

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2017 Том 9 №1



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2017 Vol. 9 №1

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Ковалева И. Ю.

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Резюме

Зачастую использование антиэpileптических препаратов ассоциируется с риском развития нежелательных явлений, непосредственно влияющих на переносимость и успех лечения в целом. Пациенты с выраженными нежелательными явлениями вынуждены преждевременно прекращать лечение или менять лекарственный препарат. Долговременная стратегия ведения пациентов с таким длительно текущим заболеванием, как эpileпсия, должна включать не только достижение контроля над приступами, но и максимально раннее выявление нежелательных явлений, предупреждение, прогнозирование и минимизацию проявлений побочных эффектов. Это позволит улучшить приверженность к лечению, качество жизни пациентов и достигнуть контроля над эpileпсией.

Ключевые слова

Лечение эpileпсии, нежелательные явления.

Статья поступила: 06.12.2016; в доработанном виде: 20.01.2017 г.; принята к печати: 06.03.2017 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Ковалева И. Ю. Побочные эффекты антиэpileптической терапии. Эpileпсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (1): 51-61. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.051-061.

ADVERSE EFFECTS OF ANTIEPILEPTIC DRUGS

Kovaleva I. Yu.

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Summary

Antiepileptic drugs are frequently associated with a risk of adverse effects, which have an impact on the tolerability and success of treatment. Patients who develop intolerable adverse effects have to discontinue treatment early after initiation or to switch to another antiepileptic drug. A long-term management strategy for the patients with such a long-lasting chronic disease as epilepsy should include both effective seizure control and early detection of adverse drug events, ensuring prognosis, prevention and minimizing side effects, which is quite important. All these measures are expected to improve adherence to treatment, quality of patients' life and control of epilepsy.

Key words

Antiepileptic treatment, adverse effects

Received: 06.12.2016; in the revised form: 20.01.2017; accepted: 06.03.2017.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Kovaleva I. Yu. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017; 9 (1): 51-61 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.051-061.

Corresponding author

Address: 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: irinakov@inbox.ru (Kovaleva I. Yu.).

Все чаще в отечественной и зарубежной литературе встречается термин «люди с эпилепсией», а также утверждается, что это наиболее перспективная группа неврологических пациентов, у которых при адекватно назначенном лечении с достигнутой длительной медикаментозной ремиссией качество жизни практически не отличается от здорового человека. Если при старте терапии большую озабоченность вызывает эффективность выбранного антиэпилептического препарата (АЭП), то рассматривая перспективу длительного лечения, врач должен задуматься о переносимости лекарства, что поможет обеспечить удержание достигнутого контроля над приступами и приверженность лечению со стороны пациента. Врач на каждом этапе лечения должен балансировать между эффективностью и переносимостью АЭП, стараясь максимально приблизить качество жизни пациента к здоровым людям и уменьшить стигматизацию, связанную с диагнозом эпилепсии [1,2].

В мире насчитывается более 60 млн людей с эпилепсией [3], принимающих АЭП. АЭП используются также при других неврологических и психиатрических заболеваниях. В норвежском популяционном исследовании было показано, что только 71% АЭП используется для лечения эпилепсии, доля психиатрических показаний составила 15%, около 13% назначений – при невропатической боли и менее 1% – при профилактике мигрени [4]. Очень часто использование АЭП ассоциируется с риском развития нежелательных явлений, непосредственно влияющих на переносимость и успех лечения в целом. Пациенты с выраженными нежелательными явлениями вынуждены преждевременно прекращать лечение или менять АЭП.

Все практикующие неврологи и эпилептологи принимают, что идеального антиэпилептического препарата в настоящее время не существует [1,2,5,6,7]. У Владимира Алексеевича Карлова есть верная фраза: «Если у препарата нет нежелательных явлений, то у него нет и клинического эффекта». Принимая во внимание эти два постулата, задача врача состоит не только в выборе эффективного АЭП соответствующего типа приступов и форме эпилепсии, но также в умении прогнозировать вероятные нежелательные явления (НЯ), выявлять поздние и хронические нежелательные явления, систематически их мониторить и минимизировать риски пациента.

По классификации ВОЗ, все НЯ делятся на острые и поздние [8]. К острым НЯ относятся в первую очередь идиосинкратические реакции, которые требуют скорейшей замены терапии, а также дозозависимые явления, которые, в свою очередь, можно скорректировать, изменив дозу АЭП. Эти НЯ, как правило, выявляются в первые три месяца от начала терапии, они могут быть выраженными и клинически значимыми и даже влиять на прогноз жизни пациентов. Поздние НЯ могут быть хроническими или отсроченными. Хронические НЯ связаны с кумулятивным лекарственным воздействием и чаще являются обратимыми, например, дефицит фолатов или набор/потеря веса. Отсроченные НЯ относятся к постнатальным осложнениям перинатального воздействия АЭП, к ним же можно отнести карциногенез. Такие НЯ тоже являются дозозависимыми, но, к сожалению, они необратимы. В данном обзоре речь пойдет о некоторых дозозависимых обратимых НЯ.

Выявляемость нежелательных явлений

Для пациентов с труднокурабельной длительно текущей эпилепсией именно наличие НЯ является основным фактором, определяющим качество жизни. Статистика неутешительная – до 30% пациентов с эпилепсией вынуждены прекращать лечение из-за плохой переносимости АЭП [8].

Нельзя с полной уверенностью сказать, что новые и новейшие АЭП по профилю безопасности многократно превосходят препараты старой генерации. Выявление дозозависимых, хронических или отсроченных нежелательных явлений иногда занимает годы и их описывают спустя годы уже после появления АЭП на рынке (см. табл. 1).

