

Актуальные вопросы безопасности и переносимости антиэпилептической терапии: акцент на применение препаратов вальпроевой кислоты (обзор литературы)

О.А. Пылаева, К.Ю. Мухин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 108841 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;
ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»;
Россия, 119579 Россия, Москва, ул. Акад. Анохина, 9

Контакты: Ольга Анатольевна Пылаева center@epileptologist.ru

С учетом того, что эпилепсия относится к хроническим заболеваниям нервной системы, требующим длительной многолетней терапии и регулярного ежедневного приема антиэпилептических препаратов, важную роль для качества жизни больных играет хорошая переносимость лечения. Основной целью лечения эпилепсии является создание баланса между эффективностью и переносимостью терапии. Авторы представляют обзор литературы по вопросам переносимости и безопасности антиэпилептической терапии. Сделан акцент на препараты вальпроевой кислоты, применяющиеся в лечении эпилепсии уже более 57 лет — за столь длительный период лечения вальпроат продолжает оставаться базовым препаратом с доказанно высокой эффективностью и хорошо изученными безопасностью и переносимостью. В том числе рассматриваются проблемы аггравации эпилепсии, связанной с приемом антиэпилептических препаратов, действие антиэпилептических препаратов на когнитивные функции, поведение и психическую сферу, актуальные вопросы переносимости и безопасности применения антиэпилептических препаратов у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептический приступ, антиэпилептическая терапия, антиэпилептический препарат, вальпроат, эффективность, переносимость, безопасность терапии

Для цитирования: Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Актуальные вопросы безопасности и переносимости антиэпилептической терапии: акцент на применение препаратов вальпроевой кислоты (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2019;14(3):37–58.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-3-37-58

SAFETY AND TOLERABILITY OF ANTIEPILEPTIC THERAPY: EMPHASIS ON THE USE OF VALPROATES (LITERATURE REVIEW)

O.A. Pylaeva, K.Yu. Mukhin

St. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;
St. Luka's Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akad. Anokhina St., Moscow 119571, Russia

Since epilepsy is a chronic disease of the nervous system that requires long-term therapy and regular intake of antiepileptic drugs, good tolerability of therapy is crucial for the quality of life of these patients. The main aim of antiepileptic treatment is the creation of a balance between the efficacy and tolerability of therapy. This literature review analyzes tolerability and safety of antiepileptic therapy. We paid particular attention to valproate, a drug that has been used for the treatment of epilepsy for more than 57 years. Valproate remains a basic drug with high efficacy and well-studied safety and tolerability. This review also covers the problems of epilepsy aggravation in response to some antiepileptic drugs, effects of antiepileptic drugs on cognitive functions, behavior, and mental sphere, as well as the issues of tolerability and safety of antiepileptic drugs in women of reproductive age.

Key words: epilepsy, epileptic seizure, antiepileptic therapy, antiepileptic drug, valproate, efficacy, tolerability, safety of therapy

For citation: Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Safety and tolerability of antiepileptic therapy: emphasis on the use of valproates (literature review). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(3):37–58.

Введение

Благодаря значительному прогрессу в сфере диагностики и лечения эпилепсии в настоящее время это заболевание считается курабельным. При правильно

подобранном лечении примерно у 60–70 % пациентов наступает ремиссия или наблюдается снижение частоты приступов более чем на 50 % [3, 13]. Тем не менее остается нерешенным еще целый ряд вопросов,

включая достаточно высокую частоту резистентных к лечению форм заболевания (не менее 30 %) [52, 53] и проблемы, связанные со снижением качества жизни при эпилепсии. В связи с этим особенно актуальной проблемой остается переносимость и безопасность антиэпилептических препаратов (АЭП). С учетом того, что эпилепсия относится к хроническим заболеваниям нервной системы, требующим длительной многолетней терапии и регулярного ежедневного приема АЭП, важную роль для качества жизни больных имеет хорошая переносимость лечения. Однако в настоящее время нет ни одного АЭП, полностью лишённого побочных эффектов (ПЭ). Частота медикаментозных осложнений при антиэпилептической терапии достигает, по данным разных авторов, 7–25 % [3, 7, 13]. При этом возможны как ПЭ со стороны центральной нервной системы, включая когнитивные функции и психическую сферу, так и негативное влияние препаратов на внутренние органы (табл. 1). В некоторых случаях ПЭ АЭП могут снижать качество жизни, а также социальную и семейную адаптацию в большей степени, чем само заболевание [4, 10]. При появлении серьезных ПЭ возникает необходимость изменения схемы терапии. И это решение особенно сложно принять, если препарат оказался эффективен как средство контроля приступов и привел к их прекращению. При выборе АЭП следует стремиться к достижению наиболее благоприятного компромисса между частотой приступов и выраженностью ПЭ у каждого конкретного пациента [4, 7, 13]. По мнению С.Р. Panayiotopoulos (2007, 2010), «не следует стремиться достичь свободы от приступов ценой серьезных ПЭ, связанных с лечением. Лечение не должно переноситься тяжелее, чем само заболевание» [64, 65].

В настоящее время АЭП I поколения (старые АЭП) (барбитураты, фенитоин) применяются ограниченно — при тяжелых резистентных формах эпилепсии и только в качестве дополнительного препарата (не в монотерапии). Карбамазепин и препараты вальпроевой кислоты сохраняют позицию базовых препаратов для лечения эпилепсии (их называют традиционными, или стандартными, или антиконвульсантами первой очереди выбора) [4, 13]. В последние годы создан ряд новых АЭП: ламотриджин, окскарбазепин, леветирацетам, бриварацетам, лакосамид, топирамат, фелбамат, вигабатрин, габапентин, тиагабин, руфинамид, зонисамид, эсликарбазепин, прегабалин, перампанел и др. И хотя их число на настоящий момент превышает 15, препараты вальпроевой кислоты и карбамазепин до настоящего времени сохраняют позицию «золотого стандарта» в лечении эпилепсии [65, 68]. Несмотря на то что новые АЭП создавались с учетом прошлого опыта и их конкурентоспособность должна базироваться на принципах высоких стандартов эффективности и безопасности (не меньшая эффективность по сравнению с традиционными АЭП и более благоприятные параметры безопасности), в настоящее время ни один из АЭП (включая препараты последнего поколения) нельзя назвать абсолютно безопасным [3, 4]. Более того, сравнительные исследования эффективности новых и традиционных АЭП нередко показывают лучшую эффективность и переносимость базовой терапии [28]. Поэтому идеального антиконвульсанта пока не существует. Не исключено, что создание его невозможно.

Важно отметить, что безопасность и переносимость новых АЭП в настоящее время еще не до конца изучена, в отличие от тех препаратов, которые применяются

Таблица 1. Наиболее распространенные побочные эффекты антиэпилептических препаратов [4, 10]

Table 1. Most common adverse events associated with antiepileptic drugs [4, 10]

Препарат Drug	Основные побочные эффекты Main adverse events
Вальпроат Valproate	Алопеция, тошнота, увеличение массы тела, тромбоцитопения, тремор, дисменорея, токсический гепатит (крайне редко) Alopecia, nausea, weight gain, thrombocytopenia, tremor, dysmenorrhea, toxic hepatitis (extremely rare)
Карбамазепин/ окскарбазепин Carbamazepine/ oxcarbazepine	Диплопия, лейкопения, кожная сыпь. Может вызывать аггравацию приступов (абсансы, миоклонус) Diplopia, leukopenia, skin rash. Can cause aggravation of seizures (absence seizures, myoclonus)
Топирамат Topiramate	Снижение аппетита и массы тела, транзиторные когнитивные и речевые нарушения, гипогидроз, психоз (редко), парестезии Decreased appetite, weight loss, transient cognitive and speech disorders, hypohydrosis, psychosis (rare), paresthesia
Леветирацетам Levetiracetam	Возбудимость, агрессивность, нарушения сна, психоз Excitability, aggressiveness, sleep disorders, psychosis
Ламотриджин Lamotrigine	Кожная сыпь (>5 % случаев), системная аллергическая реакция, головная боль. Может вызывать аггравацию миоклонуса Skin rash (>5 % of cases), systemic allergic reaction, headache. Can cause aggravation of myoclonus

Окончание таблицы 1

End of table 1

Препарат Drug	Основные побочные эффекты Main adverse events
Сукцинимиды Succinimides	Икота, тошнота, диарея, анорексия, сонливость, головная боль Hiccups, nausea, diarrhea, anorexia, drowsiness, headache
Вигабатрин Vigabatrin	Сужение полей зрения, возбуждение, бессонница. Может вызывать аггравацию приступов (абсансы, миоклонус) Narrowing of the visual fields, agitation, insomnia. Can cause aggravation of seizures (absence seizures, myoclonus)
Сульгиам Sultiam	Тахипноэ, гиперпноэ, парестезии, головокружение Tachypnea, hyperpnea, paresthesia, dizziness
Фенобарбитал Phenobarbital	Сонливость, снижение внимания и скорости реакции, снижение школьной успеваемости, гиперактивность, гипосексуальность Drowsiness, decreased attention and reaction speed, poorer school performance, hyperactivity, hyposexuality
Фенитоин Phenytoin	Гиперплазия десен, гирсутизм, аменорея, агранулоцитоз, анемия, тремор, атаксия, полиневропатия, когнитивные нарушения, кожная сыпь, острая токсическая энцефалопатия (редко) Gingival hyperplasia, hirsutism, amenorrhea, agranulocytosis, anemia, tremor, ataxia, polyneuropathy, cognitive impairments, skin rash, acute toxic encephalopathy (rare)
Клоназепам Clonazepam	Сонливость, атаксия, возбуждение, психоз, гиперсаливация, нарушения дыхания, гипосексуальность Drowsiness, ataxia, agitation, psychosis, hypersalivation, respiratory disorders, hyposexuality
Лакосамид Lacosamide	Головокружение, диплопия, атаксия, тошнота, тремор, сонливость, головная боль, депрессия Dizziness, diplopia, ataxia, nausea, tremor, drowsiness, headache, depression
Зонисамид Zonisamide	Вялость, снижение скорости реакции, снижение аппетита и массы тела, атаксия, психоз (редко), гипогидроз, метаболический ацидоз Lethargy, decreased reaction speed, decreased appetite, weight loss, ataxia, psychosis (rare), hypohydrosis, metabolic acidosis
Перампанел Perampanel	Сонливость, атаксия, агрессивность, тревога Drowsiness, ataxia, aggression, anxiety
Руфинамид Rufinamide	Сонливость, головная боль, головокружение, вялость, тошнота, рвота Drowsiness, headache, dizziness, lethargy, nausea, vomiting
Бриварацетам Brivaracetam	Сонливость, головокружение, вялость, тошнота Drowsiness, dizziness, lethargy, nausea
Стирипентол Stiripentol	Анорексия, снижение массы тела, бессонница, сонливость, гипотония, дистония Anorexia, weight loss, insomnia, drowsiness, hypotension, dystonia

уже многие годы. Нередко сообщения о так называемых хронических ПЭ появляются через несколько месяцев или даже лет после начала приема препарата. Таким образом, судить о безопасности АЭП возможно только через несколько лет после его широкого внедрения в клиническую практику [4, 13]. Наиболее ярким примером являются описания случаев развития коллагеноза через несколько лет (до 8 лет) после начала применения этосуксимида или карбамазепина [78].

Также важно отметить невозможность экстраполяции данных, полученных в подробных исследованиях взрослых пациентов, на детскую популяцию. 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, включавших взрослых пациентов. Полученные в этих исследованиях данные экстраполируются на популяцию пациентов детского возраста. Однако у детей существуют специфические аспекты переносимости, включая органоспецифическую токсичность и влияние на развитие, поведение и когнитивные функции. Эти вопросы остаются нерешенными к тому времени, когда новый АЭП получает одобрение к применению у детей. Со временем список ПЭ препарата может расширяться, так как в процессе применения у детей

появляются новые данные о специфических эффектах АЭП в детской популяции [50].

Эффективность вальпроата

Общие аспекты. Противосудорожные свойства вальпроевой кислоты были открыты в 1962 г. Уже более 57 лет вальпроевая кислота и ее соли широко применяются в лечении эпилепсии у пациентов любого возраста, включая детей [20, 21] и пожилых людей [76, 68], и стойко удерживают позицию препаратов первого выбора. Препараты карбамазепина высокоэффективны, однако имеют более узкий спектр терапевтического действия (они широко применяются при фокальных приступах, но не рекомендуются при многих формах идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ), так как могут вызывать аггравацию абсансов, миоклонических приступов и некоторых других типов приступов). По данным многочисленных исследований, при монотерапии препаратами вальпроевой кислоты стойкую многолетнюю ремиссию удается достигнуть более чем у 50 % пациентов. Этот показатель значительно выше при лечении вальпроатами, чем препаратами других групп, также используемыми в виде монотерапии, и составляет 52 % в общей группе больных эпилепсией [65], 59 % – у больных с генерализованными формами эпилепсии и 44,5 % – у пациентов с парциальными формами [27, 34, 61]. При ИГЭ у 85 %, а при отдельных формах ИГЭ (детская абсансная эпилепсия, эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами, юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ)) – у 90 % и более пациентов может быть достигнута ремиссия на фоне монотерапии вальпроатами [4, 13].

