

Оглавление

Список сокращений	7
Введение	9
I. Побочные эффекты антиэпилептической терапии: общие представления и общие закономерности развития	11
1. История изучения	11
2. Классификация побочных эффектов АЭП	17
3. Связь побочных эффектов с механизмом действия (фармакодинамикой) АЭП	21
4. Связь побочных эффектов с фармакокинетикой АЭП	26
4.1. Связывание АЭП с белками плазмы	30
4.2. Влияние АЭП на микросомальные ферменты печени	31
4.3. Лекарственные взаимодействия	34
5. Зависимость от лекарственной формы и торговой версии препарата	35
6. Зависимость побочных эффектов от продолжительности лечения	39
II. Клинические характеристики побочных эффектов антиэпилептической терапии: побочные эффекты со стороны разных систем органов	41
1. Побочные эффекты со стороны ЖКТ, включая нарушения функции печени и поджелудочной железы	41
1.1. Нарушение функции печени	43
1.2. Нарушение функции поджелудочной железы	44
2. Гематологические побочные эффекты	46
3. Побочные эффекты со стороны кожи и слизистых	50
4. Системные реакции гиперчувствительности	54
5. Влияние на лимфоидную ткань	62
6. Иммунологические нарушения	62
7. Побочные эффекты со стороны органов дыхания	62
8. Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы	63
9. Нарушение функции почек	64
10. Побочные эффекты со стороны костно-мышечной системы	66
11. Эндокринные нарушения	67
12. Нарушения электролитного баланса	71
13. Побочные эффекты со стороны ЦНС	73
13.1. Нейротоксические реакции	73
13.2. Нарушения сна	75
13.3. Гиперкинезы	76
13.4. Нарушения координации движений	77
13.5. Нарушения слуха и зрения	77
14. Влияние на высшие корковые функции: память, способность к обучению, внимание, исполнительные функции	79
14.1. Старые антиэпилептические препараты	79
14.2. Традиционные антиэпилептические препараты	80
14.3. «Новые» антиэпилептические препараты	81
14.4. Синдром гиперактивности с дефицитом внимания	84
15. Аффективные нарушения (депрессивное и тревожное расстройство)	86
16. Психотические нарушения	90
17. Синдром Ландольта	92

18. Повышение риска суицидального поведения	100
18.1. Предупреждение FDA	101
18.2. Старые антиэпилептические препараты	103
18.3. Традиционные АЭП (карбамазепин, вальпроаты)	104
18.4. Новые антиэпилептические препараты	105
19. Повышение частоты или изменение характера эпилептических приступов на фоне терапии (аггравация)	110
19.1. Причины и механизмы аггравации	112
19.2. Особенности и характер аггравации при терапии отдельными АЭП	115
19.2.1. Старые АЭП	117
19.2.2. Новые АЭП	118
19.3. Факторы, влияющие на риск аггравации	125
19.4. Методы коррекции терапии при развитии аггравации	126
III. Особые категории пациентов	133
1. Особенности побочных эффектов антиэпилептической терапии у детей	133
1.1. Факторы риска побочных эффектов АЭП	133
1.2. Нарушение функции печени и поджелудочной железы	134
1.3. Аллергические реакции	134
1.4. Влияние АЭП на когнитивные функции, аффективную сферу, поведение	135
1.5. Другие побочные реакции АЭП, чаще встречающиеся у детей	135
1.6. АЭП с наиболее благоприятными параметрами переносимости у детей	136
2. Особенности побочных эффектов антиэпилептической терапии у женщин и у мужчин	147
2.1. Эндокринные нарушения	147
2.1.1. Гипоталамо-гипофизарно-тестикулярные нарушения у мужчин	149
2.1.2. Гипоталамо-гипофизарно-овариальные нарушения у женщин	151
2.1.3. Катамениальная эпилепсия	155
2.2. Косметические побочные эффекты и влияние на вес тела	157
2.3. Влияние на фертильность и эффективность оральной контрацепции	158
2.4. Влияние на течение беременности	159
Риск, связанный с генерализованными судорожными приступами во время беременности	160
2.5. Риск, связанный с влиянием АЭП на развитие плода	162
2.5.1. Риск пороков развития плода (тератогенный риск)	163
2.5.2 Риск когнитивных и поведенческих нарушений	170
2.5.3. Рекомендации по снижению тератогенного риска и оптимизации антиэпилептической терапии при планировании беременности и во время нее	174
2.6. Влияние на течение родов	176
2.7. Риск, связанный с лактацией	177
2.8. Влияние на костный обмен	178
IV. Методы профилактики и терапевтической коррекции побочных эффектов АЭП	179
1. Группы риска по развитию побочных эффектов АЭП	179
2. Рекомендации по ведению больного в процессе антиэпилептической терапии	183
2.1. Рекомендации по ведению больного с эпилепсией в ходе курса стероидной терапии	188
2.2. Сопутствующие диагностические и терапевтические мероприятия при терапии гормональными (кортикостероидными) препаратами	188
3. Показания к отмене АЭП (побочные эффекты АЭП, требующие отмены препарата)	190
4. Синдром отмены и методы его профилактики	190
V. Основные принципы лечения эпилепсии	193
Библиография	205

II. Клинические характеристики побочных эффектов антиэпилептической терапии: побочные эффекты со стороны разных систем органов

Побочные эффекты АЭП целесообразно рассматривать в зависимости от их влияния на различные системы органов.

