

Представления о побочных эффектах препаратов вальпроевой кислоты при лечении эпилепсии у детей

М.З.Каркашадзе, В.М.Студеникин, О.И.Маслова, М.И.Баканов, В.И.Шелковский, С.В.Балканская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

В предлагаемом обзоре литературы рассматриваются наиболее часто встречающиеся побочные эффекты препаратов вальпроевой кислоты при лечении эпилепсии у детей, а также ряд редко регистрируемых осложнений терапии антиконвульсантами данного класса. Приводится вариант классификации указанных побочных реакций, которые по ходу изложения представлены как «ранние» и «поздние». Отдельные разделы работы посвящены передозировке препаратов вальпроевой кислоты, методам диагностики побочных эффектов препаратов вальпроевой кислоты, взаимодействию препаратов вальпроевой кислоты с другими антиконвульсантами, предосторожностям при использовании препаратов вальпроевой кислоты.

Ключевые слова: эпилепсия, препараты вальпроевой кислоты, гепатотоксичность

The view of side effects of valproate drugs in treatment of epilepsy in children

M.Z.Karkashadze, V.M.Studenikin, O.I.Maslova, M.I.Bakanov, V.I.Shelkovsky, S.V.Balkanskaya

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Science, Moscow

The suggested survey concerns the most frequent side effects of the drugs derived from valproic acid in treatment of epilepsy in children, and also the number of rarely registered complications in therapy by such class of anticonvulsants. The variant of classification of the above side effects, which are presented as «early» and «late», is suggested. Certain parts of the work are devoted to overdose of valproate drugs, methods of diagnostics of valproate drugs side effects, interaction of valproate drugs with other anticonvulsants, precautions in using valproate drugs.

Key words: epilepsy, valproic acid, valproate, hepatotoxicity

Распространенность эпилепсии сравнительно высока и составляет в общей популяции от 0,3 до 2%, а в детской – около 1% [1–3]. Хотя точные статистические данные об эпидемиологии эпилепсии во многом зависят от учета таких состояний, как фебрильные судороги, единичные (изолированные) судороги и бессудорожные приступы, в любом случае она остается самым частым из серьезных пароксизмальных расстройств функций головного мозга [4, 5].

Препараты вальпроевой кислоты (ПВК) в настоящее время во всем мире являются наиболее широко используемыми средствами для контроля над судорожными и бессудорожными припадками у детей и взрослых. Вальпроевая кислота используется в клинической практике для коррекции и парциальных, и генерализованных (эпилептических) приступов [6, 7]. Эффективность вальпроатов является 100% подтвержденной при контроле за абсансами, миоклоническими и тонико-клоническими судорогами при первично генерализо-

ванных формах эпилепсии, а также при парциальных приступах с вторичной генерализацией [8].

Хотя применение ПВК является широко распространенным и общепринятым, потребовалось не одно десятилетие, чтобы обнаружить некоторые довольно редкие, но серьезные побочные эффекты этого класса антиконвульсантов [9, 10].

Классификация. Общеизвестно, что вопросы классификации и определения номенклатурной принадлежности побочных эффектов ПВК зачастую оказываются весьма затруднительными и мало обоснованными [11, 12]. Тем не менее в современной клинической практике обычно рассматривают следующие виды побочных эффектов терапии ПВК: 1) дозозависимые, 2) идиосинкратические, 3) реакции гиперчувствительности [7, 8].

Кроме того, принято выделять ранние и поздние побочные реакции (в зависимости от сроков их возникновения после назначения ПВК), хотя подобное деление является в значительной мере условным, подобная практика, тем не менее, существует. К ранним побочным эффектам ПВК относят те, которые выявляются в течение первых недель терапии, а к поздним – возникающие через несколько месяцев или лет после начала лечения [10, 12].

Основные побочные эффекты ПВК. К 1984 г. на основании результатов 16 независимых исследований, прове-

Для корреспонденции:

Студеникин Владимир Митрофанович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения психоневрологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62

Телефон: (095) 134-0409

Статья поступила 02.04.2002 г., принята к печати 20.11.2002 г.

денных в различных клиниках, был составлен список основных побочных эффектов терапии препаратами вальпроевой кислоты. Всего побочные эффекты отмечены у 26%, то есть у 300 пациентов из 1140, находившихся под наблюдением. При монотерапии список включал следующие состояния: 1) повышенный аппетит (1,4%), 2) сонливость (1,4%), 3) выпадение волос (1,3%), 4) тремор (1%), 5) парестезии (1%), 6) избыточная прибавка в весе (0,7%). При проведении политерапии число зарегистрированных побочных эффектов было существенно больше. Это были: 1) сонливость (14,4%), 2) анорексия (4,8%), 3) выпадение волос (4%), 4) тошнота (3,2%), 5) избыточная масса тела (3%), 6) гастроинтестинальные расстройства (2,9%), 7) лимфопения (2,3%), 8) рвота (2%), 9) тремор (1,5%), 10) гиперсаливация (0,7%), 11) атаксия (0,6%), 12) повышенный аппетит (0,6%), 13) тромбоцитопения (0,4%), 14) потеря веса (0,3%), 15) кома (0,3%), 16) головные боли (0,3%), 17) нарушения поведения (0,3%), 18) гиперактивность (0,2%), 19) головокружения (0,2%), 20) диарея (0,2%), 21) лейкопения (0,1%), 22) кровоточивость (0,1%), 23) усиление спастичности (0,1%), 24) ощущение шума в ухе/ушах (0,1%), 25) периферические отеки (0,1%), 26) макулярные высыпания (0,1%) [12, 13]. Необходимо отметить, что еще в семидесятых и восьмидесятых годах XX века проводились исследования по сопоставлению клинической эффективности моно- и политерапии, убедительно продемонстрировавшие предпочтительность первой из них, а кроме того, показавшие значительно меньшую встречаемость побочных реакций при монотерапии ПВК [14, 15].

