Настанови щодо лікування епілепсії у дорослих і педіатричних пацієнтів

Група експертів із Бельгії поставила за мету оновити рекомендації для лікування епілепсії у дорослих і дітей (2008, 2012) з урахуванням останніх змін, що відбулися у фармакотерапії. Зокрема, з'явилися нові показання для лікування епілепсії у вагітних жінок. Автори керувалися для цього документами Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE, 2017), Американської академії неврології (AAN, 2018), Шотландської міжвузівської мережі з розробки настанов (SIGN, 2020) і Національного інституту охорони здоров'я та клінічної досконалості (NICE, 2020). До вашої уваги представлено огляд оновленої версії настанов (Belgian epilepsy experts, 2020) для лікування епілепсії у дорослих і педіатричних пацієнтів, опублікованих у *Acta Neurologica Belgica* (2020 Oct 13. Online ahead of print).

Епілепсія — одне з найпоширеніших неврологічних захворювань, на яке страждає приблизно 50 млн осіб у світі (GBD2016 Epilepsy Collaborators, 2019). У Бельгії нараховується до 100 тис. пацієнтів з епілепсією (Finoulst et al., 2017). Це захворювання діагностують за розвитку щонайменше двох непровокованих нападів з інтервалом > 24 години або одного непровокованого нападу та високого ризику рецидивів (≥ 60 %), або за діагностування епілептичного синдрому (Fisher et al., 2014).

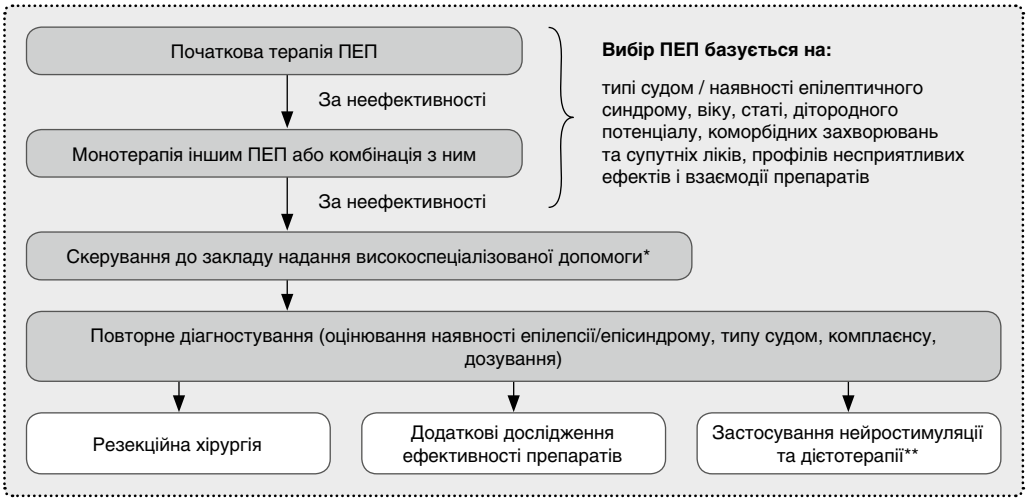
Міжнародна протиепілептична ліга (ILAE, 2017) оновила класифікацію типів судом, узявши за основу початок нападу. Відповідно нині розрізняють напади фокальні (в одній півкулі; раніше їх називали частковими), генералізовані (в обох півкулях; наприклад, абсанси, генералізовані тоніко-клонічні, атонічні та міоклонічні судоми) та з невідомим початком. Напади, що починаються як фокальні й переходять у двобічні тоніко-клонічні (раніше мали назву «вторинно-генералізовані тоніко-клонічні судоми»), нині — «фокальні з переходом у двобічні тоніко-клонічні напади» (Fisher, 2017).

Після підтвердження діагнозу епілепсії більшість пацієнтів отримує лікування протиепілептичними препаратами (ПЕП). У Бельгії нині зареєстровано понад 20 різних ПЕП (BCFI/CBIP, 2020). Хоча така кількість дає змогу адаптувати терапію до потреб окремих пацієнтів, вона зумовлює складність щодо вибору найприйнятнішої комбінації. На рисунку наведено основні чинники, що можуть мати вплив на вибір ПЕП.

Для допомоги медичним працівникам Бельгії у виборі такого рішення група експертів 2008 р. розробила рекомендації щодо лікування епілепсії у дорослих та дітей у межах загальної неврологічної практики та оновила їх 2012 р. (Boon et al., 2008, 2012).

Відтоді було затверджено нові показання для доступних раніше ПЕП (наприклад, щодо монотерапії та змін нижньої вікової межі пацієнтів для лакозаміду) (EMA, 2016, 2017). Стали також доступними нові ПЕП (наприклад, перампанел та бриварацетам) (EMA, 2020).

Інші ПЕП, навпаки, зникли з ринку (як-от фенетурид і ретигабін) (BCFI/CBIP, 2017, 2020). Також відбулися зміни щодо клінічної практики для деяких субпопуляцій пацієнтів, зокрема для вагітних жінок. Усе це, на думку авторів, підтвердило доречність чергового оновлення вказаних рекомендацій.



Примітки: ПЕП — протиепілептичний препарат; * оперативне скерування пацієнтів із резистентною до фармакотерапії епілепсією або певними складними епілептичними синдромами є вирішальним для поліпшення шансів пацієнта досягти контролю нападів та уникнути їх наслідків протягом усього життя; ** нейростимуляція — стимуляція блукаючого нерва та глибока стимуляція мозку; дієтичні підходи — кетогенна та модифікована дієта Аткінса

Рисунок. Алгоритм лікування епілепсії

Адаптовано згідно з Boon P. et al. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update. *Acta Neurologica Belgica*. 2020 Oct 13.

Матеріали та методи

Початковий та оновлений (уперше) варіанти настанов щодо лікування епілепсії в межах загальної неврологічної практики в Бельгії базувалися на рекомендаціях ILAE (2017), Американської академії неврології (AAN, 2018), Шотландської міжвузівської мережі з розроблення настанов (SIGN, 2020) та Національного інституту охорони здоров'я та клінічної досконалості (NICE, 2020), а також даних контрольованих клінічних досліджень (Glauser et al., 2006; French et al., 2004; SIGN, 2003; NICE, 2004), які містять рекомендації щодо початкової монотерапії у дорослих та дітей, а також додаткового лікування у дорослих пацієнтів з епілепсією (Boon et al., 2008, 2012).

У жовтні 2019 року група бельгійських експертів з епілепсії (до складу якої частково увійшли особи, відповідальні за рекомендації 2008/2012) зібралася для обговорення стратегії оновлення чинних рекомендацій. Після цієї зустрічі на веб-сайтах ILAE, AAN, SIGN та NICE було здійснено пошук оновлень до своїх керівних принципів.

Останнє оновлення даних настанов виконували з урахуванням:

- нової редакції рекомендацій AAN щодо лікування первинно виявленої та резистентної до фармакотерапії епілепсії (Kanner et al., 2018);
- оновлених рекомендацій SIGN щодо лікування епілепсії у дорослих (SIGN2015, 2018);
- оновлених настанов NICE для лікування епілепсії у дітей і дорослих (NICE, 2012, 2020);
- огляду даних щодо ефективності ПЕП як початкової монотерапії (Glauser et al., 2013);
- матеріалів звіту про лікування епілепсії під час вагітності (Tomson et al., 2019);
- даних систематичних оглядів і/або метааналізів щодо ефективності лікування ПЕП (порівняння кількох ПЕП), опублікованих між січнем 2016 р. та лютим 2020 р., отриманих за допомогою пошуку в базі даних PubMed та Кокранівської бібліотеки.

