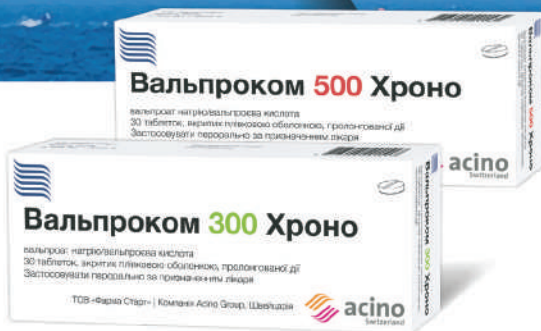


# Приборкай енергію ХВИЛІ



## ВАЛЬПРОКОМ хроно

ВАЛЬПРОАТ НАТРІЮ/ВАЛЬПРОЄВА КИСЛОТА

Препарат першої лінії для  
терапії всіх форм епілепсії <sup>1,2</sup>

Доведена ефективність при  
біполярному афективному розладі  
(маніакальний епізод) <sup>3</sup>

Один з найдоступніших за ціною  
вальпроатів в Україні <sup>4</sup>

 **acino**

Швейцарські стандарти якості

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ВАЛЬПРОКОМ 300 ХРОНО, 500 ХРОНО  
Діюча речовина. Вальпроат натрію/вальпроєва кислота. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії. 1 таблетка Вальпрокому 300 хроно містить вальпроату натрію 200 мг і вальпроєвої кислоти 87 мг (що відповідає 300 мг вальпроату натрію на 1 таблетку), 1 таблетка Вальпрокому 500 хроно містить вальпроату натрію 333 мг і вальпроєвої кислоти 145 мг (що відповідає 500 мг вальпроату натрію на 1 таблетку). Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Похідні жирних кислот. Фармакологічні властивості. Протисудорожний препарат пролонгованої дії, інгібує ГАМК-трансферазу, гальмує біогенну трансформацію ГАМК (виставця), стабілізує і підвищує її вміст у центральній нервовій системі. Стимулює центральні ГАМК-ергічні процеси (у т. ч. гальмівні страс-інгібує), зменшує збудливість та судинну готовність, моторні зони головного мозку. Показання. Для дорослих та дітей: як монотерапія або в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами для лікування генералізованих епілептичних нападів (клонічних, тонічних, тоніко-клонічних та атонічних нападів); синдром Леннокса-Гасто; для лікування парціальних епілептичних нападів (парціальних нападів із вторинною генералізацією чи без). Лікування маніакального синдрому при біполярних розладах. Протипоказання. Підвищена чутливість до вальпроату, дивальпроату, вальпроамду або до будь-якого з компонентів лікарського засобу в анамнезі, гострий гепатит, хронічний гепатит, виразки тяжкого гепатиту в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо спрочинені лікарськими препаратами, печінкова порфірія, комбінація з метформіном і препаратами зв'язкою (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), діти з масою тіла менше 20 кг, діти віком до 6 років. Побічні реакції. Анемія, тромбоцитопенія, підвищення апетиту, збільшення маси тіла, гіпокаліємія, сплутаність свідомості, сонливість, головний біль, атакія, нистагм, дрижато-амплітудний постоуральний тремор, тиреотоксикоз, погіршення пам'яті, екстрапірамідні розлади, судороги, ізолейова ступорозі стани, агресія, роздратованість, зниження слуху, нудота, блювання, біль в епіастрі, діарея, порушення функцій печінки (транзиторне підвищення рівня печінкових трансаміназ і рівня білірубину у сироватці крові), реакції гіперчутливості, випадання волосся, аменорея, порушення менструального циклу тощо. Категорія відпуску. За рецептом. Р. П. МОЗ України: №UA/2169/01/01, №UA/2169/01/02. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В, Гавела, 8, ТОВ «Фарма Старт», входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Haddad RM, et al. Drug Metab. Toxicol. 2009; 5(5): 539–551. 2. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги при епілепсії, затверджений Наказом МОЗ України № 276 від 17.04.2014. 3. Rosa A.R., et al. CNS Neuroscience & Therapeutics; 17 (2011): 167–177. 4. Тижневик «Аптека», <http://www.apteka.ua>.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В, Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна  
Компанія Acino Group, Швейцарія | [www.acino.ua](http://www.acino.ua)

UA-VALP-IMI-032019-007

# Скасування протиепілептичного лікування — переваги, ризики, доцільність і безпека

Більшість пацієнтів з епілепсією (60–70%) як дитячого, так і дорослого віку, можуть досягти ремісії епілептичних нападів шляхом медикаментозної терапії. Предметом багаторічних дискусій є вирішення питання, наскільки доцільним і безпечним може стати припинення лікування у пацієнта, вільного від нападів, за яких умов і в які терміни можна скасовувати протиепілептичні препарати, як швидко знижувати дози лікарських засобів, які є ризики і переваги відміни лікування, які існують чинники ризику рецидиву епілептичних нападів. З метою вивчення світового досвіду з цієї проблеми здійснено аналіз доступних інформаційних джерел. На сьогодні загально визначених термінів скасування прийому ліків при епілепсії не існує, як і чітких рекомендацій щодо швидкості зниження доз для більшості антиконвульсантів. У статті представлені останні дані літератури щодо світового досвіду припинення протиепілептичної терапії у пацієнтів різних вікових груп, при різних типах епілептичних нападів та етіології епілепсії, описані основні чинники ризику скасування лікування, варіанти темпу зниження доз протиепілептичних засобів, значення електроенцефалографічного обстеження у процесі відміни лікування. Наведено власні підходи до скасування протиепілептичної терапії.

