

С.Р.БОЛДЫРЕВА, А.Ю.ЕРМАКОВ, к.м.н.,

детская городская больница №1, МНИИП и ДХ, С.-Петербург, Москва

Побочные действия

АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Лечение эпилепсии предполагает длительный прием антиэпилептических препаратов (АЭП), но иногда через некоторое время после начала приема ранее назначенный АЭП приходится заменять на другой. Одной из важных причин вынужденной замены препарата являются оказываемые им побочные действия.

Различают острые и хронические токсические эффекты, которыми обладают антиэпилептические препараты [1]. Среди них различают неспецифические дозозависимые, специфические фармакодинамические эффекты для данного препарата и редкие, но потенциально опасные для жизни пациента реакции идиосинкразии. Первые два типа реакций обычно могут быть своевременно диагностированы и предотвращены. Последний тип реакций, как правило, непредсказуем и развивается очень быстро, что практически не позволяет провести диагностику на доклинической стадии [2–5]. К основным серьезным побочным действиям этого типа относятся гепатит, панкреатит, подавление функции костного мозга, эксфолиативный дерматит. Эти эффекты, если они вовремя не распознаны, могут привести к смерти пациента [6], причем реакция не зависит от дозы препарата и является уникальной в каждом конкретном случае [1].

Потенциально опасные для жизни идиосинкратические реакции перечислены в *таблице 1*.

Реакции идиосинкразии обычно развиваются в первые 6 месяцев после начала применения препарата. Их частота составляет примерно 1:30 000 — 1:50 000. Этот риск выше в отношении развития синдрома Стивенса—Джонсона для ламотриджина — около 1:1000 [7], апластической анемии для фелбамата — около 1:5000 [8] и поражения печени у детей раннего возраста при политерапии с включением препаратов вальпроевой кислоты — около 1:500 [9].

Синдром гиперчувствительности к АЭП отмечается на 2–8 неделе лечения АЭП ароматической структуры. Симптомами являются сыпь, лихорадка и эозинофилия. Также могут отмечаться лимфаденопатия и потенциально опасные для жизни пациента некротические изменения в печени [10]. К более тяжелым реакциям относятся эксфолиативный дерматит, мультиформная эритема, синдром Стивенса—Джонсона и токсический эпидермальный некролиз [11], в основе которого, предположительно, лежат фармакогенетические особенности биотрансформации [12].

При назначении любого АЭП, для которого характерен риск развития синдрома Стивенса—Джон-

сона и Лайелла или синдрома гиперчувствительности к антиконвульсантам [13], пациента (его родителей или опекунов) необходимо предупреждать о риске возникновения сыпи и о необходимости ежедневного осмотра кожи. Пациент должен быть проинструктирован о том, какие действия необходимо предпринять в случае выявления сыпи. Врач должен заранее запланировать возможный резервный АЭП, обладающий двумя свойствами: отсутствием риска развития кожных осложнений и возможностью назначения терапевтической дозы с первого дня (вальпроат, леветирацетам).

В настоящее время нет надежных способов предотвращения идиосинкратических реакций. С учетом предполагаемого механизма гиперчувствительности немедленного типа [14] предлагается использование теста дегрануляции тучных клеток перед назначением препарата или реакции трансформации лимфоцитов с учетом предполагаемой роли недостаточности эпоксид-гидролазы (компонент цитохром-оксидазной системы) в патогенезе данных состояний [12, 15].

Нейротоксические эффекты в виде сонливости, головокружения, аффективных изменений (депрессия, агитация), нарушений памяти, внимания, работоспособности при применении АЭП встречаются достаточно часто [1, 16]. Отслеживание этих эффектов особенно необходимо на ранних стадиях лечения, т.к. с течением времени пациент забывает свое «нормальное» состояние — то, которое было до назначения препарата. Спустя несколько месяцев после назначения АЭП сам пациент и его близкие начинают воспринимать «новое» состояние как «нормальное». И только после отмены препарата пациенты часто замечают, что окружающий мир стал восприниматься ярче, повысился уровень когнитивного

■ Синдром гиперчувствительности к АЭП отмечается на 2–8 неделе лечения АЭП ароматической структуры.