Для підготовки настанов щодо лікування епілепсії у дорослих і педіатричних пацієнтів в оновленому варіанті керувалися такими критеріями:

1. ПЕП зареєстрований у Бельгії, і його вартість відшкодовується пацієнтові; враховані зауваження щодо лікарських засобів, ефективність яких для певного показання доведено, але

це показання натепер не зареєстровано (або в разі застосування за ним його вартість не відшкодовується) (Tomson et al., 2019; BCFI/CBIP, 2020).

2. ПЕП, для якого рівень доказів щодо ефективності є найвищим згідно з різними настановами або оглядами результатів, рекомендовано як засіб першої лінії (оскільки різні настанови використовують різні методи оцінювання доказових даних, у поточних рекомендаціях не вказано рівні доказовості ефективності).

3. У разі, коли рівень доказів для різних ПЕП був однаковим або коли доказові дані були обмеженими, рекомендації ґрунтувалися на консенсусі авторів.

Автори використовували ті самі визначення, що й у попередніх рекомендаціях:

- *Перший вибір* — лікування пацієнта без будь-яких специфічних чинників, що перешкоджають застосуванню цього ПЕП (наприклад, коморбідна патологія, супутні ліки).
- *Альтернативний перший вибір* — ПЕП, рекомендовані в разі, якщо певні чинники, пов'язані з пацієнтом (коморбідна хвороба, супутні ліки) або з ПЕП (потенціал взаємодії, протипоказання, профіль побічних ефектів), виключають використання ПЕП першого вибору (Boon et al., 2006, 2012).

Де це було можливо, застосовували нещодавно розроблену ILAE класифікацію типів нападів (Fisher, 2017).

Рекомендації щодо лікування

Початкова монотерапія у дорослих і дітей

Фокальні напади

Зареєстрованими та реімбурсовуваними у Бельгії варіантами монотерапії у дорослих і дітей із фокальними нападами (фокальними з переходом у двобічні) є карбамазепін, ламотриджин (вік ≥ 12 років), леветирацетам (≥ 16 років), окскарбазепін (≥ 6 років), фенобарбітал, фенітоїн, примідон, топірамат (≥ 6 років) та вальпроат (табл. 1).

Із моменту публікації редакції настанов 2012 р. фенетурид було скасовано, а лакозамід, навпаки, схвалено для монотерапії вогнищевих нападів (≥ 4 роки), але без реімбурсації при використанні за цим показанням (BCFI/CBIP, 2015; EMA, 2016, 2017). У схожий спосіб схвалено габапентин, але без реімбурсації для монотерапії вогнищевих нападів (≥ 12 років) (Boon et al., 2020).

Серед вказаних лікарських засобів карбамазепін, ламотриджин, леветирацетам та оскарбазепін рекомендовано як препарати першої лінії, тоді як топірамат і вальпроат є альтернативними варіантами першої лінії, окрім вальпроату для жінок/дівчат дітородного віку (табл. 2) (Kanner et al., 2018; SIGN, 2020; NICE, 2020; Glauser et al., 2013; Campos et al., 2016; Nevitt et al., 2017).

Як відомо, приблизно 50 % пацієнтів реагують на початкову монотерапію, її слід правильно вибрати, зважаючи на профіль переносимості, ризик майбутньої вагітності та лікарські взаємодії (Brodie et al., 2012).

Отже, як зазначають автори, фенітоїн та фенобарбітал не мають належати до препаратів першої лінії, попри те, що їх застосування схвалене, а вартість відшкодовується (згідно з консенсусом).

Доказові дані рандомізованих досліджень є нечисленними для дітей, тому вищезазначені вікові обмеження слід враховувати у педіатричних настановах (леветирацетам не ліцензований для монотерапії у дітей віком < 16 років) (Rosati et al., 2018).

Порівняно з карбамазепіном, деякі новіші ПЕП (ламотриджин, леветирацетам та окскарбазепін) мають сприятливіший фармакокінетичний профіль; крім того, ламотриджин переноситься краще (Perucca et al., 2020).

Напади з генералізованим початком

Напади з генералізованим початком включають рухові (наприклад, тоніко-клонічні, міоклонічні, атонічні) та немоторні напади або абсанси (Fisher, 2017).

Як зауважують дослідники, не всі ПЕП, рекомендовані для лікування генералізованих нападів, можуть бути ефективними за всіх типів таких судом. Відомо, що зареєстрованими та реімбурсованими варіантами монотерапії генералізованих тоніко-клонічних нападів у дорослих і дітей

Таблиця 1. Показання для застосування та основні характеристики ПЕП, зареєстрованих у Бельгії (із/без реімбурсації)

Назва препарату	Показання, при застосуванні за якими є/немає реімбурсації*	Спосіб застосування	Побічні ефекти**	Фармакокінетичні взаємодії***	Стани, за наявності яких препарат слід застосовувати з обережністю****
Бриварацетам	Р: напади з фокальним початком, додаткова терапія після неефективності ≥ 3 ПЕП, вік ≥ 4 роки НР: напади з фокальним початком, додаткова терапія, вік ≥ 4 роки	п/о + в/в	≥ 1/10: запаморочення, сонливість, зміна поведінки (діти); Окремі: суїцидальні думки	0	Порушення функції печінки, вагітність (бракує даних)
Вальпроат	Р: напади з фокальним або генералізованим початком (ГТКН, абсанси, атонічні, міоклонічні), моно- та додаткова терапія, будь-який вік	п/о + в/в	≥ 1/10: тремор, нудота, блювання, біль у животі, гіперамонемія, Окремі: збільшення ваги, гепатотоксичність, панкреатит, мітохондріальна хвороба (загострення), суїцидальні думки полікістоз яєчників, гіперамоніємічна та негіперамоніємічна енцефалопатія, тромбоцитопенія, остеопороз	++	Геморагічний діатез, СНІД, цукровий діабет, дефіцит CPTII Протипоказання: гострий / хронічний гепатит, (сімейний) анамнез гепатиту або порушення роботи підшлункової залози, печінкова порфірія, порушення згортання крові, мітохондріальна хвороба, порушення циклу утворення сечовини, дітородний вік у жінок, вагітність (тератоген, нейророзвиток)
Вігабатрин	Р: напади з фокальним початком, додаткова терапія останньої лінії, будь-який вік Р: синдром Веста, монотерапія, діти	п/о	≥ 1/10: сонливість, втомлюваність, (незворотні) дефекти поля зору, артралгія Окремі: енцефалопатичні симптоми, рухові розлади, психіатричні стани, суїцидальні думки	0	Дефекти поля зору або поведінкові проблеми / депресія / психоз в анамнезі, літній вік, порушення функції нирок, міоклонічні судоми та абсанси, вагітність (бракує даних)
Габапентин	Р: напади з фокальним початком, додаткова терапія, вік ≥ 6 років НР: напади з фокальним початком, монотерапія, вік ≥ 12 років	п/о	≥ 1/10: запаморочення, атаксія, сонливість, втомлюваність, лихоманка, вірусна інфекція Окремі: збільшення ваги, серйозні шкірні реакції / гіперчутливість (DRESS-синдром, анафілаксія), суїцидальні думки, гострий панкреатит, пригнічення дихання	0	Застосування опіоїдів або інших ЦНС-депресантів, першопричинні респіраторні захворювання, літній вік, ниркова недостатність, неврологічні захворювання, зловживання наркотичними речовинами в анамнезі, змішані напади, вагітність (тератоген)
Етосуксимід	Р: напади з генералізованим початком (абсанси, атонічні, міоклонічні), моно- та додаткова терапія, вік ≥ 3 роки	п/о	≥ 1/10: немає Окремі: неприємні відчуття в животі, серйозні шкірні реакції / гіперчутливість (ССДж, DRESS-синдром), СЧВ, дискразія крові, суїцидальні думки, печінкова та ниркова дисфункція, психоз	0	Захворювання печінки та нирок, змішані напади, вагітність (тератоген)