Международные рекомендации. Представляем международные рекомендации и рекомендации экспертов по применению АЭП в лечении эпилепсии.

Ориентиром для выбора 1-го АЭП служат международные и национальные рекомендации (прежде всего рекомендации International League Against Epilepsy

(ILAE) (табл. 2), национальные рекомендации, рекомендации отдельных эпилептологических центров, экспертов в эпилептологии и личный опыт врача. Окончательный выбор АЭП всегда является прерогативой лечащего врача.

Комментируя представленные данные, следует отметить, что метаанализ по эффективности препаратов приводит некие «усредненные» показатели, которым далеко не всегда следует слепо доверять. Так, например, всем специалистам абсолютно очевидна высочайшая эффективность окскарбазепина при структурных фокальных эпилепсиях у взрослых, вальпроата – при ЮМЭ, вальпроата и сульиама – при роландической эпилепсии. Однако в данных случаях, согласно результатам T. Glauser и соавт. (2013), эта «очевидность» проявляется уровнем доказательности всего лишь класса C и D!

В качестве мнения эксперта приводим данные С.Р. Panayotopoulos (2010) (табл. 3, 4).

Представленные рекомендации по терапии эпилепсии отражают широкий спектр действия вальпроата и эффективность препарата в лечении различных типов приступов и форм эпилепсии, отсутствие аггравации. При многих формах вальпроат сохраняет позицию препарата первого выбора, включая абсансы у детей (рекомендации класса A), фокальные приступы у взрослых (класс B) и у детей (класс C), роландическую эпилепсию (класс C, однако отсутствуют АЭП для этого заболевания, имеющие рекомендации класса A, B), ЮМЭ (рекомендации класса D, однако отсутствуют АЭП для этого заболевания, имеющие рекомендации класса A, B и C). При этом нет ни одной формы эпилепсии и типа приступов, при которых вальпроат был бы заведомо неэффективен или противопоказан.

Данные сравнительных исследований. Со времени появления первых из новых АЭП постоянно проводятся сравнительные исследования, целью которых является доказательство не меньшей эффективности новых АЭП по сравнению с традиционными, а также

Таблица 2. Рекомендации ILAE по инициальной монотерапии антиэпилептическими препаратами при различных типах эпилептических приступов и эпилептических синдромах (T. Glauser и соавт., 2013)

Table 2. ILAE recommendations for initial monotherapy with antiepileptic drugs in patients with different types of epileptic seizures and epileptic syndromes (T. Glauser et al., 2013)

Тип приступов или эпилептический синдром Type of seizures or epileptic syndrome	Число исследований класса I Number of class I studies	Число исследований класса II Number of class II studies	Число исследований класса III Number of class III studies	Доказательный уровень эффективности препарата (перечисление препаратов в алфавитном порядке) Evidence level for drug efficacy (drugs in alphabetical order)
Фокальные приступы у взрослых Focal seizures in adults	4	1	34	A*: CBZ, LEV, PHT, ZNS. B: VPA. C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB. D: CZP, PRM

Окончание таблицы 2

End of table 2

Тип приступов или эпилептический синдром Type of seizures or epileptic syndrome	Число исследований класса I Number of class I studies	Число исследований класса II Number of class II studies	Число исследований класса III Number of class III studies	Доказательный уровень эффективности препарата (перечисление препаратов в алфавитном порядке) Evidence level for drug efficacy (drugs in alphabetical order)
Фокальные приступы у детей Focal seizures in children	1	0	19	A: OXC. B: нет. B: none. C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA, VGB. D: CLB, CZP, LTG, ZNS
Абсансы у детей Absence seizures in children	1	0	7	A: ETM, VPA. B: нет. B: none. C: LTG. D: нет. D: none
Роландическая эпилепсия Rolandic epilepsy	0	0	3	A: нет. A: none. B: нет. B: none. C: CBZ, VPA. D: GBP, LEV, OXC, STM
Юношеская миоклоническая эпилепсия Juvenile myoclonic epilepsy	0	0	1	A: нет. A: none. B: нет. B: none. C: нет. C: none. D: TPM, VPA

Примечание. CBZ – карбамазепин, CLB – клобазам, CZP – клоназепам, GBP – габапентин, ETM – этосуксимид, LEV – леветирацетам, LTG – ламотриджин, OXC – окскарбазепин, PB – фенобарбитал, PHT – фенитоин, PRM – примидон, STM – сультимам, TPM – топирамат, ZNS – зонисамид, VPA – вальпроат, VGB – вигабатрин.

*Уровни доказательности: A – 1 или более исследований I класса (или) 2 или более исследований II класса – эффективность данного антиэпилептического препарата при данной форме эпилепсии у данной категории пациентов установлена; B – 1 исследование или метаанализ II класса – антиэпилептический препарат вероятно эффективен; C – 2 или более исследований III класса – антиэпилептический препарат возможно эффективен; D – 1 исследование III класса или экспертная оценка, мнение опытных врачей – антиэпилептический препарат потенциально эффективен.

Note. CBZ – carbamazepine, CLB – clobazam, CZP – clonazepam, GBP – gabapentin, ETM – ethosuximide, LEV – levetiracetam, LTG – lamotrigine, OXC – oxcarbazepine, PB – phenobarbital, PHT – phenytoin, PRM – primidone, STM – sultiat, TPM – topiramate, ZNS – zonisamide, VPA – valproate, VGB – vigabatrin.

*Levels of evidence: A – at least one class I study (or) at least two class II studies; the drug is established as effective for this form of epilepsy and in this category of patients; B – one class II study or class II meta-analysis; the drug is probably effective; C – at least two class III studies; the drug is possibly effective; D – one class III study or expert committee reports and opinions from experienced clinicians; the drug is potentially effective.

сходных или более благоприятных показателей эффективности новых АЭП. Одним из наиболее масштабных и фундаментальных было SANAD (Standard and New Antiepileptic Drugs – сравнение стандартных и новых АЭП) – открытое рандомизированное контролируемое сравнительное исследование класса III, целью которого являлось сравнение эффективности и переносимости основных традиционных и новых АЭП (карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина и топирамата) в лечении эпилепсии [28]. Исследование проводилось на базе амбулаторных

отделений клиник в Великобритании. Эффективность и переносимость терапии изучались во всех возрастных группах: от детского до пожилого возраста. В том числе пациенты ($n = 1721$) с фокальными приступами, для которых в качестве стандарта антиэпилептической терапии (стандартного препарата первого выбора) рассматривался карбамазепин, были случайным образом распределены для приема карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина или топирамата. Данное исследование показало некоторое преимущество ламотриджина над карбамазепином по переносимости

Таблица 3. Рекомендации по применению новых и старых антиэпилептических препаратов в лечении эпилептических приступов и основных эпилептических синдромов (С.Р. Panayotopoulos, 2010, с изменениями)

Table 3. Recommendations for the use of new and old antiepileptic drugs in the treatment of epileptic seizures and main epileptic syndromes (C.P. Panayotopoulos, 2010, with amendments)

Эпилептические приступы/синдромы Epileptic seizures/syndromes	Антиэпилептические препараты первого выбора в порядке убывания значимости — в отдельности для старых и новых препаратов (новые выделены курсивом) First-line antiepileptic drugs in descending order of significance: separately for old and new drugs (new in italics)	Антиэпилептические препараты второго выбора в порядке убывания значимости — в отдельности для старых и новых препаратов (новые выделены курсивом) Second-line antiepileptic drugs in descending order of significance: separately for old and new drugs (new in italics)
Фокальные (простые и сложные) приступы с вторичной генерализацией или без нее Focal (simple and complex) seizures with or without secondary generalization	Карbamазепин, фенитоин, фенобарбитал. <i>Леветирацетам, окскарбазепин, ламотриджин, топирамат</i> Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital. <i>Levetiracetam, oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate</i>	Клобазам, вальпроат. <i>Лакосамид, габапентин, зонисамид, прегабалин, тиагабин</i> Clobazam, valproate. <i>Lacosamide, gabapentin, zonisamide, pregabalin, tiagabine</i>
Изолированные генерализованные судорожные приступы Isolated generalized convulsive seizures	Вальпроат, фенобарбитал, фенитоин. <i>Леветирацетам, ламотриджин, топирамат</i> Valproate, phenobarbital, phenytoin. <i>Levetiracetam, lamotrigine, topiramate</i>	Карbamазепин. <i>Окскарбазепин</i> Carbamazepine. <i>Oxcarbazepine</i>
Изолированные миоклонические приступы Isolated myoclonic seizures	Клоназепам, вальпроат, фенобарбитал. <i>Леветирацетам</i> Clonazepam, valproate, phenobarbital. <i>Levetiracetam</i>	Фенитоин, этосуксимид. <i>Топирамат, зонисамид</i> Phenytoin, ethosuximide. <i>Topiramate, zonisamide</i>
Изолированные абсансы (типичные и атипичные) Isolated absence seizures (typical and atypical)	Вальпроат, этосуксимид. <i>Ламотриджин</i> Valproate, ethosuximide. <i>Lamotrigine</i>	Клоназепам. <i>Леветирацетам, зонисамид, топирамат</i> Clonazepam. <i>Levetiracetam, zonisamide, topiramate</i>
Негативный миоклонус и атонические приступы Negative myoclonus and atonic seizures	Этосуксимид, вальпроат. <i>Леветирацетам</i> Ethosuximide, valproate. <i>Levetiracetam</i>	Клоназепам. <i>Зонисамид, топирамат</i> Clonazepam. <i>Zonisamide, topiramate</i>
Тонические приступы Tonic seizures	Вальпроат, фенитоин, фенобарбитал. <i>Топирамат, ламотриджин</i> Valproate, phenytoin, phenobarbital. <i>Topiramate, lamotrigine</i>	Клоназепам, клобазам, <i>Зонисамид</i> Clonazepam, clobazam, <i>Zonisamide</i>

Таблица 4. Эффективность основных антиэпилептических препаратов при различных типах эпилептических приступов (С.Р. Panayotopoulos, 2007, 2010, с изменениями)

Table 4. Efficacy of main antiepileptic drugs for various types of epileptic seizures (C.P. Panayotopoulos, 2007, 2010, with amendments)

Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	Тип приступов Type of seizures				
	Фокальные (простые или сложные) Focal (simple or complex)	Билатеральные тонико-клонические Bilateral tonic-clonic	Генерализованные тонико-клонические Generalized tonic-clonic	Миоклонические Myoclonic	Абсансы Absence
Вальпроат Valproate	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective

Окончание таблицы 4

End of table 4

Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	Тип приступов Type of seizures				
	Фокальные (простые или сложные) Focal (simple or complex)	Билатеральные тонико-клонические Bilateral tonic-clonic	Генерализованные тонико-клонические Generalized tonic-clonic	Миоклонические Myoclonic	Абсансы Absence
Карбамазепин Carbamazepine	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Клобазам Clobazam	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен? Effective?	Эффективен? Effective?	Эффективен? Effective?
Клоназепам Clonazepam	Эффективен? Effective?	Эффективен? Effective?	Вызывает аггравацию? Causes aggravation?	Эффективен Effective	Эффективен Effective
Этосуксимид Ethosuximide	Неэффективен Ineffective	Вызывает аггравацию? Causes aggravation?	Вызывает аггравацию? Causes aggravation?	Эффективен Effective	Эффективен Effective
Габапентин Gabapentin	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Неэффективен Ineffective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Ламотриджин Lamotrigine	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Эффективен Effective
Леветирацетам Levetiracetam	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен? Effective?
Оскарбазепин Oxcarbazepine	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Фенобарбитал Phenobarbital	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Вызывает аггравацию? Causes aggravation?
Фенитоин Phenytoin	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Неэффективен Ineffective	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Прегабалин Pregabalin	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Неизвестно Unknown	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Неизвестно Unknown
Тиагабин Tiagabine	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Неэффективен Ineffective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Топирамат Topiramate	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен? Effective?
Вигабатрин Vigabatrin	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Неэффективен Ineffective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Зонисамид Zonisamide	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен? Effective?

и не меньшую эффективность, а следовательно, и возможные перспективы в лечении фокальных приступов. В лечении ИГЭ вальпроат имел значимое преимущество перед топираматом и ламотриджином. Препаратом первого выбора в лечении ИГЭ, по данным авторов исследования, остается вальпроат [28, 57].