Ранние побочные эффекты ПВК

Гастроинтестинальные. Считается, что в число наиболее часто встречающихся побочных реакций на применение ПВК входят: транзиторная анорексия, нарушения пищеварения, дискомфорт в области живота, тошнота и рвота (42%) [12]. У детей их вероятность несколько выше, чем у взрослых [16]. Кроме того, у отдельных пациентов могут встречаться такие симптомы, сопряженные с приемом ПВК, как стойкая анорексия, потеря массы тела, диарея, кишечные колики, запор. Хотя обычно эти реакции являются транзиторными, слабо выраженными и редко требуют прекращения терапии ПВК, следует отметить, что тошнота и рвота могут оказаться предвестниками вальпроат-ассоциированной острой печеночной недостаточности. В свою очередь острые боли в животе в ряде случаев могут свидетельствовать о развитии ПВК-индуцированного панкреатита [12].

Следует обратить внимание на то обстоятельство, что тошнота и рвота у детей при использовании ПВК в большинстве случаев обусловлены двумя основными причинами: быстрым наращиванием дозы и применением жидких форм (сиропов); поэтому постепенное увеличение дозы и применение вальпроатов пролонгированного действия (депакин-хроно) позволяет избежать развития этих гастроинтестинальных побочных эффектов [10, 11].

Нарастание уровней печеночных ферментов. Известно, что ряд биохимических показателей, в частности концентрация в плазме ферментов, расцениваемых как функциональные печеночные пробы, нередко нарастает при использовании большинства традиционных для неврологии анти-

конвульсантов (включая ПВК) [5]. Подобные изменения трансаминаз отмечаются у 22% пациентов в течение одного года после начала лечения ПВК (с нормальными значениями до начала терапии вальпроатами) [17]. Этот лабораторный симптом в большинстве случаев оказывается асимптоматическим, то есть не сопровождается какими-либо признаками клинической манифестации поражения печени или желчного пузыря и желчевыводящих путей. Поскольку эти изменения не указывают на снижение функции печени, частично являясь следствием индуцированного синтеза энзимов или «спиллинга» нормальных гепатоцитов при физиологическом функционировании, они не требуют отмены ПВК [18]. Механизм повышения концентрации печеночных ферментов остается не изученным.

Как уже указывалось выше, подобное влияние на АЛТ и АСТ свойственно не только вальпроатам, но и целому ряду антиконвульсантов иных классов. Внимания заслуживает то обстоятельство, что нарастание активности ферментов печени обычно является дозозависимым, а следовательно его можно корректировать постепенным снижением используемой дозы ПВК [5].

Ряд ферментов, включая гаммаглутамилтранспептидазу, лактатдегидрогеназу, сывороточную глутамощавелевоуксусную трансаминазу, сывороточную глутамопировиноградную трансаминазу, а также мышечную креатинкиназу, может повышаться в первые дни после тонико-клонических припадков [11]. Изменения функциональных проб печени может указывать на патологию печени и иных органов, не имеющую прямого отношения к проводимому лекарственному лечению. В частности, нарастание уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) может сигнализировать о развитии у пациента остеомалации [13].

Острая печеночная недостаточность. По данным A.Bryant и F.Dreifuss (1996) среди более одного миллиона пациентов, получавших препараты вальпроевой кислоты в период 1987–1993 гг., в 29 случаях отмечалось развитие фатального токсического гепатита [19]. В современной литературе указывается, что дети в возрасте до 2-х лет, получающие ПВК в составе политерапии, подвержены максимальному риску этого угрожающего здоровью и жизни патологического состояния (1 : 600), а среди пациентов более старшего возраста этот риск существенно снижается [20, 21]. Представляет интерес то обстоятельство, что более чем в 50% случаев развитию печеночной недостаточности предшествовали эпизоды инфекции и лихорадки [22].

Такие неспецифические клинические симптомы как снижение активности, иктеричность кожных покровов, рвота, гемморрагии, учащение припадков, анорексия и отеки могут указывать на раннюю фазу формирования серьезной (или даже фатальной) вальпроат-ассоциированной печеночной недостаточности [19–21]. Тем не менее для более достоверного мониторинга в настоящее время используется регулярное (биохимическое) исследование печеночных функций [23].

Панкреатит. Известно, что применение ПВК сопряжено с риском развития острого панкреатита, причем первые его признаки могут появиться как на 6-й неделе терапии, так и через 12–18 месяцев [17, 24].

Даже при условии соблюдения терапевтических уровней ПВК в сыворотке крови известны случаи развития панкреа-

тата (не являющегося, следовательно, дозозависимой побочной реакцией) [24]. В этой связи предлагается исследовать уровень амилазы до начала терапии вальпроатами, а также при появлении у пациентов острых болей в животе, тошноты и рвоты. В любом случае считается, что следует немедленно прекращать прием ПВК при подозрении на вальпроат-индуцированный панкреатит [12].

