

Приборкай енергію ХВИЛІ



ЛЕВІЦИТАМ

Леветирацетам

- Доведена ефективність при парціальних і генералізованих (у тому числі міоклонічних) типах епілептичних нападів^{1,2}
- Достовірно зменшує частоту нападів у дорослих та дітей у комплексній терапії рефрактерної епілепсії³⁻⁵
- Один з найдоступніших за ціною леветирацетамів в Україні⁶



Препарат року 2017

acino

Швейцарські стандарти якості

UA-LEV-IMP-042019-016

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛЕВІЦИТАМ

Діюча речовина. Леветирацетам. **Лікарська форма.** Таблетки, покриті плівковою оболонкою, по 250 мг або 500 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Леветирацетам. **Фармакологічні властивості.** Леветирацетам впливає на внутрішньонейрональний рівень Ca^{2+} шляхом часткового пригнічення току через Ca^{2+} канали N-типу і зниження вивільнення Ca^{2+} з інтраєйронального депо, частково нівелює пригнічення ГАМК- і гліцинерегульованого току, зумовлене дією цинку і δ -карболінами, а також зв'язується зі специфічними ділянками у тканинах мозку, місцем зв'язування є білок синаптичних везикул 2A, який бере участь у злитті везикул і вивільненні нейротрансмітерів. **Показання.** Монотерапія (препарат першого вибору) при лікуванні парціальних нападів з/без вторинної генералізації у дорослих і дітей віком від 16 років, у яких вперше діагностовано епілепсію. Як додаткова терапія при лікуванні парціальних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих і дітей віком від 6 років, хворих на епілепсію; міоклонічних судом у дорослих і дітей віком від 12 років, хворих на ювенільну міоклонічну епілепсію; первинно генералізованих судомних (тоніко-клонічних) нападів у дорослих і дітей віком від 12 років, хворих на ідіопатичну генералізовану епілепсію. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до леветирацетаму або інших похідних піролідону, а також до будь-яких компонентів препарату. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, запаморочення, летаргія, судороги, тремор, порушення рівноваги, депресія, ворожість, агресивність, тривожність, безсоння, знервованість, дратівливість, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота, блювання, анорексія (ризик підвищується при одночасному застосуванні з топіраматом), вертиго, назофарингіт, кашель, шкірне висипання, астенія/стомлюваність тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України.** Таблетки: № UA/11396/01/01, № UA/11396/01/02, наказ МОЗ України від 01.02.2016 № 53. Розчин оральний: № UA/11396/02/01, наказ МОЗ України від 16.03.2016 № 197. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Acino (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Lyseng-Williams K.A. Drugs. 2011 Mar 5; 71(4):489-514. 2. Kojovic M. et al. Ther Adv Neurol Disord. 2011 Jan 4(1):47-62. 3. French J., Arrigo C. Epilepsia. 2005 Feb;46(2):324-6. 4. Tonekaboni S.H. et al. 2010 Aug; 90(3):273-7. 5. Chen J. et al. The clinical efficacy and safety of levetiracetam add-on therapy for child refractory epilepsy. Eur Rev Med Pharmacol Sel. 2016 Jun;20(12):2689-94. 6. Тижневик «Аптека», <http://www.apтека.ua>.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

Деякі практичні аспекти призначення першої монотерапії дорослим пацієнтам із епілепсією

Л.Б. Мар'єнко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Анотація. У зв'язку зі значною поширеністю епілепсії у світі пацієнти з цією патологією потребують все більшої уваги з боку неврологів, епілептологів, психіатрів та лікарів сімейної медицини. Мета роботи: ознайомлення лікарів, які опікуються такими пацієнтами, з основними положеннями сучасної наукової літератури, власного багаторічного досвіду автора з проблеми призначення першого протиепілептичного препарату при встановленому діагнозі епілепсії. Представлений алгоритм дій лікаря в процесі консультування хворого, підкреслені основні питання, на які необхідно звернути особливу увагу, розглянуто, як правильно встановити діагноз, призначити діагностичні процедури, обрати протиепілептичний препарат залежно від типу нападу та етіології епілепсії. Наведені основні принципи призначення ліків при структурній (постінсультній, посттравматичній, мезіальній, скроневій), генетичній, криптогенній та недиференційованій епілепсії. Препарати III покоління, маючи подібну ефективність з класичними, традиційними ліками II покоління, демонструють переваги — меншу тератогенність, кращу переносимість, меншу взаємодію з іншими лікарськими засобами, які призначають хворим при коморбідній патології. Кожен пацієнт потребує холистичної оцінки свого стану та індивідуалізованого підходу до призначення лікування.

