- Леветирацетам, окскарбазепін або вальпроат натрію можливо розглядати для лікування дітей та осіб молодого віку з фокальною епілепсією, якщо карбамазепін та ламотриджин не підходять пацієнтам або погано переносяться

✓ *Вальпроат натрію не слід застосовувати пацієнткам дітородного віку, за винятком, коли бракує відповідної альтернативи; при цьому необхідно дотримуватися програми запобігання вагітності*

Додаткове лікування

Призначення додаткової терапії слід розглянути, якщо випробувано два варіанти терапії першої лінії, але судоми все ще погано контролюються або така терапія погано переноситься (*рівень доказовості 4*). За рекомендаціями NICE (за ефективністю досягнення зниження нападів на 50 % порівняно з групою плацебо у дослідженнях за участю дітей, осіб молодого віку та дорослих), карбамазепін, клобазам, габапентин, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепін, вальпроат натрію або топірамат можуть бути запропоновані як засоби допоміжного лікування, якщо терапія першої лінії є неефективною або погано переноситься (NICE, 2012, 2020). Загальна якість проведених досліджень була оцінена як низька (*рівень доказовості 4*).

Відповідно до даних РКД (n = 200) за участю дітей віком 6–17 років із фокальною епілепсією, які приймали один або два ПЕП, додаткове лікування зонізамідом було ефективним і добре переносилося. Показники відповіді становили 50 % для зонізаміду проти 31 % для плацебо (p = 0,0044) (Guerrini et al., 2013). Загальна частота небажаних явищ була подібною до такої для зонізаміду (55,1 %) і плацебо (50,0 %), із низькою частотою серйозних небажаних явищ. Частіше повідомляли про побічні реакції при застосуванні зонізаміду, ніж плацебо, зокрема: зниження апетиту, зменшення маси тіла, сонливість, блювання та діарея (*рівень доказовості 1++*).

У непорівняльному розширеному дослідженні (n = 144) вивчали безпеку, переносимість та ефективність довгострокового додаткового лікування зонізамідом і його вплив на ріст і розвиток у дітей віком 6–18 років із фокальною епілепсією. Додаткову терапію зонізамідом пацієнти переносили добре, вона була ефективною протягом періоду лікування тривалістю не менше року; 56,3 % осіб відповіли на лікування, а 11,1 % досягли контролю нападів (*рівень доказовості 3*) (Guerrini et al., 2014).

В іншому РКД (n = 85 у групі лікування, n = 48 у групі плацебо) досліджували ефективність додаткової терапії перампанелом у підлітків (віком 12–17 років) із недостатньо контрольованими фокальними судомами. Середнє зниження частоти нападів за 19-тижневий період дослідження сягало 58 % для перампанелу та 24 % для плацебо (p = 0,079). Переважно у пацієнтів частота нападів зменшилася на 50 % після курсу перампанелу (59 %) порівняно з плацебо (37 %, p = 0,0144). Як зазначають дослідники, 80 % учасників групи лікування зазнали несприятливих ефектів проти 64 % у групі плацебо. Найчастіше йшлося про запаморочення. Агресія (як побічна реакція) зникла у кількох пацієнтів після коригування дози перампанелу (*рівень доказовості 1++*) (Lagae et al., 2016).

Рекомендації:

- Карбамазепін, клобазам, габапентин, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепін, вальпроат натрію, топірамат або зонізамід (у дітей віком від 6 років) можливо розглядати як допоміжну терапію у дітей та осіб молодого віку з фокальною епілепсією, якщо терапія першої лінії неефективна або не переноситься

✓ *Вальпроат натрію не слід застосовувати пацієнткам дітородного віку, за винятком, коли бракує альтернативи; при цьому необхідно дотримуватися програми запобігання вагітності*

- Перампанел можливо розглядати як засіб допоміжної терапії у підлітків віком від 12 років із фокальною епілепсією

Шотландська фармацевтична асоціація (SMC), керуючись порадами дитячих невропатологів і педіатрів із досвідом лікування епілепсії, повідомила, що зонізамід схвалено в Шотландії як засіб додаткової терапії осіб молодого віку і дітей віком від 6 років. Перампанел схвалено як засіб допоміжної терапії другої лінії у пацієнтів віком 12 років, які страждають на напади з вторинними генералізованими судомами або без них.