■ В настоящее время нет надежных способов предотвращения идиосинкратических реакций.

Таблица 1. Серьезные побочные действия АЭП (по Schmidt D. [13])

Реакции	CBZ	ESC	GBP	LEV	LTG	ОХС	PB	PHT	TPM	VPA
Агранулоцитоз	X	X					X	X		X
Апластическая анемия	X	X						X		X
Эксфолиативный дерматит	X	X			X		X	X		X
Аллергодерматит	X	X	X		X	X	X	X	X	X
Сывороточная болезнь	X	X					X	X		X
Поражение печени	X						X	X		X
Панкреатит	X									X
Ангидроз, нефролитиаз									X	
Остеопороз	X							X		

CBZ — карбамазепин; ESC — этосуксимид; GBP — габапентин; LEV — леветирацетам;

LTG — ламотриджин; ОХС — окскарбазепин; PB — фенobarбитал; TPM — топамакс; VPA — вальпроевая кислота.

функционирования, возросла работоспособность. Таким образом, т.н. феномен «адаптации к препарату» не означает, что нейротоксический эффект исчезает с течением времени, просто пациент забывает, как чувствовал себя до лечения [4]. На ранних этапах терапии особенно важно расспросить пациента о его самочувствии, попытаться прицельно выявить нейротоксические симптомы (например, сонливость при применении карбамазепина или замедление мышления при применении топирамата). Сравнение результатов простых нетрудоемких тестов для оценки уровня внимания, работоспособности, кратковременной памяти и психомоторных тестов перед лечением и в первые месяцы после его начала позволяет выявить появление нейротоксических эффектов препарата. Мы предлагаем проводить такое тестирование перед назначением препарата, а затем при отсутствии жалоб через 1 месяц от нача-

ла приема препарата и далее 1 раз в 3 месяца в первый год лечения и 1 раз в 6 месяцев в последующем. У детей целесообразно не сравнивать индивидуальные показатели на протяжении лечения в «сырых» баллах, а проводить центильную оценку выполнения теста, т.к. нормативные показатели с возрастом изменяются.

При приеме АЭП также могут отмечаться и более выраженные нейротоксические эффекты: тремор, диплопия, иногда дизартрия, атаксия [1, 16].

Нейротоксические эффекты могут быть фармакокинетическими и фармакодинамическими [17]. Поэтому при появлении нейротоксических эффектов необходимо определить уровень препарата в крови для исключения фармакокинетического механизма их возникновения. При высоком содержании препарата в крови достаточно снизить его дозу, что позволит устранить побочный эффект от лече-

Таблица 2. Наиболее распространенные специфические побочные действия ПЭП (Fountain N.B., 2007 [37])

ПЭП	Наиболее распространенные специфические побочные действия
Карбамазепин	Транзиторная лейкопения, гипонатриемия, апластическая анемия
Клоназепам	Сонливость, гиперактивность у детей
Этосуксимид	Рвота, анорексия
Габапентин	Нет
Ламотриджин	Повышен риск возникновения синдрома Стивенса—Джонсона, головные боли
Леветирацетам	Нет
Окскарбазепин	Менее выражены, чем у CBZ: гематологические, гипонатриемия
Фенобарбитал	Гематологические; изменения соединительной ткани, остеопороз, нарушения поведения, когнитивных функций, седативный эффект, депрессии
Фенитоин	Гиперплазия десен, гирсутизм, изменения соединительной ткани, дефицит фолиевой кислоты, пернициозоподобная анемия, полинейропатия, поражение печени
Прегабалин	Увеличение массы тела
Топирамат	Нарушения когнитивных функций, глаукома, нефролитиаз, ангидроз
Вальпроаты	Тремор, увеличение массы тела, алопеция, тромбоцитопения, редко панкреатит, в раннем возрасте — печеночная недостаточность

ния. Однако наличие независимого от дозы нейротоксического (фармакодинамического) эффекта, как правило, требует отмены препарата.