Реакции гиперчувствительности. При использовании ПВК подобные реакции считаются весьма редкими. В исследовании, в котором под наблюдением находились 1504 пациента (получавших вальпроаты), ни в одном из случаев не было обнаружено серьезных кожных проявлений (связанных с нарушениями гемостаза) [25]. В другом (контролируемом) исследовании лишь у 1,7% пациентов, получавших вальпроаты, отмечено появление сыпи по типу экзантемы [26]. Хотя у 3% пациентов отмечается появление различных сыпей даже на фоне приема плацебо, необходимо помнить о риске возможного (в исключительных случаях) развития токсического эпидермального некролиза (токсического эпидермолиза), синдрома Стивена–Джонсона, многоформной (экссудативной) эритемы (пруриты), а также реакций фотосенситивности у лиц, получающих ПВК [27].

Гематологические нарушения. ПВК могут вызывать тромбоцитопению и ингибировать вторичную фазу агрегации тромбоцитов, что приводит у некоторых пациентов к изменению времени кровотечения, появлению петехий, гематом, иных локальных кровоизлияний, а также к явным (открытым) кровотечениям [26]. Сходные гематологические побочные эффекты ПВК наблюдали отечественные исследователи [28]. В ряде случаев тромбоцитопения, возникающая при лечении вальпроатами, является транзиторной и не требует дополнительной медикаментозной коррекции.

Указанные симптомы не ограничивают список побочных реакций на ПВК, в который принято включать также относительный лимфоцитоз, макроцитоз, гипофибриногеномию, анемию, лейкопению, эозинофилию, депрессию костного мозга, транзиторную миелоидную дисплазию, а также острую порфирию [27]. Описан случай развития острого промиелоцитарного лейкоза у ребенка первого года жизни, получавшего терапию вальпроатами [29].

Побочное действие на ЦНС. Седативный эффект, присущий ПВК и отмечаемый у значительного числа пациентов, получающих антиконвульсанты этого класса, обычно исчезает самостоятельно через несколько дней после начала лечения и крайне редко требует прекращения терапии [12].

Среди других проявлений действия ПВК на ЦНС внимания заслуживает атаксия, нистагм, дизартрия, диплопия, «астериксис» (печеночное «порхание» или «порхающий» тремор) и нарушения координации [10]. В редких случаях у пациентов любого возраста может развиваться острая или подострая (вальпроат-индуцированная) энцефалопатия, к симптомам которой относятся: летаргия, кома, спутанность сознания, делирий, атаксия, астериксис («порхающий» тремор), дизартрия, учащение эпилептических пароксизмов, сонливость, тошнота, недержание мочи и кала, нарушения концентрации внимания, а также гипераммониемия. Другое название этого вида острой/подострой энцефалопатии – обратимая деменция, индуцированная ПВК [30].

Поздние побочные эффекты ПВК

Обратимая деменция с атрофией головного мозга. Сообщается о возможности развития этого состояния как у детей, так и у взрослых [31]. В одном из описанных в литературе случаев отмечалось внезапное развитие указанного вида деменции у ребенка при концентрации вальпроатов в сыворотке крови на уровне 100 мг/л, прекращение приема ПВК сопровождалось впоследствии исчезновением псевдоатрофических изменений на МРТ и клинических симптомов, а также улучшением IQ при тестировании [32]. Сообщалось о нескольких случаях обратимой псевдоатрофии головного мозга, верифицированных методами нейровизуализации, с признаками мозжечковой дисфункции, мышечной дистонии, а также когнитивными нарушениями при длительном приеме ПВК. Концентрация вальпроатов в крови при этом варьировала от 60 до 150 мг/л [12].

Психические и когнитивные нарушения. Среди (поздних) побочных эффектов ПВК, которые могут быть причислены к психиатрическим состояниям, сообщается о эмоциональных расстройствах, депрессии, психотических реакциях, агрессии, гиперактивности и поведенческих расстройствах [33, 34]. Тем не менее в цитируемых работах речь идет о взрослых больных эпилепсией с большой продолжительностью заболевания, поэтому отсутствуют четкие доказательства тому, что именно ПВК, а не само заболевание явилось причиной описываемых нарушений.

Ранее в исследовании, проводимом J.Herranz et al. (1982), у 63% детей, получавших вальпроаты, были зафиксированы поведенческие расстройства, среди которых наиболее частыми оказались раздражительность (19%), инсомния (16%), гиперсомния (19%), гиперактивность (11%), а также повышенная утомляемость (8%) [35].

Проблема изучения когнитивных нарушений (как побочных проявлений терапии) представляется довольно сложной и неоднозначной. С одной стороны, на фоне применения ПВК у ряда детей отмечаются проявления дефицитарности отдельных когнитивных функций (например, внимания и т.д.), а с другой – подобные нарушения считаются в большей степени присущими фенобарбиталу и карбамазепину, чем ПВК [36].

Лишь количественная объективная оценка основных параметров когнитивных функций у детей и подростков позволяет делать какие-либо заключения о имеющихся нарушениях в этой сфере [37]. Хотя отдельные исследования в данной области уже проведены, приобретение представлений о динамике когнитивных функций на фоне приема ПВК остается задачей будущего.