Ключові слова: епілепсія, діагностика, тип нападу, перша монотерапія, протиепілептичні препарати.

Вступ

Епілепсія — одне з найпоширеніших хронічних неврологічних захворювань: у світі налічують близько 70 млн хворих [1]. Незважаючи на зменшення світового тягаря захворювання в період 1990–2016 рр., епілепсія все ще залишається важливою причиною інвалідності та смертності [2], а 25–30% пацієнтів повинні довічно застосовувати протиепілептичні препарати (ПЕП). Один з найважливіших кроків запобігання фармакорезистентності при епілепсії — правильний вибір першого ПЕП відповідно до типу нападу і форми епілепсії з урахуванням багатьох факторів, таких як вік, стать, коморбідні стани та методи їх лікування та ін. Монотерапія — золотий стандарт для початку лікування фокальних і генералізованих нападів у дорослих пацієнтів, і якщо ПЕП обраний правильно, то ремісія нападів досягається у близько 60–70% випадків [3].

Безумовно, лікування епілепсії починається тоді, коли лікар впевнений у діагнозі. Адаптація призначається, як правило, не на один рік. Коло захворювань, з якими доводиться проводити диференційну діагностику епілептичних нападів, досить широке — від раптової втрати свідомості різного походження до феноменологічно різноманітних поведінкових і рухових пароксизмів неепілептичного генезу. Кожна 5-та людина на планеті може в будь-який період свого життя потребувати такого діагностичного підходу.

Мета публікації: надання допомоги неврологам та сімейним лікарям в оволодінні основними засадами діагностики епілепсії та призначення першого ПЕП для лікування найпоширеніших її форм у дорослих.

Об'єкт і методи дослідження

Здійснено аналіз інформаційних ресурсів мережі Internet, фахових періодичних медичних видань України та іноземних фахових видань, медичних баз даних Medline, PubMed, Medscape, Cochrane Library. Використані методи інформаційного пошуку, бібліографічний, аналітико-порівняльний. Представлений власний багатолітній досвід діагностики та лікування первинного хворого з епілепсією.

Результати та їх обговорення

Наводимо короткий алгоритм дій лікаря при консультації пацієнта після нападу, що виник вперше.

1. Визначення типу епілептичного нападу, якщо він був справді таким, або виявлення ознак іншого пароксизмально-го стану.

1.1. З'ясувати, чи не був напад спровокованим. Для цього перерахувати можливі варіанти (вживання алкоголю протягом 1–3 діб до нападу, тривале неспання або кількаденне зменшення годин сну (до 3–5 год), тяжка стресова ситуація, значне фізичне навантаження) або запитати пацієнта, якими причинами він сам пояснює перенесений стан. *Важливо:* експозиція тривалого мерехтіння світла (наприклад дискотека, концерт), яка призвела до нападу, може вважатися рефлекторною фотосенситивною епілепсією. Загалом рефлекторні епілепсії, які серед інших форм захворювання є досить рідкісними, діагностують у разі виникнення епілептичних нападів завжди при дії одного й того самого тригера — світла, звуку, читання вголос та ін.

1.2. Перший напад може бути гострим симптоматичним епілептичним нападом. Необхідно виключити або підтвердити гостру неврологічну або метаболічну причину (отруєння, вживання деяких ліків, які знижують судомний поріг, гіпо-, гіперглікемічний стан, інсульт/транзиторна ішемічна атака, нейроінфекція (менінгіт, енцефаліт) тощо. Рішення про застосування ПЕП у деяких випадках залежить від етіології (див. нижче), але переважно ці ситуації не потребують обов'язкового призначення ПЕП після першого епілептичного нападу.