Генералізована епілепсія

Для більшості генералізованих епілепсій доказові дані, які підтверджують рекомендації щодо ПЕП першої лінії, істотно не змінилися з моменту прийняття настанов NICE (2012), оновлених 2020 р. Серед інших варіантів лікування кетогенна дієта та стимуляція блукаючого нерва. У наведених настановах розглянуто доказові дані щодо специфічних синдромів епілепсії, зокрема абсансної епілепсії.

Абсансна епілепсія

NICE рекомендує етосуксимід або вальпроат натрію як засоби лікування першої лінії для дітей та осіб молодого віку з абсансними нападами. Рекомендація базується на даних високоякісного РКД і двох досліджень низької якості за участю дорослих пацієнтів. Ламотриджин був менш дієвим, але мав менше побічних реакцій, тому його призначення можна розглянути, якщо етосуксимід і вальпроат натрію не можуть бути використані, є неефективними або погано переносяться.

Якщо після лікування все ще немає результату, необхідно скерувати пацієнта для отримання консультації фахівця з епілепсії у закладі надання високоспеціалізованої медичної допомоги, щоб розглянути можливість застосування клобазаму, клоназепаму, леветирацетаму, топірамату або зонізаміду. Бракує доказів на користь того, що карбамазепін, габапентин, окскарбазепін, фенітоїн, прегабалін, тіагабін або вігабатрин ефективні у дітей та осіб молодого віку з абсансними нападами, тому через ризик загострення судом ці препарати не слід пропонувати (*рівень доказовості 4*) (NICE, 2012, 2020).

За даними невеликого РКД (n = 59, віковий діапазон учасників 4–16 років), монотерапія леветирацетамом мала статистично незначущий ефект порівняно з плацебо щодо кількості пацієнтів, вільних від судом після 14 днів лікування (*рівень доказовості 1+*) (Fattore et al., 2011).

У відкритому розширеному дослідженні за участю дітей з абсансною епілепсією (n = 208, середній вік 7 років) вивчали результати монотерапії другої лінії після неефективного лікування етосуксимідом, вальпроєвою кислотою або ламотриджином. Відсоток успішно пролікованих на 16–20-му тижнях був подібним для дітей, які отримували етосуксимід (63 %) та вальпроат (65 %); яких лікували ламотриджином, цей показник був вищим (45 %, загальний p = 0,051). За даними паралельного порівняння, підтверджено вищу ефективність лікування етосуксимідом порівняно з ламотриджином (відношення шансів [ВШ] 2,0; 95 % ДІ 0,99–4,09) і вальпроатом проти застосування ламотриджину (ВШ 2,27; 95 % ДІ 1,12–4,59), ніж вальпроатом порівняно з етосуксимідом (ВШ 1,13; 95 % ДІ 0,58–2,18).

Через 12 місяців 49 % дітей усе ще не досягли успіху в лікуванні, із рівними показниками для дітей у групі етосуксиміду (57 %), ламотриджину (36 %) та вальпроату (49 %; загальний p = 0,062). За результатами паралельного порівняння, отримано вищі показники для етосуксиміду порівняно з ламотриджином (ВШ 2,35; 95 % ДІ 1,15–4,81), ніж для вальпроату проти застосування етосуксиміду (ВШ 0,71; 95 % ДІ 0,37–1,34) або ламотриджину (ВШ 1,66; 95 % ДІ 0,82–3,37). В обох часових точках для кожного з варіантів лікування показники відповіді на монотерапію препаратами другої лінії були подібними до отриманих за лікування засобами першої лінії, незалежно від того, який препарат використовували як засіб терапії першої лінії (*рівень доказовості 2-*) (Cnaan et al., 2017).

У Кокранівському огляді виявлено РКД (n = 446, віковий діапазон від 7 місяців до 12 років 11 місяців), у якому порівнювали ефективність етосуксиміду, ламотриджину та вальпроєвої кислоти у дітей із нещодавно діагностованою абсансною епілепсією, які раніше не отримували лікування. Через 12 місяців контролю нападів досягли 45 % пацієнтів, які приймали етосуксимід, 44 % тих, хто отримував вальпроєву кислоту, та 21 % осіб, які застосовували ламотриджин (*рівень доказовості 1++*) (Brigo et al., 2019).