Снижение слуха (транзиторное или перманентное) неоднократно отмечалось у пациентов, получающих ПВК [38]. Предполагается, что вероятный механизм указанного дефекта заключается в продукции ПВК дисфункции митохондриальной дыхательной цепи. Следует помнить о том, что прогрессирующее снижение слуха – обычное явление для пациентов с митохондриальными энцефаломиопатиями, которое может предшествовать возникновению некоторых когнитивных и двигательных расстройств [10].

Выпадение волос (алопеция). Транзиторное выпадение волос (или изменение их структуры) может отмечаться

у 2–12% пациентов, получающих ПВК, особенно если вальпроаты принимаются в высокой дозировке и длительно [17]. В некоторых случаях появление алопеции требует прекращения терапии ПВК [10].

Избыточная масса тела при лечении ПВК наблюдается (по различным данным) с значительной частотой от 8 до 59% и в ряде случаев оказывается столь выраженной, что требует отмены проводимой терапии [39]. Как правило, это явление возникает через 3–5 мес после начала лечения ПВК (причем избыточная масса тела может составлять до 10% от имеющейся) [10]. Точные механизмы стимуляции набора массы тела неизвестны, однако, в последнее время исследователи склоняются к мнению, что в этом феномене могут быть задействованы процессы вальпроат-индуцированного нарушения бета-окисления жирных кислот или повышенной биодоступности длинноцепочечных жирных кислот вследствие конкурирующего связывания ПВК [25].

У взрослых пациентов не менее чем в 20% случаев на фоне приема вальпроатов отмечалась прибавка в массе тела свыше 5,5 кг, а у 70% пациентов – более 4 кг [17]. При обследовании детей в возрасте 4–15 лет различий между пациентами, получавшими вальпроаты или карбамазепин, не было обнаружено, что указывает на меньшую вероятность вальпроат-ассоциированной прибавки в массе тела у детей в препубертатном периоде развития. В настоящее время обсуждается гипотеза о гиперинсулинемии, как основном факторе, приводящем к форсированному набору массы тела при использовании ПВК [40].

Дисфункции эндокринных и репродуктивных органов. Эта группа побочных эффектов ПВК в большей степени относится к взрослым пациентам женского пола. Среди них встречаются такие, как нарушения менструального цикла, вторичная аменорея, увеличение груди, галакторея, а также опухание слюнных желез [12]. Довольно часто в литературе описывается развитие синдрома поликистоза яичников, гиперандрогенизма и менструальные дисфункции [40].

Влияние ПВК на развитие яичек, сперматогенез и детородные функции пока остаются не изученными. Тем не менее имеются указания на возможность снижения уровня общего тестостерона через 1 год после начала терапии ПВК, а также описан случай развития неспособности к зачатию у мужчины после смены карбамазепина на вальпроаты (впоследствии указанная способность полностью восстановилась после возобновления терапии карбамазепином) [41].

Системная красная волчанка. В литературе приводятся данные о возможности возникновения вальпроат-ассоциированной системной красной волчанки (СКВ) [42]. Считается, что при СКВ, индуцированной приемом ПВК, клинические проявления болезни мало отличаются от присущих спонтанной СКВ, хотя признаки поражения почек и нервной системы в первом случае оказываются менее выраженными [16]. ПВК подлежат немедленной отмене при малейшем подозрении на развитие системной красной волчанки.

Метаболические осложнения. Среди метаболических нарушений, связанных с применением ПВК, следует упомянуть гипонатриемию, снижение концентрации карнитина, нарушения секреции антидиуретического гормона (АДГ), а также гиперглицинемию [43]. У детей на фоне терапии ПВК наблюдалось возникновение синдрома Фанкони с поражением

почек, причем в одном случае прекращение приема вальпроатов приводило к полному восстановлению тубулярных почечных функций [44]. Предполагается, что дети, перенесшие перинатальную гипоксию (аноксию), особенно подвержены развитию этого вида ренальной тубулопатии на фоне приема ПВК, а следовательно нуждаются в проведении соответствующего обследования.

Гипераммониемия является одной из частых лабораторных находок у пациентов, получающих вальпроаты, хотя механизм этого метаболического расстройства остается не выясненным [25]. Тем не менее предполагается, что при приеме ПВК может иметь место ингибция вальпроатами цикла мочевины, а назначение препаратов карнитина способствует снижению уровня аммония в сыворотке крови пациентов [45].

Другие побочные эффекты ПВК

Кроме указанных выше побочных эффектов ПВК, в публикациях встречаются упоминания о таких реакциях, как отек конечностей, ангионевротический отек (ангиоэдема), десневая (гингивальная) гиперплазия, энурез и лихорадка. Они отмечаются довольно редко и связаны с индивидуальными особенностями пациентов [10, 12].

Не вполне объяснимым выглядит то обстоятельство, что в абсолютном большинстве имеющихся публикаций не отмечается рахитогенный эффект различных антиконвульсантов, присущий также препаратам вальпроевой кислоты. По-видимому, это объясняется тем, что возраст наблюдаемых контингентов детей обычно превышает 3 года, когда говорить о рахите как таковом не вполне целесообразно.

