Ефективність та безпека ламотриджину в дітей та підлітків із абсансною епілепсією

Дитяча абсансна епілепсія – поширена форма епілепсії, що супроводжується короткими, раптовими, автоматичними рухами й частими періодами втрати свідомості. Абсансні напади чинять суттєвий негативний вплив на соціальне функціонування та якість життя хворих. J. Cao et al. виконали систематичний огляд та метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), в яких вивчали порівняну ефективність і безпеку ламотриджину (ЛТД), інших лікарських засобів та/або плацебо при абсансних епілептичних нападах у дітей та підлітків. Результати опубліковані у виданні Journal of Clinical Neuroscience (2020; 71: 199-204).

Електроенцефалографічна (ЕЕГ) картина абсансних припадків є типовою. Від складних парціальних вони відрізняються відсутністю постіктальної фази та різким закінченням. Близько 10% епілептичних нападів у дітей та підлітків є типовими абсансними, а генетичні фактори вважаються основною причиною їхньої появи (Loring, Meador, 2004; Mazzocchetti et al., 2018; Yasumoto et al., 2016). Для лікування даної категорії хворих зазвичай застосовують ЛТД (Glauser et al., 2013; Duchowny et al., 2002).

Систематичних оглядів та метааналізів ефекту препарату щодо таких нападів у дітей та підлітків не проводили, тому J. Cao et al. (2020) вирішили дослідити його ефективність та безпеку в цій популяції пацієнтів.

Матеріали й методи дослідження

Автори виконували пошук у базах даних Embase, Medline, Кокранівському центральному реєстрі контрольованих випробувань, CNKI, Wanfang щодо сучасних наукових даних РКД. Відповідно до кращих повідомлень про результати досліджень систематичних оглядів та метааналізів (PRISMA), критеріями відбору були: діти та підлітки із абсансними припадками, застосування ЛТД порівняно з іншими препаратами та/або плацебо, ефективність і безпека лікування як основні клінічні наслідки. Ефективність оцінювали за кількістю учасників без нападів, а безпеку – за частотою побічних ефектів (Moher et al., 2009).

Окрім того, було проведено оцінку та узагальнення даних відповідно до таких складових, як втручання, період лікування та характеристики учасників. Методична якість відібраних випробувань базувалася на основі аналізу ризику системної похибки, що включав приховування розподілу, генерування послідовностей випадкових чисел, засліплення, вибіркові результати тощо. Статистичні дані підраховували за допомогою програми Кокранівського співтовариства Review Manager (версія 5.2).

Результати дослідження

Загалом до аналізу було включено вісім досліджень за участю 787 пацієнтів віком від 4 місяців до 15 років. В одному з них використовували плацебо, у п'ятьох – лише вальпроат (ВПА), в одному – лише етосуксимід (ЕСМ) і ще в одному – ВПА та ЕСМ як препарати контролю. За результатами метааналізу шістьох випробувань (n=468), ВПА виявився більш дієвим, ніж ЛТД (ВШ=0,42; 95% ДІ 0,28-0,63, I^2=0%). Ще у двох дослідженнях (n=420) ЕСМ показав дещо більшу користь за ЛТД (ВШ 0,34, 95% ДІ 0,22-0,53, I^2=0%). У подвійному сліпому випробуванні за участю 45 дітей та підлітків, які страждали на абсансні припадки, Frank et al. (1999) вивчали клінічну ефективність та безпеку ЛТД порівняно із плацебо. За отриманими даними, ЛТД виявився дієвішим щодо зниження частоти нападів, ніж із плацебо.

За результатами метааналізу, достовірної різниці між ЛТД та ВПА (ВШ 1,17; 95% ДІ 0,59; 2,32, I^2=0%) або ЕСМ (ВШ 0,75; 95% ДІ 0,47; 1,19, I^2=92%) в усіх включених дослідженнях стосовно небажаних явищ не виявлено. Найпоширенішими несприятливими подіями при застосуванні ЛТД були висип (7,88%), головний біль (6,5%), ВПА – порушення концентрації уваги (11,01%) та гіперактивність (10,55%), лікування ЕСМ здебільшого асоціювалося з нудотою (14,95%) і блюванням (13,55%), швидка стомлюваність виявилася спільним побічним ефектом (6,5; 12,39 та 12,15% відповідно). Побічні реакції при лікуванні ЛТД були помірними, а наслідки – нетяжкими.

Обговорення

У проаналізованих дослідженнях абсансні припадки часто супроводжувалися моторними автоматизмами та асоціювалися з генералізованими комплексами поліспайк/спайк-хвиля на ЕЕГ. У дітей із даними епілептичними нападами вони зазвичай є множинними впродовж дня. Приступи можуть бути спровоковані різними тригерами – гіпервентиляцією, світловими стимулами, або виникати спонтанно. Для дітей з абсансними нападами характерні високий рівень дефіциту уваги та часті випадкові травми. Отже, ефективний контроль припадків важливий з огляду на їхній потенційний вплив на когнітивні, психосоціальні, поведінкові функції та безпеку протягом критичного періоду розвитку.

ВПА – один із найчастіше використовуваних препаратів для лікування абсансної епілепсії. Проте його застосування супроводжувалося значним занепокоєнням щодо гепатотоксичності у дітей раннього віку, ризику тератогенності у дівчат більш старшого віку та набору ваги у пацієнтів з ожирінням. Саме тому ЛТД може бути обґрунтованою альтернативою як початкова терапія абсансних припадків у дітей та підлітків із ризиком розвитку серйозних побічних явищ за приймання ВПА та ЕСМ (Genton et al., 2001).

J. Cao et al. (2020) показали, що контрольна частота абсансних припадків при використанні ЛТД нижча, ніж у групах ВПА та ЕСМ. Однак у більшості робіт, включених до аналізу, частота нападів виступала показником клінічної ефективності, і було мало повідомлень щодо даних ЕЕГ. У майбутніх випробуваннях цей параметр, імовірно, слід оцінювати у поєднанні з лабораторними показниками, щоб отримати вичерпні докази ефекту лікування (Pressler et al., 2006; Posner, 2013; Calvert et al., 2018; Siniatchkin et al., 2018).

Висновки

Таким чином, отримані результати продемонстрували, що ЛТД збільшує можливість позбавлення абсансних припадків у дітей і підлітків порівняно із плацебо, але, вірогідно, менш ефективний, ніж ВПА та ЕТМ. З огляду на відносну безпеку, ЛТД можна обґрунтовано застосовувати як початкову терапію у даній популяції пацієнтів із ризиком тяжких побічних реакцій, що пов'язаний із прийманням ВПА та ЕСМ. Проте необхідне проведення додаткових якісних досліджень для підтвердження отриманих висновків.

Підготувала ***Олена Коробка***

UA-LAMO-PUB-032020-019