Протоколов для мониторингирования наличия хронических специфических нежелательных эффектов АЭП в настоящее время не опубликовано [4]. Большинство авторов рекомендуют проведение предварительного обследования, в ходе которого выделяется группа риска в отношении развития нежелательных эффектов применения АЭП [4, 17]. Эту группу составляют пациенты с наличием изменений в биохимических показателях, нейродегенеративными заболеваниями, сопутствующими соматическими заболеваниями и тяжелыми реакциями идиосинкразии в анамнезе [17]. План наблюдения для своевременного выявления возникновения нежелательных эффектов зависит от конкретной клинической ситуации (вида и доз применяемого препарата, факторов риска). В *таблице 2* перечислены основные серьезные нежелательные эффекты применения АЭП.

Ниже приводятся описания основных побочных эффектов АЭП, представленных на российском фармрынке.

Барбитураты обычно вызывают поведенческие расстройства у детей (гиперактивность, раздражительность) и сонливость у взрослых. Нарушения внимания, мышления и депрессия могут быть как дозозависимыми, так и не зависеть от концентрации препарата в плазме крови у чувствительных пациентов [18]. К дозозависимым нейротоксическим эффектам относятся нистагм, атаксия, дискинезия и нарушение структуры сна.

Реакции идиосинкразии включают аллергодерматит, синдром Стивенса—Джонсона, сывороточную болезнь (serum sickness, термин применяется в англоязычной литературе и в отношении небелковых лекарственных средств) и поражение печени, агранулоцитоз и апластическую анемию [5]. Может отмечаться экзacerbация порфирии [17].

Являясь индукторами микросомальных ферментов, барбитураты изменяют метаболизм витамина D, что приводит к развитию остеопороза, особенно в детском возрасте и у обездвиженных пациентов [17]. Кроме того, барбитураты нарушают абсорбцию и ускоряют метаболизм витамина K. В связи с этим новорожденным от матерей, получающих барбитураты, необходимо введение витамина K для профилактики геморрагической болезни новорожденных. Беременная должна получать витамин K в течение последнего месяца беременности, в начале процесса родов, а ребенку следует ввести витамин K сразу после родов [17].

При хроническом применении барбитуратов могут наблюдаться изменения соединительной ткани с развитием огрубления черт лица, контрактуры

Дюпоитрена, плантарного фиброматоза и тугоподвижности плечевого сустава [17].

Фенитоин отличается нелинейной фармакокинетикой и узким терапевтическим диапазоном, что часто приводит к развитию дозозависимых нежелательных эффектов (нистагм, атаксия, дискинезия и когнитивные расстройства) не только в начале лечения за счет накопления препарата [5]. У детей иногда могут отмечаться раздражительность или гиперактивность. Сочетание анорексии, рвоты и снижения массы тела характерны для фенитоиновой интоксикации в детском возрасте [17]. Имеется также ряд эффектов, не зависящих от дозы. При длительном применении препарата отмечается огрубление черт лица, изменение текстуры и цвета волос, гиперплазия десен, появление акне, развитие остеопороза и лимфаденопатии. Дефицит фолиевой кислоты на фоне применения фенитоина может привести к мегалобластической анемии и транзиторной энцефалопатии.

Длительно существующий повышенный уровень фенитоина в плазме крови может приводить к атрофии мозжечка. Потенциально опасные для жизни реакции идиосинкразии включают кожно-аллергические реакции, гепатопатию, реакцию по типу сывороточной болезни и апластическую анемию [5]. Также описано развитие системной лекарственной реакции в виде красной волчанки [17].