За повідомленнями, частота побічних реакцій була вищою при застосуванні вальпроату натрію, ніж етосуксиміду або ламотриджину (*рівень доказовості 1++*) (Cnaan et al., 2017; Brigo et al., 2017, 2019).

Лікування леветирацетамом пацієнти добре переносили, про серйозні небажані реакції не повідомлялося (*рівень доказовості 1+*)(Fattore et al., 2011).

Рекомендації:

- Етосуксимід потрібно розглядати як засіб монотерапії першої лінії для лікування педіатричних пацієнтів з абсансною епілепсією. Також слід брати до уваги можливість призначення вальпроату натрію, але він пов'язаний із більшим ризиком розвитку небажаних явищ
- Застосування ламотриджину можливо розглядати для пацієнтів з епілепсією в дитячому віці, якщо етосуксимід і вальпроат натрію неефективні, не можуть бути використані або погано переносяться
- Поєднання двох або трьох ПЕП може бути розглянуте, якщо два препарати першої лінії виявилися нерезультативними. У разі, якщо лікування є неефективним, необхідно скерувати пацієнта до фахівця з епілепсії, щоб розглянути можливість використання клобазаму, клоназепаму, леветирацетаму, топірамату або зонізаміду

✓ *Жінкам і дівчатам дітородного віку не слід застосовувати вальпроат натрію, за винятком, коли бракує відповідної альтернативи; при цьому слід дотримуватися програми запобігання вагітності*

Синдром Леннокса–Гасто

Синдром Леннокса–Гасто лишається важкою для лікування епілептичної енцефалопатії з коморбідністю упродовж усього життя, зокрема непостійним контролем нападів, зниженням когнітивної здатності та порушенням поведінки. На підставі клінічних досліджень не визначено найефективнішу схему лікування дітей та осіб молодого віку із цим синдромом.

NICE рекомендує скеровувати дітей із підозрою на синдром Леннокса–Гасто до фахівця з епілепсії у педіатричних пацієнтів. Таким хворим слід пропонувати вальпроат натрію як засіб першої лінії лікування (NICE, 2012, 2020). Даних відповідних РКД не виявлено, тому вказана рекомендація ґрунтується на результатах ефективності вальпроату натрію для зменшення судом у дітей з ідіопатичною генералізованою епілепсією. У двох дослідженнях середньої якості виявлено, що ламотриджин як засіб додаткової терапії ефективний для зменшення частоти нападів на > 50 % проти плацебо. Інші варіанти терапії — руфінамід і топірамат. Фельбамат можливо пропонувати лише за спеціалізованої допомоги та в разі неефективності інших рекомендованих ПЕП. Нині бракує доказів ефективності застосування карбамазепіну, габапентину, окскарбазепіну, прегабаліну, тіагабіну чи вігабатрину, крім того, може існувати ризик, що їх призначення призведе до загострення судом (*рівень доказовості 4*) (NICE, 2012, 2020).

За даними аналізу даних 9 РКД (n = 979, віковий діапазон 2–60 років), жоден препарат не був високоефективним для лікування пацієнтів із синдромом Леннокса–Гасто. Ламотриджин, руфінамід, фельбамат і топірамат були корисними як додаткові засоби лікування. Клобазам може бути дієвим за атонічних епілептичних нападів (*рівень доказовості 1++*)(Hancock and Cross, 2013).

Є певні докази поліпшення контролю нападів за допомогою додаткової терапії клобазамом, отримані завдяки ретроспективному аналізу даних попередніх досліджень (n = 267) (Ng et al., 2015). Низькоякісне РКД (n = 59, віковий діапазон 4–30 років) продемонструвало користь руфінаміду як додаткового засобу лікування (Ohtsuka et al., 2014, 2016).

Це підтверджено в непорівняльному дослідженні (n = 54, середній вік пацієнтів 15 років) із подальшим періодом спостереження педіатричних, підліткових і дорослих вікових груп, у якому виявлено ризик розвитку побічних реакцій (*рівні доказовості 1-, 2-, 3*) (Hancock et al., 2013).

