

К проблеме аггравации эпилептических приступов на фоне терапии антиэпилептическими препаратами

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки», Москва

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

В статье представлен краткий обзор литературы, привлекающий внимание практических врачей к проблеме аггравации при эпилепсии. Несмотря на то, что цель применения антиэпилептических препаратов — прекращение приступов и подавление эпилептической активности на электроэнцефалограмме, в некоторых случаях их применение может вызывать ухудшение течения эпилепсии — учащение и утяжеление приступов (аггравация). Эпилептический статус — наиболее тяжелое проявление аггравации. Препараты отличаются по риску аггравации, который также зависит от типа приступов и возраста пациента.

Ключевые слова: эпилепсия, антиэпилептические препараты, аггравация

THE PROBLEM OF AGGRAVATION OF EPILEPTIC SEIZURES DURING THERAPY WITH ANTI-EPILEPTIC DRUGS

K. Yu. Mukhin, O. A. Pylaeva

Saint Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow

The paper gives a brief literature review coming to the attention of practitioners to the problem of aggravation in epilepsy. Despite the fact that the purpose of use of antiepileptic drugs is to stop seizures and to suppress epileptic activity on electroencephalogram; in some cases their administration may worsen epilepsy, namely may make seizures more frequent and severer (may cause aggravation). Status epilepticus is the severest manifestation of aggravation. The drugs differ in the risk of aggravation, which also depends on the type of seizures and patient age.

Key words: epilepsy, antiepileptic drugs, aggravation

Несмотря на то что основной целью применения антиэпилептических препаратов (АЭП) служит подавление эпилептической активности мозга и стабилизация мембран нейронов, в некоторых случаях они могут вызывать учащение и утяжеление приступов, а также появление новых видов приступов вплоть до развития эпилептического статуса (судорожного, бессудорожного, электрического эпи-

лептического статуса сна) [1, 2, 6, 8]. Такое явление называют аггравацией. Аггравация на фоне приема АЭП — одна из важных причин, препятствующих достижению контроля над приступами, и наиболее тяжелое ее проявление — развитие эпилептического статуса (таблица).

Аггравация встречается при различных формах эпилепсии во всех возрастных группах, однако чаще

Риск аггравации на фоне применения АЭП

Типы приступов и синдромы	Карбамазепин/окскарбазепин	Фенитоин	Ламотриджин	Бензодиазепины	Леветирацетам	Вальпроат
Абсансы	+++	++	*	*	+	*
Миоклонус	+++	++	++	*	*	*
Юношеская миоклоническая эпилепсия	++	+	++	*	*	*
Синдром Леннокса—Гасто	++	+	+	++	*	*
Синдром Ландау—Клеффнера/электрический эпилептический статус в фазе медленного сна	+++	+	*	*	+	*

Примечание. +++ — высокий риск аггравации, ++ — умеренный риск аггравации, + — есть риск аггравации приступов, * — аггравация не зарегистрирована.

при идиопатических генерализованных эпилепсиях (ИГЭ), у пациентов детского возраста, а также при сочетании приступов нескольких типов [9].

Подтверждением аггравации эпилептических приступов под влиянием АЭП служат учащение (от незначительного превышения исходной частоты приступов до развития эпилептического статуса) или видоизменение и появление новых типов приступов после введения или повышения суточной дозы АЭП. Характерно, что эти явления носят обратимый характер при отмене или снижении суточной дозы данного АЭП [9].

Отдельные АЭП отличаются по риску аггравации. Некоторые из них могут вызывать только определенный вид аггравации или аггравацию определенных типов приступов, для других АЭП она практически не характерна (например, вальпроаты). В целом АЭП, у которых преобладает один из двух механизмов действия (препараты, действующие через ГАМКергические механизмы или вызывающие блокаду натриевых каналов), могут наиболее часто приводить к учащению приступов.