Этосуксимид в высокой разовой дозе вызывает рвоту, боли в животе. Эти явления могут быть уменьшены при приеме препарата во время еды и при уменьшении разовой дозы за счет увеличения кратности приема препарата. Среди редких идиосинкратических эффектов отмечаются кожные сыпи, лейкопения, панцитопения и апластическая анемия [10]. Нейротоксические эффекты включают головные боли, которые могут быть очень интенсивными, а также сонливость, агитацию, агрессивность, депрессию и нарушения памяти. Психические расстройства связывают с феноменом насильственной нормализации ЭЭГ. У детей также описано развитие системной лекарственной реакции по типу волчанки [17].

Карбамазепин вызывает умеренный дозозависимый нейротоксический эффект. В начале лечения могут встречаться транзиторные симптомы в виде тошноты, сонливости, головокружения, атаксии и смазанности речи, которые в течение недели регрессируют без изменения дозы препарата. Диплопия, тремор и головная боль возникают при повышении концентрации препарата в плазме и могут служить клиническим маркером при титровании

■ Являясь индукторами микросомальных ферментов, барбитураты изменяют метаболизм витамина D, что приводит к развитию остеопороза, особенно в детском возрасте.

дозы [16]. Изредка могут отмечаться тошнота, рвота, диарея и боли в животе. Гипонатриемия встречается достаточно часто, но редко достигает клинически значимого уровня. Эти дозозависимые эффекты в меньшей степени проявляются при применении пролонгированных форм препарата [17].

Кожные сыпи возникают у 5–8% пациентов, но эксфолиативный дерматит и реакции буллезного типа (например, синдром Стивенса—Джонсона) встречаются редко [16]. Гематологические изменения возникают достаточно часто — лейкопения отмечается у 10–12% пациентов.

Однако фатальные реакции, такие как апластическая анемия, редки, смертность от них составляет около 1,1:500 000 леченных карбамазепином в год. Несмотря на то что это мнение разделяют не все авторы [4, 17], мы считаем целесообразным проведение гематологического контроля для исключения прогрессирующего характера лейкопении. Как предлагает Canadian Association of Child Neurologists [19], мы проводим клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов перед началом лечения. Затем с учетом срока жизни цитопопуляций гематологический контроль целесообразно осуществлять через 5–6, 14–16 и 30 дней от начала приема препарата (или повышения его дозы). В дальнейшем, в первый год

■ **Дефицит фолиевой кислоты на фоне применения фенитоина может привести к мегалобластической анемии и транзиторной энцефалопатии.**

лечения, гематологический контроль проводится 1 раз в 3 месяца, при более длительном применении препарата — 1 раз в 6 месяцев. С учетом возможного гепатотоксического эффекта [16], мы предлагаем контроль активности печеночных ферментов в течение 1 месяца от начала приема препарата, в дальнейшем — 1 раз в 6 месяцев и по показаниям. Так как препарат может приводить к развитию атриовентрикулярной блокады [16], желательным осуществлять контроль ЭКГ (через 1 месяц после начала приема препарата или увеличения его дозы, в дальнейшем — 1 раз в 6 месяцев).

Вальпроаты могут вызывать симптомы поражения желудочно-кишечного тракта — тошноту, рвоту, боли в животе, диарею, которые у большинства пациентов проходят при назначении пролонгированных форм препарата и приеме его во время еды. Тремор при напряжении и в покое зависит от дозы препарата и, возможно, возраста пациента, т.к. у детей этот симптом наблюдается реже. Увеличение массы тела за счет повышения аппетита отмечается у 20–54% пациентов, что в некоторых случаях требует отмены препарата. Другим распространенным нежелательным эффектом является выпадение волос. Эффект носит транзиторный характер. Волосы стано-