Продовження таблиці 1

Назва препарату	Показання, при застосуванні за якими є/немає реімбурсації*	Спосіб застосування	Побічні ефекти**	Фармакокінетичні взаємодії***	Стани, за наявності яких препарат слід застосовувати з обережністю****
Карбамазепін	Р: напади з фокальним або генералізованим початком (ГТКН), моно- та додаткова терапія, будь-який вік	п/о	≥ 1/10: запаморочення, сонливість, втомлюваність, головний біль, нудота, блювання, алергічний дерматит, кропив'янка, лейкопенія, підвищена активність γ-GT (зазвичай клінічно не значуща); Окремі: тяжка гостра гіперчутливість (ССДж, ТЕН, DRESS-синдром), дискразія крові, остеопороз, остеомаляція, зміна поведінки (суїцидальні думки), дисфункція печінки, АВ-блокада	+	Літній вік, захворювання серця, печінки або нирок в анамнезі; гемологічні реакції, спричинені лікарськими препаратами, або гіперчутливість, спричинена оксарбазепіном/фенітоїном; підвищений внутрішньоочний тиск, змішані напади, вагітність (тератоген) Протипоказання: АВ-блокада, пригнічення функції кісткового мозку або печінкова порфірія в анамнезі; комбінація з ІМАО
Лакозамід	Р: напади з фокальним початком, додаткова терапія після неефективності ≥ 3 ПЕП, вік ≥ 4 роки НР: напади з фокальним початком, моно- та додаткова терапія, вік ≥ 4 роки	п/о + в/в	≥ 1/10: запаморочення, головний біль, нудота, диплопія Окремі: подовження інтервалу PR, АВ-блокада, суїцидальні думки	0	Першопричинні проаритмічні стани; лікування препаратами, що впливають на серцеву провідність; літній вік, вагітність (бракує даних) Протипоказання: АВ-блокда II або III ступеня
Ламотриджин	Р: напади з фокальним або генералізованим початком, монотерапія, вік ≥ 12 років, додаткова терапія, вік ≥ 2 роки Р: абсанси, моно- + додаткова терапія, вік ≥ 2 роки НР: синдром Леннокса — Гасто, монотерапія, вік ≥ 13 р., додаткова терапія, вік ≥ 2 роки	п/о	≥ 1/10: головний біль, висип Окремі: серйозні шкірні реакції / гіперчутливість (ССДж, ТЕН, DRESS-синдром), гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, остеопороз, суїцидальні думки, аритмогенна патологія сегмента ST і зубця Т, ЕКГ-патерн синдрому Бругада, безсоння, галюцинації	+	Висип або алергія на інші ПЕП в анамнезі, біполярний та інші психічні розлади, ниркова недостатність, синдром Бругада, міоклонічні напади
Леветирацетам	Р: напади з фокальним початком, монотерапія, вік ≥ 16 р., додаткова терапія, вік ≥ 1 міс. Р: міоклонічні напади за ЮМЕ, додаткова терапія, вік ≥ 12 років НР: генералізовані напади у пацієнтів із ІГЕ, додаткова терапія, вік ≥ 12 років	п/о + в/в	≥ 1/10: сонливість, головний біль Окремі: гостра ниркова недостатність, дискразія крові, суїцидальні думки, зміна поведінки	0	Ниркова або тяжка печінкова дисфункція

Продовження таблиці 1

Назва препарату	Показання, при застосуванні за якими є/немає реімбурсації*	Спосіб застосування	Побічні ефекти**	Фармакокінетичні взаємодії***	Стани, за наявності яких препарат слід застосовувати з обережністю****
Окскарбазепін	Р: напади з фокальним початком, моно- + додаткова терапія, вік ≥ 6 років	п/о	≥ 1/10: запаморочення, сонливість, втомлюваність, головний біль, нудота, блювання, диплопія Окремі: тяжка гостра гіперчутливість (ССДж, ТЕН, анафілаксія), гіпонатріємія, вади серцевої провідності, печінкова недостатність, гіпотиреоз, дискразія крові, остеопороз, суїцидальні думки	+	Захворювання серця, печінки або нирок; гіперчутливість, спричинена карбамазепіном; лікування препаратами, що знижують рівень натрію
Перампанел	Р: напади з фокальним початком, додаткова терапія після неефективності ≥ 3 ПЕП, вік ≥ 12 років НР: напади з фокальним або генералізованим початком у пацієнтів із ІГЕ, додаткова терапія, вік ≥ 12 років	п/о	≥ 1/10: запаморочення, сонливість Окремі: серйозні шкірні реакції / гіперчутливість (DRESS-синдром), зміна поведінки, суїцидальні думки	+	Зловживання наркотичними речовинами в анамнезі, тяжка печінкова або ниркова дисфункція, вагітність (бракує даних)
Прегабалін	Р: напади з фокальним початком, додаткова терапія, вік ≥ 18 років	п/о	≥ 1/10: запаморочення, сонливість, головний біль Окремі: гіперчутливість (ангіоневротичний набряк), затуманення зору, ниркова недостатність, застійна серцева недостатність, суїцидальні думки, закреп, розвиток залежності, енцефалопатія	0	Літній вік, цукровий діабет, хвороби серця, ниркова дисфункція, зловживання наркотичними речовинами в анамнезі
Примідон	Р: напади з фокальним або генералізованим початком (ГТКН, міоклонічні, атонічні), моно- + додаткова терапія, будь-який вік Р: абсанси, додаткова терапія, будь-який вік	п/о	Запаморочення, атаксія, сонливість, нудота, погіршення зору, ністагм***** Окремі: серйозні шкірні реакції / гіперчутливість (ССДж, ТЕН), розвиток залежності, суїцидальні думки, остеомаляція, мегалобластна анемія	+++	Літній і дитячий вік, порушення функції печінки, нирок або легень, зловживання наркотичними речовинами в анамнезі, змішані напади, вагітність (тератоген) Протипоказання: гостра переміжна порфірія, гіперчутливість до фенобарбіталу
Руфінамід	Р: синдром Леннокса–Гасто (підтверджений клінічно й ЕЕГ та неефективність ≥ 2 ПЕП, включаючи вальпроат і топірамат/ламотриджин), додаткова терапія, вік ≥ 4 роки НР: синдром Леннокса–Гасто, додаткова терапія, вік ≥ 1 року	п/о	≥ 1/10: запаморочення, сонливість, втомлюваність, головний біль, нудота, блювання Окремі: серйозні шкірні реакції / гіперчутливість (ССДж, DRESS-синдром), індукція судом / епілептичного статусу, скорочення інтервалу QT, суїцидальні думки	+	Порушення функції печінки, підвищений ризик скорочення інтервалу QT, вагітність (бракує даних)