1.3. Детальне описання нападу як самим пацієнтом (обставини, провокації, час доби, тривалість, відчуття хворого до, під час і відразу після закінчення нападу), так і всіма можливими свідками (використати швидкі телефонні контакти з ними). Обов'язковим предметом зацікавлення лікаря має бути стан пацієнта після повернення до свідомості — чи відразу він/вона зрозумів/-ла, де знаходиться і що могло статися, чи чітко відповідає на запитання, чи розуміє їх та ін.). Стан постіктальної сплутаності найбільш ймовірно вказуватиме на епілептичний характер перенесеного пароксизму, а, наприклад, не на синкопальний стан, при якому ясна свідомість повертається швидко.

1.4. Додаткова інформація. Зазвичай одразу звертаються за допомогою пацієнти з першим судомним нападом через його драматичність і несподіваність, отримання травми, занепокоєння причиною і подальшим прогнозом. Але перший судомний (тоніко-клонічний) напад насправді не завжди є першим. Прості та складні вогнищеві напади (фокальні зі збереженням та порушенням усвідомлення — за новою класифікацією 2017 р. [4], або міоклонічні) часто можуть залишатися поза увагою від кількох місяців до кількох років. Тому завжди треба запитувати про будь-які короточасні феномени, які міг відмічати у себе пацієнт ще до появи судомного нападу (раптові запаморочення,

здригання кінцівок, відчуття дежавю або ілюзій, незрозумілого відчуття жару в животі з поширенням на грудну клітку, напади немотивованої агресії або страху (диференціація з панічними атаками), стани, коли пацієнт не може говорити або не розуміє звернену мову, або, за словами свідків, він іноді дивиться в одну точку, ніби «зависає» і не підтримує розмову тощо. На жаль, середній час встановлення діагнозу епілепсії від першого нападу, за даними J. Pellinen та співавторів (2020) [5], буває у 10 разів довшим у пацієнтів із немоторними нападами порівняно з руховими. Тому тривалий час відсутності лікування може бути одним із чинників подальшої фармакорезистентності.

2. Попереднє визначення етіології епілепсії.

При з'ясуванні анамнестичних даних необхідно розпитати про спадковість щодо епілепсії, мігрені, психічних захворювань, про перебіг вагітності і пологів у матері пацієнта, фебрильні напади та інші пароксизмальні розлади у дитинстві, перенесені захворювання, травми, операції (звернути увагу на хронічні інфекції, особливо ЛОР-органів), актуальні хронічні хвороби, перенесені вірусний гепатит А, В, можливо, наявність вірусного гепатиту С. Стан печінки і шлунково-кишкового тракту, а також сечовидільної системи особливо важливі для призначення ПЕП залежно від його метаболізму та елімінації. В усіх пацієнтів, особливо старшого віку, слід розпитати про всі лікарські засоби, які вони приймають у зв'язку з коморбідними станами. Окрім ретельно зібраного анамнезу, бажане вивчення амбулаторної карти, де часто можна натрапити на несподівані знахідки.

3. Призначення додаткових методів обстеження.

Основні методи діагностики епілепсії — електроенцефалографія (ЕЕГ) і нейровізуалізація (магнітно-резонансна томографія — МРТ). Обов'язковим є використання високопольного апарата не менше 1,5 Т із застосуванням спеціального епілептологічного протоколу дослідження. Відкласти це обстеження можна переважно у дітей при виявленні на ЕЕГ характерних патернів ідіопатичної епілепсії, наприклад 3,5 Гц генералізованих спайк-хвиль при абсансах, поліспайк-хвиль при міоклонічній епілепсії Янца, доброякісних епілептиформних порушень у дітей при роландичній епілепсії та деяких інших синдромах. У таких випадках структурні зміни на МРТ не очікуються.

Необхідно також зробити загальні аналізи крові та сечі, біохімічний скринінг крові на печінкові проби (ферменти), електроліти, креатинін, глюкозу. Досвід показав, що можна виявити порушення з боку печінкових проб без жодних скарг пацієнта, а в подальшому виявляються маркери вірусного гепатиту А і В або наявність активного вірусного гепатиту С. Тоді відразу виникає заборона щодо призначення багатьох ПЕП, для яких характерна інгібуєча (вальпроати) або індукуюча (карбамазепін, фенобарбітал, бензонал, фенітоїн) дія на мікрсомальні ферменти печінки (цитохром Р450).