**Ключові слова:** епілепсія, скасування протиепілептичного лікування, фактори ризику рецидиву епілепсії.

## Вступ

Епілепсія — одне з найпоширеніших, складних для лікування захворювань нервової системи, від якого потерпають у світі 65–70 млн осіб, причому  $\frac{1}{3}$  з них залишаються фармакорезистентними (Chen Z. et al., 2018). Впровадження за останні роки близько десятка нових протиепілептичних препаратів (ПЕП) не виправдало сподівань на зменшення кількості пацієнтів, у яких продовжуються епілептичні напади (Younus I., Reddy D., 2018). Це спонукає дослідників усього світу до пошуку альтернативних методів лікування — широкого спектра нейрохірургічних втручань, застосування апаратних методик (стимуляції блукаючого нерва, глибинної стимуляції головного мозку), призначення кетогенної дієти тощо.

Втім, більшість (60–70%) пацієнтів можуть досягти ремісії завдяки зусиллям лікарів, які повинні підібрати адекватне та ефективне персоналізоване медикаментозне лікування з найнижчим рівнем побічних ефектів. Якщо цієї мети досягнуто і у пацієнта, за умов дотримання комплаєнсу, певний час не виникають напади, постає питання про можливість скасування лікування. Чи завжди це безпечно і доцільно, чи можна спрогнозувати віддалені наслідки припинення терапії?

Мета — вивчення світового досвіду щодо термінів, умов і ризиків скасування протиепілептичного лікування при різних типах епілептичних нападів і формах епілепсії в різних вікових групах.

## Об'єкт і методи дослідження

Здійснено аналіз доступних інформаційних ресурсів мережі Internet, фахових наукових періодичних видань України, іноземних фахових видань, медичної бази даних MEDLINE/PubMed. Використані методи інформаційного пошуку, бібліографічний, аналітико-порівняльний.

## Результати та їх обговорення

Доцільність і безпека скасування ПЕП у пацієнта з ремісією нападів є предметом дискусій упродовж десятиліть і вважається більшістю епілептологів індивідуалізованим рішенням (Specchio L.M., Beghi E., 2004; Camfield P., Camfield C., 2008; Braun K.P., Schmidt D., 2014).

Безперечно, існують певні переваги скасування ПЕП. З точки зору пацієнта, це — можливість отримати деякий ступінь свободи: не боятися пропуску прийому ліків, не бути «прив'язаним» до певного режиму їх застосування, зменшення стигматизації (Cvet-

kovska E. et al., 2020). Окрім того, зникає побічна дія препаратів та їх інтеракції з іншими ліками, покращується нейропсихіатричний профіль пацієнта, зменшується фінансовий тягар як для окремого хворого, так і для системи охорони здоров'я в цілому, виникає можливість для жінок безпечно завагітніти і народити здорову дитину і, зрештою, усе це призводить до покращення якості життя людини (Lossius M.I. et al., 2008; Bartolini L., 2016). Тому припинення прийому ліків може бути в інтересах пацієнта, якщо епілепсія у стадії ремісії. Проте оптимальні терміни скасування терапії досі невідомі (Strozzi I. et al., 2015). Для вирішення цієї проблеми необхідно врахувати численні фактори: період медикаментозної ремісії в роках, за допомогою скількох препаратів вона була досягнута, яка етіологія епілепсії, типи епілептичних нападів, вік початку хвороби, яка була тривалість активної епілепсії та частота нападів до настання ремісії; якщо проведене нейрохірургічне втручання, то який період слід продовжувати медикаментозну терапію; в якому віці безпечно скасувати лікування при дитячих вікозалежних самообмежених (попередня назва — доброякісних) формах епілепсії (Lossius M.I. et al., 2008).

Очевидно, що при будь-якій патології лікування припиняється за умови одужання хворого. Але чи можливо одужати від епілепсії? І, якщо так, то за яких умов? Міжнародна протиепілептична ліга (International League Against Epilepsy — ILAE) у 2014 р. схвалила нове визначення епілепсії як хвороби (Fisher R.S. et al., 2014) і водночас зазначила, що терміну «одужання» при епілепсії слід уникати, тому що частота рецидивів для осіб з епілепсією, імовірно, завжди залишається вище базового рівня загальної популяції ( $\approx 6\%$ ). Також не рекомендується вживати термін «ремісія», якщо нападів немає впродовж тривалих періодів, оскільки цей термін означає призупинення нападів, а не одужання. Тому як дескриптор прийнятий термін «розрішена» (resolved) епілепсія. Це означає, що у людини в цей час немає епілепсії, хоча немає гарантії, що вона не повернеться.