Продовження таблиці 1

Назва препарату	Показання, при застосуванні за якими є/немає реімбурсації*	Спосіб застосування	Побічні ефекти**	Фармакокінетичні взаємодії***	Стани, за наявності яких препарат слід застосовувати з обережністю****
Стирипентол	Р: синдром Драве, додавання до вальпроату та клобазаму, якщо ці два препарарати не забезпечують належного контролю, діти	п/о	≥ 1/10: атаксія, сонливість, гіпотонія, дистонія, безсоння, анорексія, зниження апетиту, втрата ваги Окремі: нейтропенія	++	Порушення функції печінки або нирок, вагітність (бракує даних) Протипоказання: делірій в анамнезі
Тіагабін	Р: напади з фокальним початком, додаткова терапія, вік ≥ 12 років	п/о	≥ 1/10: запаморочення, тремор, сонливість, втомлюваність, депресія, нервозність, проблеми з концентрацією уваги, нудота Окремі: індукція судом / епілептичного статусу, погіршення зору, екхімоз, зміна поведінки, суїцидальні думки	0	Розлади поведінки в анамнезі, вагітність (бракує даних) Протипоказання: тяжкі порушення функції печінки
Топірамат	Р: напади з фокальним або генералізованим початком (ГТКН), монотерапія, вік ≥ 6 років, додаткова терапія, вік ≥ 2 роки Р: синдром Леннокса–Гасто, додаткова терапія, вік ≥ 2 років	п/о	≥ 1/10: запаморочення, сонливість, втомлюваність, парестезія, депресія, нудота, діарея, втрата ваги Окремі: олігогідроз, гіпертермія, камені в нирках, гостра міопія і вторинна закритокутова глаукома, порушення зору, метаболічний ацидоз, гіперамоніємія (з/без енцефалопатії), порушення когнітивних функцій, суїцидальні думки	+	Порушення функції печінки або нирок, підвищений ризик утворення каменів у нирках або метаболічного ацидозу, порушення зору в анамнезі, вагітність (вплив на розвиток плода, тератоген)
Фенобарбітал	Р: напади з фокальним або генералізованим початком (за винятком абсансів), моно- + додаткова терапія, будь-який вік Р: абсанси, додаткова терапія, будь-який вік	п/о + в/в	Запаморочення, атаксія, сонливість, нудота, блювання, головний біль, погіршення зору, ністагм, диплопія***** Окремі: серйозні шкірні реакції / гіперчутливість (ССДж, ТЕН, DRESS-синдром), дискразія крові, остеопороз, остеомаляція, захворювання нирок, печінкова енцефалопатія, розвиток залежності, поведінкові / когнітивні зміни, суїцидальні думки, порушення з боку сполучної тканини	+++	Літній вік, алкоголізм, захворювання нирок, печінки та легенів, депресія, зловживання наркотичними речовинами в анамнезі, вагітність (тератоген) Протипоказання: гіперчутливість до барбітуратів, порфірія, тяжка дихальна недостатність, тяжка дисфункція печінки або нирок
Фенітоїн	Р: напади з фокальним або генералізованим початком (ГТКН), монотерапія другої лінії + додаткова терапія, будь-який вік Не застосовувати при абсансах	п/о	≥ 1/10: гіперплазія або гіпертрофія ясен, сонливість, атаксія, втомлюваність, диплопія, ністагм, дизартрія***** Окремі: серйозні шкірні реакції / гіперчутливість (ССДж, ТЕН, DRESS-синдром), СЧВ, гепатотоксичність, лімфаденопатія, остеопороз, остеомаляція, мегалобластна анемія, дискразія крові, абсанси, міоклонічні напади, суїцидальні думки, атрофія мозочка, периферична полінейропатія, АВ-блокада	+++	Захворювання печінки та нирок, змішані напади, вагітність (тератоген) Протипоказання: дискразія крові, синусова брадикардія, синоатріальна блокада, АВ-блокада II та III ступеня, серцева недостатність, синдром Адамса–Стокса, гіперчутливість до ароматичних антиконвульсантів в анамнезі, гостра інтермітуюча порфірія

Закінчення таблиці 1

Назва препарату	Показання, при застосуванні за якими є/немає реімбурсації*	Спосіб застосування	Побічні ефекти**	Фармакокінетичні взаємодії***	Стани, за наявності яких препарат слід застосовувати з обережністю****
Фелбамат	Р: синдром Леннокса–Гасто (у разі резистентності до всіх відповідних ПЕП), додаткова терапія, вік ≥ 4 роки	п/о	≥ 1/10: немає Окремі: серйозні шкірні реакції / гіперчутливість (ССДж, анафілаксія), тяжка дискразія крові (зокрема, апластична анемія: летальність 30 %), тяжка гепатотоксичність (летальність 30 %), суїцидальні думки	+++	Вагітність (бракує даних) Протипоказання: дискразія крові в анамнезі, захворювання печінки

Примітки: ПЕП — протиепілептичний препарат; АТС — анатомо-терапевтично-хімічна класифікація; АВ — атріовентрикулярна; ЦНС — центральна нервова система; CPTII — карнітин-пальмітоїлтрансфераза II; DRESS-синдром — шкірний висип з еозинофілією і системними симптомами; ЕКГ — електрокардіограма; ЕЕГ — електроенцефалограма; PR-інтервал — інтервал між двома сусідніми зубцями R на ЕЕГ; фокальний напад — фокальні судоми з/без переходом від фокальних до двобічних тоніко-клонічних судом; γ-GT — γ-глутамілтрансфераза; ГТКН — генералізовані тоніко-клонічні напади; ІГЕ — ідіопатична генералізована епілепсія; ЮМЕ — ювенільна міоклонічна епілепсія; ІМАО — інгібітори моноамінооксидази; Р — із реімбурсацією; НР — без реімбурсації; ССДж — синдром Стівенса — Джонсона; СЧВ — системний червоний вовчак; ТЕН — токсикоепідермальний некроліз; в/в — внутрішньовенно; п/о — перорально.

* Інформація з інструкцій для застосування препаратів та публікації M.S. Campos et al. (2016); ** інформація про побічні ефекти з інструкцій для застосування препаратів (≥ 1/10 — такі, що зустрічаються із частотою 1/10 або вищою в клінічних або спостережних дослідженнях); *** інформація, основана на результатах досліджень та консенсусі; ризик фармакокінетичних взаємодій оцінюють від 0 (немає або мінімальний ризик) до + + + (високий ризик); **** інформація з інструкцій для застосування препаратів, додаткові дані досліджень щодо тератогенності доповнена (Veroniki et al., 2017; Tomson et al., 2019); ***** для фенобарбіталу частота побічних ефектів не зазначена в інструкції; для фенітоїну частота вказаних симптомів із боку ЦНС невідома; щодо примідону бракує доступної клінічної інформації для точного визначення частоти побічних ефектів.