В исследовании А. Bertsche и соавт. (2014) представлены данные по эффективности инициальной монотерапии у детей и подростков с эпилепсией (в возрасте от 5 мес до 16,9 года). Авторы проанализировали истории болезни пациентов, которым в качестве инициальной монотерапии был назначен леветирацетам, вальпроат или окскарбазепин в период между 2007 и 2011 г., и регистрировали долю пациентов с неудачей лечения в результате неэффективности препарата или появления непереносимых ПЭ инициальной монотерапии. Неудача лечения зарегистрирована у 29 (48 %) из 61 пациента, получавшего леветирацетам, у 18 (37 %) из 49 пациентов, получавших вальпроат (для лечения фокальных или генерализованных эпилепсий). Неудача лечения, связанная с неэффективностью инициальной монотерапии, зарегистрирована у 25 (41 %) из 61 пациента, получавшего леветирацетам, и только у 11 (22 %) из 49 больных, получавших вальпроат ($p \leq 0,05$). Замена терапии в связи с ПЭ проведена у 4 (7 %) из 61 пациента из группы леветирацетама и у 7 (14 %) из 49 пациентов из группы вальпроата. Инициальная монотерапия была недостаточно эффективна у 21 (50 %) из 42 пациентов, принимавших леветирацетам, и у 10 (29 %) из 34 пациентов, получавших окскарбазепин (для лечения фокальных эпилепсий). Изменение препарата для монотерапии было вызвано недостаточной эффективностью терапии у 17 (40 %) из 42 пациентов, получавших леветирацетам, и у 6 (18 %) из 34 пациентов из группы окскарбазепина ($p \leq 0,05$). ПЭ, приводящие к отмене терапии, были зарегистрированы у 4 (10 %) из 42 пациентов из группы леветирацетама и у 4 (12 %) из 34 пациентов из группы окскарбазепина [25]. Таким образом, авторы обнаружили статистически значимые различия по эффективности инициальной монотерапии АЭП. Леветирацетам значительно чаще был неэффективен в инициальной монотерапии, чем вальпроат или окскарбазепин.

На базе Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки (Москва) было проведено исследование сравнительной эффективности и переносимости монотерапии вальпроатом, препаратами группы карбамазепина пролонгированного действия и окскарбазепином при структурной и криптогенной фокальной эпилепсии. Данное ретроспективное исследование охватывало случайную выборку пациентов, проходивших лечение в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки в период с 1 декабря 2013 г. по 1 сентября 2014 г. Результаты исследования были опубликованы в 2015 г. [6].

В данное исследование были включены пациенты ($n = 131$) в возрасте от 1 до 18 лет со структурной и криптогенной фокальной эпилепсией, получавшие лечение одним из исследуемых препаратов в монотерапии: 1-я группа – монотерапия вальпроатом ($n = 56$); 2-я группа – монотерапия препаратами группы карбамазепина пролонгированного действия ($n = 55$); 3-я группа – монотерапия окскарбазепином ($n = 20$). Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что эффективность вальпроата пролонгированного действия, пролонгированного карбамазепина и окскарбазепина в монотерапии структурной и криптогенной фокальной эпилепсии была сопоставимой (статистически достоверных различий по эффективности не выявлено). Однако у карбамазепина была отмечена наибольшая частота аггравации приступов. Препараты показали примерно одинаковую переносимость (статистически достоверных различий по переносимости не выявлено). Однако отмена препаратов из-за ПЭ была самой редкой у вальпроата (3,5 %), а у карбамазепина и окскарбазепина отмена в связи с непереносимостью лечения была выше (5 и 10 % соответственно). Вальпроат и окскарбазепин имели наилучшие результаты по блокированию патологической активности на электроэнцефалограмме, а карбамазепин им отчетливо уступал. В связи с этим полная клинико-электроэнцефалографическая ремиссия (продолжительностью 12 мес и более) была достигнута при лечении вальпроатом в 21,5 % случаев, окскарбазепином – в 20 %, а карбамазепином – всего в 11 %. Сохранение эффекта на фоне терапии в течение 12 мес было примерно одинаковым для всех исследуемых препаратов. С учетом того, что цель лечения эпилепсии заключается в достижении полного контроля над приступами либо, по меньшей мере, значительного их сокращения и ослабления при отсутствии значимых ПЭ, нарушающих качество жизни пациента, можно сделать вывод о наилучших результатах лечения, которые были получены в группе терапии вальпроатом пролонгированного действия [6].

Переносимость и безопасность вальпроата

Общие аспекты. Высокая эффективность вальпроатов сочетается с хорошей переносимостью. По данным Е. Регисса (2002), ПЭ вальпроатов, приводящие к отмене препарата, наблюдались только у 5 % пациентов и у 11 и 22 % пациентов, получавших карбамазепин и фенобарбитал соответственно в виде монотерапии [68]. Препараты вальпроовой кислоты успешно применяются у пациентов разных возрастных групп, при различных формах эпилепсии и типах приступов как в моно-, так и в политерапии; в клинических ситуациях, когда невозможен пероральный прием АЭП (эпилептический статус, послеоперационный период, тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта

и др.), применяется инъекционная форма препарата. Большое значение имеет существование различных лекарственных форм вальпроатов, в том числе таблеток пролонгированного действия (с замедленным высвобождением действующего вещества, таких как Конвулекс® пролонгированного действия), жидкой формы для маленьких детей, инъекционной формы (для лечения эпилептического статуса и применения у пациентов, для которых невозможен пероральный прием препаратов).

Основные проблемы. Несмотря на высокую эффективность, в настоящее время самой важной проблемой переносимости и безопасности вальпроата являются потенциальные нейроэндокринные репродуктивные нарушения и потенциальный тератогенный эффект, что ограничивает возможности применения вальпроата у женщин репродуктивного возраста. При назначении вальпроата у этой категории пациентов врач должен обсудить с пациенткой соотношение пользы и риска с учетом репродуктивных планов. Следует учитывать, что во многих случаях и при многих формах эпилепсии препараты вальпрооевой кислоты заведомо превосходят по потенциальной эффективности другие АЭП. Например, вальпроат заведомо более эффективен в лечении многих форм ИГЭ, включая юношескую абсансную эпилепсию (ЮАЭ) и ЮМЭ, т.е. при тех формах эпилепсии, которые дебютируют непосредственно перед наступлением репродуктивного возраста и требуют длительного лечения, во многих случаях АЭП отменить в последующем не удастся. Проанализировав предоставленную информацию, пациенты нередко делают выбор в пользу более высокой эффективности лечения, принимая во внимание возможные нейроэндокринные нарушения и тератогенный эффект.

Например, при ЮАЭ стартовая терапия должна осуществляться исключительно с препаратов вальпрооевой кислоты. Вальпроаты высокоэффективны в отношении как абсансов, так и генерализованных судорожных приступов (ГСП). Важно отметить, что ЮАЭ — один из немногих эпилептических синдромов, при котором альтернативы вальпроатам в монотерапии не существует. С.Р. Panayiotopoulos (2005) рассматривает возможность стартовой монотерапии ламотриджином при ЮАЭ у женщин с целью избежания нередких ПЭ вальпроата на репродуктивную функцию [66]. Однако он же констатирует, что эффективность ламотриджина при данном синдроме примерно на 50 % ниже эффективности вальпроатов. Также вальпроаты, безусловно, высокоэффективны при ЮМЭ, но их применение ограничивает именно потенциально тератогенное воздействие с учетом обычно многолетней терапии при данном заболевании. В связи с этим широко дискутируется возможность применения при ЮМЭ, прежде всего у женщин, альтернативных

АЭП (топирамат и леветирацетам). По данным обзора J. Liu и соавт. (2015), анализ исследований и случаев применения монотерапии топираматом в лечении ЮМЭ, включенных в Кокрановскую базу данных, не показал достоверных различий между топираматом и вальпроатом по 50 % уменьшению частоты ГСП, миоклонических приступов или достижению ремиссии. Однако, несмотря на доказанно лучшую переносимость, топирамат не имеет доказательств преимущества перед вальпроатом по эффективности. А. Chowdhury и M.J. Brodie (2016) на основании ретроспективного анализа 186 пациентов с ЮМЭ сделали вывод о том, что, несмотря на высокую частоту ремиссии при лечении данного заболевания, прогноз лучше у мужчин, что связано с преимущественным назначением вальпроата пациентам мужского пола и тенденцией избегать назначения вальпроата у женщин. Женщинам чаще назначали менее эффективные при данном заболевании леветирацетам и ламотриджин в связи с нейроэндокринными ПЭ. Исследование еще раз подтвердило, что наиболее эффективным препаратом при ЮМЭ является вальпроат.

С. Johannessen Landmark и соавт. (2019) проанализировали эффективность и переносимость лечения ЮМЭ у 90 пациентов с ЮМЭ. Наиболее часто в лечении применялись вальпроат, леветирацетам, ламотриджин. В 2/3 случаев у пациентов мужского пола применялся вальпроат, женщинам чаще назначались другие АЭП. Авторы отметили, что ламотриджин был значительно менее эффективен в отношении ГСП, чем вальпроат и леветирацетам, и в некоторых случаях провоцировал миоклонические приступы. У 48 % пациентов, получавших ламотриджин, отмечено отсутствие эффекта или аггравация миоклонических приступов. В 12 % случаях при приеме ламотриджина отмечено развитие аллергической сыпи. В то же время 43 % пациентов, получавших леветирацетам, предъявляли жалобы на раздражительность, агрессию и выраженные нарушения настроения.

К сожалению, врачи вынуждены реже назначать вальпроат женщинам с ЮМЭ в связи с проблемами переносимости; это приводит к снижению эффективности лечения и ухудшению прогноза [4].

При отсутствии у пациентки репродуктивных планов (а также ранее существующих заболеваний репродуктивной системы, вызвавших бесплодие, умственной отсталости, других тяжелых неврологических нарушений, тяжелых соматических заболеваний) эта проблема теряет актуальность, так как определяющим является именно тератогенный риск. В целом АЭП повышают риск макроаномалий развития не менее чем в 2–3 раза (4–6 % против 2–4 % у женщин, не страдающих эпилепсией) [3, 42]. Тератогенный риск (риск пороков развития плода) при применении вальпроата во время беременности превышает 5,4 %; при этом риск

значительно повышен при применении суточной дозы >600 мг/сут и особенно высок при использовании дозы >1000 мг/сут [36]. Однако доказано, что риск для жизни матери и плода, связанный с ГСП во время беременности, выше, чем риск, связанный с приемом АЭП [42, 59]. Также следует учитывать, что все изменения терапии должны проводиться до наступления беременности [42]. Таким образом, если беременность наступила на фоне приема препарата с более высоким тератогенным риском, а состояние пациентки в отношении приступов стабильно или она находится в ремиссии, беременность должна быть продолжена при проводимой терапии, так как попытка в этом случае заменить АЭП на препарат с менее высоким тератогенным риском может привести к рецидиву приступов. Пациентке заранее должны быть даны рекомендации по приему фолиевой кислоты в случае наступления беременности и по планированию обследования и наблюдения во время беременности [42]. Если избежать приема вальпроата во время беременности невозможно, то в соответствии с международными рекомендациями следует стремиться к применению минимально эффективных доз, делению суточной дозы на 2–3 приема; предпочтительно проведение монотерапии, так как риск тератогенного эффекта для всех АЭП, как правило, возрастает при политерапии [42, 63]. Нужно учитывать, что тератогенный риск вальпроата зависит от дозы и существенно возрастает при применении дозы >600 мг/сут (особенно дозы >1000 мг/сут) и при концентрации препарата в крови >100 мкг/мл [4, 36, 42, 63].

В настоящее время наиболее безопасными препаратами у женщин, в том числе при беременности (в связи с наименьшим тератогенным риском), считаются ламотриджин и леветирацетам, также появляются данные об относительной безопасности окскарбазепина. Данные регистров беременности показывают, что наименьший риск тератогенного воздействия связан с приемом леветирацетама, ламотриджина и окскарбазепина, сопоставим при приеме этих 3 АЭП и находится в пределах 2,0–2,4 % (для сравнения: частота пороков развития без лечения составила 1,1 %) [74]. Эта закономерность прослеживается при анализе большинства регистров беременности, однако показатели несколько варьируют в разных исследованиях. В некоторых исследованиях наименьший тератогенный риск был получен для леветирацетама, и он был ниже по сравнению с ламотриджином. Например, в исследовании F.J. Vajda и соавт. (2014) с участием 1572 женщин, получавших АЭП в I триместре беременности, и 153 женщин, не получавших АЭП в I триместре, частота пороков развития плода составила 3,3 % у женщин, не получающих АЭП; 4,6 % – при приеме ламотриджина в монотерапии; 2,4 % – при приеме леветирацетама в монотерапии.

В исследовании D.G. Vössler (2019), сравнивающем тератогенный эффект 8 АЭП по данным регистра EURAP, охватывающего 42 страны, частота пороков развития для этих 3 АЭП считается наименьшей и составляет 10 случаев (3 %) из 333 случаев беременности для окскарбазепина, 74 (2,9 %) из 2514 случаев беременности для ламотриджина и 17 (2,8 %) из 599 случаев беременности для леветирацетама. Таким образом, тератогенный риск был наименьшим при приеме леветирацетама, но число исследуемых беременностей было значительно больше при приеме ламотриджина.

Безопасность применения при беременности новых АЭП, появившихся в последние годы, еще находится в процессе изучения.

Несмотря на доказанно достаточно высокий тератогенный риск в случае приема матерью вальпроата во время беременности, с другой стороны, отказ от вальпроата может привести к ухудшению течения эпилепсии. Врач должен информировать женщину обо всех возможных рисках, связанных с приемом вальпроата и отказом от его применения. Ответственность в принятии решения о приеме вальпроата должна быть разделена между пациенткой и лечащим врачом [55].