Отже, епілепсія вважається розрішеною для осіб з вікозалежними синдромами епілепсії, які перейшли відповідний вік, або для тих, хто не мав нападів упродовж 10 років, останніх 5 з яких — без застосування ПЕП (Fisher R.S. et al., 2014). Таким чином, для надання такого висновку необхідний термін 5 років без застосування лікарських засобів і лише після цього можна свідчити, що епілепсія «розрішена». З цього визначення випливає, що лікування можна скасовувати щонайменше через 5 років після останнього нападу і почекати ще 5 років для твердження, що на цей час пацієнт

не хворіє на епілепсію. Винятком можуть бути дитячі самообмежені форми епілепсії, при яких діти досягли відповідного, зазвичай пубертатного віку. Тому проблему відміни лікування необхідно розглядати окремо для дитячого і дорослого контингенту хворих на епілепсію.

Розглядаються ранні та пізні терміни скасування лікування. Раннім вважається термін 2-річної ремісії, пізнім — >2 років (Strozzi I. et al., 2015). **Але, за даними багатьох досліджень, найвищий ризик рецидиву нападів існує саме у 1-й рік після припинення лікування (12–80%)** (Specchio L.M., Beghi E., 2004; Braun K.P., Schmidt D., 2014; Beghi E. et al., 2015; Strozzi I. et al., 2015). На жаль, на практиці часто виявляємо спроби безпідставного припинення лікування навіть через декілька місяців ремісії.

Ризик рецидиву нападів залежить від багатьох різних чинників: етіології епілепсії, типів епілептичних нападів, тривалості захворювання, віку його початку та ін. Втім, існує й особлива думка (Armijo J.A., Adin J., 2000) про те, що немає жодних доказів того, що скасування ПЕП саме по собі негативно впливає на довготривалі наслідки у пацієнтів із ремісією нападів, яка настала після медикаментозного чи хірургічного лікування. Припинення застосування лікарських засобів просто виявляє природний перебіг (natural course) епілепсії у пацієнтів, які отримували медикаментозну терапію, або свідчить про якість виконаної резекції (повної/неповної) у межах епілептогенної мережі у пацієнтів, які перенесли операцію з приводу епілепсії. Цю концепцію природного перебігу епілепсії запропоновано J.W.A.S. Sander, M. Sillanpää (1997) і підтримано в подальшому іншими авторами (Geerts A. et al., 2012; Beghi E. et al., 2015). Вона полягає в тому, що віддалені наслідки хвороби не залежать від призначення тих чи інших ПЕП, тому що вони лише пригнічують напади, не впливаючи на природний перебіг і наслідки епілепсії. В одній із недавніх публікацій (Arts W.F. et al., 2019) обстоюється думка, що можна відтермінувати (або зовсім не починати) лікування дітям з імовірно сприятливим прогнозом епілепсії, які мали 2–5 нападів, тому що це не впливає на шанс ремісії. Підкреслюється необхідність створення нових препаратів, що поєднують протинападів та протиепілептогенні ефекти, щоб запобігти рецидиву нападів після скасування ПЕП (Schmidt D., Sillanpää M., 2017).

Вважається, що найскладніше прийняти рішення про скасування лікування у хворих із фокальними нападами (Hartl E. et al., 2019), оскільки відновлення нападів часто відбувається вже через 6–9 міс після зниження дози, а приблизно у 20% хворих після скасування ПЕП може в подальшому розвинути фармакорезистентна епілепсія (Braun K.P., Schmidt D., 2014). За даними M. Pavlović та співавторів (2012), у 37,5% дітей і підлітків відновлення вогнищевих нападів відбулося у 1-й рік. Прогностичними факторами рецидивів були жіноча стать, вік при відміні ПЕП ≥14 років, патологічна електроенцефалографія (ЕЕГ) під час та після скасування терапії.

У дослідженні He R.Q. та співавторів (2020) простежено 200 дорослих хворих із 2-річною ремісією вогнищевих нападів і у 49,5% із них виник неспровокований рецидив протягом періоду спостереження. Щорічна вірогідність рецидиву через 12; 24; 36; 48; 60; 72 і 84 міс після скасування ПЕП становила 24,0; 20,4; 8,3; 2,7; 4,6; 0,97 і 0,98% відповідно. Тобто після 5 років медикаментозної ремісії частота рецидивів була <1%. Автори зробили обґрунтований висновок, що кожен додатковий рік лікування знижує ризик відновлення нападів. Підтвердили доцільність скасування терапії тільки після 5-річної ремісії нападів B.J. Vorderwülbecke та співавтори (2019), X. Wang та співавтори (2019). Інші дослідники (Su L. et al., 2013; Lossius M.I. et al., 2017) вважають за доцільне почати скасування ліків через 2–3 роки ремісії незалежно від типу нападів. Генералізовані напади вважаються більш сприятливим типом нападів, ніж фокальні, з можливістю позитивного наслідку після припинення лікування (Brorson L.O. et al., 2019). **Але доказових досліджень щодо термінів відміни лікування при генералізованих нападах немає** (Strozzi I. et al., 2015).