Побочные эффекты антиконвульсантов других классов, отсутствующие при использовании ПВК. Спектр побочных эффектов ПВК при лечении взрослых и детей достаточно широк. Тем не менее считается, что существует, по крайней мере, десять разновидностей побочных реакций, возникающих при использовании других классов антиконвульсантов и абсолютно не присущих терапии вальпроатами. В их числе следующие: 1) оглушенность, 2) индуцирование судорог, 3) седативный эффект, 4) нарушения зрения, 5) депрессия, 6) церебеллярный дефицит, 7) периферическая нейропатия, 8) апластическая анемия, 9) макроцитарная анемия [13, 16].

Методы диагностики патологических состояний, связанных с применением ПВК. Несмотря на сравнительно богатый арсенал диагностических средств в современной неврологии, на практике для обнаружения вальпроат-индуцированных патологических состояний и побочных эффектов ПВК используются преимущественно биохимические методы, мониторинг содержания антиконвульсантов в крови, а также различные способы оценки когнитивных функций [5, 7].

Использование биохимических методов сводится к исследованию содержания в крови пациентов трансаминаз (АЛТ, АСТ), билирубина (общего, прямого, непрямого) и щелочной фосфатазы (общей и ее фракций). Считается, что указанные показатели необходимо исследовать у каждого пациента до начала терапии антиконвульсантами, а кроме того рекомендуется повторно оценить уровень трансаминаз через несколько недель после начала лечения [10, 12].

Мониторинг концентрации ПВК в сыворотке крови позволяет судить об истинной обеспеченности пациента вальпроатами. Для ПВК адекватное их содержание в сыворотке крови составляет около 350–700 мкмоль/л (50–100 мкг/мл) [5, 7]. Как ни странно, но многие зарубежные исследователи не придают должного внимания мониторингованию содержания ПВК в крови [5]. Вопросами изучения содержания вальпроатов в сыворотке крови углубленно занимались отечественные исследователи [46].

Когнитивные нарушения у детей с эпилепсией с использованием тестовых компьютерных систем (ТКС) «Ритмотест», «Мнемотест» и «Бинатест» изучали также отечественные исследователи [37]. Данные исследовательские методики позволяют с высокой точностью дать количественное выражение основным параметрам когнитивных функций (восприятия, внимания, памяти, психомоторной деятельности, аналитико-синтетических процессов) у детей на фоне проводимого лечения различными классами антиконвульсантов.

Передозировка ПВК имеет прямое отношение к развитию дозозависимых побочных эффектов [8]. Массивная острая передозировка вальпроатов может вызвать кому, мышечную гипотонию, миоз, респираторные дисфункции (включая апноэ). В ряде случаев были отмечены миоклонические судороги (возможно, как следствие индуцированной энцефалопатии) [47]. В редких случаях передозировка ПВК сопровождалась фатальным исходом [27].

Методы терапии передозировки ПВК многообразны и включают следующие мероприятия: 1) назначение активированного угля, 2) проведение желудочного лаважа, 3) назначение осмотических диуретиков, 4) осуществление прямой гемоперфузии, 5) назначение налоксона [22]. В ряде случаев эффективными считаются диализ и обменные инфузии, при проведении описываемых лечебных мероприятий обычно требуется осуществление кардио-респираторного мониторинга [10].

Взаимодействие ПВК с другими антиконвульсантами. Целый ряд побочных эффектов ПВК является следствием их взаимодействия с другими антиконвульсантами. В частности, известно, что вальпроаты являются умеренными ингибиторами различных энзимов Р-450. Так, при достижении уровня концентрации 3000 мкМ ПВК на 8.1–17.3% ингибирует цитокины 1A2, P3A4 и особенно P2C9, но не оказывает подобного воздействия в отношении энзимов цитокинов P2D6 или P2E1 [48]. Вальпроаты являются умеренными ингибиторами эпиксидгидролазы и глюкоронилтрансферазы, а кроме того нарушают процессы связывания белка.

В этой связи представляется небезынтересным рассмотреть указанное взаимодействие вальпроатов с некоторыми наиболее широко употребляемыми в неврологии препаратами.

Взаимодействие с фенобарбиталом. Вальпроаты могут вызывать повышение сывороточного содержания фенобарбитала за счет ингибирования изоэнзима цитокина P2C9 Р-450 [48]. «Фенобарбиталовый» ступор или кома могут, тем не менее, развиться даже при отсутствии повышения сывороточного содержания фенобарбитала. Поэтому пациентам-детям необходимо тщательное наблюдение на протяжении нескольких недель (после добавления к терапии ПВК) на предмет исключения излишней седации.

Взаимодействие с фенитоином. Добавление к терапии ПВК может увеличивать свободную концентрацию фенитоина (дифенина) в сыворотке крови [10]. Одновременно возможно увеличение общей сывороточной концентрации препарата, так как ПВК ингибирует метаболизм фенитоина. Поэтому при проведении политерапии двумя указанными средствами необходимо индивидуализировать и адаптировать дозу фенитоина.