Інші обстеження, що використовують для диференційної діагностики з неепілептичними пароксизмальними станами або для виявлення коморбідних хвороб, призначають за показаннями.

4. Встановлення діагнозу «епілепсія» проводять згідно з практичним клінічним визначенням, затвердженим Міжнародною протиепілептичною лігою (International League Against Epilepsy) у 2014 р. [6]. Епілепсія — хвороба головного мозку, яка визначається будь-яким з наступних станів:

1. Принаймні два неспровокованих (або рефлекторних) напади, які відбуваються з інтервалом >24 год.
2. Один неспровокований (або рефлекторний) напад і ймовірність наступних нападів, подібна до загального ризику рецидиву (принаймні 60%) після двох неспровокованих нападів упродовж наступних 10 років.
3. Діагноз синдрому епілепсії.

Виходячи з цієї дефініції, навіть після єдиного нападу з'явилася можливість встановлення діагнозу епілепсії за наявності високого (60%) ризику наступних нападів, хоча формули, яка б обчислила його з високим ступенем вірогідності, не існує. Цей ризик оцінюється як високий, якщо напад відбувся вночі, в анамнезі було перенесене захворювання головного мозку, ЕЕГ демонструє епілептиформні розлади, МРТ виявляє структурні зміни головного мозку [7]. Звичайно, якщо наявна тільки одна з перелічених умов, то вона не задовольняє

критерію у 60%, але поєднання ≥ 2 –3 чинників ризику підвищує ймовірність повторних нападів, хоча достеменних даних, які саме ризики мають поєднуватися, немає. У більш давніх публікаціях, які не втратили свого значення, до перелічених факторів ризику також відносили обтяжену спадковість щодо епілепсії, пароксизмальні стани у дитинстві (наприклад фебрильні напади). У таких випадках ризик оцінюють у 60–70% [8].

5. Розгляд рішення про початок лікування.

Встановлення діагнозу «епілепсія» не означає негайної 100% необхідності призначення ПЕП. Рекомендації клініцистів щодо початку лікування після першого нападу повинні базуватися на індивідуальних оцінках ризику відновлення нападів порівняно з розвитком небажаних явищ і, що особливо важливо, враховувати бажання пацієнта. Лікування зазвичай можна не починати або принаймні відкласти, якщо неврологічне обстеження не виявило патології, результати 1,5 Т МРТ у нормі, ЕЕГ не демонструє безумовних епілептиформних патернів, спадковість не обтяжена, в дитинстві не відмічено пароксизмальних розладів, виявлено конкретний тригер при рефлекторній епілепсії, який можна усунути. У дітей існують так звані самообмежені епілепсії (попередня назва — доброякісні), які можуть розрішуватися при досягненні пубертатного віку (наприклад роландична або потилична епілепсія) і призначення ПЕП при рідкісних нападах (1–2 в рік) не потребується.

6. Прийнято рішення про початок лікування.

Пацієнта слід поінформувати, що згідно з доказовими даними [6] відмова від лікування тягне за собою в найближчі 2 роки 21–45% ризик повторних нападів. Клінічні ознаки, пов'язані з цим ризиком, — попереднє ураження головного мозку, епілептиформна ЕЕГ, значима патологія на МРТ, нічні напади. З іншого боку, негайне призначення ПЕП знижує ризик повторних нападів у перші 2 роки, але прогноз щодо тривалішої ремісії стає більш сумнівним через 3 роки після початку лікування, і епілепсія може набути так званого природного перебігу (natural course [9], тобто розвиватися за своїми непередбачуваними «законами».

Згідно з вітчизняним Уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії у дорослих» та «Епілепсії у дітей» 2014 р. [10] рекомендується починати лікування:

- 1) при дебюті епілепсії з епілептичного статусу;
- 2) за наявності однієї з форм ідіопатичної генералізованої епілепсії (абсансної, міоклонічної);
- 3) при діагностованій одній з епілептичних енцефалопатій (синдроми Отахара, Веста, Леннокса — Гасто, Драве та ін.).