Адаптовано згідно з Boon P. et al. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update. *Acta Neurologica Belgica*. 2020 Oct 13. Online ahead of print.

у Бельгії є карбамазепін, ламотриджин (вік ≥ 12 років), фенобарбітал, фенітоїн, примідон, топірамат (≥ 6 років) та вальпроат (Boon et al., 2020).

Після 2012 р. у Бельгії жоден новий протиепілептичний препарат не схвалено для застосування як засобу монотерапії за такого показання. Етосуксимід (для пацієнтів віком ≥ 3 роки), ламотриджин (для пацієнтів віком ≥ 2 роки) та вальпроат зареєстровані, але їхня вартість реімбурсується в разі застосування як монотерапії при абсансах (Boon et al., 2020).

Вальпроат, фенобарбітал та примідон доступні для лікування міоклонічних та/або інших типів генералізованих судом (наприклад, атонічних).

За тоніко-клонічних нападів із генералізованим початком вальпроат рекомендовано як засіб терапії першої лінії (крім жінок/дівчат дітородного віку); ламотриджин та топірамат є цінними альтернативними засобами, однак ламотриджин може посилити міоклонічні напади (зокрема, у пацієнтів з ювенільною міоклонічною епілепсією) (SIGN, 2020; NICE, 2020; Glauser et al., 2013; Nevitt et al., 2017; Shorvon, 2018).

Леветирацетам ефективний для монотерапії генералізованих тоніко-клонічних нападів, але наразі в Бельгії його вартість не реімбурсується при лікуванні цього типу судом (Nevitt et al., 2017; Campos et al., 2018; Shorvon, 2018).

Карбамазепін також можливо розглянути як препарат монотерапії для лікування тоніко-клонічних нападів із генералізованим початком, але він не ефективний щодо інших типів нападів із генералізованим початком і може посилити абсанси, міоклонічні та тонічні/атонічні напади (NICE, 2020; Glauser et al., 2013).

У разі лікування абсансів етосуксимід та вальпроат, як зазначають дослідники, рекомендовано як засоби терапії першої лінії (крім вальпроату для жінок / дівчат дітородного віку),

Таблиця 2. Рекомендації щодо початкової монотерапії та додаткової терапії епілептичних нападів у дорослих і дітей

Тип нападів	Монотерапія першої лінії	Альтернативні варіанти монотерапії першої лінії	Додаткова терапія	Примітки
Напади з фокальним початком (зокрема, фокальні з переходом у двобічні тоніко-клонічні)	Карбамазепін Ламотриджин (≥ 12 років) Леветирацетам (≥ 16 років)	Топірамат (≥ 6 років) Вальпроат	Бриварацетам (≥ 4 роки) Карбамазепін Габапентин (≥ 6 років) Лакозамід (≥ 4 роки) Ламотриджин (≥ 2 роки) Леветирацетам (≥ 1 місяць) Оксарбазепін (≥ 6 років) Перампанел (≥ 12 років) Прегабалін (≥ 18 років) Тіагабін (≥ 12 років) Топірамат (≥ 2 роки) Вальпроат	Слід віддавати перевагу ламотриджину та леветирацетаму перед карбамазепіном для пацієнтів старшого віку через їхню кращу переносимість та менший ризик лікарських взаємодій (Lattanzi et al., 2019; Lezaic et al., 2019) Тіагабін, габапентин і прегабалін застосовуються рідко Вартість бриварацетаму, лакозаміду та перампанелу відшкодовується лише в разі неефективності щонайменше трьох ПЕП Клобазам можна розглядати як додаткове лікування (без реімбурсації при епілепсії) (Kanner et al., 2018; NICE, 2020) Вігабатрин також може використовуватися для додаткового лікування, але лише як препарат останньої лінії — через його несприятливий профіль безпеки Слід уникати призначення вальпроату вагітним / жінкам репродуктивного віку
Тоніко-клонічні напади з генералізованим початком (тонічні та атонічні)	Вальпроат	Карбамазепін Ламотриджин (≥ 12 років) Топірамат (≥ 6 років)	Карбамазепін Ламотриджин (≥ 2 роки) Леветирацетам (без реімбурсації; ≥ 12 років) Топірамат (≥ 2 роки) Вальпроат	Призначення карбамазепіну можна розглядати (при тоніко-клонічних нападах), але його слід уникати за абсансів або міоклонічних нападах, або за підозри на ювенільну міоклонічну епілепсію (NICE, 2020; Glauser et al., 2013) Ламотриджин може посилити міоклонічні напади (NICE, 2020) Леветирацетам також ефективний як монотерапія при генералізованих нападах, але натепер ліцензований лише як засіб додаткової терапії для цього типу судом (Nevitt et al., 2017; Campos et al., 2018; Shorvon et al., 2018) Клобазам можна розглядати як засіб додаткової терапії (без реімбурсації) (NICE, 2020) Слід уникати призначення вальпроату вагітним / жінкам репродуктивного віку
Абсанси	Етосуксимід (≥ 3 роки) Вальпроат	Ламотриджин (≥ 2 роки)	Етосуксимід (≥ 3 роки) Ламотриджин (≥ 2 роки) Вальпроат	Карбамазепін, габапентин, окскарбазепін, фенобарбітал, фенітоїн, прегабалін, тіагабін та вігабатрин можуть посилити судомні напади (NICE, 2020; Glauser et al., 2013) Клобазам і клоназепам можливо розглядати як додаткове лікування (без реімбурсації) (NICE, 2020) Слід уникати призначення вальпроату вагітним / жінкам репродуктивного віку
Міоклонічні напади	Вальпроат		Леветирацетам (≥ 12 років; за ювенільної міоклонічної епілепсії) Вальпроат	Карбамазепін, габапентин, ламотриджин, окскарбазепін, фенітоїн, прегабалін, тіагабін та вігабатрін можуть посилювати міоклонічні напади (NICE, 2020; Glauser et al., 2013) Клобазам і клоназепам можливо розглядати як додаткове лікування (без реімбурсації) (NICE, 2020) Слід уникати призначення вальпроату вагітним / жінкам репродуктивного віку

Примітки: препарати першої лінії — ті, що застосовують для початкового лікування пацієнта без будь-яких специфічних чинників, які перешкоджають використанню цього ПЕП. Альтернативні варіанти першої лінії — ПЕП, рекомендовані у разі, коли певні чинники, пов'язані з пацієнтом або препаратом, виключають використання ПЕП першої лінії. Ефективність ПЕП попереднього покоління при додатковому лікуванні вважається встановленою протягом тривалого клінічного застосування.

Адаптовано згідно з Boon P. et al. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update. *Acta Neurologica Belgica*. 2020 Oct 13. Online ahead of print.

а ламотриджин — як альтернативний варіант першої лінії (Kanner et al., 2018; SIGN, 2020; NICE, 2020; Glauser et al., 2013; Rosati et al., 2018; Campos et al., 2018; Brigo et al., 2019).

За розвитку міоклонічних і тонічних/атонічних нападів вальпроат рекомендовано як препарат лікування першої лінії, крім жінок дітородного віку (NICE, 2020; Striano et al., 2017).