Терапія клобазамом асоціювалася з дозозалежними небажаними явищами, зокрема з агресією, що можуть зникати за тривалого застосування (Paolicchi et al., 2015). Використання руфінаміду часто асоціювалося із сонливістю, зниженням апетиту, тимчасовим загостренням судом, блюванням і закрепами, але здебільшого вони були легкими або помірними. За даними РКД, частота побічних реакцій у разі приймання руфінаміду була подібною до такої для інших ПЕП (Arzimanoglou et al., 2019). Терапія фельбаматом (продаж якого не дозволено у Великій Британії) допомагає контролювати судоми, проте потенційно пов'язана зі значним ризиком апластичної анемії та печінкової недостатності, тому слід уникати його призначення (*рівні доказовості 1-, 1+, 2+*) (Kaufman et al., 1997).

Дослідження ефективності та безпеки застосування канабідіолу додатково до схеми лікування традиційними ПЕП за атонічних нападів у пацієнтів із синдромом Леннокса–Гасто (20 мг/кг канабідіолу, n = 76; 10 мг/кг канабідіолу, n = 73; плацебо, n = 76; віковий діапазон 2–55 років, середній вік учасників 15 років) виявило зменшення частоти нападів на 41,9 % у групі використання канабідіолу (20 мг/кг), на 37,2 % у групі канабідіолу (10 мг/кг) та на 17,2 % у групі плацебо (Devinsky et al., 2018).

Інше РКД (канабідіол у дозі 20 мг/кг як засіб допоміжної терапії у дітей із синдромом Леннокса–Гасто; група канабідіолу n = 86, група плацебо n = 85, вік пацієнтів 2–55 років) підтвердило зниження загальної частоти судом у середньому на 41,2 % проти 13,7 % у групі плацебо за 14-тижневий період лікування (Thiele et al., 2018). Побічними реакціями, про які повідомляли пацієнти в групах застосування канабідіолу, були сонливість, зниження апетиту та діарея. Ці події частіше траплялися у групі приймання канабідіолу в дозуванні 20 мг/кг. Найпоширенішим серйозним небажаним ефектом, пов'язаним із застосуванням канабідіолу, було підвищення рівня печінкової амінотрансферази (*рівень доказовості 1++*) (Devinsky et al., 2018; Thiele et al., 2018).

SMC схвалила використання руфінаміду як засобу для додаткової терапії у дітей із синдромом Леннокса–Гасто віком від 4 років. Канабідіол дозволено використовувати у поєднанні з клобазамом як засіб допоміжної терапії судом, пов'язаних із вказаним синдромом, для пацієнтів віком від 2 років. Схему терапії слід адаптувати згідно з індивідуальними вподобаннями та ризиком побічних реакцій. Попередній і поліпшений контроль нападів може зменшити супутню захворюваність за синдрому Леннокса–Гасто, зокрема значне довготривале зниження когнітивних здібностей і поведінкові побічні ефекти, які істотно знижують рівень якості життя пацієнтів та доглядальників.

Рекомендації:

- Вальпроат натрію можна розглядати як засіб першої лінії для зменшення судом у дітей із синдромом Леннокса–Гасто
- Руфінамід (у дітей віком від 4 років), клобазам (у дітей віком від 2 років), ламотриджин (у дітей віком від 2 років) або топірамат (у дітей віком від 2 років) можна розглядати як засоби додаткової терапії синдрому Леннокса–Гасто
- Канабідіол можливо розглядати як засіб допоміжної терапії у поєднанні з клобазамом для дітей віком від 2 років із синдромом Леннокса–Гасто

Інфантильні спазми / синдром Веста

Немовлят з інфантильними спазмами необхідно скеровувати до фахівця з епілепсії у дітей (NICE, 2012, 2020). За рекомендаціями NICE, їм слід призначати стероїд або вігабатрин як засіб лікування першої лінії, якщо спазми не зумовлені туберозним склерозом. Співвідношення ризик-користь потрібно ретельно обмірковувати (рекомендація базується на даних невеликих досліджень із різнорідними результатами) (*рівень доказовості 4*).