Як зазначено, вибір ПЕП у першу чергу залежить від типу нападу, що виник у пацієнта. Можна користуватися даними, які внесені у вищезазначений протокол лікування епілепсії (таблиця). Червоним кольором позначені ПЕП III покоління.

Окрім феноменології нападу, слід враховувати дані МРТ та їх кордентність з ЕЕГ. Якщо при описанні нападу у вигляді короткотривалого виключення свідомості без падіння на ЕЕГ реєструється патерн абсанса у вигляді генералізованих спайк-хвиль частотою 3–3,5 Гц, то виявлена при нейровізуалізації вогнищева патологія (наприклад дрібні гліотичні вогнища у білій речовині чи арахноїдальна кіста у тім'яній частці) навряд чи мають клінічне значення. Але при подібному за семіологією нападі, який супроводжується на ЕЕГ епілептиформною активністю у скроневій частці, а на МРТ візуалізуються патологічні зміни у гіпокампі, маємо справу зі складним вогнищевим нападом (фокальним з порушенням усвідомлення, за класифікацією 2017 р.), який називається зупинкою поведінки (behavioral arrest), раніше — гіпокінетичним нападом, а 50 років тому такий напад називали псевдоабсансом. Від останньої назви давно відмовилися з метою уникнення плутанини у термінах при абсолютно різних типах нападів та етіології епілепсії. І якщо у першому випадку (при ідіопатичній генералізованій абсансній епілепсії) препаратом 1-ї лінії вибору є етосуксимід, то в другому (при структурній фокальній скроневій епілепсії) лікування швидше за все почнеться з карбамазепіну, ламотриджину або леветиретацетаму.

7. Лікування симптоматичної епілепсії.

Згідно з класифікацією 2017 р. [11] симптоматична епілепсія тепер розділена на 4 групи:

Таблиця Вибір протиепілептичної терапії за типом епілептичного нападу [10]

Тип нападу	1-ша лінія	2-га лінія	Можливість застосування	ПЕП, протипоказані до застосування
Генералізовані тоніко-клонічні, тонічні, клонічні	Вальпроєва кислота Ламотриджин	Карбамазепін Леветирацетам Оскарбазепін Топірамат Фенобарбітал	Габапентин Прегабалін Фенітоїн	За наявності абсансів, міоклоній: Карбамазепін Оскарбазепін Фенітоїн Габапентин Прегабалін
Міоклонічні	Вальпроєва кислота Леветирацетам Топірамат	Клоназепам	Ламотриджин Пірацетам Фенобарбітал	Карбамазепін Оскарбазепін Фенітоїн Габапентин Прегабалін Ламотриджин
Абсанси	Вальпроєва кислота Етосуксимід	Ламотриджин Леветирацетам Клоназепам	Топірамат	Карбамазепін Оскарбазепін Фенітоїн Габапентин Прегабалін
Вогнищеві	Вальпроєва кислота Ламотриджин Леветирацетам Карбамазепін Оскарбазепін Топірамат	Фенітоїн Лакозамід	Прегабалін Габапентин Фенобарбітал Клоназепам	
Вторинно генералізовані	Вальпроєва кислота Ламотриджин Карбамазепін Оскарбазепін Леветирацетам Топірамат	Фенітоїн Лакозамід	Прегабалін Габапентин Фенобарбітал Клоназепам	
Недиференційовані	Вальпроєва кислота Топірамат	Ламотриджин Леветирацетам	Фенобарбітал	

- структурна (обов'язковим є патологічний субстрат нападів на МРТ, наприклад пухлина, кавернома, фокальна кортикальна дисплазія, кіста та ін.);
- метаболічна (існує чіткий, генетично зумовлений метаболічний стан (наприклад дефіцит біотинідази або фолату);
- інфекційна (наслідок вірусних, бактеріальних, грибкових та інших нейроінфекцій);
- імунна (яскраво виражена імунна етіологія з ознаками запалення центральної нервової системи, наприклад лімбічний енцефаліт).