Леветирацетам можливо розглядати як альтернативний варіант лікування пацієнтів із міоклонічними нападами, хоча він не зареєстрований для застосування як засіб монотерапії згаданого типу судом (NICE, 2020; Striano et al., 2017).

Крім того, вчені зауважують, що карбамазепін, габапентин, окскарбазепін, фенобарбітал, фенітоїн, прегабалін, тіагабін та вігабатрин можуть спровокувати або посилити міоклонічні судоми та/або абсанси (NICE, 2020; Glauser et al., 2013).

Напади з невідомим початком

Якщо тип нападу не встановлено до початку лікування, можна використовувати ПЕП широкого спектра дії (ефективний проти найпоширеніших типів пароксизмів: вальпроат, ламотриджин, леветирацетам або топірамат) (*консенсусне рішення*).

Додаткова терапія у дорослих і дітей

Якщо протиепілептичний препарат як засіб початкової монотерапії виявився неефективним для контролю нападів, зазвичай беруть другий ПЕП або для замісної монотерапії (кращий варіант), або для додаткової (Boon et al., 2020). За неефективності другого препарату можуть знадобитися додаткові пробні курси терапії різними комбінаціями (SIGN, 2020; NICE, 2020; Park et al., 2019).

Вибір ПЕП для додаткової терапії залежить від таких самих чинників (пов'язаних із препаратами та пацієнтами), що і для початкового ПЕП, а також від потенціалу взаємодії між лікарськими засобами. Останнім часом, як зазначають дослідники, зросла кількість нових ПЕП, ліцензованих для додаткової терапії (із різними механізмами дії, кращими фармакокінетичними профілями та переносимістю порівняно зі «старими») (Brodie, 2010; Rho and White, 2018).

«Раціональна політерапія» базується на поєднанні ПЕП із взаємодоповнювальними механізмами, які можуть діяти синергетично, щоб максимізувати ефективність та мінімізувати токсичність. Дані клінічних та спостережних досліджень підтвердили, що комбінування препаратів з однаковим механізмом дії зазвичай пов'язані з вищою частотою побічних явищ і припиненням лікування. Підтверджено також ефективність комбінації вальпроату та ламотриджину, тоді як результати щодо інших поєднань обмежені (Park et al., 2019; Verrotti et al., 2020). Вибір ПЕП для додаткової терапії має ґрунтуватися на особливостях кожного конкретного клінічного випадку.

Напади з фокальним початком

Для додаткового лікування дорослих і дітей, які мають фокальні напади, із реімбурсацією вартості ПЕП, зареєстрованих у Бельгії, використовують бриварацетам, карбамазепін, габапентин, лакозамід, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепін, перампанел, фенобарбітал, фенітоїн, прегабалін, примідон, тіагабін, топірамат, вальпроат та вігабатрин (Boon et al., 2020).

Зміни в статусі реєстрації або відшкодування витрат на препарати, які застосовують як засоби додаткової терапії за фокальних нападів (порівняно з рекомендаціями 2012 р.), включають реєстрацію бриварацетаму та перампанелу (EMA, 2020), розширення нижньої вікової межі для застосування лакозаміду (із 16 до 4 років; EMA, 2017) та скасування фенетуриду й ретигабіну (BCFI/CBIP, 2015, 2017).

Рекомендовано для додаткової терапії фокальних нападів такі ПЕП, як бриварацетам, карбамазепін, габапентин, лакозамід, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепін, перампанел, прегабалін (тільки для дорослих), тіагабін, топірамат і вальпроат (останній — крім жінок/дівчат дітородного віку) (Boon et al., 2020). Бензодіазепіновий препарат клобазам також можна розглядати для пацієнтів віком від 6 років (таке лікування епілепсії без реімбурсації) (Kanner et al., 2018; NICE, 2020). Вартість бриварацетаму, лакозаміду та перампанелу відшкодовується лише після неефективного лікування щонайменше трьома ПЕП.

Напади з генералізованим початком

Перелік ПЕП, ліцензованих у Бельгії для додаткового лікування нападів із генералізованим початком у дорослих і дітей (із відшкодуванням вартості), не змінився з 2012 р. Це карбамазепін, етосуксимід, ламотриджин, леветирацетам, фенобарбітал, фенітоїн, примідон, топірамат та вальпроат (Boon et al., 2020). Зокрема, леветирацетам та перемпанел схвалено для додаткового лікування тоніко-клонічних нападів із генералізованим початком в осіб від 12 років (без реімбурсації).

Ламотриджин, топірамат і вальпроат також рекомендовано як засоби допоміжного лікування за тоніко-клонічних нападів із генералізованим початком у дорослих і дітей (вікові обмеження наведені у табл. 2), леветирацетам і клобазам — також, але без реімбурсації. Карбамазепін, як зазначають автори, можна розглядати для лікування тоніко-клонічних судом із генералізованим початком (але не за інших типів генералізованих нападів).

Епілептичні синдроми у дітей

У таблиці 3 узагальнено варіанти лікування деяких епілептичних синдромів у дітей:

- простих фебрильних нападів (Wheless et al., 2007; Wilmshurst et al., 2015);
- абсансної епілепсії (Brigo et al., 2019; Glauser et al., 2010);
- епілепсії із центрально-скроневими спайками (NICE, 2020; Glauser et al., 2013);
- електричного епілептичного статусу під час сну (Samanta and Al Khalili, 2020);
- синдрому Веста (NICE, 2020; Wilmshurst et al., 2015; O'Callaghan et al., 2017; O'Callaghan et al., 2018);
- синдрому Драве (Cross et al., 2017);
- синдрому Леннокса–Гасто (Cross et al., 2019);
- епілепсій у новонароджених, пов'язаних із патогенними варіантами генів калієвих і натрієвих каналів *KCNQ2, SCN2A, SCN8A* (Perucca and Perucca, 2019; Pisano et al., 2015).

За більшості цих синдромів рекомендовано скеровувати таких пацієнтів до вузького спеціаліста з певного типу дитячої епілепсії.

Спеціальні рекомендації

Резистентна до фармакотерапії епілепсія та важливість раннього скерування до спеціаліста

Приблизно у 30 % пацієнтів з епілепсією лікування ПЕП є неефективним (Thijs et al., 2019; Kwan and Brodie, 2000; Tellez-Zenteno et al., 2014). Консенсус ILAE визначає резистентну до фармакотерапії (рефрактерну) епілепсію як «неефективність двох адекватно проведених пробних курсів ПЕП, підібраних у належний спосіб та нормально переносимих (як у моно-, так і в комбінованій терапії) для досягнення стійкого контролю нападів» (Kwan et al., 2010). Визначення консенсусу ILAE може допомогти неспеціалістам розпізнати резистентних до терапії пацієнтів та забезпечити їх швидке скерування до центрів високоспеціалізованої медичної допомоги для експертного оцінювання та/або хірургічного втручання (Boon et al., 2020).

Раннє звернення пацієнтів із резистентною до фармакотерапії епілепсією або зі складними епілептичними синдромами є визначальним для поліпшення шансів пацієнтів досягти контролю нападів і уникнути порушень неврологічного та когнітивного розвитку в дітей, незворотних психологічних і соціальних проблем, пожиттєвої інвалідності та передчасної смерті (Dalic and Cook, 2016; Engel, 2016). Дані недавнього систематичного огляду підтвердили, що менша тривалість епілепсії була суттєво пов'язана з кращим результатом після резекційної операції з приводу епілепсії (Bjellvi et al., 2019).