1. Побочные эффекты со стороны ЖКТ, включая нарушения функции печени и поджелудочной железы

Желудочно-кишечные расстройства (чаще всего дискомфорт в области желудка, тошнота, рвота, повышение или снижение аппетита; реже — запор, понос, боли в животе) относятся к наиболее распространенным побочным эффектам антиконвульсантов (табл. 10). Эти побочные эффекты могут возникать при приеме практически всех АЭП; обычно они нетяжелые, часто транзиторные, наблюдаются преимущественно в начале терапии и редко приводят к вынужденной отмене препарата.

При приеме карбамазепина чаще встречаются тошнота, рвота, понос (у детей частота этих нарушений составляет 9—14%), реже запор (2%) и снижение аппетита (1%); в крайне редких случаях возможно развитие язвенного колита, атонии кишечника [102] и холангита [160]. При приеме окскарбазепина возможны тошнота и рвота ($\geq 10\%$) [344]. Желудочно-кишечные расстройства могут возникать также при назначении барбитуратов (фенобарбитал, примидон), но наиболее часто они связаны с применением вальпроевой кислоты (25% пациентов) [38]. Вызванные приемом вальпроатов тошнота, рвота, нарушение пищеварения, снижение аппетита (реже — понос, запор и спазмы кишечника) являются до-

зозависимыми побочными эффектами и чаще всего возникают в начале приема препаратов. Как правило, побочные эффекты транзиторные и не требуют отмены препарата. Применение таблеток с кишечнорастворимой оболочкой (Депакин энтерик) и прием препарата во время или после еды позволяют уменьшить выраженность этих нарушений [544]. Нарушения функции ЖКТ наблюдаются у 15—25% детей, получающих этосуксимид [38]. Они включают тошноту, дискомфорт в животе, снижение аппетита, рвоту, понос и икоту. Эти побочные реакции могут быть настолько выраженными, что, несмотря на эффективность лечения, препарат приходится отменять. Необходимо предупредить пациента и родителей о том, что капсулы этосуксимида нужно проглатывать целиком, не разжевывая, иначе препарат оказывает раздражающее действие на желудок. Отмена этосуксимида обычно приводит к исчезновению этих симптомов.

У 1,8% детей, получающих ламотриджин, особенно в высоких дозах, отмечается рвота [1]; препарат также может вызывать понос, тошноту, боль в животе и запоры. Наиболее частыми побочными эффектами фелбамата также являются желудочно-кишечные расстрой-

ства: потеря аппетита, рвота, понос, тошнота, боль в животе, запоры [538].

Снижение аппетита (часто приводящее к снижению веса) развивается у 1% пациентов, получающих карбамазепин, у 4% получающих фелбамат, у 5%, получающих вальпроаты и у 17% получающих топирамат [1], а также у 24% получающих зонисамид [248]. Повышение аппетита, приводящее, как правило, к повышению веса тела, чаще наблюдается в случае приема вальпроатов (14%), карбамазепина (5%), вигабатрина (4,5—11%) и габапентина.

Эсликарбазепин может вызывать тошноту и рвоту [689].

Kamel и соавт. [370] описали несколько случаев тяжелого запора при терапии прегабалином. Данный побочный эффект был зарегистрирован у 6 из 80 (7,5%) последовательно набранных в исследование пациентов. Во всех случаях он появился в первые 1—2 нед после начала приема прегабалина и был купирован только после отмены препарата. В этом исследовании запор был наиболее распространенным побочным эффектом, потребовавшим отмены прегабалина (6,3% пациентов). Выраженность симптомов зависела от дозы препарата. Авторы подчеркивают, что знание о данном побочном эффекте прегабалина позволит избежать проведения многочисленных необоснованных медицинских процедур. Однако в других исследованиях, посвященных прегабалину, частота запора как побочного эффекта терапии была низкой, а его тяжесть расценивалась как легкая или средняя.

По нашим данным, легкие и умеренно выраженные желудочно-кишечные расстройства, не проходящие самопроизвольно или при снижении дозы, как правило, не требуют отмены препарата и корректируются посредством симптоматической терапии (препараты, улучшающие функцию печени — Эссенциале форте, Резалют Про 300, Гепабене;

ферментные препараты — Мезим-форте, Фестал, Креон). Однако мы рекомендуем курсы продолжительностью не более 2 нед (3—4 курса в год с целью профилактики). Более длительные курсы должны проводиться под контролем гастроэнтеролога. Всегда надо принимать во внимание возможность изменения метаболизма АЭП на фоне препаратов, улучшающих функцию печени, а тем более — ферментов и антацидных препаратов.

Особую осторожность необходимо соблюдать в отношении препаратов, улучшающих моторику ЖКТ — Мотилиум (домперидон), Церукал (метоклопрамид), и антацидных препаратов — Альмагель, Маалокс. Их прием повышает риск нарушения всасывания АЭП и изменения транспорта препаратов в кишечнике, что может привести к снижению эффективности терапии.

Побочные эффекты АЭП со стороны ЖКТ кратко охарактеризованы в табл. 10.

Таблица 10. Побочные эффекты АЭП со стороны ЖКТ

Препарат	Характер побочных эффектов	Частота (%)
Вальпроаты	Тошнота, рвота, нарушение пищеварения, потеря аппетита, режеле понос, запор и спазмы кишечника	25 [1, 38]
	Повышение активности печеночных ферментов (не более чем в 1,5—2 раза, без клинических проявлений)	30—50
Карбамазепин	Тошнота, рвота, понос	9 [160]
	Запоры	4 [328]
	Потеря аппетита	2 [160]
	Язвенный колит, холангит	1 [160]
Этосуксимид	Тошнота, дискомфорт в животе, потеря аппетита, рвота, понос, икота	15—25 [1, 38]
Ламотриджин	Рвота, понос, тошнота, боль в животе, запоры	1,8 [1]

дисфункции печени могут быть боли в животе, учащение приступов, неврологические симптомы (атаксия, астериксис, сонливость) [625]. Для снижения риска поражения печени необходим регулярный контроль активности печеночных ферментов, уровней билирубина, протромбина в первые 6 мес терапии [272]. Рекомендуется прекращать лечение вальпроевой кислотой, если уровень печеночных ферментов в крови возрастает в 3 раза [38].