Виявлено два систематичні огляди даних щодо інфантильних спазмів (або синдрому Веста) (Hancock et al., 2013; Song et al., 2017). У Кокранівському огляді даних 12 невеликих і 2 масштабніших РКД (n = 681) порівнювали варіанти монотерапії. Методологія досліджень у цьому огляді вважалася неналежною, оскільки деякі випробування були обмеженими через етичні міркування. Отримані дані підтверджують користь гормональної терапії преднізолоном або адренокортикотропним гормоном (АКТГ або тетракозактид), що сприяла швидшому усуненню спазмів у більшої кількості немовлят, ніж лікування вігабатрином (*рівень доказовості 1++*) (Hancock et al., 2013).

В іншому систематичному огляді даних 55 досліджень (серед них метааналіз і 9 РКД) порівнювали ефективність застосування 12 різних фармацевтичних засобів, кетогенної дієти та хірургічного лікування (Song et al., 2017). Якість досліджень у цьому огляді не оцінювали (*рівень доказовості 2-*).

Гормональне лікування (АКТГ / тетракозактид або преднізолон) виявилося кращим за вігабатрин для зменшення частоти спазмів, за винятком викликаних туберозним склерозом. Інші варіанти лікування пацієнтів із дитячими спазмами, зокрема зонізамід, топірамат, леветирацетам, вальпроат натрію, бензодіазепіни (клоназепам або нітразепам), кетогенна дієта та хірургічне втручання, не перевершували за ефективністю гормональну терапію або вігабатрин (Hancock et al., 2013; Song et al., 2017). В одному огляді також повідомлялося, що в разі лікування преднізолоном або вігабатрином рекомендовано застосування саме високих дозувань (*рівні доказовості 1++, 1-*) (Hancock et al., 2013).

У багатоцентровому РКД (n = 107) порівнювали ефективність гормонального лікування з терапією вігабатрином за результатами впливу на розвиток дітей і перебіг епілепсії у пацієнтів віком до 14 місяців. Повідомлялося про припинення спазмів у 73 % завдяки лише гормональній терапії, причому АКТГ за ефективністю перевершував преднізолон (припинення спазмів у 76 і 70 % відповідно, ВШ 1,36; 95 % ДІ 0,41–4,53) (Lux et al., 2005).

За даними ретроспективного дослідження (n = 57, вік 2–24 місяці), введення АКТГ раз на день сприяло припиненню спазмів у 70 % учасників через 14 днів і у 54 % через 3 місяці; автори дійшли

висновку, що ці результати є порівнянними з такими при дозуванні двічі на день (Hodgeman et al., 2016). Не виявлено жодної різниці за частотою рецидивів при застосуванні АКТГ у вищих і нижчих дозуваннях (*рівні доказовості 1+, 3*) (Zeng et al., 2011).

Результати РКД (n = 92, віковий діапазон пацієнтів від 2 місяців до 2 років), у якому порівнювали ефективність преднізолону та АКТГ у пацієнтів із синдромом Веста за результатами зниження ступеня тяжкості гіпсаритмії, підтвердили, що обидва методи лікування були ефективними. Середній показник поліпшення був значущо вищим у групі застосування преднізолону за АКТГ (7,95 ± 2,76 і 6,00 ± 2,61 відповідно, p < 0,01). Статистично значущої різниці за показником позбавлення від спазмів через 6 або 12 місяців після лікування преднізолоном або АКТГ не виявлено (*рівень доказовості 1+*) (Wanigasinghe et al., 2014).

У РКД за участю 63 дітей (віковий діапазон від 3 місяців до 2 років) використання преднізолону у високих дозуваннях уможливило досягнення кращих показників припинення спазмів, ніж у низьких (51,6 проти 25 %, p = 0,03). Абсолютне зниження ризику становило 26,6 % (95 % ДІ 11,5–41,7). Побічні реакції були порівнянними в обох групах (*рівень доказовості 1+*) (Chellamuthu et al., 2014).

За результатами РКД (n = 377, віковий діапазон 60–240 днів), поєднання гормональної терапії (АКТГ або преднізолон) та вігабатрину є ефективнішим за гормональну терапію, для досягнення припинення спазмів (72 проти 57 %; 95 % ДІ 5,1–24,9; p = 0,002) (O'Callaghan et al., 2017). Через 18 місяців спостереження не виявлено різниці щодо результатів розвитку дітей між двома методами лікування (*рівень доказовості 1+*) (O'Callaghan et al., 2018).