Взаимодействие с карбамазепином. В литературе сообщается о случаях клинических проявлений токсичности при добавлении ПВК к карбамазепину, по-видимому, являющихся результатом очевидного повышения в сыворотке крови концентрации карбамазепин-эпиксида. Не исключено, что вальпроаты ингибируют глюкоронидацию карбамазепин-10,11-трансдиола, а также вызывают ингибцию конверсии карбамазепин-10,11-эпиксида в трансдиол дериват (помимо супрессии исключительно последней реакции) [49]. Вальпроаты могут выступать не просто в роли селективного ингибитора эпиксидгидролазы, но и оказывать неспецифическое воздействие на все этапы эпиксид-дионового механизма метаболизма карбамазепина. Помимо этого, связывание белков сопровождается достижением более высоких свободных фракций карбамазепина и его 10,11-эпиксида (хотя у отдельных индивидов может отмечаться снижение сывороточной концентрации карбамазепина). При необходимости рекомендуется клиническое наблюдение и индивидуальный подбор дозы указанных антиконвульсантов.

Взаимодействие с ламотриджином. Вальпроевая кислота оказывает выраженное ингибирующее действие на метаболизм ламотриджина [50]. При назначении ПВК (в составе политерапии) клиренс ламотриджина в течение первого часа снижается на 21%. Как следствие, сывороточное содержание ламотриджина увеличивается и повышается риск появления ламотриджин-индуцированных сыпей и тремора. Поэтому требуется особенно тщательное титрование последнего антиконвульсанта при его использовании одновременно с ПВК.

Предосторожности при использовании ПВК. При назначении ПВК детям и подросткам необходимо соблюдать известную осторожность. В частности, следует помнить о следующих моментах:

- 1). Выбор препарата определяется типом приступов и потенциальной токсичностью препарата;
- 2). Лечение следует начинать с одного препарата, увеличивая его дозировку до тех пор, пока приступы не прекратятся (или пока не проявится токсическое действие препарата). Если назначенное средство не приводит к контролю над приступами, его постепенно отменяют (по мере назначения другого препарата и увеличения его дозы);
- 3). Изменения в дозе препарата следует осуществлять постепенно, обычно не чаще, чем раз в 5–7 дней;
- 4). Маловероятно, что контроль над приступами будет достигнут при использовании менее известного средства, когда препарат первого выбора не подошел. Зато вероятность необычных побочных реакций при назначении нового или редко используемого препарата весьма велика;
- 5). Добившись контроля над приступами, следует придерживаться применения назначенного препарата в течение длительного времени;

6). У пациентов, принимающих антиконвульсанты, чрезвычайно важны уровни этих препаратов в крови. Концентрации их нужно часто мониторировать, особенно у пациентов, не отвечающих на проводимую терапию (или имеющих признаки лекарственной интоксикации);

7). Известно, что на фоне лечения антиконвульсантами нередко развивается гематологическая патология и нарушения функции печени, которым предшествует так называемая асимптоматическая фаза, которую можно выявить лабораторными и инструментальными методами;

8). Антиконвульсантные препараты нужно отменять с осторожностью и постепенно. Резкая отмена препарата является наиболее частой причиной развития эпилептического статуса [5].

Кроме того, ПВК вообще не следует назначать некоторым группам пациентов, среди которых хотелось бы особенно выделить следующих лиц: 1) страдающих острым или хроническим гепатитом, 2) имеющих в анамнезе указания на острые печеночные нарушения (особенно если они были связаны с приемом лекарственных средств), 3) детей с подтвержденной гиперчувствительностью к вальпроатам, 4) пациентов с порфирией [10].

Желательно избегать применения вальпроатов у пациентов с вероятным наличием патологических состояний, связанных с митохондриальными или метаболическими дисфункциями, или с болезнью Альперса. В тех случаях, когда имеется подозрение на наличие дефицита ферментов мочевинового цикла, необходимо проведение специальных метаболических исследований, так как у этих пациентов ПВК могут привести к симптоматической гипераммонемии [12].

Отсутствие достоверной информации о распространенности и выраженности побочных эффектов ПВК при лечении детей и подростков, страдающих эпилепсией, а также стандартных разработанных методик по их профилактике зачастую приводит к возникновению у этих пациентов ряда как соматических, так и психоневрологических расстройств, что и определяет необходимость проведения соответствующих исследований в данном направлении. Дальнейшее изучение побочных эффектов ПВК и разработка стандартных методов их профилактики относятся к сфере соматоневрологии, то есть области медицины, представляющей интерес не только для неврологов, психоневрологов и психиатров, но также для педиатров широкого профиля, гастроэнтерологов, аллергологов, иммунологов и представителей многих других медицинских специальностей.

Практика использования так называемых «ретард»-форм ПВК (в частности, депакин-хроно) сопровождается достоверным снижением количества побочных эффектов антиконвульсантов этого класса, что подтверждается данными литературы [51, 52]. Вследствие высокой клинической эффективности препараты вальпроевой кислоты остаются препаратами выбора при лечении большинства форм эпилепсии у детей, подростков и взрослых.

Литература

1. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Медведев М.И., Заваденко Н.Н. Справочник по эпилепсии: классификация, диагностика, антиэпилептические препараты, лечение эпилепсии, особые ситуации. М., 1999; 42 с.