Сообщается, что у пациентов, получающих вальпроаты, может наблюдаться злокачественное течение инфекционных заболеваний печени. Описан случай злокачественного течения гепатита А у ребенка 8 лет с фокальной симптоматической эпилепсией, получавшего препараты вальпроевой кислоты в течение трех лет (последние два года в виде монотерапии). Несмотря на отмену вальпроатов и активную симптоматическую терапию, введение L-карнитина, зарегистрирован летальный исход [249]. Описан случай развития синдрома Рейе у детей, принимавших вальпроевую кислоту [1]. Описан также случай развития опухоли печени (гепатоцеллюлярная аденома) в сочетании с синдромом поликистозных яичников у пациентки 28 лет на фоне гиперандрогении, обусловленной длительным приемом вальпроатов (вальпроаты были назначены в возрасте 15 мес). Авторы предполагают, что в развитии опухоли может играть роль гиперандрогения, обусловленная приемом препаратов вальпроевой кислоты [593].

Фенитоин может вызывать гранулематозную реакцию в печени в сочетании с аллергическим гепатитом; смертность от данного осложнения составляет 15%.

На фоне приема фелбамата были зарегистрированы тяжелые реакции идиосинкразии, включая токсический гепатит, в некоторых случаях с летальным исходом, что ограничивает применение препарата [538].

Возможно развитие гепатотоксического эффекта в случае приема карбамазепина в высоких дозах, хотя это наблюдается редко [102, 160, 305]. На фоне приема карбамазепина возможно поражение печени двух типов: гранулематозный гепатит, связанный с повышенной чувствительностью, и острый гепатит с некрозом гепатоцитов, обусловленным прямым токсическим действием препарата или его метаболитов [477, 722].

1.2. Нарушение функции поджелудочной железы

К числу редких тяжелых осложнений при терапии вальпроевой кислотой и карбамазепином относится панкреатит, поэтому нарушение функции поджелудочной железы является противопоказанием к назначению этих препаратов. С применением вальпроевой кислоты связаны единичные (1:40 000) случаи острого геморрагического панкреатита у пациентов различного возраста, однако у детей до 2—3 лет панкреатит встречается в 2 раза чаще [108, 398]. По данным Barreda с соавт., к 2005 г. в литературе было описано 80 случаев острого панкреатита на фоне приема вальпроевой кислоты, из которых 33 случая отмечено у детей и подростков моложе 18 лет. Развитие панкреатита наблюдалось через несколько месяцев после начала терапии. Первыми симптомами могут быть тошнота, рвота и потеря аппетита. В случае возникновения симптомов острого живота у пациентов, получающих вальпроаты, рекомендуется определение уровня амилазы в сыворотке и УЗИ поджелудочной железы для исключения панкреатита [272].

Приводим историю болезни наблюдаемого нами пациента.

Пациентка А. Ш., 9 лет. Диагноз: «Симптоматическая фокальная лобная эпилепсия. Синдром мойя-мойя? Лекарственный гепатит».

Жалобы при поступлении: приступы, начинающиеся с тонического напряжения и клонических подергиваний левой руки в сочетании с отведением глазных яблок и головы влево, хрипом, отхождением слюны, продолжительностью до 1 мин; частота приступов до 20 в сутки. В последние 2 нед отмечаются также снижение аппетита, ухудшение общего состояния, боли в животе, неприятный запах изо рта. На этом фоне отмечается учащение приступов с тенденцией к их статусному течению.

Anamnesis morbi. Первый приступ возник в возрасте 4 лет, без видимой причины, начало — с подергиваний в левой руке, отведения головы и глазных яблок влево, с последующей потерей сознания. Продолжительность приступа 1—4 мин. Частота приступов постепенно возрастала и достигла 60—70 в сутки. Начало антиэпилептической терапии с назначения барбитуратов (фенобарбитал, затем Бензонал [бензобарбитал]), принимала препараты барбитурового ряда в течение года без эффекта. В дальнейшем получала Дифенин (фенитоин), Клоназепам — без эффекта. В течение последних 6 мес получала политерапию (примидон 10 мг/кг/сут и Конвульсофин (вальпроат кальция) 40 мг/кг/сут или 1350 мг/сут). В отделении отмечалось учащение приступов до 50—60 раз в сутки. Девочка повторно переводилась в отделение реанимации в связи с развитием эпилептического статуса (приступы в течение 1,5 ч, не купируемые в/в введением ГОМК). На фоне инфузионной терапии (ГОМК, Реланиум, раствор глюкозы, физиологический раствор, Ацесоль, Реглан, Лазикс, Эссенциале) состояние стабилизировалось, отмечалось урежение приступов.

Anamnesis vitae. Наследственность неотягощена. Ребенок от первой беременности, протекавшей с ОРВИ в I триместре, первых срочных родов. Вес при рождении 3100 г, длина 54 см. На первом году наблюдались явления пилоро-

спазма. Психомоторное развитие до года соответствовало возрастной норме. Аллергоанамнез отягощен: аллергия на цитрусовые, шоколад.