Як відомо, через високий профіль побічних реакцій застосування стероїдів потребує ретельного моніторингу (BNF for children, 2020).

Повідомлялося про значні небажані ефекти, зокрема імуносупресію, тяжку інфекцію, госпіталізацію, дефекти поля зору та навіть смертність у деяких дослідженнях. Однак через тяжкі наслідки інфантильних спазмів ризик не призначення лікування може перевищувати ризик розвитку побічних реакцій (*рівень доказовості 1++*) (Hancock et al., 2013).

Рекомендація

Гормональне лікування (АКТГ, тетракозактид або преднізолон) або вігабатрин можна розглядати як засіб першої лінії терапії інфантильних спазмів. Слід уважно моніторувати стан дітей щодо небажаних реакцій такого лікування

Туберозний склероз

Встановлено РКД, у якому досліджували ефективність ад'ювантної терапії еверолімусом (низька або висока експозиція) у 366 пацієнтів віком 2–65 років із комплексом туберозного склерозу та резистентними до лікування фокальниими нападами (French et al., 2016).

Середній вік пацієнтів становив 10,1 року, 82 % учасників віком до 18 років. Додаткове лікування еверолімусом значно зменшувало частоту нападів у пацієнтів із комплексом туберозного склерозу та фармакорезистентною епілепсією. Наприклад, середнє зниження частоти нападів становило 14,9 % (95 % ДІ 0,1–21,7 %) при застосуванні плацебо проти 29,3 % у разі лікування еверолімусом за низької експозиції (95 % ДІ 18,8–41,9 %) і 39,6 % за високої експозиції (95 % ДІ 35,0–48,7 %) (*рівень доказовості1++*).

У ретроспективному аналізі даних цього дослідження окремо розглядали результати 299 педіатричних пацієнтів, розділивши їх на дві вікові групи (до 6 років і від 6 до 18 років) (Curatolo et al., 2018).

Додаткова терапія еверолімусом упродовж року сприяла стійкому зменшенню частоти нападів і добре переносилася педіатричними пацієнтами з резистентними до лікування судомами, пов'язаними з комплексом туберозного склерозу. Крім того, молодші учасники отримували більшу користь, ніж старші (*рівень доказовості 3*).

Так, за терапії еверолімусом, як зазначають дослідники, не виявлено поліпшення когнітивних і нейропсихологічних функцій, зменшення ознак аутизму (*рівень доказовості 1++*) (Overwater et al., 2016). Продемонстровано імуносупресивні властивості еверолімусу щодо всієї когорти учасників дослідження. Серед найпоширеніших небажаних явищ: стоматит, діарея, назофарингіт, лихоманка та інфекція верхніх дихальних шляхів (French et al., 2016).

За результатами ретроспективного аналізу даних пацієнтів віком до 18 років, побічні реакції 3 або 4-го ступеня зареєстровано у 45 % учасників віком до 6 років (переважно пневмонія) і у 38 % старших пацієнтів (здебільшого пневмонія та стоматит). Зокрема, під час фази розширеного дослідження повідомлялося про дві смерті, одну з яких спричинила пневмонія, імовірно пов'язана з лікуванням (*рівні доказовості 1++, 3*) (Curatolo et al., 2018).

Терапія еверолімусом потребує титрування дозування препарату відповідно до його рівня в крові та ретельного моніторингу можливих побічних реакцій, а тому може виникати потреба у частих відвідуваннях лікарні. Еверолімус схвалений SMC для використання у Шотландії у дітей віком від 2 років із рефрактерними судомами, пов'язаними з комплексом туберозного склерозу.