Опасения относительно формирования отдаленных репродуктивных нарушений, связанные с назначением вальпроата девочкам до пубертатного периода, вероятно, недостаточно обоснованы, если планируется окончание лечения до наступления полового созревания. Например, это касается таких возрастзависимых форм эпилепсии, как идиопатическая фокальная эпилепсия, детская абсансная эпилепсия и др. Доказано, что вальпроат может индуцировать гиперандрогению у женщин. У получающих вальпроат пациенток репродуктивного возраста гиперандрогения является основным механизмом нейроэндокринных репродуктивных нарушений и может приводить к нарушению менструального цикла, формированию поликистозных изменений в яичниках и синдрома поликистозных яичников с последующим развитием бесплодия. Однако гиперандрогения и сопутствующие нейроэндокринные нарушения формируются у девушек после наступления менархе, но не до него, что указывает на возможность применения вальпроата у девочек [45].

Аггравация эпилептических приступов под влиянием антиэпилептических препаратов

Особой проблемой, находящейся на стыке 2 основных показателей адекватной антиэпилептической терапии – эффективности и переносимости, является аггравация – повышение частоты или изменение характера эпилептических приступов на фоне терапии. Аггравация, с одной стороны, относится к ПЭ, а с другой – указывает на плохую эффективность (так как препарат не только не подавляет приступы

и, соответственно, не выполняет свою основную задачу, но и ухудшает течение эпилепсии). Риск аггравации различается для разных АЭП; некоторые из них вызывают только определенный вид аггравации или аггравацию только определенных типов приступов. В целом чаще всего приводят к учащению приступов препараты, для которых свойственен 1 механизм действия, например ГАМКергическое действие или блокада натриевых каналов. У АЭП с множественным механизмом действия (таких как, например, вальпроат) риск аггравации существенно ниже. Аггравация встречается при различных формах эпилепсии и во всех возрастных группах, однако чаще при ИГЭ и у детей, а также у пациентов с сочетанием приступов нескольких типов [4, 10, 69]. Например, типичные абсансы учащаются на фоне приема карбамазепина, вигабатрина, тиагабина, габапентина, фенитоина [90]. При ЮМЭ аггравация приступов возможна при назначении карбамазепина и фенитоина. Некоторые АЭП могут быть эффективны при определенных типах приступов в рамках ИГЭ (например, при генерализованных тонико-клонических приступах), одновременно вызывая аггравацию других приступов, также развивающихся при данных формах эпилепсии (абсансы, миоклонии). Поэтому при назначении АЭП необходимо учитывать все типы приступов, имеющиеся у пациента, возникающие в рамках определенной формы эпилепсии [37]. Подтверждением аггравации эпилептических приступов под влиянием АЭП служит их учащение (от незначительного превышения исходной частоты до развития эпилептического статуса) или видоизменение и появление новых типов приступов после назначения препарата или повышения его суточной дозы. Характерно, что при отмене или снижении суточной дозы данного АЭП эти явления обратимы [69]. Это позволяет отличить истинную и ложную аггравацию (в последнем случае имеет место ухудшение в естественном течении заболевания независимо от терапии или ухудшение, связанное не с введением нового АЭП, а с одновременной отменой другого АЭП,

который ранее считался неэффективным). Наиболее тяжелое проявление аггравации эпилепсии на фоне неадекватной антиэпилептической терапии – развитие эпилептического статуса. Возможность учащения приступов, обусловленного приемом АЭП, до степени развития эпилептического статуса отмечается многими авторами [10, 37, 43, 69, 77]. Возможно развитие судорожного эпилептического статуса, бессудорожного эпилептического статуса (статус абсансов, статус фокальных приступов), а также электрического эпилептического статуса сна. Например, описаны случаи развития электрического эпилептического статуса медленного сна у пациентов с роландической эпилепсией при применении карбамазепина и окскарбазепина [67].

Основные примеры возможной аггравации эпилепсии при приеме АЭП [4, 10]:

- карбамазепин – учащение или появление абсансов и миоклонических приступов (в том числе негативного миоклонуса); фокальных (моторных) приступов при лобной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации (особенно при расположении очага в лобной доле);
- фенитоин – учащение или появление абсансов и миоклонических приступов;
- фенобарбитал – учащение абсансов;
- ламотриджин – учащение миоклонических приступов при тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества и некоторых других формах миоклонических эпилепсий;
- клоназепам – в редких случаях может усиливать миоклонические приступы и тонические приступы (особенно при синдроме Леннокса – Гасто).

Риск аггравации для АЭП, применявшихся в течение многих лет, к настоящему времени хорошо изучен (табл. 5). Карбамазепин относят к препаратам с наиболее высоким риском аггравации, особенно при ИГЭ. Также риск аггравации достаточно высок при применении фенитоина. А для вальпроата характерен низкий риск аггравации [37, 43, 69].

Таблица 5. Аггравация эпилепсии под влиянием отдельных антиэпилептических препаратов [4, 8–10, 37]

Table 5. Aggravation of epilepsy in response to certain antiepileptic drugs [4, 8–10, 37]

Препарат Drug	Виды приступов, учащению или появлению которых он способствует Type of seizures associated with aggravation (newly developed or with increased frequency)	Источник Study
Старые антиэпилептические препараты Old antiepileptic drugs		
Фенитоин Phenytoin	Миоклонические приступы, абсансы. Чаще других антиэпилептических препаратов вызывает аггравацию по механизму парадоксальной интоксикации Myoclonic seizures and absence seizures. Phenytoin is more likely to cause aggravation due to paradoxical intoxication compared to other antiepileptic drugs	Guerrini et al., 1998; Genton, 2000; De Toffol et al., 1998; Vallarta et al., 1974; Monaco, Mula, 2002; Osorio et al., 1989

Продолжение таблицы 5

Continuation of table 5

Препарат Drug	Виды приступов, учащению или появлению которых он способствует Type of seizures associated with aggravation (newly developed or with increased frequency)	Источник Study
Фенобарбитал Phenobarbital	Абсансы, миоклонические приступы. При роландической эпилепсии: агgravация фокальных приступов, появление эпилептического негативного миоклонуса Absence seizures and myoclonic seizures. In rolandic epilepsy: aggravation of focal seizures, development of epileptic negative myoclonus	Guerrini et al., 1998; De Toffol et al., 1998; Corda et al., 2001; Yang et al., 2008, 2009
Бензодиазепины Benzodiazepines	Может учащаться миоклонус, генерализованные приступы (особенно тонические) при синдроме Леннокса–Гасто до степени статуса тонических приступов Can increase the frequency of myoclonus and generalized seizures (especially tonic) in patients with Lennox–Gastaut syndrome up to the development of epileptic status of tonic seizures	Perucca et al., 1998; Tassinari et al., 1971, 1972; Prior et al., 1971; Bittencourt, Richens, 1981; DiMario, Clancy, 1988
Этосуксимид Ethosuximide	Агgravация генерализованных и билатеральных тонико-клонических приступов, в том числе и при абсансных формах эпилепсии; редкие случаи агgravации миоклонических приступов и абсансов Aggravation of generalized and bilateral tonic-clonic seizures (including those in patients with absence epilepsy); rare cases of aggravation of myoclonic seizures and absence seizures	Perucca et al., 1998; De Toffol et al., 1998; Panayiotopoulos, 2007; Dreifuss, 1995
Традиционные (базовые) антиэпилептические препараты Traditional (basic) antiepileptic drugs		
Карбамазепин Carbamazepine	Миоклонии, эпилептический негативный миоклонус, абсансы (типичные и атипичные), появление феномена вторичной билатеральной синхронизации, учащение приступов, исходящих из дополнительной моторной зоны при лобной эпилепсии, развитие ESES-синдрома (электрического эпилептического статуса сна) при роландической эпилепсии, агgravация симптоматической фокальной эпилепсии (учащение и утяжеление фокальных приступов, появление атонических приступов). Наиболее высок потенциал агgravации при идиопатической генерализованной эпилепсии Myoclonia, epileptic negative myoclonus, absence seizures (typical and atypical), development of secondary bilateral synchrony, increased frequency of seizures originating from the additional motor zone in patients with frontal lobe epilepsy, development of electrical status epilepticus in sleep (ESES) syndrome in patients with rolandic epilepsy, aggravation of symptomatic focal epilepsy (increased frequency and severity of focal seizures; development of atonic seizures). Patients with idiopathic generalized epilepsy are particularly prone to aggravation	Arzimanoglou, 2002; Berkovic, 1998; Borusiak et al., 2000; Gelisse et al., 2001; Genton, 2000; Guerrini et al., 1998; Hirsch, Genton, 2003; Huang, D’Cruz, 2000; Nanba, Maegaki, 1999; De Toffol et al., 1998; Yang et al., 2003; Snead, Hosey, 1985; Nakken, Johannessen, 2008; Panayiotopoulos, 2007; Crespel et al., 2009; Miyamoto et al., 1995
Вальпроат Valproate	1. Агgravация встречается редко, обусловлена передозировкой, развитием метаболических нарушений (гепатопатия, гипераммониемия и др.). 2. Агgravация абсансов при детской и юношеской абсансной эпилепсии 1. Aggravation is rare and is associated with overdose and development of metabolic disorders (such as hepatopathy, the hyperammonemia, etc.). 2. Aggravation of absence seizures in children and adolescents with absence epilepsy	1. Genton, 2000; Hirsch, Genton, 2003; Guerrini, 2006. 2. Lerman-Sagie et al., 2001; Buechle et al., 2007; Belcastro et al., 2013

Продолжение таблицы 5
Continuation of table 5

Препарат Drug	Виды приступов, учащению или появлению которых он способствует Type of seizures associated with aggravation (newly developed or with increased frequency)	Источник Study
Новые антиэпилептические препараты New antiepileptic drugs		
Оскарбазепин Oxcarbazepine	Генерализованные приступы (миоклонические приступы, абсансы) в рамках идиопатической генерализованной эпилепсии, эпилептический негативный миоклонус, аггравация роландической эпилепсии (появление атипичных абсансов, учащение и изменение характера фокальных моторных приступов, ESES-синдром) Generalized seizures (myoclonic and absence seizures) in patients with idiopathic generalized epilepsy, epileptic negative myoclonus, aggravation of rolandic epilepsy (development of atypical absence seizures, increased frequency and change in the type of focal motor seizures, ESES syndrome)	Gelisse et al., 2004; Hahn et al., 2004; Grosso et al., 2006; Vendrame et al., 2007; Pavlidis et al., 2015
Ламотриджин Lamotrigine	1. Миоклонии и генерализованные судорожные приступы при тяжелых формах миоклонической эпилепсии (тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества, прогрессирующие миоклонические эпилепсии). 2. Миоклонические приступы при юношеской миоклонической эпилепсии. 3. Аггравация абсансов при детской абсансной эпилепсии, статус абсансов. 4. При роландической эпилепсии: появление атипичных абсансов, развитие эпилептического негативного миоклонуса 1. Myoclonia and generalized convulsive seizures in patients with severe forms of myoclonic epilepsy (severe myoclonic epilepsy of infancy, progressive myoclonic epilepsy). 2. Myoclonic seizures in patients with juvenile myoclonic epilepsy. 3. Aggravation of absence seizures in children with absence epilepsy, absence status. 4. In patients with rolandic epilepsy: development of atypical absence seizures and epileptic negative myoclonus	1, 2. Wallace, 1996; Catania et al., 1999; Guerrini et al., 1998; Biraben et al., 2000; Maiga et al., 2006; Genton et al., 2006; Janszky et al., 2000. 3. Hasan et al., 2006. 4. Catania et al., 1999; Cerminara et al., 2004
Топирамат Topiramate	Возможность аггравации не доказана; случаи аггравации встречаются редко Aggravation has not been proved; rare cases of aggravation	Perucca et al., 1998; Somerville, 2002; Krishnan et al., 2003; Arvio, Sillanpaa, 2005
Лакосамид Lacosamide	Низкая вероятность аггравации эпилепсии; описан случай аггравации тонических приступов при синдроме Леннокса–Гасто Low probability of aggravation of epilepsy; a case of aggravation of tonic seizures in a patient with Lennox–Gastaut syndrome has been reported	Simoens, 2011; Andrade-Machado et al., 2012
Леветирацетам Levetiracetam	1. Аггравация чаще у пациентов с умственной отсталостью. 2. Чаще при идиопатической генерализованной эпилепсии. 3. Чаще миоклонические приступы. 4. Появление негативного миоклонуса. 5. Абсансы. 6. Статус сложных фокальных приступов. 7. Аггравация фокальных приступов у пациентов с фокальной кортикальной дисплазией 1. Aggravation is more common in patients with mental retardation. 2. Patients with idiopathic generalized epilepsy are more likely to develop aggravation. 3. Myoclonic seizures are more common. 4. Development of negative myoclonus. 5. Absence seizures. 6. Status of complex focal seizures. 7. Aggravation of focal seizures in patients with focal cortical dysplasia	1. Bird, Joseph, 2003; Nakken et al., 2003. 2. Dericioglu, Saygi, 2010; Somerville, 2002; Gayatri, Livingston, 2006; Giroux et al., 2009; Kholin et al., 2014. 3. Liu et al., 2012; Labate et al., 2006. 4. Auriel et al., 2007. 5. Auvin et al., 2011. 6. Atefy, Tettenborn, 2005. 7. Cvetkovska et al., 2018; Somerville, 2019