Результаты обследования

Соматический статус. Бледность кожных покровов, живот мягкий, безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см.

Неврологический статус. Черепные нервы: глазные щели: D > S. Пареза зрения нет. Движения глазных яблок в полном объеме, равномерные. Сглаженность носогубной складки слева. Глоточные и небные рефлексы равномерно снижены. Девиация языка влево. Двигательная сфера: сила мышц симметрично снижена, мышечный тонус слева изменен по спастическому типу. Левосторонний гемипарез, преобладающий в руке (3,5—4 балла). Сухожильные рефлексы живые, с умеренным расширением рефлексогенных зон, больше слева. Патологические рефлексы не вызываются. Брюшные рефлексы живые, симметричные. Координаторные пробы (пальценосовая, указательная, на адиадохокинез) выполняет с дисметрией слева, в пределах пареза. Высшие корковые функции: интеллект соответствует возрасту и развитию. Память, мышление, речь не нарушены.

Результаты дополнительных методов исследования. Отмечены снижение уровня гемоглобина — 105 г/л по результатам общего анализа крови; изменения в биохимическом анализе крови, которые были расценены как признаки токсического (лекарственного) гепатита с холестазом (увеличение печени, ЛДГ = 463 ед/л при норме 150—450 ед/л, γ -глутамилтранспептидаза = 75,6 ед/л при норме 5—45,0 ед/л, АлАТ = 109 ед/л при норме до 45 ед/л, АсАТ = 85,2 ед/л при норме до 45 ед/л). Активность амилазы в пределах нормы. HbsAg отсутствует, anti-HCV — отрицательный результат. Исследование на токсоплазмоз — отрицательный результат. УЗИ органов брюш-

ной полости: печень увеличена, паренхима умеренно повышенной эхогенности. Поджелудочная железа несколько увеличена в хвосте, контуры нечеткие, паренхима неоднородная. Желчный пузырь — в просвете небольшой осадок. Почки в пределах возрастной нормы. Ребенок наблюдался гастроэнтерологом по поводу лекарственного гепатита. Рекомендованы Урсосан — длительно, Креон 800, Гептрал, Фестал.

УЗИ-ангиосканирование брахиоцефальных сосудов: аа. carotis com. — ход ровный, просвет чистый с обеих сторон. Кровоток по внутренним сонным артериям с высоким периферическим сопротивлением, больше справа; аа. vertebralis — ход не извит. Кровоток изменен с обеих сторон: справа фаза диастолы практически не дифференцируется, слева — фаза диастолы сохранена, однако скоростные характеристики резко снижены (в сравнении с правой стороной в 2—2,5 раза). Отток спонтанный, монофазный, слева несколько снижен. МРТ головного мозга в режиме ангиографии: обращает на себя внимание повышенный приток (достигающий степени расширения сосуда) в левой коммуникантной артерии виллизиева круга. На сагиттальном срезе в проекции глубинных отделов орального ствола визуализируется небольшой (до 5 мм по максимальному поперечнику) четко ограниченный гиперинтенсивный фрагмент. Можно предположить мальформативное изменение сосудов указанного региона. УЗДГ: признаки извилистости правой переднемозговой ар-

терии с тенденцией к снижению гемодинамики. Значительное снижение показателей ЛСК в бассейне средней мозговой артерии с обеих сторон с некоторым повышением периферического сопротивления справа. Данных в пользу артериовенозной мальформации нет.

Терапия. Отмена Конвульсофина в связи с признаками лекарственного гепатита. Присоединение к терапии клоназепама — без видимой положительной динамики. Ребенку проводилась постепенная замена Конвульсофина на Финлепсин (карбамазепин). На дозе Гексамидина (примидона) 10 мг/кг/сут и Финлепсина 20 мг/кг/сут была отмечена положительная динамика в виде урежения приступов до 1—3 в сутки, отмечались ремиссии продолжительностью до 1 нед. Ребенок стал активнее, аппетит улучшился, отмечено улучшение общего состояния.

Комментарии. Клинический пример тяжелого осложнения терапии вальпроатами — токсическое поражение печени (лекарственный гепатит). Данное осложнение зарегистрировано через 6 мес приема вальпроатов (Конвульсофин) в средней терапевтической дозе при политерапии (в сочетании с барбитуратами — примидоном). Осложнение терапии потребовало отмены препарата, госпитализации, проведения симптоматической терапии, коррекции антиэпилептической терапии. На фоне признаков поражения печени отмечено учащение приступов до развития (неоднократно) эпилептического статуса.

2. Гематологические побочные эффекты

Среди побочных эффектов АЭП со стороны органов кроветворения чаще встречаются лейкопения, нейтропения и тромбоцитопения и крайне редко — такие тяжелые осложнения, как апластическая анемия, агранулоцитоз и мегалобластная анемия.

Выраженная гематотоксичность, которая, как правило, носит дозозависимый характер, зарегистрирована при терапии фелбаматом; данный препарат может вызывать развитие апластической анемии с летальным исходом. К факторам риска ее возникновения относят: возраст старше

III. Особые категории пациентов

Необходимо выделить некоторые категории пациентов, у которых при назначении АЭП чаще наблюдаются побочные реакции определенного типа. К таким категориям относятся прежде всего дети, женщины, пожилые люди, пациенты с когнитивными нарушениями.

1. Особенности побочных эффектов антиэпилептической терапии у детей

1.1. Факторы риска побочных эффектов АЭП

Более чем у 25% детей эпилептические приступы резистентны к терапии [380]. В настоящее время в арсенале эпилептолога имеется множество АЭП, в том числе новые антиконвульсанты, которые создавались в последние 20 лет с двумя основными целями: лечение случаев эпилепсии, резистентных к терапии традиционными АЭП, а также улучшение переносимости и безопасности терапии.