вятся ломкими, а вновь отрастающие меняют структуру, становясь более вьющимися. Применение поливитаминов, содержащих фолиевую кислоту и цинк, позволяет уменьшить это нежелательное явление. Развитие тромбоцитопении, обычно не достигающей клинически значимого уровня, зависит от дозы препарата и требует понижения дозы, а при наличии клинических симптомов (появлении петехий, экхимозов) — и его отмены [17, 20]. Для своевременной диагностики тромбоцитопении мы проводим определение количества тромбоцитов через 14–16 и 30 дней от начала приема препарата (или повышения его дозы). В дальнейшем в первый год лечения контроль проводится 1 раз в 3 месяца, при более длительном применении препарата — 1 раз в 6 мес.

Существуют данные о возможности развития поликистоза яичников при лечении вальпроатами [21]. В связи с этим девочкам и женщинам рекомендуется проведение УЗИ малого таза с определением объема яичников до начала лечения с последующим контролем 1 раз в год.

К реакциям идиосинкразии относится острая энцефалопатия и кома, которая может возникнуть на начальной стадии лечения. При лабораторном исследовании выявляется выраженный ацидоз и повышенная экскреция органических кислот. Предполагается, что это осложнение возникает у пациентов с ранее компенсированным дефектом митохондриальных бета-оксидаз [22, 23]. Кожно-аллергические реакции встречаются крайне редко, но могут быть достаточно тяжелыми [24]. Острый геморрагический панкреатит может быть фатальным, в связи с чем у пациентов с наличием болей в животе при лечении вальпроатами необходимо определить уровень липазы и амилазы [17].

Наиболее тяжелой реакцией идиосинкразии, характерной для данного препарата, является фульминантное необратимое поражение печени. Наиболее часто это осложнение отмечается на фоне политерапии у детей в возрасте до 2 лет, с тяжелым течением эпилепсии, умственной отсталостью и признаками органического поражения головного мозга [9]. Рутинные лабораторные анализы не позволяют выделить группу риска и уловить начальные признаки поражения печени: у многих пациентов с прогрессирующим поражением печени лабораторные данные оставались в пределах нормы, в то время как у других пациентов часто отмечается изменение печеночных проб без признаков клинически значимого повреждения печени [23]. Сочетание тошноты, рвоты и анорексии отмечалось в 82% случаев фульминантной гепатопатии, а сонливость, снижение уровня сознания и кома — в 40% [9]. Наиболее часто данное осложнение развивается в первые 6 месяцев лечения, но может наблюдаться и в течение 2 лет после приема вальпроатов [9]. Специфические расстрой-

ва, связанные с повышенным риском развития острой гепатопатии, включают: нарушения цикла мочевины, органические ацидурии, множественную недостаточность карбоксилаз, дисфункцию митохондриальной или дыхательной цепи, дефицит цитохрома a_{a3} в мышечной ткани, дефицит пируват-карбоксилазы и недостаточность печеночного пируват-дегидрогеназного комплекса [25], ганглиозидоз 2 типа GM1, спиноцеребеллярную дегенерацию, атаксию Фридрейха, болезнь Лафора, болезнь Альпера, синдром MERRF [26].

Габапентин вызывает легкие нейротоксические проявления, но у умственно отсталых детей могут возникать выраженные поведенческие нарушения (агрессия, гиперактивность). Кроме того, может отмечаться увеличение массы тела и периферические отеки при нормальном содержании белка и альбуминов в плазме крови [27].

Ламотриджин может вызывать нейротоксический эффект в виде утомляемости, сонливости и спутанности сознания [28]. Особенностью начала лечения ламотриджином является необходимость в медленной титрации дозы. Связано это с риском развития в первые 8 недель терапии кожных сыпей, в редких случаях — вплоть до развития синдромов Стивенса—Джонсона и Лайелла.