Окончание таблицы 5

End of table 5

Препарат Drug	Виды приступов, учащению или появлению которых он способствует Type of seizures associated with aggravation (newly developed or with increased frequency)	Источник Study
Вигабатрин Vigabatrin	Абсансы, тонико-клонические приступы при идиопатической генерализованной эпилепсии Absence seizures, tonic-clonic seizures in patients with idiopathic generalized epilepsy	De Toffol et al., 1998; Panayiotopoulos, 2007
Тиагабин Tiagabine	Абсансы, миоклонические приступы, развитие бессудорожного эпилептического статуса у пациентов с генерализованными эпилепсиями (статус абсансов), реже — у пациентов с фокальными формами эпилепсии (статус фокальных приступов) Absence seizures, myoclonic seizures, development of non-convulsive status epilepticus in patients with generalized epilepsy (absence status epilepticus); less frequently in patients with focal forms of epilepsy (focal status epilepticus)	Trinka et al., 1999; Knake, 1999; Panayiotopoulos, 2007
Габапентин Gabapentin	Типичные и атипичные абсансы и миоклонии Typical and atypical absence seizures and myoclonia	Genton, 2000; Asconape et al., 2000; Panayiotopoulos, 2007
Прегабалин Pregabalin	Агgravация миоклонических приступов, появление миоклонуса <i>de novo</i> , фокальный и мультифокальный миоклонус при фокальных эпилепсиях Aggravation of myoclonic seizures, development of <i>de novo</i> myoclonus, focal and multifocal myoclonus in patients with focal epilepsy	Modur et al., 2008; Huppertz et al., 2001
Стимуляция блуждающего нерва Vagus nerve stimulation		
—	Описан случай агgravации с развитием эпилептического статуса One case of aggravation with the development of status epilepticus has been described	Arhan et al., 2018

В отношении новых АЭП, которые стали применяться относительно недавно, информация об агgravации постоянно обновляется и дополняется, и этот вопрос недостаточно изучен. Например, за последний год появились новые данные о возможности агgravации эпилептических приступов у пациентов с фокальными кортикальными дисплазиями при применении левитирацетама [33, 75]. Число наблюдений мало: авторы описали 5 случаев агgravации при применении низких доз левитирацетама (500–1000 мг/сут) у пациентов с фокальными кортикальными дисплазиями. Случаи учащения приступов были достоверно связаны с применяемым препаратом, так как агgravацией в данном исследовании считалось увеличение частоты приступов на 100 % и более, а в 2 случаях отмечено появлением приступов нового типа при введении левитирацетама. Во всех случаях отмена левитирацетама привела к восстановлению исходной частоты приступов.

В настоящее время появляются первые данные о том, что применение стимулятора блуждающего нерва также может оказывать парадоксальный эффект и вызывать агgravацию (подобно применению АЭП) до развития эпилептического статуса [18]. Е. Arhan

и соавт. (2018) описали случай агgravации эпилептических приступов у 13-летней девочки с резистентной к терапии фокальной эпилепсией после установления стимулятора блуждающего нерва и настройки частоты стимуляции до достаточно высокого (терапевтического) уровня. Это единственный подобный случай, описанный в литературе в настоящее время.

Таким образом, низкий потенциал агgravации является очень важным благоприятным аспектом переносимости терапии вальпроатом и представляет несомненное преимущество вальпроата по сравнению с другими АЭП.

Влияние антиэпилептических препаратов на когнитивные функции, настроение и поведение

Большое значение имеет возможность негативно-го влияния АЭП на когнитивную и психическую сферу у всех категорий пациентов, но особенно у детей [35, 48, 60].

Известно, что практически все АЭП могут оказывать влияние на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение больных, однако это влияние может быть как положительным, так

и отрицательным [2, 44]. Например, по данным R. Schubert (2005), большинство АЭП в терапевтических дозах не оказывают негативного влияния на внимание и поведение, за исключением фенобарбитала, габапентина и топирамата. С другой стороны, такие АЭП, как ламотриджин и карбамазепин, могут положительно влиять на внимание и поведение [73]. Многие исследователи относят к АЭП, положительно влияющим на когнитивные функции и поведение, прежде всего ламотриджин, карбамазепин и окскарбазепин [60]. Вальпроат, а также карбамазепин, окскарбазепин и ламотриджин улучшают настроение [49] и могут применяться как корректоры настроения, особенно у больных эпилепсией [47].

Зависимость от механизма действия препарата. Эффективность АЭП обусловлена механизмом их действия (фармакодинамикой). Однако характер ПЭ в некоторой степени также определяется механизмом действия. Особенно это касается когнитивных, эмоциональных, поведенческих нарушений, что неудивительно: подавляя эпилептиформную активность, АЭП воздействуют на области мозга, вовлеченные в процессы памяти, обучения и регуляции эмоциональных реакций [71]. Риск развития аффективных, когнитивных, поведенческих, психотических нарушений и даже суицидального поведения наиболее высок при приеме препаратов, реализующих свой противосудорожный эффект через рецепторы ГАМК и усиливающих ГАМКергическое торможение (барбитураты, бензодиазепины и др.) – АЭП, для которых этот механизм является основным или преобладающим [71]. По данным В.В. Калинина, АЭП, обладающие серотонинергическими свойствами (данный эффект есть у ряда АЭП, но не имеет отношения к антиэпилептическому действию), могут оказывать действие, сходное с эффектами антидепрессантов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. В рамках данной модели фенобарбитал – препарат с наиболее высоким риском аффективных нарушений и суицида. С другой стороны, карбамазепин, окскарбазепин, вальпроат и ламотриджин улучшают настроение у пациентов с эпилепсией и имеют серотонинергический механизм действия [49].

Антиэпилептические препараты с преимущественным влиянием на натриевые каналы (фенитоин, карбамазепин и ламотриджин), по-видимому, оказывают минимальное воздействие на когнитивные функции [71], однако, по некоторым данным, чаще вызывают аллергические кожные реакции [1] и агрессию. В последние годы появляется новая информация о роли антиглутаматергического механизма действия АЭП на развитие когнитивных нарушений. Интересные данные были получены в исследовании Т. М. van Veenendaal и соавт. (2016): авторы впервые продемонстрировали, что АЭП, влияющие на уровень

основного возбуждающего медиатора – глутамата – и снижающие его концентрацию в определенных отделах мозга, могут ухудшать когнитивные функции, снижая скорость мыслительных операций. Пациенты, получающие различные АЭП, проходили магнитно-резонансную спектроскопию, включая последовательности PRESS ($n = 55$) и MEGA-PRESS ($n = 43$), для оценки концентраций ГАМК и глутамата в затылочных областях. Оценивали связь между концентрацией медиаторов и скоростью переработки информации, которую рассчитывали при помощи теста CVST (Computerized Visual Searching Task). Низкая скорость реакций ассоциировалась с менее высокой концентрацией глутамата. Пациенты, получающие АЭП из группы высокого риска по развитию когнитивных нарушений, имели низкие показатели скорости мыслительных процессов и низкую концентрацию глутамата. Связь с концентрацией ГАМК не была доказана в этом исследовании.

Некоторые АЭП (например, вальпроат, топирамат, зонисамид и др.) обладают сложным множественным механизмом действия, включающим несколько компонентов. Множественный механизм действия хотя теоретически и сопряжен с некоторым риском «суммации» ПЭ, обусловленных разными механизмами действия, на практике часто ассоциируется с достаточно хорошей переносимостью терапии и значительно снижает риск аггравации приступов (также более свойственный препаратам, имеющим лишь 1 или 2 механизма действия). С другой стороны, множественный механизм действия повышает вероятность хорошего терапевтического эффекта, особенно в резистентных случаях, в связи с действием препаратов на разные мишени [10]. Например, вальпроат имеет многокомпонентный механизм действия, включающий блокаду вольтажзависимых натриевых и кальциевых каналов, подавление высокочастотных разрядов нейронов, повышение синтеза и высвобождения ГАМК, потенциацию ГАМКергической передачи в ряде областей головного мозга, снижение высвобождения возбуждающей гамма-гидроксимасляной кислоты и ослабление процесса возбуждения, вызванного активацией N-метил-D-аспартатными (NMDA) рецепторами глутамата. Вероятно, в связи с множественным механизмом действия вальпроат почти не оказывает негативного влияния на когнитивную сферу, в том числе у детей [44], и может положительно влиять на настроение. Существует предположение о том, что препарат влияет на дофаминергическую и серотонинергическую передачу, что обуславливает его эффективность при ряде психических и нервных заболеваний [49, 68]. В работах В.В. Калинина указывается, что серотонинергический механизм действия вальпроата оказывает положительное влияние на аффективную

сферу [49]. По данным отчета рабочей группы ILAE (ILAE Task Force Report 2016), вальпроаты не оказывают влияния на когнитивные функции детей (эффект нейтральный) [15].

Риск депрессии. Фундаментальной в отношении оценки риска депрессии, связанной с приемом АЭП, можно считать работу M. Mula и J.W. Sander (2007), в которой все АЭП были разделены по риску развития депрессии. Наибольшая частота развития симптомов депрессии зарегистрирована на фоне терапии барбитуратами, вигабатрином и топираматом – 10 %, однако она еще более высока у пациентов из группы риска по развитию данных нарушений (у больных с ранее диагностированными психическими нарушениями или умственной отсталостью). На фоне приема зонисамида депрессия была зарегистрирована примерно у 7 % пациентов с эпилепсией. Тиагабин, леветирацетам и фелбамат занимают промежуточное положение: распространенность депрессии примерно 4 % или ниже. Вальпроат, карбамазепин, фенитоин, этосуксими́д, окскарбазепин, габапентин, прегабалин и ламотриджин были ассоциированы с низким риском развития депрессии (<1 %).

Вальпроат (а также карбамазепин, окскарбазепин и ламотриджин) улучшает настроение у пациентов с эпилепсией, вероятно, в связи с серотонинергическим механизмом действия [49]. Препараты вальпроевой кислоты в течение многих лет широко и успешно применяются при лечении биполярных расстройств. Имеются данные об их эффективности при депрессии и пограничном расстройстве личности с агрессивным поведением [26, 91]. По мнению S.I. Johannessen и E. Ven-Menachem (2006), больным эпилепсией с аффективными расстройствами целесообразно назначать вальпроат, карбамазепин или ламотриджин в качестве стабилизаторов настроения.

Роль АЭП в развитии психотических расстройств при эпилепсии. В отношении наиболее тяжелых, нередко угрожающих жизни психических осложнений 2-е место после повышенного риска депрессии при эпилепсии и приеме некоторых АЭП занимают расстройства психотического спектра, вызванные приемом АЭП. Развитие психоза является одним из редких, но наиболее тяжелых осложнений антиэпилептической терапии. Первое описание развития психоза на фоне антиэпилептической терапии было связано с применением этосуксими́да и опубликовано J. Roger и соавт. в 1968 г. [79]; этот случай рассматривается в рамках феномена насильственной нормализации (табл. 6).

Синдром насильственной нормализации Ландольта является частным случаем интериктального психоза (занимающим 8 % всех случаев психоза при эпилепсии) и важным специфическим нарушением психических функций, непосредственно

связанным с эффективностью лечения эпилепсии. Данный клинико-электроэнцефалографический феномен характеризуется появлением ранее отсутствующих психических нарушений (чаще – симптомов психоза, реже – аффективных и других психических расстройств) на фоне блокирования эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме и прекращения или резкого уменьшения приступов в связи с успешным применением АЭП или хирургического лечения. Известно, что чаще всего данный феномен возникает на фоне приема вигабатрина, топирамата, тиагабина, зонисамида и некоторых других АЭП [80]. В настоящее время считается, что синдром насильственной нормализации, по-видимому, может быть спровоцирован практически любым АЭП, вызвавшим резкое улучшение при эпилепсии – возможно, у пациентов, имеющих некоторую предрасположенность к развитию психических нарушений, которая в настоящее время не имеет объяснений. Вероятно, основную роль в развитии феномена насильственной нормализации играет не выбор АЭП, а выраженность положительного эффекта препарата [23], так как синдром Ландольта всегда указывает на высокую эффективность лечения. Большое значение имеет правильная коррекция антиэпилептической терапии в случае развития этого осложнения и переход на АЭП, которые практически не вызывают данное расстройство, например вальпроат [87, 88].

Несмотря на высокую эффективность вальпроата в лечении эпилепсии, он практически не вызывает синдром Ландольта; описаны единичные случаи при приеме вальпроата в сочетании с ламотриджином [23, 82]. Вероятно, это связано с многокомпонентным механизмом действия, в то время как психические нарушения чаще развиваются при применении препаратов с преимущественным влиянием на ГАМКергическую систему. По данным M. Mula, J.W. Sander (2007), вальпроат также относится к АЭП с низким риском развития депрессии (<1 %).