Появление новых АЭП как врачи, так и пациенты всегда воспринимают с энтузиазмом и надеждой. Однако применение новых АЭП у детей всегда сопряжено с серьезной проблемой — препарат получает одобрение к применению у детей в качестве дополнительного на основании результатов клинических исследований, проведенных у взрослых пациентов. Полученные в этих исследованиях данные экстраполируются на детей. Однако у детей существуют определенные аспекты переносимости лекарственных препаратов, включая органоспецифическую токсичность и влияние на развитие, в том числе головного мозга, поведение и когнитивные функции. Эти вопросы к тому времени, когда новый АЭП получает одобрение к применению у детей, остаются нерешенными. Со временем список побочных эффек-

тов препарата может расширяться, так как в процессе его применения у детей появляются новые данные о специфических побочных эффектах [380].

Новые АЭП в целом лучше переносятся, в том числе и у детей. Однако, как и для других категорий пациентов, для детей идеального антиконвульсанта не существует. В данном разделе рассматривается переносимость АЭП у детей с акцентом на новые препараты, отличающиеся более благоприятным профилем переносимости.

Дети более чувствительны, чем взрослые, к некоторым специфическим побочным реакциям АЭП. По данным Panayiotopoulos [537], у детей при назначении АЭП чаще, чем у взрослых, возникают следующие побочные эффекты:

- вальпроат — гепатотоксичность;
- ламотриджин — синдром гиперчувствительности;
- фенobarбитал — гиперактивность и когнитивные нарушения;
- топирамат и зонисамид — гипогидроз (ангидроз).

По мнению Coppola [193], фенobarбитал и фенитоин детям следует назначать в последнюю очередь, что обусловлено их токсичностью. Среди новых АЭП ограничено применение вигабатрина, поскольку он может вызывать нарушение полей зрения. Применение

фелбамата ограничено в связи с его гепатотоксичностью и гематотоксичностью. Эффективность некоторых АЭП последнего поколения (окскарбазепин, топирамат, габапентин и ламотриджин) доказана, и эти препараты могут применяться как дополнительные или препараты первого выбора при парциальных эпилепсиях у детей.

Кроме того, у детей особенное значение имеет влияние АЭП на когнитивные функции, обучение, поведение и аффективную сферу. Таким образом, при лечении детей следует отдавать предпочтение препаратам, обладающим наименьшей системной токсичностью и не влияющим (или влияющим положительно) на когнитивную сферу и поведение, с учетом факторов риска у каждого конкретного ребенка.

1.2. Нарушение функции печени и поджелудочной железы

У детей выше, чем у взрослых, вероятность развития тяжелых нарушений функции печени и поджелудочной железы. Наиболее высок риск у детей до 2 лет в связи с незрелостью ферментных систем. Эффективная элиминация вальпроата посредством глюкуронидазной системы печени формируется к 3—4 годам. До этого возраста, по существующим данным, риск тяжелого поражения печени на фоне терапии вальпроатами существенно выше, чем у детей старшего возраста и взрослых. У детей 2—10 лет клиренс вальпроата в плазме на 50% выше, чем у взрослых, и только после 10 лет параметры фармакокинетики вальпроата становятся сходными с параметрами у взрослых [298].

Риск развития токсического гепатита выше у детей до 2—3 лет, при политерапии (при политерапии — 1:500; при монотерапии — 1:7000 для детей до 2 лет и 1:37 000 для взрослых) [271, 544]. Еще выше риск при наличии метаболических нарушений, при заболеваниях печени, если в семейном анамнезе есть

указания на развитие токсического гепатита, при одновременном применении салицилатов (аспирина). Гепатотоксичность ассоциируется с уровнем вальпроата в крови свыше 100 мкг/мл [273]. Печеночная недостаточность развивается в первые несколько месяцев (чаще через 3 месяца) терапии. Даже при условии отмены вальпроатов и назначении симптоматической терапии печеночная недостаточность может прогрессировать. Для снижения риска гепатопатии необходим регулярный контроль активности печеночных ферментов, протромбина, уровня билирубина в первые 6 мес терапии [271]. В случае повышения активности печеночных ферментов в 2—3 раза рекомендуется прекращать лечение вальпроевой кислотой.

Токсический панкреатит может развиться на фоне терапии карбамазепином и вальпроатами (1:40 000), чаще у детей до 2 лет, обычно через несколько месяцев лечения. Первыми симптомами являются тошнота, рвота и потеря аппетита. При возникновении симптомов острого живота у детей, получающих АЭП (особенно препараты из группы карбамазепина или вальпроатов), рекомендуется определить активность амилазы слюворотки и провести УЗИ поджелудочной железы [271].

1.3. Аллергические реакции

У детей выше риск реакций гиперчувствительности, особенно на фоне приема ламотриджина [527]. Кожная сыпь — один из наиболее распространенных побочных эффектов ламотриджина — встречается у 10—12% пациентов [208]. У детей риск кожных высыпаний на фоне приема ламотриджина выше, особенно при высоких дозах препарата, при его сочетании с вальпроевой кислотой и при быстром наращивании дозы. Риск появления кожной сыпи при терапии карбамазепином и ламотриджином

может быть сведен к минимуму, если начинать с низких доз и наращивать дозу медленно. Для снижения риска аллергических реакций дозу ламотриджина необходимо титровать в течение 6—8 нед. При очень медленном титровании можно избежать аллергических реакций даже при аллергии в анамнезе [527].