У дорослих із симптоматичною епілепсією виникають, як правило, фокальні напади (прості, складні, вторинно генералізовані), рідко — міоклонічні, ще рідше — атонічні. При структурній епілепсії завжди слід замислитися й оцінити можливість та доцільність хірургічного лікування.

Структурна судинна епілепсія (постінсультна, при хворобі дрібних церебральних судин). При гострих симптоматичних епілептичних нападах внаслідок інсульту (так званих ранніх, в межах 7 перших днів) діагноз епілепсії не встановлюють і ПЕП не призначають, при пізніх нападах лікування починається, як і при інших симптоматичних формах епілепсії. Найбільш рекомендовані ПЕП — леветирацетам, вальпроати, ламотриджин і габапентин. Леветирацетам не впливає негативно на когнітивні функції, не має міжлікарських взаємодій, майже не зв'язується з білками плазми крові, має нирковий метаболізм. Препарат рекомендований при постінсультній епілепсії Європейською організацією інсульту (European Stroke Organisation) [12]. Вальпроати мають широкий спектр дії, швидке титрування, вони ефективні при вогнищевих і генералізованих нападах, позитивно впливають на настрій, не чинять негативного впливу на когнітивні функції, але можуть підвищувати концентрацію

інших, супутніх препаратів у крові. Ламотриджин і габапентин також рекомендовані для хворих із цереброваскулярною патологією через їх щадний вплив на когніцію, але ламотриджин має повільну титрацію, а габапентин — не дуже високий протисудомний потенціал. Для такого контингенту пацієнтів, переважно похилого віку, небажаним є призначення карбамазепіну (підвищує рівень холестерину, різко знижує концентрацію варфарину і статинів у плазмі крові, впливає на серцеву провідність), фенобарбіталу і бензоналу (сонливість, падіння, остеопороз, синдром відміни, інтеракції з більшістю ліків), фенітоїну (небажаний при всіх видах аритмій і серцевих блокад, цукровому діабеті, хворобах крові).

Структурна післятравматична епілепсія. Зазначимо, що на сьогодні не застосовують профілактичне лікування епілепсії при будь-якій черепно-мозковій травмі, як це було прийнято багато років у нейрохірургів, навіть за відсутності нападів у гострий період травми. Але це не стосується тяжкої черепно-мозкової травми, оскільки в даний час рекомендується для запобігання раннім нападам застосовувати леветирацетам (кращі результати) або фенітоїн протягом хоча б найменше 1–2 тиж, якщо користь переважає ризики [13]. Іноді лікування продовжують до 6 міс. При виникненні першого нападу через 7 днів після травми (пізні напади) призначають лікування, як при будь-якій іншій формі симптоматичної фокальної епілепсії. Перевагу надають карбамазепіну, леветирацетаму, ламотриджину, вальпроатам, топірамату.

Структурна медіальна (мезіальна) скронева епілепсія (склероз Аммонова рогу, атрофія/склероз гіпокамп) становить 25% всіх епілепсій і 60% її симптоматичних форм. Походження змін в медіобазальних структурах скроневої частки поліетіологічне — генетичне (фокальні кіркові дисплазії), післятравматичне, інфекційне (автоімунний енцефаліт, ураження вірусом герпесу 6-го типу), перинатальне пошкодження головного мозку. Часто в анамнезі таких пацієнтів зазначені фебрильні напади. Ремісія настає у 11–25% пацієнтів (з них 48% — при монотерапії, 52% — при політерапії). Фармакорезистентність розвивається у 70% хворих [14], часто відмічають феномен «вислизання» від терапії, тобто розвивається толерантність до певної дози, її доводиться підвищувати, додавати другий, а іноді і третій ПЕП, а ефект все більше знижується. Стартова монотерапія у порядку переваги — карбамазепін та окскарбазепін, топірамат, леветирацетам, вальпроати.

8. Лікування генетичних епілепсій.