З точки зору етіології більш сприятливим для скасування лікування вважаються генералізовані ідіопатичні (генетичні) форми епілепсії, хоча серед них ювенільна міоклонічна епілепсія спричиняє найвищий ризик рецидиву (70–100%) при спробі відміни лікування (Syvertsen M. et al., 2019) порівняно, наприклад, з абсансними формами (6%) (Pavlović M. et al., 2011). Гіршими кандидата-

ми для припинення лікування вважаються пацієнти зі структурними, структурно-метаболічними, криптогенними формами епілепсії (Beghi E. et al., 2013; Karalok Z.S. et al., 2020).

Тривалість активної епілепсії до моменту відміни лікарських засобів є важливим чинником прогнозу: чим цей період довший, тим вірогідність успішного скасування терапії нижча (He R.Q. et al., 2016; Brorson L.O. et al., 2019). **Так, за даними S. Park та співавторів (2017), при тривалості епілепсії >10 років (навіть після 4-річної ремісії) при скасуванні ПЕП рецидив виник у 64,6% хворих протягом наступних трьох років.**

Опубліковані суперечливі результати припинення лікування у пацієнтів після нейрохірургічних втручань, що, імовірно, залежить значною мірою від якості виконання операції (Braun K.P., Schmidt D., 2014; Lamberink H.J. et al., 2017; Rubboli G. et al., 2017; Foged M.T. et al., 2019).

Великого значення для прийняття рішення про відміну лікування надається ЕЕГ-обстеженню й особливо його результатам у процесі відміни ліків, що підкреслюється в більшості наукових праць (Pavlović M. et al., 2011; Su L. et al., 2013; Bartolini L., 2016; Lossius M.I. et al., 2017; Yao J. et al., 2019). **Метааналіз 15 досліджень із включенням 2349 пацієнтів з 2-річною медикаментозною ремісією продемонстрував, що патологічна ЕЕГ була предиктором рецидиву нападів, а саме: сповільнення активності, пароксизмальні порушення, спайк-хвильові комплекси** (Tang L., Xiao Z., 2017). Особливо інформативним як прогностичний показник є довготривалий запис ЕЕГ: амбулаторна ЕЕГ або відео-ЕЕГ-моніторинг (Xinghua T. et al., 2020). **Але, на думку деяких авторів** (Camfield C., Camfield P., 2005; Seneviratne U. et al., 2017), **висновки про значення ЕЕГ як предиктора прогнозу є суперечливими.**

Зазначимо, що лише науковці Італійської протиепілептичної ліги (Italian League Against Epilepsy — LICE) розробили національну рекомендацію щодо правил скасування ПЕП (Beghi E. et al., 2013). Ось їх основні положення:

1. Скасування ПЕП у дорослих пацієнтів можливе через не менше ніж 2 роки ремісії.
  2. У дітей припинення прийому ПЕП може бути розглянуто після менше ніж 2 роки ремісії.
  3. Ризики рецидиву — патологічна ЕЕГ (включаючи епілептиформну) на момент припинення лікування, етіологія (включаючи розумову відсталість, перинатальні травми), патологія неврологічного статусу, фокальні напади або старший вік при початку захворювання. За наявності ≥2 факторів ризику лікування не скасовують.
  4. Не впливає на рішення про припинення лікування жіноча стать, сімейний анамнез епілепсії, історія фебрильних судом, тривалість/тяжкість захворювання, кількість і тип лікарських засобів, що застосовуються.
  5. Синдром епілепсії повинен завжди включатися у процес прийняття рішення.
  6. Повільне (принаймні 6 міс) припинення прийому ПЕП.
  7. Пацієнта, який припиняє лікування, спостерігають протягом не менше двох років.
- У рекомендаціях наголошується, що рішення про припинення лікування слід неодноразово обговорювати з кожним пацієнтом. Згідно з результатами останніх систематичних оглядів та метааналізів (Braun K.P., Schmidt D., 2014; Strozzi I. et al., 2015; Bartolini L., 2016; Lamberink H.J. et al., 2017), можна дійти висновку, що найбільш вірогідними чинниками ризику рецидиву нападів після скасування ПЕП є:
1. Більша тривалість епілепсії до ремісії.
  2. Менший інтервал без нападів перед скасуванням ПЕП.
  3. Вік початку епілепсії (<2 або >10 років).
  4. Фебрильні напади в анамнезі.
  5. Кількість нападів перед ремісією (особливо множинні напади або епілептичний статус).
  6. Відсутність доброякісного синдрому епілепсії.
  7. Затримка розвитку (особливо IQ <70).
  8. Епілептиформні розлади на ЕЕГ до відміни лікування, під час зниження дози, а також після скасування ПЕП.
  9. Попереднє невдале скасування ПЕП.
  10. Вогнищева епілепсія.
  11. Юнацька міоклонічна епілепсія.



12. Патологія неврологічного статусу.
13. Симптоматична етіологія.
14. Дитячі епілептичні енцефалопатії.
15. Неповна резекція епілептогенної зони.
16. Політерапія.

На основі проведеного метааналізу 10 досліджень із включенням 1769 пацієнтів із середньою тривалістю спостереження 5,3 року групою авторів (Lamberink H.J. et al., 2017) розроблений калькулятор ризику відміни ПЕП (у тому числі після оперативних втручань) із урахуванням 12 показників. Цей інструмент можна використовувати в повсякденній практиці та знайти за посиланням: <http://epilepsypredictiontools.info/aedwithdrawal>. Автори підкреслюють, що калькулятор жодним чином не замінює стандартної медичної допомоги та інформації, яку повинні надавати пацієнтам лікарі, а може використовуватися тільки як додаток, результати якого базуються на наукових дослідженнях.