При назначении других АЭП кожная сыпь встречается реже, однако она может возникнуть на фоне приема любого препарата.

Ламотриджин может вызвать синдром Стивенса—Джонсона (риск составляет 3:1000 у взрослых, 10:1000 у взрослых при сочетании ламотриджина с вальпроовой кислотой и 10—20:1000 у детей). По данным Culy и Goa [208], а также Seo и соавт. [596], частота тяжелых кожных аллергических реакций, включая синдром Стивенса—Джонсона, на фоне приема ламотриджина у детей выше, чем у взрослых (0,8—1 и 0,3% соответственно).

Синдром Стивенса—Джонсона может встречаться также при терапии фенитоином, карбамазепином и вальпроовой кислотой (крайне редко). Развивается в первые 2—4 нед приема АЭП. Обязательная отмена препарата при появлении даже незначительно выраженной сыпи связана с вероятностью трансформации сыпи в синдром Стивенса—Джонсона, если препарат не будет отменен.

1.4. Влияние АЭП на когнитивные функции, аффективную сферу, поведение

Дети также более склонны к развитию когнитивных и поведенческих нарушений на фоне приема некоторых АЭП. Прежде всего это касается барбитуратов. Фенобарбитал у детей чаще, чем у взрослых, вызывает когнитивные нарушения и гиперактивность [527]. Частота поведенческих нарушений при приеме барбитуратов составляет 20—40% и

может достигать 60% у детей с задержкой развития [51, 55, 59, 107], факторами риска являются также: органическое поражение головного мозга, сложные парциальные приступы, височная и лобная формы эпилепсии. Барбитураты могут вызывать многочисленные неврологические и психиатрические осложнения, включая агрессию, аутоагрессию, депрессию, гиперактивность, раздражительность и лабильность настроения, приступы гнева, оппозиционное поведение, отказ от выполнения врачебных назначений [7, 51, 55]. В связи с этим Международная противоэпилептическая лига рекомендовала значительно сузить показания к применению барбитуратов, особенно в детской эпилептологии [90, 286, 566, 666]. Прием барбитуратов может быть ассоциирован с развитием тяжелой депрессии [107], в том числе и у детей. Например, в исследовании Brent и соавт. [157] депрессивное расстройство было диагностировано у 40% (из 15) детей, получавших фенобарбитал, и только у 4% (из 21 ребенка), получавших карбамазепин. Частота появления суицидальных мыслей составила 47 и 4% соответственно. Результаты исследования продемонстрировали статистически достоверное повышение риска депрессии и суицидальных мыслей у детей с эпилепсией на фоне терапии фенобарбиталом, по сравнению с карбамазепином, особенно при наличии аффективных нарушений в анамнезе. Исследования у детей школьного возраста убедительно доказывают, что показатели интеллекта при длительном лечении фенобарбиталом снижаются по сравнению с терапией вальпроатами [162, 693].

1.5. Другие побочные реакции АЭП, чаще встречающиеся у детей

АЭП, относящиеся к ингибиторам карбоангидразы, могут вызывать метаболический ацидоз (уменьшают экскрецию цитрата с мочой и повышают pH

мочи, что приводит к падению уровня бикарбоната в плазме ниже нормальных значений при отсутствии респираторного алкалоза). Склонность к развитию метаболического ацидоза и связанных с ним осложнений выше у детей [171, 742].

К ингибиторам карбоангидразы относятся следующие АЭП: сультиам, топирамат, зонисамид.

Хронический метаболический ацидоз в отсутствие лечения:

- может быть сопряжен с риском нефролитиаза или нефрокальциноза;
- приводит к остеомалации (рахит у детей) и/или остеопорозу с повышением риска переломов;
- снижает скорость роста у детей и отрицательно влияет на окончательный рост (во взрослом возрасте).

Ингибиторы карбоангидразы следует применять с осторожностью в связи с повышением риска:

- метаболического ацидоза;
- перегрева во время физических упражнений и при высокой температуре окружающей среды;
- нефролитиаза.

Не следует применять ингибиторы карбоангидразы одновременно с ацетазоламидом, антихолинэргическими препаратами или на фоне кетогенной диеты.

Заболевания или методы лечения, предрасполагающие к развитию ацидоза, такие, как заболевания почек, тяжелые респираторные заболевания, эпилептический статус, диарея, хирургические вмешательства, кетогенная диета, некоторые лекарственные препараты, могут дополнительно снижать уровень бикарбоната при терапии ингибиторами карбоангидразы.

Симптомы острого или хронического метаболического ацидоза могут включать гипервентиляцию, такие неспецифические симптомы, как повышенная утомляемость (усталость) и анорексия, и более тяжелые проявления, включая

аритмии или спутанность сознания [527].

Индукторы ферментов печени (карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин) у детей могут активировать метаболизм витамина D, протекающий в печени, что может приводить к гипокальциемии, остеомалации (развитие рахита у детей) и остеопорозу. В связи с этим на фоне приема данных препаратов целесообразно проводить заместительную терапию препаратами кальция и витамином D [527].

1.6. АЭП с наиболее благоприятными параметрами переносимости у детей

Бензодиазепиновые препараты часто вызывают седацию (которая может быть достаточно выраженной), замедление психомоторной реакции, снижение внимания, синдром гиперактивности у детей и агрессивность [192].