Особенности в детском возрасте. При лечении детей следует отдавать предпочтение препаратам, обладающим наименьшей системной токсичностью и не влияющим на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение, с учетом факторов риска у каждого конкретного ребенка. Дети особенно уязвимы к психиатрическим и поведенческим ПЭ. Например, известно, что маленькие дети представляют собой особую группу риска по развитию когнитивных нарушений и гиперактивности при применении барбитуратов [64]. Барбитураты в целом (и наиболее часто – фенобарбитал) у детей чаще, чем у взрослых, вызывают когнитивные нарушения и гиперактивность [65]. Частота поведенческих нарушений при приеме барбитуратов составляет 20–40 % и может достигать 60 % у детей с задержкой развития [13,

24]. Дополнительными факторами риска являются органическое поражение головного мозга, сложные фокальные приступы, височная и лобная формы эпилепсии. Барбитураты могут вызывать многочисленные поведенческие и аффективные нарушения, включая агрессию, аутоагрессию, депрессию, гиперактивность, раздражительность и лабильность настроения, приступы гнева, оппозиционное поведение, отказ от выполнения врачебных назначений [10–12].

По мнению G. Coppola (2004), фенобарбитал и фенитоин детям следует назначать в последнюю

очередь, что обусловлено токсичностью этих препаратов. Среди новых АЭП ограничено применение вигабатрина, поскольку он может вызывать необратимое нарушение полей зрения (вигабатрин применяется преимущественно в раннем возрасте для лечения инфантильных спазмов). Применение фелбамата ограничено в связи с его гепато- и гематотоксичностью (препарат может вызывать угрожающие жизни осложнения – апластическую анемию и токсический гепатит; в связи с этим крайне ограниченно применяется в отдельных специализированных клинических

Таблица 6. Зарегистрированные случаи психотических нарушений и тяжелой депрессии, развившихся как осложнения антиэпилептической терапии [4, 10]

Table 6. Reported cases of psychotic disorders and severe depression resulted from antiepileptic therapy [4, 10]

<p>Препарат Drug</p>	<p>Описание случаев психотических нарушений и тяжелой депрессии Description of cases of psychotic disorders and severe depression</p>
<p>Этосуксимид Ethosuximide</p>	<p>Первый описанный в литературе случай психоза в связи с приемом антиэпилептических препаратов (G. Roger, 1968), развившегося по механизму насильственной нормализации; психоз, суицидальные мысли и симптомы маниакального расстройства, в том числе у детей (J. Chien, 2011; M.R. Trimble et al., 2002); психоз при синдроме Ландольта (T. Yamamoto и соавт., 2001). Этосуксимид относится к антиэпилептическим препаратам с низким риском развития депрессии (<1 %) [60], однако, по данным M.R. Trimble и соавт. (2002), может вызывать депрессию, дисфорию и раздражительность The first reported case of psychosis associated with antiepileptic drugs (G. Roger, 1968), developed through forced normalization; psychosis, suicidal thoughts, and symptoms of manic disorder, including those in children (J. Chien, 2011; M.R. Trimble et al., 2002); psychosis in patients with Landolt syndrome (T. Yamamoto et al., 2001). Etosuximide is associated with a low risk of depression (<1 %) [60]; however, M.R. Trimble et al. (2002) reported depression, dysphoria, and irritability in patients receiving it</p>
<p>Вигабатрин Vigabatrin</p>	<p>Препарат с пропсихотическими свойствами; ассоциирован с агрессивным поведением, дисфорией, депрессией и развитием психоза (M.R. Trimble, 2002); психоз встречался с частотой 2,5 % в обзоре данных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований вигабатрина, достоверно чаще по сравнению с плацебо (частота психоза 2,5 и 0,3 % соответственно, $p = 0,028$). Психоз в большинстве случаев носил транзиторный характер, и его проявления претерпевали обратное развитие после отмены препарата, снижения дозы или назначения нейролептиков (D.F. Levinson, O. Devinsky, 1999). По данным обзора литературы, психоз и галлюцинации относились к основным побочным эффектам вигабатрина (L.J. Willmore и соавт., 2009). В исследовании, где сравнивались побочные эффекты препарата у взрослых и детей, нарушения поведения и гиперактивность чаще отмечались у детей, спутанность сознания и психоз – у взрослых (B. Aurich-Barrera и соавт., 2011). Психоз отмечен при синдроме Ландольта (M.R. Trimble, B. Schmitz, 2002), в том числе у детей (P. Weber и соавт., 2012). Вигабатрин относится к антиэпилептическим препаратам с наиболее высоким риском развития депрессии (10 % больных) [60], частота депрессии еще выше у пациентов группы риска по формированию расстройств настроения; также он относится к препаратам, повышающим риск суицидального поведения [17] Vigabatrin is a drug with propsychotic properties; it is associated with aggressive behavior, dysphoria, depression, and psychosis (M.R. Trimble, 2002); the frequency of psychosis reached 2.5 % in the meta-analysis of double-blind placebo-controlled studies assessing vigabatrin, which was significantly higher than that in the placebo arm (2.5 vs 0.3 % respectively, $p = 0.028$). The majority of patients had transient psychosis, which disappeared after drug cessation or dosage reduction (D.F. Levinson, O. Devinsky, 1999). According to the literature review, psychosis and hallucinations were the most common adverse events associated with vigabatrin (L.J. Willmore et al., 2009). In a study comparing adverse reactions in adults and children, behavioral disorders and hyperactivity were more common in children, whereas confusion and psychosis were more typical of adults (B. Aurich-Barrera et al., 2011). Psychosis was also observed in patients with Landolt syndrome (M.R. Trimble, B. Schmitz, 2002), including children (P. Weber et al., 2012). Vigabatrin is associated with the highest risk of depression (10 % of patients) [60]; the incidence of depression is even higher in patients prone to mood disorders; the drug is also associated with an increased risk of suicidal behavior [17]</p>

Продолжение таблицы 6

Continuation of table 6

<p>Препарат Drug</p>	<p>Описание случаев психотических нарушений и тяжелой депрессии Description of cases of psychotic disorders and severe depression</p>
<p>Леветирацетам Levetiracetam</p>	<p>Описаны случаи развития психоза на фоне приема леветирацетама (Е.Н. Kossoff и соавт., 2001; М.Ж. Chouinard и соавт., 2006), в том числе 4 случая психоза у детей (инициальная терапия леветирацетамом): бред и галлюцинации (зрительные или слуховые); у пациентов отмечены когнитивные нарушения в анамнезе (Е.Н. Kossoff и соавт., 2001). Основные побочные эффекты, приводящие к отмене леветирацетама: нарушение поведения, враждебность и психотические проявления (S. Kayani, D. Sirsi, 2012). Частота поведенческих побочных эффектов при приеме леветирацетама выше у детей, чем у взрослых, и выше у детей с предшествующими поведенческими или когнитивными нарушениями (Е.Н. Kossoff и соавт., 2001; М.С. Gustafson и соавт., 2002; S. Kayani, D. Sirsi, 2012). Леветирацетам чаще, чем другие антиэпилептические препараты, вызывал психотическое расстройство, ассоциированное с приемом антиэпилептических препаратов [29]. Зафиксированы 84 случая появления психотических симптомов при приеме леветирацетама, частота психоза составила 3,7 % [70]. Факторы риска развития психоза при приеме леветирацетама: эпилептический статус, психоз в анамнезе, психические заболевания (кроме психоза) в прошлом, сопутствующий прием фенитоина; напротив, сопутствующая терапия ламотриджином снижала риск развития психоза. Отмечен феномен Ландольта у детей (Т. Yamamoto и соавт., 2001; М. Hirose и соавт., 2003; Т. Kikuchi и соавт., 2013).</p> <p>Леветирацетам относится к антиэпилептическим препаратам со средним риском развития депрессии (не более 4 %) [60]; повышает риск суицидального поведения [17]; описано развитие депрессии при его применении у пожилых пациентов (J.P. Vande Griend и соавт., 2009), развитие гипоманиакальных состояний у пациентов без предшествующих нарушений [16]</p> <p>There were several cases of psychosis in patients receiving levetiracetam (E.H. Kossoff et al., 2001; M.J. Chouinard et al., 2006), including 4 cases of psychosis in children (initial therapy with levetiracetam): delusions and hallucinations (visual or auditory); patients had a history of cognitive impairments (E.H. Kossoff et al., 2001). The main adverse events that required cessation of levetiracetam were as follows: behavioral disorders, hostility, and psychotic manifestations (S. Kayani, D. Sirsi, 2012). The incidence of behavioral adverse effects with levetiracetam was higher in children than in adults and was higher in children with a history of behavioral or cognitive impairments than in children without it (E.H. Kossoff et al., 2001; M.C. Gustafson et al., 2002; S. Kayani, D. Sirsi, 2012). Levetiracetam was more likely to cause psychotic disorders than other antiepileptic drugs [29]. Eighty-four cases of psychotic symptoms in response to levetiracetam were reported; the frequency of psychosis was 3.7 % [70]. Risk factors of psychosis in patients receiving levetiracetam were as follows: status epilepticus, history of psychosis, history of mental disorders (other than psychosis), concomitant use of phenytoin; by contrast, simultaneous use of lamotrigine reduced the risk of psychosis. Landolt syndrome was reported in children (T. Yamamoto et al., 2001; M. Hirose et al., 2003; T. Kikuchi et al., 2013).</p> <p>Levetiracetam is associated with a moderate risk of depression (no more than 4 %) [60]; it increases the risk of suicidal behavior [17]; some authors reported depression in elderly patients receiving levetiracetam (J.P. Vande Griend et al., 2009) and development of hypomanic states in patients with no history of mental disorders [16]</p>
<p>Зонисамид Zonisamide</p>	<p>Психические нарушения чаще возникают у предрасположенных лиц, т. е. у пациентов с ранее существующими психическими симптомами (G. Zaccara и соавт., 2011). Психоз был зарегистрирован у 2 % пациентов (М. Abdoh и соавт., 2011); психоз как проявление синдрома Ландольта отмечен у детей (М. Hirose и соавт., 2003). Описаны 3 пациента со сложными зрительными галлюцинациями после введения зонисаида или повышения дозы (в прошлом у этих пациентов галлюцинации отсутствовали), при снижении дозы или отмене препарата зрительные галлюцинации исчезали и в дальнейшем не возобновлялись (С.І. Akman и соавт., 2003)</p> <p>Patients with pre-existing mental symptoms are more likely to develop mental disorders (G. Zaccara et al., 2011). Psychosis was reported in 2 % of patients (M. Abdoh et al., 2011); psychosis as a manifestation of Landolt syndrome was observed in children (M. Hirose et al., 2003). Three patients developed complex visual hallucinations after administration of zonisamide or dosage increase (these patients had no hallucinations in the past); when the dose was reduced or the drug was ceased, visual hallucinations disappeared (C.I. Akman et al., 2003)</p>
<p>Лакосамид Lacosamide</p>	<p>Описан случай психоза у взрослого пациента с резистентной фокальной эпилепсией на 1-й неделе лечения (D. Chatzistefanidis и соавт., 2013)</p> <p>A case of psychosis has been described in an adult patient with drug-resistant focal epilepsy during the first week of treatment (D. Chatzistefanidis et al., 2013)</p>