Окрім хірургічного втручання, центри епілепсії можуть запропонувати для лікування захворювання спеціалізовані діагностичні та терапевтичні підходи для виявлення основної причини ймовірної або реальної резистентності до препаратів (наприклад, недотримання схеми лікування, неправильне діагностування, неадекватне дозування, чинники способу життя) та допомогти позбутися нападів пацієнтам, у яких підозрювалася резистентна до терапії епілепсія (Dalic and Cook, 2016; Engel, 2016).

Таблиця 3. Епілептичні синдроми в дітей

Синдром	Препарати першої лінії	Препарати другої лінії	Препарати, призначення яких слід уникати
Прості фебрильні напади	Немає	Вальпроат Леветирацетам	
Абсансна епілепсія	Етосуксимід	Вальпроат Ламотриджин	Карбамазепін, габапентин, окскарбазепін, фенобарбітал, фенітоїн, тіагабін, вігабатрин
Епілепсія із центрально-скроневими спайками (роландична епілепсія)	Вальпроат Леветирацетам Сультіам*	Карбамазепін	
Тривалі спайки та хвилі протягом повільного сну / Електричний епілептичний статус під час сну	Леветирацетам Стероїди Клобазам		Карбамазепін Окскарбазепін
Синдром Веста (інфантильні спазми)	Адренокортикотропний гормон / преднізолон + вігабатрин	Топірамат Бензодіазепіни Вальпроат	
Синдром Драве	Вальпроат + стирипентол + клобазам	Топірамат Канабідіол** Фенфлурамін*** Кетогенна дієта	Блокатори натрієвих каналів (наприклад, карбамазепін)
Синдром Леннокса — Гасто	Вальпроат Руфінамід (як додаткова терапія) Клобазам	Канабідіол** Кетогенна дієта	Карбамазепін, окскарбазепін, фенітоїн, тіагабін
Епілепсії у новонароджених, пов'язані з патогенними варіантами генів калієвих та натрієвих каналів *KCNQ2, SCN2A, SCN8A*	Карбамазепін	Фенітоїн	

Примітки: рекомендації базуються на консенсусі; * сультіам зареєстрований та підлягає реімбурсації при застосуванні за деякими показаннями щодо епілепсії в Бельгії, але недоступний на бельгійському ринку; ** наразі каннабідіол є єдиним доступним у Бельгії рецептурним препаратом без реімбурсації; *** фенфлурамін натепер ще не зареєстрований у Європі; **** вибір методу лікування залежить від характеру мутації (посилення або зниження функції).

Адаптовано згідно з Boon P. et al. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult and pediatric patients in Belgium: 2020 update. *Acta Neurologica Belgica*. 2020 Oct 13. Online ahead of print.

Для лікування резистентної епілепсії також можливо розглянути варіанти нейростимуляції (як-от стимуляція блукаючого нерва або глибока стимуляція мозку), кетогенної або модифікованої дієти Аткінса та різні допоміжні й поведінкові підходи (Boon et al., 2020).

Стимуляцію блукаючого нерва можна застосовувати у пацієнтів, у яких не має змоги провести резекційну хірургію (або в разі невдалої операції). Цей метод сприяє зменшенню частоти нападів у дорослих і дітей, а тимчасові побічні ефекти, пов'язані зі стимуляцією, є помірними (Sondhi and Sharma, 2020).

Глибока стимуляція переднього ядра таламуса — альтернативний спосіб нейростимуляції, тривалу ефективність якого було продемонстровано у пацієнтів із резистентністю до лікарських засобів. Таке втручання пацієнти добре переносили; більшість ускладнень була пов'язана з технікою імплантації (van der Vlis, 2019).

Кетогенна дієта — дієвий варіант лікування у дітей і дорослих із рефрактерною епілепсією. На думку авторів, її варто пропонувати не як останній варіант терапії, а на більш ранніх етапах

лікування. За деяких станів (наприклад, дефіцит транспортера глюкози 1 (GLUT1) та певні мітохондріальні розлади) дієта є лікуванням першої лінії (Sondhi and Sharma, 2020; Armeno and Caraballo, 2020).

Також кетогенну дієту частіше застосовують для лікування рефрактерного епілептичного статусу та деяких тяжких запальних епілепсій (Armeno and Caraballo, 2020). До того ж підтверджено перспективність імунотерапії як допоміжної тактики лікування за рідкісних випадків аутоімунної епілепсії, особливо у первинного рефрактерного епілептичного статусу (NORSE). Вчені зазначають, що пацієнти із синдромом епілепсії, індукованої фебрильною інфекцією (FIRES), отримують користь завдяки цілеспрямованій імунотерапії анакінрою (антагоністом рецепторів інтерлейкіну-1) після неефективної стандартної імунної терапії стероїдами або імуноглобулінами внутрішньовенно (Payne et al., 2020).

Крім того, продемонстровано ефективність канабідіолу, порівнянну з дією інших ПЕП, але лише в дітей із фармакорезистентними формами синдрому Драве або Ленноксам–Гасто (Elliott et al., 2019).

Нині аптекам Бельгії дозволено готувати та розподіляти рецептурні лікарські засоби, що містять канабідіол (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten/Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, 2019). У вересні 2019 року тільки один комерційний лікарський засіб, що містить канабідіол, схвалено як засіб додаткової до клобазаму терапії судом, пов'язаних із синдромом Драве або Леннокса–Гасто, у дітей віком від 2 років (EMA, 2019).

Фармакокінетичні властивості та профіль лікарської взаємодії

З огляду на те, що багато пацієнтів з епілепсією потребують довічного лікування, приймають більш ніж один ПЕП і можуть застосовувати протизаплідні засоби або інші препарати для лікування хвороб (як пов'язаних, так і не пов'язаних з епілепсією), тому вкрай важливо мінімізувати ризик фармакокінетичних взаємодій при виборі відповідного препарату. Такі взаємодії можуть змінювати як концентрацію ПЕП, так і інших лікарських засобів у плазмі крові, діючи на абсорбцію, транспортування розподіл (зв'язування з білками плазми), метаболізм та/або елімінацію з нирок. Це може призвести до зниження ефективності та переносимості такого лікування.

Деякі «нові» ПЕП (бриварацетам, габапентин, лакозамід і леветирацетам) мають меншу схильність до взаємодій, оскільки вони не індукують та не інгібують ферменти печінки. «Старі» ПЕП, наприклад індуктори (карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн та примідон) та інгібітори (вальпроат) печінкових ферментів, мають вищу схильність до фармакокінетичних взаємодій (Marvanova, 2016; Patsalos, 2013).

Переносимість

Оскільки ефективність ПЕП нового покоління суттєво не підвищилася порівняно зі «старими», переносимість та безпека часто є визначальними чинниками в разі вибору оптимального препарату. Поширені побічні явища, про які повідомляють при застосуванні ПЕП, зокрема це запаморочення, сонливість, втомлюваність, головний біль та шлунково-кишкові розлади (Brodie, 2017; Moavero et al., 2018).