Після прийняття рішення про скасування ліків з оцінкою всіх переваг і ризиків на порядку денному виникає наступне питання — як швидко це робити. Доводиться констатувати, що немає загальних правил темпу відміни лікарських засобів — чи має це відбуватися швидко (протягом <3 міс), чи повільно (>3 міс) (Ranganathan L.N., Ramaratnam S., 2006). Існують думки і про повільніше скасування: протягом пів року (Beghi E. et al., 2013; Bartolini L., 2016) або навіть 1,5–2,0 року (Рогачева Т.А., 2019). Наявні дані літератури щодо цієї проблеми досить скупи та суперечливі. Пропонується, наприклад, знижувати дозу на 25% кожні 2 тижні до повної відміни (Gebremariam A. et al., 1999), або розділити триваліший запланований період зниження (наприклад 9 міс) на 3 рівних частини і знижувати дозу на 25% під час кожного з них (Tennison M. et al., 1994). За даними двох Кокрейнівських метааналізів (Ranganathan L.N., Ramaratnam S., 2006; Ayuga Loro F. et al., 2020) не зроблено однозначного висновку щодо темпу зниження доз ПЕП у зв'язку з відсутністю масштабних досліджень, заснованих на доказах. Залишається невизначеним, чи залежить рецидив нападів від швидкості зниження доз ПЕП у дорослих, оскільки всі дослідження, включені в огляди, стосувалися пацієнтів дитячого віку. У двох дослідженнях (Tennison M. et al., 1994; Serra J.G. et al., 2005) порівнювали ризик відновлення нападів у дітей при швидкому (4–6 тиж) і повільному (6–9 міс) скасуванні ліків. Напади відновились загалом у 40% хворих, але різниця між двома вибраними термінами була статистично незначущою. Тому можна зробити висновок, що швидкість відміни лікування повинна бути в кожному випадку максимально індивідуальною.

Вважається, що ризик відновлення нападів не залежить від того, який саме ПЕП скасовується (Wang J. et al., 2019), але загальновизначеним є факт, що при політерапії скасовується спочатку один ПЕП, потім — другий, останнім завжди скасовується барбітурат (Tennison M. et al., 1994). Причому скасування барбітуратів і бензодіазепінів, до яких, як відомо, виникає звикання, проводиться не менше 6 міс. Так, дозу діазепаму, якщо його застосовують у пацієнта у зв'язку з коморбідними психіатричними розладами, потрібно знижувати по 1 мг що 2 тиж із пролонгацією кожного періоду зниження до 1 міс. Зниження доз інших бензодіазепінів, які застосовують у лікуванні пацієнтів із епілепсією, відбувається в перерахунку на діазепам (1 мг клоназепаму = 20 мг діазепаму, 1 мг клоназепаму = 0,75 мг діазепаму, 1 мг нітразепаму = 1,5 діазепаму) (Benzodiazepine withdrawal Protocol, 2012).

Глобальна невизначеність практики скасування ПЕП представлена в роботі L. Bartolini та співавторів (2018). Проведено опитування 466 дитячих і дорослих епілептіологів, неврологів, інтернів у США та ще у 52 країнах щодо їх можливої тактики припинення лікування на прикладі трьох клінічних випадків. Відповіді були дуже різними, часто протилежними і залежали в більшості випадків від того, «дорослий» чи «дитячий» фахівець обґрунтовував своє рішення.

Наш власний підхід до відміни лікарських засобів при епілепсії завжди ґрунтується на бажанні пацієнта, тобто ініціатива припинення застосування ПЕП повинна йти від пацієнта чи батьків хворої дитини. Якщо лікар першим починає пропонувати або наполягати на скасуванні терапії, а тим більше — пояснює це «шкідливим» впливом ПЕП на організм, то невдача скасування

терапії та рецидив нападів завжди викликати з боку пацієнтів звинувачення лікаря в некомпетентності. Завжди потрібно розглянути з пацієнтом усі можливі ризики відміни лікарських засобів, яких часом буває більше, ніж переваг. Хворий повинен мати достатньо часу для роздумів, підготуватися до цього процесу, якщо його рішення є остаточним. Зауважимо, що є особи, які приймають лікування протягом багатьох років, перебуваючи в ремісії на мінімальних дозах ПЕП. Причини, що викликають небажання скасувати терапію, теж слід детально обговорити. При вираженому неспокої з приводу того, що скасування терапії спричинить відновлення нападів, заплановану відміну лікарських засобів на деякий час необхідно відкласти, оскільки емоційний стрес сам по собі може провокувати розвиток нападів.