Попри те, що в проведених дослідженнях застосування еверолімусу немає даних про рівень якості життя, сприятливий вплив препарату на зменшення частоти нападів може допомогти пацієнтам ефективніше керувати власним станом і в такий спосіб потенційно збільшувати незалежність та участь у шкільному й сімейному житті, а також зменшувати обов'язки доглядальників. Хоча профіль побічних реакцій еверолімусу не є незначним, він видається допустимим у світлі тяжкості стану та пов'язаного з ним ризику смерті. За даними РКД із недостатньою достовірністю, терапія сиролімусом не дає змоги суттєво зменшити частоту нападів у дітей із комплексом туберозного склерозу та фармакорезистентною епілепсією (*рівень доказовості 1-*) (Overwater et al., 2016). Бракує також достатніх доказових даних на користь застосування сиролімусу для лікування рефрактерних судом у дітей із комплексом туберозного склерозу.

Рекомендація

Еверолімус можна розглядати як засіб додаткового лікування дітей віком від 2 років із рефрактерними судомами, пов'язаними з комплексом туберозного склерозу, якщо інші методи терапії виявилися неефективними. Стан дітей, яким призначено еверолімус, слід ретельно моніторувати щодо наявності побічних реакцій

Інфантильні спазми в поєднанні з туберозним склерозом

NICE рекомендує призначати вігабатрин як засіб лікування першої лінії немовлятам з інфантильними спазмами, спричиненими туберозним склерозом (NICE, 2012, 2020).

У разі неефективності вігабатрину слід призначити стероїд (преднізолон або АКТГ), ретельно при цьому зважаючи на співвідношення ризик /користь. Вказана рекомендація базується на даних неналежної якості, згідно з якими застосування вігабатрину ефективніше для купірування дитячих спазмів, ніж стероїдів. У пацієнтів, які застосовували вігабатрин, також вдалося усунути гіпсаритмію (*рівень доказовості 4*). За результатами Кокранівського огляду даних щодо лікування дитячих спазмів, у двох невеликих дослідженнях із недостатньою потужністю, приймання вігабатрину було ефективнішим, ніж гідрокортизону, для припинення спазмів (*рівень доказовості 1++*) (Hancock et al., 2017). Терапія вігабатрином асоціюється зі значними побічними реакціями і потребує ретельного консультування та моніторингу (*рівень доказовості 4*)

Рекомендація

Вігабатрин слід розглядати як засіб першої лінії для лікування інфантильних спазмів у дітей із туберозним склерозом. Стан дітей, яким призначають вігабатрин, необхідно ретельно контролювати щодо наявності побічних реакцій

Синдром Драве

Як засіб терапії першої лінії для пацієнтів із синдромом Драве NICE рекомендує вальпроат натрію або топірамат (немає доказів щодо ефективності для дітей із синдромом Драве, тому рекомендація ґрунтується на даних у дітей з іншими генералізованими судомами) (NICE, 2013, 2020). Зокрема, в одному невеликому дослідженні встановлено, що стирипентол є дієвим допоміжним засобом лікування. Дані цього дослідження також наведено в Кокранівському огляді разом із результатами іншого невеликого РКД (n = 64, віковий діапазон 3–20 років) (Brigo et al., 2017).

В обох дослідженнях стирипентол був додатковим засобом до терапії вальпроатом натрію та клобазамом. У групі застосування стирипентолу проти плацебо значущо вища частка учасників досягла зменшення частоти нападів на 50 % або більше (22/33 проти 2/31 учасників; ВР 10,40; 95 % ДІ 2,64–40,87). Контролю нападів досягли 12 із 33 учасників групи застосування стирипентолу порівняно з 1 із 31 особи групи плацебо (ВР 7,93; 95 % ДІ 1,52–41,21). Оцінку якості доказів мали від низької до помірної. Тільки в одному з досліджень повідомлялося про побічні реакції у всіх пацієнтів, які отримували стирипентол (21/21 проти 5/20, які застосовували плацебо) (Brigo et al., 2017). Вони були розцінені як тяжкі у 24 % учасників у групі стирипентолу; найпоширеніші з них — сонливість, втрата апетиту та зменшення маси тіла (*рівні доказовості 4, 1++*).

За даними дослідження ефективності додаткової терапії канабідіолом порівняно з прийманням плацебо у дітей віком від 2 до 18 років (n = 120) із синдромом Драве, як зазначають дослідники, середня частота судомних нападів зменшилася з 12,4 до 5,9 у разі застосування канабідіолу проти зниження із 14,9 до 14,1 при використанні плацебо (скоригована різниця медіан зміни частоти нападів між групою канабідіолу та групою плацебо -22,8 відсоткового пункту, 95 % ДІ від -41,1 до -5,4). Частка учасників, у яких частота судомних нападів зменшилася щонайменше на 50 %, становила 43 % у разі застосування канабідіолу та 27 % при прийманні плацебо (ВШ 2,00; 95 % ДІ 0,93–4,30) (Devinsky et al., 2017).