Леветирацетам в целом хорошо переносится; основные побочные эффекты — сонливость, потеря аппетита и усталость. Суммарная частота побочных эффектов составляет 26—51%. Основные побочные эффекты, приводящие к отмене леветирацетама: нарушения поведения, враждебность, психотические проявления. Обычно они встречаются у пациентов с предшествующими когнитивными нарушениями разной степени выраженности. Частота поведенческих побочных эффектов на фоне терапии леветирацетамом у детей выше, чем у взрослых, — вероятно, в связи с большей распространенностью поведенческих нарушений у детей с резистентной к терапии эпилепсией [304, 380, 400].

Schiemann-Delgado и соавт. [583] провели многоцентровое несравнительное исследование длительной (48 нед) терапии леветирацетамом для оценки когнитивных функций и поведения у 103 детей 4—16 лет с фокальными приступами. Авторы отметили хорошую переносимость терапии; из побочных эффектов наиболее часто встречались го-

ловная боль (24,3%), агрессия (7,8%) и раздражительность (7,8%). У 4,9% пациентов из-за побочных эффектов препарат пришлось отменить.

Описаны отдельные случаи развития психоза у детей [400]; во всех случаях в анамнезе эпизоды психоза отсутствовали, но отмечались когнитивные и/или поведенческие нарушения.

В исследовании Gustafson [304] с участием 155 детей, получавших леветирацетам, автор выявил связь между поведенческими побочными реакциями и предшествующими нарушениями поведения. У 63 детей с предшествующими поведенческими нарушениями в 18 случаях отмечено их усугубление, в 25 случаях изменения отсутствовали, в 20 случаях выявлено улучшение. У 52 детей без предшествующих нарушений поведения в 42 случаях изменения отсутствовали, в 5 случаях отмечено улучшение и только в 5 случаях поведенческие нарушения появились после начала терапии. В 30% случаев у детей с нарушениями поведения, связанными с терапией леветирацетамом, поведенческие нарушения отмечались и на фоне приема других АЭП.

В литературе имеются данные о том, что введение пиридоксина в средней дозе 7 мг/кг/сут уменьшает выраженность поведенческих нарушений, вызванных леветирацетамом, однако механизм его действия остается неизвестным [468].

Топирамат. Результаты исследований, посвященных топирамату, у детей выявили не только его высокую эффективность при различных типах приступов, в том числе в качестве монотерапии, но и благоприятный профиль побочных эффектов. Топирамат в качестве монотерапии у детей не уступал базовым АЭП (вальпроат, карбамазепин) по показателям эффективности и безопасности [193, 301, 429, 707]. Хорошая переносимость топирамата у детей наряду с высокой эффективностью по-

казана во многих плацебо-контролируемых [239] и сравнительных исследованиях [32, 707], как при назначении в качестве дополнительного препарата при политерапии [71, 193, 194], так и в качестве монотерапии [301, 429].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [239] участвовало 86 детей в возрасте 2—16 лет, которые были случайным образом распределены по группам, получавшим топирамат в виде дополнительной терапии (41 ребенок) в дозе 6 мг/кг/сут или плацебо (45 детей); ни один из пациентов не выбыл из исследования в связи с побочными эффектами препарата.

В двойном слепом исследовании Wheless и соавт. [707] топирамат в качестве монотерапии у пациентов 6 лет и старше с впервые диагностированной эпилепсией сравнивался с карбамазепином и вальпроатом. Среди 613 участников исследования было 119 детей и подростков в возрасте 6—16 лет (19%). Результаты исследования не выявили различий между группами, получавшими топирамат (100 и 200 мг/сут), карбамазепин (600 мг/сут) и вальпроат (1250 мг/сут). В то же время топирамат лучше переносился. В группе, получавшей 100 мг/сут топирамата (2,0 мг/кг/сут у детей), частота отмены препаратов в связи с плохой переносимостью была ниже всего.

В открытом международном исследовании Guerrini и соавт. [301] эффективность и переносимость топирамата в качестве монотерапии изучалась у пациентов разного возраста с широким спектром эпилептических синдромов. В исследовании участвовали взрослые и дети старше 2 лет с различными формами парциальной и генерализованной эпилепсии, в том числе 121 ребенок в возрасте 2—12 лет и 66 подростков в возрасте 13—16 лет с недавно диагностированной (в предшествующие 5 лет) парциальной или

генерализованной эпилепсией. Доза топирамата у детей составляла от 3 до 9 мг/кг/сут. Исследование продолжительною 7 мес завершили 80% пациентов. Наиболее распространенным нежелательным явлением была парестезия (встречалась у 16% пациентов, но редко была причиной отмены терапии — менее чем в 1% случаев).

В пилотном рандомизированном контролируемом исследовании Levisohn и Holland [429] сравнивался топирамат ($n = 19$) и вальпроат ($n = 9$) у подростков и взрослых с ЮМЭ. Средняя доза топирамата составляла 250 мг/сут, вальпроата — 750 мг/сут. У 2 пациентов (11%) из группы топирамата и у 1 пациента (11%) из группы вальпроата терапия была прекращена в связи с нежелательными явлениями. Показатель нейротоксичности (побочные эффекты со стороны ЦНС) в группах не различался. Системная токсичность (проявления системного токсического действия) была сильнее выражена в группе вальпроата.

Вигабатрин представляет собой аналог ГАМК, но не является агонистом рецепторов ГАМК. Препарат не метаболизируется, выводится с мочой. Не связывается с белками плазмы. У грудных детей $T_{1/2}$ составляет 5,7 ч. С 1989 г. вигабатрин применяется в Европе для лечения инфантильных спазмов. В 2009 г. препарат был одобрен FDA для применения в качестве монотерапии при инфантильных спазмах у детей в возрасте от 1 мес до 2 лет [380]. Предполагаемый механизм его действия — необратимое ингибирование ГАМК-трансаминазы [380].