Окончание таблицы 5

End of table 5

<p>Препарат Drug</p>	<p>Описание случаев психотических нарушений и тяжелой депрессии Description of cases of psychotic disorders and severe depression</p>
<p>Топирамат Topiramate</p>	<p>При наблюдении 596 пациентов старше 16 лет зарегистрировано 9 случаев психоза (1,5 %); поведенческие и аффективные нарушения зарегистрированы у 75 (12,6 %) пациентов (А.М. Каннер и соавт., 2003). Основные факторы риска развития психоза при приеме топирамата: психиатрические нарушения в анамнезе и пожилой возраст (А.М. Каннер и соавт., 2003); фебрильные судороги в анамнезе, наличие тонических и атонических приступов, высокая частота приступов, мезиальный височный склероз (М. Мула и соавт., 2003, 2004); психоз в рамках синдрома насильственной нормализации (М.Р. Тримбл, В. Шмитц, 2002)</p> <p>Nine cases (1.5 %) of psychosis were registered in the study involving 596 patients older than 16 years; behavioral and affective disorders were observed in 75 of them (12.6 %) (A.M. Kanner et al., 2003). The main risk factors for psychosis in patients receiving topiramate are as follows: history of psychiatric disorders and advanced age (A.M. Kanner et al., 2003); history of febrile seizures, presence of tonic and atonic seizures, high frequency of seizures, mesial temporal sclerosis (M. Mula et al., 2003, 2004); psychosis in patients with forced normalization (M.R. Trimble, B. Schmitz, 2002)</p>
<p>Фенобарбитал и другие барбитураты Phenobarbital and other barbiturates</p>	<p>Могут вызывать тяжелую депрессию (G. Varabas, W.S. Matthews, 1988), в том числе у детей, до 40 % случаев (D.A. Brent и соавт., 1987); относятся к антиэпилептическим препаратам с наиболее высоким риском развития депрессии (>10 %) [60]. По данным широкомасштабного исследования, фенобарбитал относится к препаратам, значительно повышающим у больных эпилепсией риск суицида (J.B. Olesen и соавт., 2010); значительно повышает риск депрессии и суицидального поведения (R.A. Machado и соавт., 2011). Депрессия, а также когнитивные и поведенческие нарушения – основные побочные эффекты препаратов барбитуровой группы (V.V. Kalinin, 2007)</p> <p>Can cause severe depression (G. Varabas, W.S. Matthews, 1988), including that in children; up to 40 % of cases (D.A. Brent et al., 1987); the drugs are associated with the highest risk of depression (>10 %) [60]. Phenobarbital was found to significantly increase the risk of suicide in patients with epilepsy (J.B. Olesen et al., 2010); it also increased the risk of depression and suicidal behavior (R.A. Machado et al., 2011). Depression, as well as cognitive and behavioral disorders, are the main adverse effects of barbiturates (V.V. Kalinin, 2007)</p>
<p>Ламотриджин Lamotrigine</p>	<p>Большинство авторов отмечают благоприятный эффект ламотриджина на настроение – препарат играет роль стабилизатора настроения [47, 49]. Относится к антиэпилептическим препаратам с низким риском развития депрессии (<1 %) [60] и к группе препаратов низкого риска по развитию суицидального поведения [17], однако некоторые авторы указывают на повышение риска суицидального поведения [56, 62]. Описаны крайне редкие случаи синдрома Ландольта, в том числе при приеме ламотриджина в сочетании с вальпроатом (А.В. Туран и соавт., 2012; В. Клемменс, 2005)</p> <p>The majority of authors reported a beneficial effect of lamotrigine on mood: the drug acts as a mood stabilizer [47, 49]. The drug is associated with a low risk of depression (<1 %) [60] and low risk of suicidal behavior [17]; however, some authors reported increased risk of suicidal behavior [56, 62]. There were extremely rare cases of Landolt syndrome described in patients receiving combination of lamotrigine and valproate (A.B. Turan et al., 2012; B. Clemens, 2005)</p>
<p>Фенитоин Phenytoin</p>	<p>Относится к антиэпилептическим препаратам с низким риском развития депрессии (<1 %) [60], однако был связан с возникновением депрессивных эпизодов и риском суицида [56]</p> <p>The drug is associated with a low risk of depression (<1 %) [60]; however, it was reported to cause depressive episodes with a risk of suicide [56]</p>
<p>Карбамазепин Carbamazepine</p>	<p>Синдром насильственной нормализации при приеме карбамазепина встречается казуистически редко (Y. Hirashima и соавт., 2008). Относится к антиэпилептическим препаратам с низким риском развития депрессии (<1 %) [60], может улучшать настроение у пациентов с эпилепсией [49]</p> <p>Forced normalization is extremely rare in patients receiving carbamazepine (Y. Hirashima et al., 2008). The drug is associated with a low risk of depression (<1 %) [60] and can improve mood in patients with epilepsy [49]</p>
<p>Оскарбазепин Oxcarbazepine</p>	<p>Относится к антиэпилептическим препаратам с низким риском развития депрессии (<1 %) [60] и к группе препаратов низкого риска по развитию суицидального поведения [17]. Оказывает положительный психотропный эффект [17, 60], может улучшать настроение у пациентов с эпилепсией [49]</p> <p>The drug is associated with a low risk of depression (<1 %) [60] and low risk of suicidal behavior [17]. It has a positive psychotropic effect [17, 60] and can improve mood in patients with epilepsy [49]</p>

Окончание таблицы 6

End of table 6

<p>Препарат Drug</p>	<p>Описание случаев психотических нарушений и тяжелой депрессии Description of cases of psychotic disorders and severe depression</p>
<p>Вальпроат Valproate</p>	<p>Синдром насильственной нормализации при приеме вальпроата встречается казуистически редко, при сочетании с ламотриджином [23, 82]. Вальпроат относится к антиэпилептическим препаратам с низким риском развития депрессии (<1 %) [60]. Серотонинергический механизм действия вальпроата оказывает положительное влияние на аффективную сферу — препарат может улучшать настроение у пациентов с эпилепсией [49] Forced normalization is extremely rare in patients receiving valproate in combination with lamotrigine [23, 82]. The drug is associated with a low risk of depression (<1 %) [60]. The serotonergic mechanism of valproate action has a positive effect on the affective sphere: the drug can improve mood in patients with epilepsy [49]</p>
<p>Перампанел Perampanel</p>	<p>В обзоре результатов 3 клинических исследований III фазы (F. Rugg-Gunn, 2014) и в исследованиях, проводимых в клинической практике (B.J. Steinhoff и соавт., 2014; A. Rohrer и соавт., 2016), сообщается о случаях депрессии и агрессивности, чаще при применении дозы 12 мг, чем менее высокой дозы (A.B. Ettinger и соавт., 2015). Риск психиатрических побочных эффектов, варьирующих от легкой депрессии до агрессии и суицидальных попыток, выше у пациентов с психическими нарушениями в анамнезе (A. Rohrer и соавт., 2016) In a meta-analysis involving three phase III clinical trials (F. Rugg-Gunn, 2014) and in clinical studies (B.J. Steinhoff et al., 2014; A. Rohrer et al., 2016), the authors reported cases of depression and aggressiveness, observed more frequently in patients receiving 12 mg of perampanel than in those receiving a lower dose (A.B. Ettinger et al., 2015). The risk of psychiatric side effects (ranging from mild depression to aggression and suicidal attempts) is higher in patients with a history of mental disorders (A. Rohrer et al., 2016)</p>

центрах мира для лечения синдрома Леннокса — Га-сто). По данным обзора Моавего и соавт. (2017), из 10 новых АЭП ламотриджин и руфинамид были расценены как препараты с наилучшим влиянием на когнитивные функции детей.

Специфичной для детей с эпилепсией является возможность развития не только стойких нарушений интеллекта (умственной отсталости), но и задержки психического и речевого развития, трудностей обучения под влиянием заболевания и лечения. Кроме того, одна из специфических проблем у детей — проявление синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) при эпилепсии, характеризующегося гиперактивностью, невнимательностью, импульсивностью, нарушением программирования и контроля. СДВГ встречается у 7–9 % детского населения, однако его распространенность у детей с эпилепсией достигает 20–50 % [86]. В настоящее время между исследователями продолжается дискуссия о том, отличается ли СДВГ при эпилепсии от данного расстройства у детей, не страдающих эпилепсией. Иными словами, в случае СДВГ при эпилепсии является ли дефицит внимания первичным или формируется вторично как замедление процессов переработки информации в результате воздействия

эпилептического процесса или АЭП. СДВГ-подобные ПЭ могут возникать при приеме фенобарбитала (20–60 %), бензодиазепинов [31], габапентина, вигабатрина и топирамата [41], леветирацетама [31, 72]. Частота поведенческих ПЭ при приеме леветирацетама выше у детей, чем у взрослых, и выше у детей с резистентной к терапии эпилепсией, с предшествующими когнитивными и поведенческими нарушениями [40, 50, 51]. Ламотриджин и карбамазепин могут оказывать положительное влияние на внимание и поведение и улучшают проявления СДВГ у больных эпилепсией [73].

В 2016 г., по данным отчета рабочей группы ILAE (ILAE Task Force Report), были обобщены следующие закономерности положительного и отрицательного влияния АЭП на когнитивные функции и поведение у детей (A. Aldenkamp и соавт., 2016):

- негативные когнитивные эффекты у детей с эпилепсией: фенобарбитал, фенитоин, топирамат, зонисамид;
- негативные эффекты на поведение детей: фенобарбитал, вальпроат*, габапентин, топирамат, леветирацетам и зонисамид;
- данные в отношении влияния АЭП на когнитивные функции и поведение противоречивы, не до-

*Однако в связи с малочисленностью исследований поведенческих эффектов вальпроата в настоящее время недостаточно информации о возможной клинически значимой связи между поведенческими нарушениями и приемом вальпроата.

казаны: этосуксимид, клобазам, вигабатрин, фелбамат, прегабалин, стирипентол, руфинамид, лакосамид и ретигабин;

- нейтральный эффект в отношении когнитивных функций: вальпроат, карбамазепин, габапентин и окскарбазепин;
- нейтральный эффект на поведение: карбамазепин;
- положительные когнитивные эффекты: ламотриджин и леветирацетам;
- положительный эффект на поведение: ламотриджин.

Таким образом, при лечении детей следует отдавать предпочтение препаратам, обладающим наименьшей системной токсичностью и не влияющим негативно на когнитивную сферу и поведение, с учетом факторов риска у каждого конкретного ребенка.

В целом вальпроаты не оказывают негативного влияния на когнитивные функции и во многих случаях способствуют их улучшению в связи с нормотимическим действием, а также за счет нормализации показателей электроэнцефалограммы могут положительно влиять на поведение и настроение [39, 60]. Эти свойства вальпроата крайне важны и представляют очень важное преимущество перед другими АЭП.

Переносимость и безопасность антиэпилептических препаратов: результаты сравнительных исследований

Важную информацию об основных аспектах безопасности АЭП позволяют получить сравнительные исследования с участием большого числа пациентов. Они позволяют выявить основные проблемы переносимости, действительно часто встречающиеся в повседневной клинической практике.

Например, при анализе аспектов переносимости в исследовании SANAD наиболее значимым ПЭ вальпроата было увеличение массы тела, при приеме топирамата основными связанными с терапией ПЭ были усталость, психические и когнитивные нарушения, а при приеме ламотриджина наиболее частым ПЭ, приводящим к отмене препарата, была кожная сыпь (зарегистрирована в 4 % случаев) [57]. В исследовании КОМЕТ (многоцентровое рандомизированное открытое исследование с параллельными группами класса III), сравнивающим леветирацетам, вальпроат

и карбамазепин по эффективности и переносимости у 1688 пациентов подросткового возраста и взрослых, основными ПЭ были: при приеме вальпроата — тремор и увеличение массы тела, при приеме леветирацетама — депрессия, при приеме карбамазепина — сыпь. Головная боль, усталость и головокружение с равной частотой встречались при приеме этих АЭП [81]. Еще в одном недавно проведенном исследовании, оценивающим эффективность лечения ЮМЭ в клинической практике [46], у 48 % пациентов, получавших ламотриджин, отмечено отсутствие эффекта или аггравация миоклонических приступов. В 12 % случаев на фоне приема ламотриджина отмечено развитие аллергической сыпи. В то же время 43 % пациентов, получавших леветирацетам, предъявляли жалобы на раздражительность, агрессию и выраженные нарушения настроения.

Выводы

Таким образом, представленный обзор литературы показывает, что препараты вальпроевой кислоты сохраняют позицию базовых препаратов для лечения эпилепсии спустя 57 лет после начала их применения. За многие годы приема эффективность и переносимость препаратов этой группы хорошо изучены. Вальпроаты высокоэффективны при широком спектре эпилептических приступов и эпилептических синдромов и практически не вызывают аггравации, при этом отсутствуют типы приступов и формы эпилепсии, при которых вальпроат был бы заведомо противопоказан. Основными проблемами переносимости вальпроата являются риск развития нейроэндокринных репродуктивных расстройств у женщин репродуктивного возраста и тератогенный эффект во время беременности. По многим другим аспектам переносимости вальпроат имеет преимущества, в том числе редко вызывает аллергические реакции (в отличие от карбамазепина и ламотриджина). Кроме того, вальпроат не оказывает негативного влияния на когнитивную сферу и может улучшать настроение (в отличие от многих старых и новых АЭП). Отсутствие негативного влияния на когнитивные функции, настроение и поведение является очень важным фактором для качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Астахова А.В., Ушкалова Е.А. Побочные реакции, вызываемые противосудорожными средствами у детей. Безопасность лекарств 1997;(2):5–12. [Astakhova A.V., Ushkalova E.A. Adverse reactions caused by anticonvulsants in children. Bezopasnost lekarstv = Drug Safety 1997;(2):5–12. (In Russ.)].
2. Зенкова А.Л., Шатенштейн А.А. Влияние антиэпилептических препаратов на когнитивные функции пациентов (обзор литературы). Вестник эпилептологии 2014;(1–2):35–42. [Zenkova A.L., Shatenshteyn A.A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive functions of patients (literature review). Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2014;(1–2):35–42. (In Russ.)].