Риск аггравации для АЭП, применявшихся в течение многих лет, к настоящему времени хорошо изучен. Карбамазепин относят к препаратам с наиболее высоким риском аггравации (особенно при ИГЭ). При применении фенитоина также характерен достаточно высокий риск аггравации, а для вальпроатов — низкий [1, 2, 6, 8, 9]. Карбамазепин может вызвать учащение или появление абсансов, миоклонических (в том числе негативного миоклонуса) и фокальных (моторных) приступов при лобной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации (особенно при расположении очага на медиальной поверхности лобной доли). При приеме фенитоина возможно учащение или появление абсансов и миоклонических приступов.

Применение фенобарбитала способствовало учащению абсансов. Ламотриджин может вызвать учащение миоклонических приступов при тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества и некоторых других формах миоклонических эпилепсий. Клоназепам в редких случаях аггравировал тонические приступы до развития статуса тонических приступов (особенно при синдроме Леннокса—Гасто) [6, 8, 9].

В отношении новых АЭП, которые стали применяться относительно недавно, информация об аггравации постоянно обновляется и дополняется. В частности, к настоящему времени получен целый ряд сообщений о возможности аггравации при приеме леветирацетама [3, 5, 7].

В недавно опубликованном исследовании A. Bertsche et al. (2014) представлены данные по эффективности инициальной монотерапии у детей и подростков с эпилепсией (в возрасте от 5 месяцев до 16,9 года) [4]. Цель данного 5-летнего ретроспективного исследования заключалась в анализе причин неудач монотерапии. В целом неудача лечения была отмечена у 29/61 (48 %) пациентов, получавших леветирацетам, и у 18/49 (37 %) больных, принимавших вальпроат (для лечения фокальных или генерализованных эпилепсий). Проанализировав результаты этих терапевтических неудач, авторы пришли к выводу о том, что начальная монотерапия леветирацетамом не удавалась по причине недостаточной эффективности чаще, чем стартовая монотерапия вальпроатом: у 25 (41 %) пациентов, получавших леветирацетам, и только у 11 (22 %) больных, принимавших вальпроат ($p \leq 0,05$). Кроме того, было обнаружено, что вальпроат и окскарбазепин отменялись по причине нежелательных лекарственных реакций не чаще, чем леветирацетам.

В завершение краткого анализа зарубежного опыта применения леветирацетама у детей и подростков необходимо особо подчеркнуть, что на территории нашей страны данный препарат зарегистрирован для применения в монотерапии у пациентов только с 16 лет. Данное ограничение по возрасту имеет определенные клинические обоснования. В частности, представленный анализ аггравации, чаще встречающейся у детей, указывает на то, что к данному возрастному ограничению следует относиться с должным вниманием.

Таким образом, практическим врачам необходимо иметь в виду возможность аггравации эпилептических приступов разных типов (вплоть до развития эпилептического статуса) на фоне терапии различными АЭП. При некоторых эпилептических синдромах следует исключить необоснованное назначение ряда АЭП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. 717 с.
2. Карлов В.А., Овнатанов Б.С. Медиобазальные эпилептические очаги и абсансная активность на ЭЭГ. Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова 1987;87(6):805–12.
3. Холин А.А., Федонюк И.Д., Колпакчи Л.М. и др. Проблема аггравации эпилепсии при терапии леветирацетамом: наблюдение 28 клинических случаев, факторы риска и профилактика. Рус журн дет неврол 2014;8–9(1–4):5–22.
4. Bertsche A., Neining M.P., Dahse A.J. et al. Initial anticonvulsant monotherapy in routine care of children and adolescents: levetiracetam fails more frequently than valproate and oxcarbazepine due to a lack of effectiveness. Eur J Pediatr 2014;173(1):87–92.
5. Gayatri N.A., Livingston J.H. Aggravation of epilepsy by anti-epileptic drugs. Dev Med Child Neurol 2006;48(5):394–8.
6. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. Brain Dev 2000;22(2):75–80.
7. Giroux P.C., Salas-Prato M., Théorêt Y., Camant L. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: lack of correlation between plasma concentration and efficacy. Seizure 2009;18(8):559–63.
8. Hirsch E., Genton P. Antiepileptic drug-induced pharmacodynamic aggravation of seizures: does valproate have a lower potential? CNS Drugs 2003;17(9):633–40.
9. Perucca E., Gram L., Avanzini G., Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. Epilepsia 1998;39(1):5–17.