2. Зенков Л.Р. Лечение эпилепсии (Справочное руководство для врачей). Под ред. Н.Н.Яхно. М., 2001; 229 с.
3. Sidenvall R. Epidemiology. In: «Pediatric Epilepsy» (Sillanpaa M., Johannessen S., Blennow G., Dam M., eds.). Petersfield 1990; 1–8.
4. Неврология (ред. Самуэльс М.). Пер. с англ. М.: Практика 1997; 638 с.
5. Menkes J.H., Sankar R. Paroxysmal disorders. In: «Child Neurology» (Menkes J.H., Sarnat H.B., eds.). 6th ed. Philadelphia-Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins 2000; 919–1026.
6. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр 2000; 319 с.
7. The treatment of epilepsy: principles and practice (Wyllie E., ed.). 2d ed. Baltimore-Philadelphia: Williams and Wilkins; 1997.
8. Dean J.C. Valproate. In: «The treatment of epilepsy: principles and practice» (Wyllie E., ed.). 2d ed. Baltimore-Philadelphia: Williams and Wilkins; 1997.
9. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б., Бондарева И.Б. и др. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов (стандартные схемы, терапевтический лекарственный мониторинг, популяционное моделирование). СПб.: Речь 1999; 203 с.
10. Schmidt D. Adverse effects and interactions with other drugs. In: «Valproate» (Loscher W., ed.). Series: «Milestones in drug therapy» (Parnham M.J., Bruinvels J., eds.). Basel: Birkhauser Verlag; 1999.
11. Schmidt D. Anticonvulsants. In: «Meyler's side-effects of drugs» (Dukes M.N.G., ed.). 12th ed. New York: Elsevier Science Publishers BV 1992; 122–43.
12. Loscher W. (ed.). Valproate. Series: «Milestones in drug therapy» (Parnham M.J., Bruinvels J., eds.). Basel: Birkhauser Verlag; 1999.
13. Schmidt D. Adverse effects of valproate. *Epilepsia* 1984; 25(1): 44–9.
14. Hanson R.A., Menkes J.H. Iatrogenic perpetuation of epilepsy. *Trans Am Neurol Assoc* 1972; 97: 290–1.
15. Reynolds E.H., Shovron S.D. Monotherapy or polytherapy? *Epilepsia* 1981; 22: 110.
16. Loiseau P. Tolerability of newer and older antiepileptic drugs: a comparative review. *CNS Drugs* 1996; 6: 148–66.
17. Mattson R.H., Cramer J.A., Collins J.F. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. *N Engl J Med* 1992; 32: 765–71.
18. Callaghan N., Majeed N., O'Connell A., Oliveira D.B.G. A comparative study of serum F protein and other function tests as an index of hepatocellular damage in epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 237–41.
19. Bryant A.E., Dreifuss F.E. Valproic acid hepatic fatalities. III. US experience since 1986. *Neurology* 1996; 46: 465–9.
20. Dreifuss F.E., Santilli N., Langer D.H., Sweeney K.P., et al. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology* 1987; 37: 397–400.
21. Dreifuss F.E., Langer D.H., Moline K.A., Maxwell J.E. Valproic acid hepatic fatalities. III. US experience since 1984. *Neurology* 1989; 39: 201–7.
22. Konig S.A., Elger C.E., Vassella F., Schmidt D., et al. Empfehlungen zu Blutuntersuchungen und klinischer Überwachung zur Früherkennung des Valproat-assoziierten Lebersversagens. *Schweizerische Ärztezeitung* 1998; 79: 580–5.
23. Stenzel E., Albani M., Doose H., Penin H., et al. Valproate-Therapie und Lebtoxicität. *Padiatr Prax* 1987; 35: 159–63.
24. Zenker M., Metzger M., Wegener E., Heideman P.H. Valproat-induzierte Pankreatitis. *Monatsschr Kinderheilkd* 1995; 143: 843–6.
25. Gidal B.E., Spencer N., Maly N., Pitterle M., et al. Valproate-mediated disturbances of hemostasis: Relationship to dose and plasma concentration. *Neurology* 1994; 44: 1418–22.
26. Tennis P., Stern R.S. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology* 1997; 49: 542–6.
27. Physicians' Desk Reference. 51st ed. 1997 Medical Economics Company. Montvale, NJ.