3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. 720 с. [KarloV V.A. Epilepsy in children and adults, men and women. Moscow: Meditsina, 2010. 720 p. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. 4-е изд-е. М.: ООО «Системные решения», 2018. 608 с. [Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Bobylova M.Yu. et al. Epileptic syndromes. Diagnosis and treatment. 4th edn. Moscow: "Sistemnye resheniya" LLC, 2018. 608 p. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описания клинических случаев). Русский журнал детской неврологии 2017;12(3):7–33. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Development of cognitive and mental disorders in epilepsy: the role of various factors associated with the disease and treatment (literature review and case reports). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2017;12(3):7–33. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.17650/2073-8803-2017-12-3-7-33>.
6. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бородин Р.А., Мухина Л.Н. Сравнительная эффективность и переносимость монотерапии Делацином хроносфера, препаратами группы карбамазепина пролонгированного действия и окскарбазепином при симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсии (исследование Института детской неврологии. Русский журнал детской неврологии 2015;10(1):4–15. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Borodin R.A., Mukhina L.N. Comparative efficacy and tolerability of monotherapy with Depakine Chronosphere, long-acting carbamazepine, and oxcarbazepine in patients with symptomatic and cryptogenic focal epilepsy (study of the Institute of Pediatric Neurology). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2015;10(1):4–15. (In Russ.)]. DOI: [10.17650/2073-8803-2015-1-4-15](http://dx.doi.org/10.17650/2073-8803-2015-1-4-15).
7. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Рыкова Е.А. Побочные эффекты антиконвульсантов при лечении идиопатической генерализованной эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1997;(7):25–31. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Rykova E.A. Side effects of anticonvulsants in the treatment of idiopathic generalized epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 1997;(7):25–31. (In Russ.)].
8. Проваторова М.А. Парадоксальные эффекты антиэпилептических препаратов при лечении различных форм эпилепсии у детей. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2011. [Provatorova M.A. Paradoxical effects of anti-epileptic drugs in the treatment of various forms of epilepsy. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2011. (In Russ.)].
9. Проваторова М.А., Воронкова К.В., Пылаева О.А. и др. Агравация эпилепсии. Неврологический вестник 2011;(2):86–91. [Provatorova M.A., Voronkova K.V., Pylaeva O.A. et al. Aggravation of epilepsy. *Nevrologicheskiy vestnik = Neurological Bulletin* 2011;(2):86–91.
10. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: Гранат, 2016. 232 с. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Side effects of antiepileptic medication. Moscow: Granat, 2016. 232 p. (In Russ.)].
11. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. Эффективность и безопасность антиэпилептической терапии у детей (сравнительная оценка препаратов вальпроевой кислоты и барбитуратов). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004;(8):61–5. [Pylaeva O.A., Voronkova K.V., Petrukhin A.S. Efficacy and safety of antiepileptic therapy in children (comparison of valproic acid and barbiturates). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2004;(8):61–5. (In Russ.)].
12. Пылаева О.А. Проблемы безопасности антиэпилептической терапии: влияние барбитуратов на психическое состояние, поведение и социальную адаптацию. Вестник эпилептологии 2003;(1):8–11. [Pylaeva O.A. Safety of antiepileptic therapy: effect of barbiturates on mental state, behavior, and social adaptation. *Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology* 2003;(1):8–11. (In Russ.)].
13. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Благосклонова Н.К., Алиханов А.А. Эпилептология детского возраста. М.: Медицина, 2000. С. 547–618. [Petrukhin A.S., Mukhin K.Yu., Blagosklonova N.K., Alihanov A.A. Childhood epileptology. Moscow: Meditsina, 2000. Pp. 547–618. (In Russ.)].
14. Abou-Khalil B., Misulis K. Seizure management. In: Atlas of EEG, seizure semiology and management. 2nd edn. Oxford University Press, 2014. Pp. 269–304.
15. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord* 2016. DOI: [10.1684/epd.2016.0817](http://dx.doi.org/10.1684/epd.2016.0817).
16. Altınöz A.E., Tosun Altınöz Ş., Güzel Biletkin B., Can Kaya M. Levetiracetam induced hypomania: a case report. *Ther Adv Drug Saf* 2019;10:2042098619876754. DOI: [10.1177/2042098619876754](http://dx.doi.org/10.1177/2042098619876754).
17. Andersohn F., Schade R., Willich S.N. et al. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology* 2010;75:335–40.
18. Arhan E., Serdaroğlu A., Hirfanoglu T., Kurt G. Aggravation of seizures and status epilepticus after vagal nerve stimulation therapy: the first pediatric case and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2018. DOI: [10.1007/s00381-018-3806-x](http://dx.doi.org/10.1007/s00381-018-3806-x).
19. Arts W.F. Newly diagnosed epilepsies: clinically relevant conclusions from global studies on outcome. In: Outcome of Childhood Epilepsies. Paris: J.L., 2013. Pp. 33–44.
20. Arzimanoglou A. Treatment options in pediatric epilepsy syndromes. *Epileptic Disord* 2002;4(3):217–25.
21. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. Aicardi's epilepsy in children. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott, 2004. Pp. 354–386.
22. Atif M., Azeem M., Sarwar M.R. Potential problems and recommendations regarding substitution of generic antiepileptic drugs: a systematic review of literature. *Springerplus* 2016;5:182. DOI: [10.1186/s40064-016-1824-2](http://dx.doi.org/10.1186/s40064-016-1824-2).
23. Banwari G.H., Parmar C.D., Kandre D.D. Alternative psychosis – is it a defined clinical entity? *Indian J Psychol Med* 2013;35:84–6.
24. Barabas G., Matthews W.S. Barbiturate anticonvulsants as a cause of severe depression. *Pediatrics* 1988;82:284–5.
25. Bertsche A., Neisinger 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.
26. Born C., Dittmann S., Post R.M. et al. Newer prophylactic agents for bipolar disorder and their influence on suicidality. *Arch Suicide Res* 2005;9:301–6.
27. Callaghan N., Kenny R.A., O'Neill B. et al. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48(7):639–44.
28. Chadwick D., Marson T. Choosing a first drug treatment for epilepsy after SANAD: randomized controlled trials, systematic reviews, guidelines and treating patients. *Epilepsia* 2007;48(7):1259–63.

29. Chen Z., Lusicic A., O'Brien T.J. et al. Psychotic disorders induced by antiepileptic drugs in people with epilepsy. *Brain* 2016;139(Pt 10):2668–78.
30. Chowdhury A., Brodie M.J. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: Support for sodium valproate. *Epilepsy Res* 2016;119:62–6.
31. Cook M., Shorvon S. The Pharmacokinetics and clinical therapeutics of antiepileptic drugs. In: *Oxford textbook of epilepsy and epileptic seizures*. Oxford: Oxford university press, 2013. Pp. 279–289.
32. Coppola G. Treatment of partial seizures in childhood: an overview. *CNS Drugs* 2004;18:133–56.
33. Cvetkovska E., Kuzmanovski I., Babunovska M. et al. Levetiracetam-induced seizure aggravation in patients with focal cortical dysplasia. *Clin Neuropharmacol* 2018;41(6):218–21. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000304.
34. De Silva M., MacArdle B., McGowan M. et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet* 1996;347(9003):709–13.
35. Dussaule C., Bouillere V. Psychiatric effects of antiepileptic drugs in adults. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2018;16(2):181–8. DOI: 10.1684/pnv.2018.0733.
36. Galappathy P., Liyanage C.K., Lucas M.N. et al. Obstetric outcomes and effects on babies born to women treated for epilepsy during pregnancy in a resource limited setting: a comparative cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18(1):230. DOI: 10.1186/s12884-018-1857-3.
37. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000;22:75–80.
38. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551–63. DOI: 10.1111/epi.12074.
39. Guerrini R. Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy. *Paediatr Drugs* 2006;8(2):113–29.
40. Gustafson M.C., Ritter F.J., Frost M.D. et al. Behavioral and emotional effects of levetiracetam in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:58–62.
41. Hamoda H.M., Guild D.J., Gumlak S. et al. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and epilepsy in pediatric populations. *Expert Rev Neurother* 2009;9:1747–54.
42. Harden C.L. et al., American Academy of Neurology, American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73(2):133–41.
43. Hirsch E., Genton P. Antiepileptic drug-induced pharmacodynamic aggravation of seizures: does valproate have a lower potential? *CNS Drugs* 2003;17:633–40.
44. Ijff D.M., van Veenendaal T.M., Debeij-van Hall M.H. et al. The cognitive profile of ethosuximide in children. *Paediatr Drugs* 2016;18(5):379–85.
45. Iliescu C., Tarța-Arsene O., Craiu D. Valproic acid, polycystic ovary syndrome and the adolescent with epilepsy. *Farmacia* 2017;65:1–4.
46. Johannessen Landmark C., Fløgstad I., Syvertsen M. et al. Treatment and challenges with antiepileptic drugs in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2019;98(Pt A):110–6. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.05.021.
47. Johannessen S.I., Ben-Menachem E. Management of focal-onset seizures. An update on drug treatment. *Drugs* 2006;66:1701–25.
48. Josephson C.B., Engbers J.D.T., Jette N. et al. Prescription trends and psychiatric symptoms following first receipt of one of seven common antiepileptic drugs in general practice. *Epilepsy Behav* 2018;84:49–55. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.04.012.
49. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? *Drug Saf* 2007;30:123–42.
50. Kayani S., Sirsi D. The safety and tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents. *J Cent Nerv Syst Dis* 2012;4:51–63. DOI: 10.4137/JCNSD.S5097.
51. Kossoff E.H., Bergery G.K., Freeman J.M. et al. Levetiracetam psychosis in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1611–3.
52. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5):314–9.
53. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):397–406.
54. Liu J., Wang L.N., Wang Y.P. Topiramate monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12:CD010008. DOI: 10.1002/14651858.CD010008.pub2.
55. Macfarlane A., Greenhalgh T. Sodium valproate in pregnancy: what are the risks and should we use a shared decision-making approach? *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18:200.
56. Machado R.A., Espinosa A.G., Melendrez D. et al. Suicidal risk and suicide attempts in people treated with antiepileptic drugs for epilepsy. *Seizure* 2011;20:280–4.
57. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000–15.
58. Moavero R., Santarone M.E., Galasso C., Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev* 2017;39(6):464–9. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.01.006.
59. Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin* 2005;21(5):693–701.
60. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30:555–67.
61. Nicolson A., Appleton R.E., Chadwick D.W., Smith D.F. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(1):75–9.
62. Olesen J.B., Hansen P.R., Erdal J. et al. Antiepileptic drugs and risk of suicide: a nationwide study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:518–24.
63. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol* 2009;28(1):1–10.
64. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd edn. Springer, 2010. Pp. 45–49, 325–335.
65. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Springer, 2007. Pp. 155–184.
66. Panayiotopoulos C.P. Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2005;46 (Suppl 9):57–66.
67. Pavlidis E., Rubboli G., Nikanorova M. et al. Encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES) induced by oxcarbazepine in idiopathic focal epilepsy in childhood. *Funct Neurol* 2015;30(2):139–41.
68. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002;16:695–724.
69. Perucca E., Gram L., Avanzini G. et al. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998;39:5–17.
70. Pinckaers F.M.E., Boon M.E., Majoie M.H.J.M. Risk factors predisposing to psychotic symptoms during levetiracetam therapy: A retrospective

- study. *Epilepsy Behav* 2019;100(Pt A):106344. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.05.039.
71. Sankar R., Holmes G. L. Mechanisms of action for the commonly used antiepileptic drugs: relevance to antiepileptic drug-associated neurobehavioral adverse effects. *J Child Neurol* 2004;19:6–14.
 72. Schiemann-Delgado J., Yang H., de la Loge C. et al. A Long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neur* 2012;27:80–9.
 73. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol* 2005;32:1–10.
 74. Sima I.P., Page B.P. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(2):118–29. DOI: 10.1177/1756285615623934.
 75. Somerville E.R. Levetiracetam-induced seizure aggravation in patients with focal cortical dysplasia. *Clin Neuropharmacol* 2019;42(4):146. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000349.
 76. Stephen L.J. Drug treatment of epilepsy in elderly people: focus on valproic acid. *Drugs Aging* 2003;20(2):141–52.
 77. Thomas P., Valton L., Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2006;129:1281–92.
 78. Toepfer M., Sitter T., Lochmuller H. et al. Drug-induced systemic lupus erythematosus after 8 years of treatment with carbamazepine. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:193–4.
 79. Trimble M.R. Interictal psychoses of epilepsy. In: *Advances in Neurology*. Vol. 55. New York: Raven Press, 1991. Pp. 143–152.
 80. Trimble M.R., Schmitz B. Seizures, affective disorders and anticonvulsant drugs. Guildford: Clarus Press Ltd, 2002.
 81. Trinka E., Marson A.G., Van Paesschen W. et al. KOMET: an unblinded, randomized, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1138–47.
 82. Turan A.B., Seferoglu M., Taskapilioglu O. et al. Vulnerability of an epileptic case to psychosis: sodium valproate with lamotrigine, forced normalization, postictal psychosis or all? *Neurol Sci* 2012;33:1161–3.
 83. Vajda F.J., O'Brien T.J., Lander C.M. et al. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs – an update. *Acta Neurol Scand* 2014;130(4):234–8. DOI: 10.1111/ane.12280.
 84. Van Veenendaal T.M., Ijff D.M., Aldenkamp A.P. et al. Glutamate concentrations vary with antiepileptic drug use and mental slowing. *Epilepsy Behav* 2016;64(Pt A):200–5. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.08.027.
 85. Vossler D.G. Comparative risk of major congenital malformations with 8 different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP Registry. *Epilepsy Curr* 2019;19(2):83–5. DOI: 10.1177/1535759719835353.
 86. Williams A.E., Giust J.M., Kronenberg W.G., Dunn D.W. Epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder: links, risks, and challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:287–96. DOI: 10.2147/NDT.S81549.
 87. Wolf P. Acute behavioral symptomatology at disappearance of epileptiform EEG abnormality. Paradoxical or “forced” normalization. *Adv Neurol* 1991; 55:127–42.
 88. Wolf P. Epileptic seizures and syndromes. London: J Libbey, 1994.
 89. Wyllie E. Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice. 6th edn. 2015. 2088 p.
 90. Yang M.T., Lee W.T., Chu L.W. et al. Anti-epileptic drugs-induced *de novo* absence seizures. *Brain Dev* 2003;25:51–6.
 91. Yerevanian B.I., Koek R.J., Mintz J. Lithium, anticonvulsants and suicidal behavior in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2003;73:223–8.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.