Наиболее частые побочные эффекты в контролируемых исследованиях, посвященных вигабатрину (частота $\geq 5\%$), помимо стойкого нарушения зрения у взрослых, включали усталость, сонливость, нистагм, тремор, нечеткость зрения, нарушения памяти, повышение веса, артралгию, нарушения координации и спутанность сознания.

Основное побочное действие, ограничивающее применение вигабатрина (предупреждение FDA в черной рамке инструкции к препарату) — возможность формирования стойкого билатерального концентрического сужения полей зрения.

В исследовании Maguire и соавт. [447] дефекты полей зрения были выявлены у 738 пациентов из 1678, получавших вигабатрин (44%), и только у 7% в контрольной группе. Дефекты полей зрения чаще встречались у взрослых (52%) и относительно реже у детей (34%).

В исследовании Clayton и соавт. [188], включавшем 101 пациента, получавшего вигабатрин, дефекты полей зрения выявлялись в 51% случаев. Исследование показало, что вигабатрин вызывает необратимые дефекты полей зрения, вероятно, вследствие потери ганглиозных клеток сетчатки.

В обзоре Willmore и соавт. [711] побочные эффекты вигабатрина включали дефекты полей зрения, психоз и галлюцинации, а также повышение интенсивности сигнала на Т2-взвешенных изображениях при МРТ головного мозга. Частота появления дефектов полей зрения зависела от возраста пациента и длительности применения вигабатрина, составляя 25—50% у взрослых и 15% у детей. У грудных детей частота ретинальных дефектов составила 15—31%. Дефекты полей зрения у детей выявлялись чаще после 11 мес лечения, и средняя длительность терапии до выявления дефектов полей зрения составила 5,5 мес. Однако самые ранние случаи выявления дефектов полей зрения соответствовали возрасту 3,1 мес. Авторы рекомендуют проводить исследование полей зрения с использованием тестов, соответствующих возрасту ребенка, перед началом лечения, а затем каждые 3 мес до возраста 18 мес, а также отменять вигабатрин при отсутствии улучшения через 12 нед после начала его

приема. Надежных прогностических факторов значимого сужения полей зрения нет.

Aurich-Barreira и соавт. [95] сравнивали побочные эффекты у взрослых и детей, принимающих вигабатрин. Нарушения поведения и гиперактивность чаще встречались у детей, спутанность сознания и психоз — у взрослых.

Вигабатрин может вызывать изменение интенсивности сигнала на МРТ — у детей, преимущественно младенческого возраста, с криптогенными инфантильными спазмами он может вызывать обратимое ограничение диффузии в области бледного шара, таламуса, ствола мозга и зубчатого ядра [228, 705, 711].

Horton и соавт. [345] описали случай развития вакуолярной миелинопатии у ребенка с ДЦП на фоне приема вигабатрина по поводу инфантильных спазмов. Отмечено быстрое клиническое ухудшение с летальным исходом через 3 нед. При нейропатологическом исследовании отмечены вакуолизация и отек миелиновых волокон.

Tekgul и соавт. [645] описали прогрессирующее ухудшение на фоне терапии вигабатрином в двух случаях миоклонической эпилепсии младенчества, ассоциированной с некототической гиперглициемией. Отмечено развитие острой энцефалопатии с дыхательными нарушениями. После отмены вигабатрина в одном случае через несколько дней наступило улучшение, во втором — нет. Авторы делают вывод, что вигабатрин может вызывать ухудшение при гиперглициемии 1-го типа.

Руфинамид (Иновелон) — производное триазола. Препарат быстро метаболизируется, но не имеет активных метаболитов. Биотрансформация происходит без участия ферментов цитохрома P450. Период полувыведения руфинамида составляет 6—12 ч. Препарат незначительно связывается с белками плазмы.

Предполагаемый механизм действия руфинамида — ограничение разрядов нейронов, связанное с блокирующим действием на натриевые каналы, и стабилизация мембран нейронов.

Препарат одобрен FDA в 2008 г. для дополнительной терапии эпилептических приступов при синдроме Леннокса—Гасто у пациентов в возрасте 4 лет и старше. Особенно эффективен при лечении приступов падений при синдроме Леннокса—Гасто. Может быть эффективен также при симптоматических фокальных приступах.

Наиболее частые побочные эффекты руфинамида: сонливость, усталость, головокружение, диплопия, тошнота и атаксия.

Wheless и соавт. [706] провели метаанализ данных семи клинических исследований, посвященных безопасности и переносимости руфинамида у детей с эпилепсией. Проанализированы данные, полученные у 212 детей в возрасте 3—16 лет, получавших руфинамид, и 197 детей в возрасте 4—17 лет, получавших плацебо в двойных слепых исследованиях. В двойных слепых исследованиях и/или исследованиях с последующей открытой фазой руфинамид получал 391 пациент. Средняя доза препарата составила около 41 мг/кг/сут, средняя продолжительность лечения — 3 мес для двойных слепых исследований и 12—24 мес для двойных слепых исследований с последующей открытой фазой. Наиболее частые побочные эффекты включали сонливость (17,0% для руфинамида, 8% для плацебо), рвоту (16,5 и 7,1%). Психиатрических побочных эффектов, частота которых превышала бы 10%, не зарегистрировано. Головокружение чаще выявлялось у подростков (12% подростков по сравнению с 4,2% детей младше 12 лет). Зарегистрировано 5 случаев синдрома гиперчувствительности, все они после отмены препарата претерпели обратное развитие. Побочные эффекты, приведшие к отме-