Ця група пацієнтів дуже поліморфна — від доброякісних форм епілепсії (новий термін — самообмежених) до тяжкокурабельних епілептичних енцефалопатій. Починаються у дитинстві і підлітковому віці, при резистентних формах пацієнти переходять під опіку дорослих неврологів або психіатрів, при самообмежених — можливе розрішення епілепсії до пубертатного віку. Серед генетичних форм, за новою класифікацією епілепсій, термін «ідіопатичні» залишений для 4 клінічних генералізованих синдромів — дитячої та юнацької абсансної епілепсії, міоклонічної епілепсії Янца та епілепсії з ізольованими тоніко-клонічними нападами. Для ідіопатичних епілепсій препаратами вибору є етосуксимід (абсанси), вальпроати, леветирацетам (синдроми з міоклоніями), ламотриджин (форми без міоклоній). Якщо мова йде про структурно-генетичні епілепсії, то у більшості випадків вони резистентні до лікування, наприклад фокальні кіркові дисплазії та інші вроджені аномалії розвитку головного мозку, факотомозис (туберозний склероз). Лікування фокальної кортикальної дисплазії у монотерапії — окскарбазепін, карбамазепін, вальпроати, леветирацетам, топірамат, лакозамід, в дуо-/політерапії — комбінація попередніх між собою та з ламотриджиним і зонасамідом. Для лікування туберозного склерозу з епілептичними спазмами застосовують вігабатрин та новий препарат еверолімус, який є імунодепресантом, активним інгібітором росту і проліферації пухлинних клітин, ендотеліальних клітин, фіброblastів і гладком'язових клітин кровоносних судин.

9. Лікування криптогенної епілепсії (з невідомою етіологією) обирається за типом нападу/-ів.

Тим не менше пошук причини захворювання не повинен припинятися, особливо зі зростаючою можливістю використання генетичних досліджень, високопольного МРТ-обладнання,

інших нейровізуалізаційних методик (позитронно-емісійна томографія, функціональна МРТ та ін.).

10. Лікування недиференційованої епілепсії.

Може бути недовготривалим (до уточнення діагнозу) і проводитися препаратами широкого спектру дії, які не мають абсолютних протипоказань для будь-якої з форм епілепсії, — вальпроати, топірамат. Можна також застосовувати леветирацетам, який має унікальний механізм дії і не агує жодного типу нападів.

В одному з останніх Кокрейнських метааналізів [15] щодо призначення монотерапії при епілепсії у дітей та дорослих, в який увійшли дані про лікування 17 961 пацієнта, підтверджено поточні рекомендації про те, що 1-ю лінією терапії ПЕП в осіб із фокальними нападами є ламотриджин, карбамазепін і леветирацетам.

На нові ПЕП III покоління покладалися чималі надії, починаючи з 1990-х років. Але в тривалих когортних дослідженнях порівняння ефективності і переносимості ПЕП II і III покоління показано, що у сукупності нові ПЕП не покращили загальний прогноз щодо епілепсії і мають подібну ефективність з «класичними» ліками. Так, індивідуальні монотерапевтичні дослідження лікування фокальної епілепсії показали ефективність ПЕП III покоління (леветирацетам, зонасамід) та найновішої частини цього покоління (еслікарбазепіну ацетат та лакозамід), подібну до карбамазепіну повільного контрольованого вивільнення. Також встановлено, що жоден ПЕП II або III покоління не перевищує ефективність монотерапії вальпроатом при генералізованих та некласифікованих епілепсіях. Проте ПЕП III покоління мають переваги з точки зору взаємодії лікарських засобів та тератогенності і, отже, забезпечують цінні індивідуальні варіанти лікування епілепсії [16].

Висновок

Серед близько трьох десятків ПЕП, доступних на сьогодні в Україні, можна обрати препарат, який дозволить більшості пацієнтів із уперше діагностованою епілепсією досягти ремісії нападів. Це може відбуватися за умови індивідуального, холистичного підходу до вивчення стану пацієнта, своєчасного і правильного встановлення діагнозу епілепсії з визначенням типу/ів нападу/ів, етіології захворювання, коморбідних станів та демографічних даних. Препарати III покоління, маючи подібну ефективність з класичними, традиційними ліками II покоління, демонструють переваги щодо нижчої тератогенності, кращої переносимості, меншої взаємодії з іншими препаратами, які призначають при коморбідній патології.