Тривале використання деяких ПЕП (особливо, але не виключно, індукторів ферментів) асоціюється зі зменшенням мінеральної щільності кісток та остеопорозом (Miziak et al., 2014, 2019).

За тривалого застосування ПЕП рекомендовано проводити остеоденситометрію та інші тести для оцінювання кісткового метаболізму, а також дотримуватися рекомендацій щодо дієти та способу життя для мінімізації ризику остеопорозу.

Коморбідні захворювання

Деякі захворювання центральної нервової системи, як-от депресія, тривога, деменція, мігрень, а також патології серця, виразкова хвороба та артрит, частіше виникають у пацієнтів з епілепсією, ніж серед загальної популяції (Keezer et al., 2016).

Наявність супутнього захворювання є важливою детермінантою при виборі ПЕП, оскільки певні лікарські засоби протипоказано або потребують спеціальних запобіжних заходів у разі деяких із цих станів (Boon et al., 2020).

Літні пацієнти

Серед причин виникнення нападів із дебютом в осіб віком від 60 років — цереброваскулярні захворювання, високий кров'яний тиск, діабет і деменція (Vu et al., 2018). Через високу поширеність цих та інших супутніх хвороб, поліфармацію та вищу ймовірність дозозалежних та ідіосинкратичних побічних ефектів у пацієнтів літнього віку вибір оптимального для них ПЕП є складним завданням.

Фокальні напади з порушенням свідомості є найпоширенішим видом судом в осіб віком від 60 років (Vu et al., 2018).

ПЕП першої лінії для монотерапії цього типу судом у таких пацієнтів — ламотриджин та леветирацетам; габапентин та лакозамід можливо розгляда як альтернативні варіанти (без реімбурсації в Бельгії).

Слід додати, що карбамазепін має поганий профіль переносимості в осіб літнього віку (Lattanzi et al., 2019; Lezaic et al., 2019).

Вагітність

Застосування ПЕП під час вагітності викликає занепокоєння, оскільки ці засоби можуть проникати через плаценту та спричиняти обмеження росту плода, серйозні вроджені вади розвитку (зокрема, дефекти нервової трубки та патології серця) і порушення когнітивного розвитку в дитини (Vajda et al., 2019; Tomson et al., 2018, 2019).

Такі ризики варто збалансовувати з ризиками, пов'язаними з неконтрольованими судомами, особливо генералізованими тоніко-клонічними нападами (Tomson et al., 2019).

Учені зазначають, що серед ПЕП пренатальний вплив вальпроату асоціюється з найвищим ризиком вроджених вад розвитку, затримкою ранніх когнітивних навичок і розладами нейророзвитку, наприклад розладами аутистичного спектра (Tomson et al., 2019).

Попри попередні зусилля щодо кращого інформування жінок про згадані ризики та стримування використання вальпроату, така інформація не надходила у належний спосіб до пацієнтів (EMA, 2017, 2018).

Тому Європейська комісія опублікувала нові юридично обумовлені заходи для уникнення внутрішньоутробного впливу вальпроату (EMA, 2018).

Нині вальпроат протипоказаний вагітним жінкам, його застосовують лише за браком іншого ефективного лікування. Експерти наголошують, що дівчатам і жінкам дітородного віку вальпроат можна використовувати лише за умови дотримання нової програми запобігання вагітності (EMA, 2018).

Якщо вальпроат є єдиним ефективним методом лікування (найчастіше при лікуванні генералізованих епілепсій), слід дотримуватися якомога нижчого його дозування, оскільки рівень вад розвитку залежить саме від цього чинника. Частота вад розвитку за добової дози < 650 мг порівнянна з такою за високих дозувань карбамазепіну або ламотриджину (Tomson et al., 2018).

Ламотриджин та леветирацетам — препарати першої лінії для лікування вагітних жінок (і жінок дітородного віку), оскільки ці лікарські засоби пов'язані з найменшим ризиком серйозних вроджених вад розвитку плода; про їхній вплив на нейроповедінковий розвиток невідомо (дані щодо леветирацетаму все ще обмежені).

Карбамазепін рекомендовано як альтернативний варіант першої лінії; він демонструє вищі показники вад розвитку плода, ніж ламотриджин та леветирацетам, але не чинить вплив на його нейророзвиток. Можливо розглянути оксарбазепін (показники щодо вад розвитку низькі, але даних стосовно нейроповедінкового ефекту бракує) (Tomson et al., 2019).

Зокрема, важливо також контролювати рівень препаратів у крові, оскільки вагітність може позначатися на фармакокінетичних властивостях ПЕП (можливі зміни щодо здатності

всмоктування, збільшення об'єму розподілу та ниркової екскреції, індукції печінкового метаболізму).

Сироваткові концентрації ламотриджину, леветирацетаму та оскарбазепіну знижуються найпомітніше, тож під час вагітності та після пологів може знадобитися коригування дози (Tomson et al., 2019).

Використання генеричних препаратів

Хоча генеричні ПЕП вважають біоеквівалентними оригінальним продуктам, нині є суперечливі повідомлення про вплив на контроль нападів, несприятливі ефекти та комплаєнс за переходу від брендового препарату до генеричного (або з одного генерика ПЕП на інший) (Holtkamp and Theodore, 2018; Kwan and Palmini, 2017).

Бельгійський центр фармакотерапевтичної інформації позначає всі ПЕП як «без переведення» (*no switch*), що означає «не рекомендовано переходити на препарат іншого виробника та/або генерик» (BCFI/CBIP, 2020). Експерти наголошують, що коли пацієнт успішно лікується ПЕП певного виробника, його слід продовжувати й надалі.

Прецизійна медицина / персоналізоване лікування

Останнім часом було досягнуто значного прогресу щодо виявлення генетичних причин епілепсії та розуміння молекулярних механізмів, що лежать в основі її патофізіології (Reif et al., 2017; Perucca and Perucca, 2019).

Це дає змогу визначити потенційні терапевтичні цілі та допомагає вибрати найефективніше лікування для окремих пацієнтів (персоналізована терапія або прецизійна медицина).

Підходи прецизійної медицини охоплюють застосування кетогенної дієти у пацієнтів із дефіцитом GLUT1, вітаміну B6 за піридоксин-залежної епілепсії, блокаторів натрієвих каналів (наприклад, карбамазепіну) у пацієнтів з епілепсією новонароджених, пов'язаною з патогенними варіантами генів калієвих і натрієвих каналів *KCNQ2, SCN2A, SCN8A*, уникання блокаторів натрієвих каналів при синдромі Драве (характеризується мутацією втрати функції гена натрієвих каналів SCN1A) та інгібіторів мішені рапаміцину в клітинах ссавців (mTOR) за патологій, пов'язаних із дисрегуляцією сигнального шляху mTOR, наприклад еверолімусу для лікування фокальних нападів, пов'язаних із туберозним склерозом (Reif et al., 2017; Perucca and Perucca, 2019).

Крім того, важливо, щоб стратегії лікування були визначені після експертного мультидисциплінарного оцінювання варіантів патології. Зі збільшенням кількості ідентифікованих мішеней і лікарських засобів галузь прецизійної медицини швидко розвивається і може суттєво сприяти прогресу в лікуванні пацієнтів з епілепсією.

Підготувала ***Наталія Купко***

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.link.springer.com