28. Шелковский В.И., Маслова О.И., Студеникин В.М., Балканская С.В. Анализ побочных эффектов препаратов вальпроевой кислоты при лечении эпилепсии у детей. Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов. Казань 2001; 412–3.
29. Bottom K.S., Adams D.M., Mann K.P., Ware R.E. Trilineage hematopoietic toxicity associated with valproic acid therapy. *J Ped Hematol Oncol* 1997; 19: 125–9.
30. Mantelet R.H., Gremion J., Feline A., Masnou P. Valproate-associated encephalopathy: a case report. *Ann Med Psychol* 1997; 155: 510–2.
31. Walstra G.J. Reversible dementia due to valproic acid therapy. *Ned Tijd Geneesk* 1997; 141: 391–3.
32. Guerrini R., Belmonte A., Canapicchi R., Casalini C., et al. Reversible pseudoatrophy of the brain and mental deterioration associated with valproate treatment. *Epilepsia* 1998; 39: 27–32.
33. Болдырев А.И. Психические особенности больных эпилепсией. М.: Медицина 2000; 384 с.
34. Trimble M. The psychoses of epilepsy. Wighston.-London; 1991.
35. Herranz J.L., Arteaga R., Armijo J.A. Side-effects of sodium valproate in monotherapy controlled by plasma levels: a study in 88 pediatric patients. *Epilepsia* 1982; 23: 203–14.
36. Calandre E.P., Dominguez-Granados R., Gomez-Rubio M. Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 504–6.
37. Балканская С.В., Маслова О.И., Макулова Н.Д. Скрининг физиологических параметров познавательных функций у школьников тестовыми компьютерными системами (ТКС). Сб. труд. научно-практ. конф. «Планета и здоровье-2000». М., 2000; 32–7.
38. Asconape J.J., Penry J.K., Dreifuss F.E., Riela A., et al. Valproate-associated pancreatitis. *Epilepsia* 1993; 34: 177–83.
39. Davis R., Peters D.H., McTavish D. Valproic Acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1994; 47: 332–72.
40. Isojarvi J.I.T., Laatikainen N.J., Knip M., Pakarinen A.J., et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39: 579–84.
41. Nag D., Garg R.K., Banerjee A. Sodium valproate monotherapy and sex hormones in men. *Neurology India* 1997; 45: 240–3.
42. Asconape J.J., Manning K.R., Lancman M.E. Systemic lupus erythematosus associated with use of valproate. *Epilepsia* 1994; 35: 162–3.
43. Branten A.J., Wetzels J.F., Weber A.M., Koene R.A. Hyponatremia due to sodium valproate. *Ann Neurol* 1998; 43: 256–7.
44. Ryan S.J., Bishof N.A., Baumann R.J. Occurrence of renal Fanconi syndrome in children on valproic acid therapy. *J Epilepsy* 1996; 9: 35–8.
45. Bohles H., Sewell A.C., Wenzel D. The effect of carnitine supplementation in valproate-induced hyperammonaemia. *Acta Paediatr Int J Pediatr* 1996; 85: 446–9.
46. Аникин А.В., Харламов Д.А., Маслова О.И., Смирнов И.Е. Вальпроевая кислота: лекарственный мониторинг в контроле за терапией судорог у детей. Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов. Казань 2001; 375–6.
47. Anderson H.H., Rapley J.W., Williams D.R. Gingival overgrowth with valproic acid: a case report ASDC. *J Dent Child* 1997; 64: 294–7.
48. Hurst S.I., Hargreaves J.A., Howald W.N., Racha J.K., et al. Enzymatic mechanism for the phenobarbital-valproate interaction. *Epilepsia* 1997; 38(8): 111–2.
49. Bernus I., Dickinson G., Hooper W.E., Eadie M.J. The mechanism of the carbamazepine-valproate interaction in humans. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 21–7.
50. Yuen A.W., Land G., Weatherley B.C., Peck A.W. Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br J Clin Pharm* 1992; 33: 511–3.
51. Beydoun A.J., Sackellares J.C., Shu V., et al. Safety and efficacy of divalproex sodium monotherapy in partial epilepsy: A double blind, contraction-response design clinical trial. *Neurology* 1997; 45: 182–8.
52. Bergmann A., Schmidt D., Hutt H.J., Elger C.E. Лечение эпилепсии хроно формой вальпроатов (результаты наблюдения 1172 больных). *Aktuelle Neurologie* 1999; 26: 1–50 (VPA RUS).

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Клинические и этиологические аспекты эпилепсии в сочетании с детским церебральным параличом

Цель ретроспективного и популяционного исследования заключалась в том, чтобы описать частоту и особенности течения эпилепсии у 146 детей (82 мальчика и 64 девочки) с церебральным параличом, рожденных в период с 1987 по 1994 гг. в Гетеборге (Швеция). Частота эпилепсии у этих пациентов составляла 38% (55 детей). У всех детей с тетраплегической формой церебрального паралича и около одной трети детей с другими формами церебрального паралича отмечалась эпилепсия. Возраст дебюта эпилепсии зависел от формы церебрального паралича: дети с тетраплегическим церебральным параличом имели тенденцию к более раннему началу эпилепсии, чем дети с другими формами церебрального паралича. Чаще встречались парциальные приступы, причем они отмечались у всех детей с гемиплегической формой церебрального паралича. У детей с нарушениями в познавательной сфере эпилепсия встречалась чаще, чем у пациентов без таких нарушений. Этиология церебрального паралича может предрешать развитие и исход эпилепсии, поскольку у детей с церебральным параличом, вызванным пороками развития или инфекцией ЦНС и повреждением серого вещества, эпилепсия развивалась чаще, чем у детей с церебральным параличом другой этиологии, и шансы на выздоровление у этих пациентов существенно ниже.

Источник: Carlsson M., Hagberg G., Olsson I. *Dev Med Child Neurol*. 2003; 45(6): 371–6.

Эпилепсия, атеросклероз, инфаркт миокарда и карбамазепин

Исследователями медицинского колледжа Университета Дрексела в Филадельфии (США) высказано предположение о том, что пациенты с эпилепсией принимающие препараты фенитоина или фенобарбитала имеют чрезвычайно низкую подверженность инфаркту миокарда, чем принимающие препараты карбамазепина, липидный профиль сыворотки которых часто предрасполагает к развитию атеросклероза. Эта точка зрения основывается на случае смерти 11-летнего мальчика от генерализованного тонико-клонического приступа, некроза скелетных мышц и почечной недостаточности. Вскрытие показало явления коронарного атеросклероза и инфаркта миокарда. Этот ребенок принимал карбамазепин более 10 лет.

Источник: de Chadarevian J.P., Legido A., Miles D.K., Katsetos C.D. *J Child Neurol*. 2003; 18(2): 150–1.