Головним чинником рішення про скасування (або не скасування) лікування вважаємо етіологію епілепсії. Пацієнт із фокальною структурною (МРТ-позитивною, симптоматичною) епілепсією без перспектив нейрохірургічного втручання є найгіршим кандидатом для припинення медикаментозного лікування, особливо якщо ремісія досягнута із труднощами на політерапії. Пацієнт із криптогенною (МРТ-негативною) епілепсією без спадкової схильності й фебрильних нападів в анамнезі, який перебуває в ремісії ≥5 років на монотерапії, може бути розглянутий як претендент на скасування ПЕП. Найкращими кандидатами є особи з ідіопатичними вікозалежними, самообмеженими формами епілепсії, навіть після 2-річної ремісії: абсансна дитяча/юнацька епілепсія, роландична епілепсія, синдром Панайотопулоса (але не юнацька міоклонічна епілепсія!). Малоймовірно є відміна лікарських засобів дітям з епілептичними енцефалопатіями, прогноз яких і у старшому віці залишається серйозним. ЕЕГ-обстеження проводимо пацієнтам протягом періоду скасування терапії залежно від його темпу. Зазвичай це триває пів року із чотирикратним ЕЕГ-обстеженням: до відміни, двічі (як мінімум) протягом зниження дози і після припинення прийому лікарських засобів. У подальшому рекомендуємо робити ЕЕГ через 3–4 міс до 1 року, а згодом — принаймні 1 раз на пів року/рік.

Варто погодитися з думкою M.I. Lossius та співавторів (2017) і N.K. Sethi (2018) про те, що не існує двох пацієнтів з однаковим профілем ризику рецидиву нападів, тому рішення повинно прийматися індивідуально на основі факторів ризику конкретного пацієнта. А для надання доказових рекомендацій щодо термінів і показань для скасування ПЕП необхідні широкомасштабні клінічні дослідження, про що йдеться і в Кокрейнівському метааналізі (Strozzini I. et al., 2015).

## Висновки

Згідно з даними літератури, немає жодних доказів, які би вказували терміни скасування ПЕП у дорослих без нападів. Пацієнтам, які не мають нападів протягом 2 років, рекомендується пояснити, що при відміні ПЕП напади можуть з'явитися знову. Для дитячої популяції хворих існують дані, що підтверджують очікування принаймні двох років без нападів перед відміною ПЕП, особливо, якщо ЕЕГ патологічна чи наявні фокальні напади, або ці дві умови водночас. Недостатньо доказів для того, щоб встановити, коли скасовувати лікування у дітей із генералізованими нападами. Немає доказів того, в якому віці відмінити ліки за відсутності нападів протягом 18–24 міс. При епілептичних синдромах, які супроводжуються розумовою відсталістю, певним віком початку, специфічною ЕЕГ, особливими тригерами нападів, доказових досліджень немає.

З огляду на вищенаведені дані процес прийняття рішення про скасування лікування при епілепсії повинен бути максимально індивідуалізованим. Для визначення оптимальних термінів відміни ПЕП та факторів ризику рецидивів захворювання необхідні подальші високоякісні рандомізовані контрольовані дослідження, особливо для дорослих осіб.

## Список використаної літератури

- Рогачева Т.А. (2019) Лечение эпилепсии. Инновационные технологии. МИА, Москва, 376 с.
- Armstrong J.A., Adin J. (2000) Pharmacological basis for withdrawal of anti-epileptic drugs. Rev. Neurol., 30(4): 336–350.
- Arts W.F., Geerts A.T., Brouwer O.F. et al. (2019) Childhood epilepsy with a small number of seizures may be left untreated: an international prospective study. Epileptic Disord., 21(2): 141–153. doi: 10.1684/epd.2019.1040.