В іншому РКД (n = 199; вік пацієнтів від 2 до 18 років) із застосуванням двох різних дозувань канабідіолу в обох дозах препарат перевищував за ефективністю плацебо, досягаючи зменшення частоти нападів принаймні на 50 % упродовж 14 тижнів лікування. Канабідіол у дозуваннях 20 і 10 мг/кг/добу був однаково ефективним, хоча у групі застосування нижчої дози фіксували меншу кількість побічних реакцій (у 87,5 % осіб для дози 10 мг, у 89,9 % — для 20 мг і у 89,2 % — для плацебо). Лікування канабідіолом асоціювалося із сонливістю, втомлюваністю, лихоманкою, шлунково-кишковими симптомами, інфекцією та спазмами верхніх дихальних шляхів, підвищенням рівня печінкових ферментів (Devinsky et al., 2017, 2018; Miller et al., 2020).

У разі застосування канабідіолу в поєднанні з клобазамом виявили вищий рівень побічних реакцій (*рівень доказовості 1++*) (Miller et al., 2020).

SMC схвалила застосування канабідіолу як засобу допоміжної терапії судом, пов'язаних із синдромом Драве, у поєднанні з клобазамом для пацієнтів віком від 2 років.

У двох РКД було продемонстровано ефективність фенфлураміну як додаткового засобу до застосування стандартних ПЕП (проти плацебо) для зменшення частоти нападів при лікуванні дітей із синдромом Драве (n = 173 і 115; вік пацієнтів від 2 до 18 років). Лікування фенфлураміном (0,7 мг/кг/добу) впродовж14 тижнів сприяло зменшенню середньої частоти нападів за місяць на 74,9 %, у дозуванні 0,2 мг/кг — на 42,3 %; у групі плацебо цей показник становив 19,2 % (Lagae et al., 2019). В іншому дослідженні при застосуванні фенфлураміну (0,4 мг/кг/добу) виявили зниження середньої частоти нападів за місяць на 54 %, тоді як у групі плацебо — на 5 % (Nabbout et al., 2020).

Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як зниження апетиту, діарею та втомлюваність. Кардіомоніторинг не підтвердив ознак вад серцевих клапанів або легеневої артеріальної гіпертензії (*рівень доказовості 1++*) (Lagae et al., 2019; Nabbout et al., 2020).

Рекомендації:

- Вальпроат натрію або топірамат можливо розглядати як засоби терапії першої лінії для дітей із синдромом Драве
- Стирипентол або клобазам можна розглядати як засоби додаткової терапії для дітей віком від 3 років із синдромом Драве, у яких судоми недостатньо контролюються за допомогою вальпроату натрію.
- Канабідіол можна розглядати як засіб допоміжної терапії у поєднанні з клобазамом для дітей віком від 2 років із синдромом Драве

Стероїди та імунна терапія для лікування резистентної епілепсії

У невеликому спостережному дослідженні (n = 21) продемонстровано ефективність комбінованої схеми застосування кортикостероїдів для лікування рефрактерних судом у дітей. Зокрема, учасники отримували метилпреднізолон внутрішньовенно у високих дозуваннях упродовж 3 днів, а далі — у низьких дозах через день протягом 12 тижнів.

Лікування сприяло зменшенню частоти нападів на > 50 % у 43 % учасників, причому 29 %, як зазначають дослідники, досягли контролю нападів. Проте результат був короткочасним, і згодом виник рецидив нападів у всіх пацієнтів, за винятком одного (*рівень доказовості 2-*) (Bakker et al., 2015).

Жодних інших вагомих доказових даних на користь застосування імуноглобулінів або кортикостероїдів для лікування дітей із фармакорезистентною епілепсією не виявлено (*рівень доказовості 1++*) (Mehta et al., 2015).

Підготувала ***Наталія Купко***

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.sign.ac.uk