Риск развития сыпи при применении ламотриджина 5—10% совместно с вальпроатом увеличивает до 14%. Предикторами развития сыпи являются: сыпь на фоне другого АЭП в анамнезе; возраст детей младше 13 лет; совместное применение с вальпроатом [29]. В настоящее время считается обязательной медленная титрация дозы ламотриджина. Строгое следование этому правилу снижает риск развития тяжелых, жизнеугрожающих сыпей, не снижая общий риск развития доброкачественных сыпей.

Прегабалин может вызывать нейротоксические эффекты (головокружение, атаксию, сонливость) и увеличение массы тела [30].

Леветирацетам может вызывать головную боль, раздражительность, сонливость и анорексию [31]. В детском возрасте описаны значительные расстройства поведения и психозы [32].

Топирамат вызывает дозозависимые нейротоксические эффекты (атаксию, головокружение, парестезии, нарушение концентрации внимания, нарушение мышления, утомляемость, сонливость, спутанность сознания, психозы) [33]. Медленное титрование препарата снижает риск развития этих эффектов. Из других серьезных осложнений при лечении данным препаратом отмечаются снижение массы тела, кожные сыпи. Может также отмечаться острая вторичная глаукома, в связи с чем пациента необходимо предупредить о необходимости немедленного обращения к специалисту при появлении боли в глазах и нарушениях зрения [34]. Другой серьезный не-

желательный эффект, связанный с ингибированием карбоангидразы, — нефролитиаз, отмечаемый у 1% пациентов, получающих топирамат [21], что требует контроля анализов мочи и периодического проведения УЗИ почек на предмет выявления конкрементов. Повышенное потребление жидкости позволяет снизить риск данного осложнения. У детей может развиться гипогидроз и гипертермия; что особенно важно в жаркую погоду и во время подвижных игр. Родителей необходимо информировать об этом, т.к. ребенок с данным осложнением нуждается в дополнительном охлаждении из-за нарушения теплоотдачи путем конвекции [35].

Окскарбазепин является производным карбамазепина, которое быстро превращается в активный метаболит 10,11-дигидро-10-гидроксикарбамазепин, за счет чего его токсические действия по сравнению с карбамазепином менее выражены. Могут отмечаться дозозависимые нейротоксические эффекты (головокружение, сонливость, утомляемость). Гипонатриемия может быть достаточно выраженной. Кожные сыпи, синдром Стивенса—Джонсона, эксфолиативный дерматит при применении окскарбазепина встречаются редко [36].

Таким образом, назначение любых АЭП несет в себе риск развития побочных эффектов. Необходимо выделять группы пациентов, где этот риск может быть повышен. Пациента (или его родителей, опекуна) необходимо предупредить о возникновении возможных нежелательных эффектов. В процессе лечения эпилепсии необходимо осуществлять клинический и лабораторный контроль по индивидуально составленному плану наблюдения для наиболее раннего выявления возможных побочных действий, особенно в первые полгода лечения препаратом. При появлении признаков нежелательных эффектов пациенту необходимо связаться с лечащим врачом для решения вопроса о коррекции антиэпилептической терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Pellock JM. Efficacy and adverse effects of antiepileptic drugs. //Pediatr Clin North Am. — 1989; 345—348.
2. Camfield C.S., Camfield P.R., Smith E. Asymptomatic children with epilepsy: little benefit from screening for anticonvulsant induced liver, blood or renal damage. //Neurology. — 1986; 36: 838—841.
3. Fenichel F.M. Valproat hepatotoxicity; two new cases, a summary of others and recommendations. //Pediatr Neurol — 1985; 1: 109—113.
4. Camfield P.R., Camfield C.S. Monitoring for adverse effects of antiepileptic drugs. //Epilepsia. — 2006; 47 (suppl.1): 31—34.
5. Plaa G.L., Willmore L.J. General principles: toxicology. /In: Levy R.H., Mattson R.H., Meldrum B.S., eds. Antiepileptic Drugs. //New York, Raven Press. — 1998: 51—60.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.