UA-LEVI-PUB-062021-071

Список використаної літератури/References:

- Ngugi A.K., Bottomley C., Kleinschmidt I. et al. (2010) Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 51(5): 883–890. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x.
- GBD 2016 Neurology Collaborators (2019) Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.*, 18(5): 459–480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-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(3): 279–286. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3949.
- Fisher R.S., Cross J.H., French J.A. et al. (2017) Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4): 522–530. doi: 10.1111/epi.13670.

Відомості про автора:

Мар'єнко Лідія Борисівна — доктор медичних наук, професор кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, керівник Львівського обласного протиепілептичного центру, Львів, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Мар'єнко Лідія Борисівна
79010, Львів, вул. Некрасова, 6
E-mail: lidam@ua.fm

- Pellinen J., Tafuro E., Yang A. et al.; Human Epilepsy Project Co-Investigators (2020) Focal nonmotor versus motor seizures: The impact on diagnostic delay in focal epilepsy. *Epilepsia*, 61(12): 2643–2652. doi: 10.1111/epi.16707.
- 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.
- Krumholz A., Wiebe S., Gronseth G.S. et al. (2015) Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 84(16): 1705–1713. doi:10.1212/WNL.0000000000001487.
- Herman S.T. (2004) Single Unprovoked Seizures. *Curr. Treat. Options Neurol.*, 6(3): 243–255. doi: 10.1007/s11940-004-0016-5.
- Geerts A., Arts W.F., Stroink H. et al. (2010) Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia*, 51(7): 1189–1197. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02546.x.
- zakononline.com.ua/documents/show/72894___72894
- Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. et al. (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4): 512–521. doi: 10.1111/epi.13709.
- Holtkamp M., Beghi E., Benninger F. et al.; Christensen H. European Stroke Organisation (2017) European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J.*, 2(2): 103–115. doi: 10.1177/2396987317705536.
- Harris L., Hately S., Tsang K.T. et al. (2020) Impact of anti-epileptic drug choice on discharge in acute traumatic brain injury patients. *J. Neurol.*, 267(6): 1774–1779. doi: 10.1007/s00415-020-09769-5.
- Pittau F., Bisulli F., Mai R. et al. (2009) Prognostic factors in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 50 (Suppl. 1): 41–44. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01969.x.
- Nevitt S.J., Sudell M., Weston J. et al. (2017) Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 29:6, CD011412.
- Chen Z., Brodie M.J., Kwan P. (2020) What has been the impact of new drug treatments on epilepsy? *Curr. Opin. Neurol.*, 33(2): 185–190. doi: 10.1097/WCO.0000000000000803.

Some practical aspects of first monotherapy prescribing to adult patients with epilepsy

L.B. Maryenko

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Abstract. Due to the high prevalence of epilepsy in the world, patients with this pathology need more and more attention from neurologists, epileptologists, psychiatrists and family physicians. The aim of the work is to acquaint physicians who care for such patients with the main provisions of the modern scientific literature, author's own experience in prescribing the first antiepileptic drug in the established diagnosis of epilepsy. The algorithm of the physician's actions in the course of consultation of the patient is presented, the basic questions to which it is necessary to pay special attention are underlined; how to establish the diagnosis correctly, to appoint diagnostic procedures, to choose antiepileptic drug depending on the type of a seizure and etiology of epilepsy. The basic principles of drug administration in structural (post-stroke, post-traumatic, mesial temporal), genetic, cryptogenic and undifferentiated epilepsy are given. Third-generation drugs, having similar efficacy with classic, traditional second-generation drugs, show advantages in less teratogenicity, better tolerability, less interaction with other drugs prescribed to patients with comorbid pathology. Each patient needs a holistic assessment of their condition and an individualized approach to prescribing treatment.

Key words: epilepsy, diagnosis, seizure type, first monotherapy, antiepileptic drugs.

Information about the author:

Maryenko Lyudya B. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Head of the Lviv Regional Antiepileptic Center, Lviv, Ukraine.

Address for correspondence:

Lyudya Maryenko
79010, Lviv, Nekrasova st., 6
E-mail: lidam@ua.fm

Надійшла до редакції/Received: 22.06.2021

Прийнято до друку/Accepted: 23.06.2021