- Ayuga Loro F., Gisbert Tijeras E., Brigo F.** (2020) Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1: CD005003. doi: 10.1002/14651858.CD005003.pub3.
- Bartolini L.** (2016) Practice Current: When do you stop antiepileptic drugs in patients with genetic generalized epilepsies and in those with focal epilepsies? *Neurol. Clin. Pract.*, 6: 530–537. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000326.
- Bartolini L., Majidi S., Koubeissi M.Z.** (2018) Uncertainties from a worldwide survey on antiepileptic drug withdrawal after seizure remission. *Neurol. Clin. Pract.*, 2: 108–115. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000441.
- Beghi E., Giussani G., Grosso S. et al.** (2013) Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 54(Suppl. 7): 2–12. doi: 10.1111/epi.12305.
- Beghi E., Giussani G., Sander J.W.** (2015) The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord.*, 17(3): 243–253. doi: 10.1684/epd.2015.0751.
- Benzodiazepine withdrawal Protocol** (2012) UK Council for Information on Tranquillisers, Antidepressants and Painkillers (<http://www.citap.org.uk/Benzodiazepine-Protocol.pdf>).
- Braun K.P., Schmidt D.** (2014) Stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients. *Curr. Opin. Neurol.*, 27(2): 219–226. doi: 10.1097/WCO.0000000000000075.
- Brorson L.O., Eriksson M., Blomberg K., Stenninger E.** (2019) Fifty years' follow-up of childhood epilepsy: Medical outcome, morbidity, and medication. *Epilepsia*, 60(3): 381–392. doi: 10.1111/epi.14643.
- Camfield C., Camfield P.** (2005) Management guidelines for children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 46(Suppl. 9): 112–116.
- Camfield P., Camfield C.** (2008) When is it safe to discontinue AED treatment? *Epilepsia*, 49 (Suppl. 9): 25–28. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01923.x.
- Chen Z., Brodie M.J., Liew D., Kwan P.** (2018) Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol.*, 75: 279–286.
- Cvetkovska E., Babunovska M., Kuzmanovski I. et al.** (2020) Patients' attitude toward AED withdrawal: A survey among individuals who had been seizure-free for over 2 years. *Epilepsy Behav.*, 104(Pt A): 106881. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106881.
- Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al.** (2014) ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4): 475–482. doi: 10.1111/epi.12550.
- Foged M.T., Stefánssdóttir A., Brændgaard M. et al.** (2019) Why are antiepileptic drugs continued after successful epilepsy surgery in adults? *Epilepsy Behav.*, 100(Pt A): 106452. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106452.
- Gebremariam A., Mengesha W., Enqusilassie F.** (1999) Discontinuing anti-epileptic medication(s) in epileptic children: 18 versus 24 months. *Ann. Trop. Paediatr.*, 19(1): 93–99.
- Geerts A., Brouwer O., Stroink H. et al.** (2012) Onset of intractability and its course over time: the Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia*, 53(4): 741–751. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03429.x.
- Hartl E., Seethaler M., Lauseker M. et al.** (2019) Impact of withdrawal of antiepileptic medication on the duration of focal onset seizures. *Seizure*, 67: 40–44. doi: 10.1016/j.seizure.2019.03.005.
- He R.Q., Zeng Q.Y., Zhu P. et al.** (2016) Risk of seizure relapse after antiepileptic drug withdrawal in adult patients with focal epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 64(Pt A): 233–238. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.08.006.
- Karalok Z.S., Guven A., Öztürk Z., Gurkas E.** (2020) Risk factors for recurrence after drug withdrawal from childhood epilepsy. *Brain Dev.*, 42(1): 35–40. doi: 10.1016/j.braindev.2019.08.012.
- Lamberink H.J., Otte W.M., Geerts A.T. et al.** (2017) Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol.*, 16(7): 523–531. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30114-X.
- Lossius M.I., Alfstad K.A., Aaberg K.M., Nakken K.O.** (2017) Discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients – when and how? *Tidsskr Nor Laegeforen*, 137(6): 451–454. doi: 10.4045/tidsskr.16.0957.
- Lossius M.I., Hessen E., Mowinkel P. et al.** (2008) Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia*, 49(3): 455–463.
- Park S., Lee D.H., Kim S.W., Roh Y.H.** (2017) Prognostic analysis of patients with epilepsy according to time of relapse after withdrawal of antiepileptic drugs following four seizure-free years. *Epilepsia*, 58(1): 60–67. doi: 10.1111/epi.13624.
- Pavlović M., Jović N., Pekmezović T.** (2011) Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*, 20(7): 520–525. doi: 10.1016/j.seizure.2011.03.007.
- Pavlović M., Jović N., Pekmezović T.** (2012) Withdrawal of antiepileptic drugs in young patients with cryptogenic focal epilepsies. *Seizure*, 21(6): 431–436. doi: 10.1016/j.seizure.2012.04.008.
- Ranganathan L.N., Ramaratnam S.** (2006) Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2: CD005003.
- Rubboli G., Sabers A., Uldall P., Malmgren K.** (2017) Management of Antiepileptic Treatment After Epilepsy Surgery – Practices and Problems. *Curr. Pharm. Des.*, 23(37): 5749–5759. doi: 10.2174/1381612823666170823111712.
- Sander J.W.A.S., Sillanpää M.** (1997) Natural history prognosis. In: J. Engels, T.A. Pedley (Eds). *Epilepsy. A comprehensive textbook*, vol. I/III. Raven Press, New York, p. 69–86.
- Schmidt D., Sillanpää M.** (2017) Stopping epilepsy treatment in seizure remission: Good or bad or both? *Seizure*, 44: 157–161. doi: 10.1016/j.seizure.2016.09.003.
- Seneviratne U., Boston R.C., Cook M., D'Souza W.** (2017) EEG correlates of seizure freedom in genetic generalized epilepsies. *Neurol. Clin. Pract.*, 7(1): 35–44. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000323.
- Serra J.G., Montenegro M.A., Guerreiro M.M.** (2005) Antiepileptic drug withdrawal in childhood: does the duration of tapering off matter for seizure recurrence? *J. Child. Neurol.*, 20(7): 624–626.
- Sethi N.K.** (2018) Reader Response: Uncertainties from a worldwide survey on antiepileptic drug withdrawal after seizure remission. *Neurology. Clinical practice*, 8(4): 277. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000499.
- Specchio L.M., Beghi E.** (2004) Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS Drugs*, 18(4): 201–212.
- Strozzi I., Nolan S.J., Sperling M.R. et al.** (2015) Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD001902. doi: 10.1002/14651858.CD001902.pub2.
- Syvrtsen M., Fløgstad I., Enger U. et al.** (2019) Antiepileptic drug withdrawal in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol. Scand.*, 139(2): 192–198. doi: 10.1111/ane.13042.
- Su L., Di Q., Yu N., Zhang Y.** (2013) Predictors for relapse after antiepileptic drug withdrawal in seizure-free patients with epilepsy. *J. Clin. Neurosci.*, 20(6): 790–794. doi: 10.1016/j.jocn.2012.07.010.
- Tang L., Xiao Z.** (2017) Can Electroencephalograms Provide Guidance for the Withdrawal of Antiepileptic Drugs: A Meta-Analysis. *Clin. Neurophysiol.*, 128: 297–302. doi: 10.1016/j.clinph.2016.11.024.
- Tennison M., Greenwood R., Lewis D., Thorn M.** (1994) Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N. Engl. J. Med.*, 330(20): 1407–1410.
- Vorderwülbecke B.J., Kirschbaum A., Merkle H. et al.** (2019) Discontinuing antiepileptic drugs in long-standing idiopathic generalised epilepsy. *J. Neurol.*, 266(10): 2554–2559. doi: 10.1007/s00415-019-09457-z.
- Wang X., He R., Zheng R. et al.** (2019) Relative Seizure Relapse Risks Associated with Antiepileptic Drug Withdrawal After Different Seizure-Free Periods in Adults with Focal Epilepsy: A Prospective, Controlled Follow-Up Study. *CNS Drugs*, 33(11): 1121–1132. doi: 10.1007/s40263-019-00679-3.
- Wang J., Huang P., Song Z.** (2019) Comparison of the relapse rates in seizure-free patients in whom antiepileptic therapy was discontinued and those in whom the therapy was continued: A meta-analysis. *Epilepsy Behav.*, 101(Pt A): 106577. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106577.
- Xinghua T., Lin L., Qinyi F. et al.** (2020) The clinical value of long – term electroencephalogram (EEG) in seizure – free populations: implications from a cross-sectional study. *BMC Neurol.*, 20(1): 88. doi: 10.1186/s12883-019-1521-1.
- Yao J., Wang H., Xiao Z.** (2019) Correlation between EEG during AED withdrawal and epilepsy recurrence: a meta-analysis. *Neurol Sci.*, 40(8): 1637–1644. doi: 10.1007/s10072-019-03855-x.
- Younis I., Reddy D.S.** (2018) A resurging boom in new drugs for epilepsy and brain disorders. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 11(1): 27–45. doi: 10.1080/17512433.2018.1386553.

## Отмена противозепилептического лечения — преимущества, риски, целесообразность и безопасность

Л.Б. Марьенко

**Резюме.** Большинство пациентов с эпилепсией (60–70%) как детского, так и взрослого возраста, могут достичь ремиссии эпилептических припадков путем медикаментозной терапии. Предметом многолетних дискуссий является решение вопроса, насколько целесообразным и безопасным может стать прекращение лечения у пациента, свободного от приступов, при каких условиях и в какие сроки можно отменять противозепилептические препараты, как быстро снижать дозы лекарств, какие существуют риски и преимущества отмены терапии, каковы факторы риска рецидива эпилептических приступов. С целью изучения мирового опыта по этой проблеме проведен анализ доступных информационных источников. В настоящее время общепризнанных сроков отмены лекарств при эпилепсии не существует, как и четких рекомендаций по скорости снижения доз для большинства антиконвульсантов. В статье представлены последние данные литературы, касающиеся мирового опыта прекращения противозепилептической терапии у пациентов разных возрастных групп, при различных типах эпилептических

припадков и этиологии эпилепсии, описаны основные факторы риска отмены лечения, варианты темпа снижения доз противоэпилептических средств, значение электроэнцефалографического обследования в процессе отмены лечения. Приведены собственные подходы к отмене противоэпилептической терапии.

**Ключевые слова:** эпилепсия, отмена противоэпилептического лечения, факторы риска рецидива эпилепсии.

## Withdrawal of antiepileptic treatment — benefits, risks, expediency and safety

**L.B. Maryenko**

**Summary.** Most patients with epilepsy (60–70%), of both childhood and adulthood, can achieve remission of seizures through drug therapy. The subject of discussion for many years is the question of how expedient and safe it can be to stop treatment in a seizure-free patient, under what conditions and in what time frame can be withdrawn anti-epileptic drugs, how quickly doses of drugs should be reduced, what are the risks and benefits of treatment discontinuation, what risk factors exist for relapse of epileptic seizures. An analysis of the available information sources was carried out in order to study the world expertise on this issue. Currently, there is no generally accepted timeline for withdrawal of antiepileptic

drugs, as well as clear recommendations for the rate of dose reduction for most anticonvulsants. The article presents the latest literature data on the world expertise of discontinuing antiepileptic therapy in patients of different age groups, with different types of seizures and etiology of epilepsy, describes the main risk factors of treatment withdrawal, options for reducing the dose of antiepileptic drugs, the value of electroencephalography in the process of treatment withdrawal. Own approaches to the discontinuation of antiepileptic therapy are presented.

**Key words:** epilepsy, withdrawal of antiepileptic treatment, risk factors for relapse of epilepsy.



### Адреса для листування:

Мар'єнко Лідія Борисівна  
79010, Львів, вул. Пекарська, 69  
Львівський національний медичний  
університет імені Данила Галицького,  
кафедра неврології  
E-mail: lepilep@i.ua

Одержано 24.04.2020  
UA-VALP-PUB-052020-014