К сожалению, нет ни одного исследования, которое было бы специально посвящено изучению механизмов развития побочного действия АЭП. Но проблема переносимости имеет большое значение в клинической практике, известно, что до 88% пациентов, получающих АЭП, могут сообщить как минимум об одном, а чаще о нескольких побочных эффектах терапии [9]. Учитывая высокую распространенность НЯ, врачам рекомендовано на приеме целенаправленно скринировать, выявлять перечисленные ниже эффекты у пациентов, принимающих АЭП [10]:

1. Неустойчивость при ходьбе;
2. Повышенная утомляемость;
3. Двигательное беспокойство;

АЭП	Нежелательные явления	Распространенность	Год появления на рынке	Год описания нежелательных явлений
КБЗ	Апластическая анемия	1:200 000	1963	1964
ФБМ	Апластическая анемия	1:7500	1993	1994
ТПМ	Открытоугольная глаукома	86 случаев к 2006	1994	2001
	Олигогидролиз/ гипертермия	Единичные случаи	–	2001
ВПК	Гепатотоксичность	1:600-1:50 000	1967	1977
ВГБ	Дефекты полей зрения	< 33%	1989	1996
ЗНС	Нефролитиаз	18:1000 пациентов/год	1989	1993

Таблица 1. Выявление нежелательных явлений.

Примечание. КБЗ – карбамазепин; ФБМ – фелбамат; ТПМ – топирамат; ВПК – вальпроевая кислота; ВГБ – вигабатрин; ЗНС – зонисамид.

Table 1. Detection of adverse effects.

Note. CBZ – carbamazepine, FBM – felbamate, TPM – topiramate, VPA – valproic acid, VGB – vigabatrin, ZNS – zonisamide.

- Склонность к агрессии;
- Нервозность или тревожное беспокойство;
- Головная боль;
- Выпадение волос;
- Кожные высыпания;
- Нарушение зрения;
- Расстройство желудка;
- Затруднение концентрации;
- Нарушения со стороны ротовой полости и десен;
- Дрожание рук;
- Прибавка массы тела;
- Головокружение;
- Сонливость;
- Снижение настроения;
- Нарушения памяти;
- Нарушения сна.

Практика показывает, что чаще всего пациента беспокоят косметические и некоторые дисметаболические, психические, кардиологические, гастроинтестинальные и репродуктивные нежелательные явления. Около 40% пациентов обеспокоены выявлением, мониторингом побочных эффектов и их коррекцией [11].

Косметические нежелательные явления

Антиэпилептическая терапия может приводить к различным косметическим НЯ, которые влияют на качество жизни пациента.

Появление акне и гипертрихоза связывают с воздействием вальпроевой кислоты (ВПК) на уровень андрогенов у женщин, а применение фенитоина (ФНТ) вызывает эти эффекты как у мужчин, так и у женщин [12,13]. Также многие пациенты жалуются на усиленный рост волос на лице и туловище, который может продолжаться в течение года и более после отмены АЭП.

Выпадение, истончение или изменение цвета волос отмечается на фоне терапии карбамазепином (КБЗ), ламотриджином (ЛТД), окскарбазепином

(ОКС) и ВПК (8-12% случаев) [14]. Алопеция наблюдается у 0,5-4% пациентов, принимающих ВПК, но она слабо выражена и может спонтанно регрессировать. Рост волос обычно восстанавливается, не требует отмены АЭП, нередко появляется «кудрявость» [15]. Выпадение волос может отмечаться через 2-3 мес. от начала лечения КБЗ или ЛТД [16,17].

Длительная терапия ФНТ почти в 40% случаев приводит к гиперплазии десен, что связывают со стимуляцией усиленного роста фибробластов. Эффект является дозозависимым и продолжается длительное время даже при полной отмене ФНТ. Замечено, что регулярная гигиена полости рта позволяет уменьшить проявления НЯ [18].

Зонисамид (ЗНС) и реже топирамат (ТПМ) могут вызвать редкое НЯ – олигогидроз и гипертермию преимущественно у детей [19,20].

Из новейших АЭП, пока не зарегистрированных в России, при терапии ретигабином (РТГ) отмечено окрашивание слизистых рта, губ, ногтевых пластинок и сетчатки в голубой цвет [21].

Дисметаболические нежелательные явления

Дисметаболические НЯ (см. табл. 2) чаще ассоциируются с индукторами и ингибиторами цитохрома Р 450. Это в первую очередь связано со снижением продукции стероидных гормонов индукторами (карбамазепин, фенобарбитал (ФБ), фенитоин) и высоким уровнем тестостерона у женщин для ВПК. Большинство НЯ дозозависимые и обратимые (например, выпадение волос приостанавливается при снижении дозы или отмене АЭП, и рост волос восстанавливается в течение 6-12 мес.).

Многие старые АЭП (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал) и некоторые новые (окскарбазепин и топирамат) ассоциированы с остеопенией и повышенным риском переломов, они способствуют понижению содержания кальция и снижению минерали-

Нежелательные явления	АЭП	Комментарии
Дефицит витамина Д	ФНТ, ФБ, КБЗ	
Остеопороз/остеопения	ФНТ, ФБ, ТПМ, КБЗ, ВПК	
Увеличение веса/ожирение	ВПК, ПГБ, ГБП, ВГБ, КБЗ, РТГ	Доказано, что следование принципам здорового питания уменьшает НЯ
Потеря веса	ТПМ, ЗНС, РУФ*	Вес стабилизируются через 12-18 мес.
Гиперхолестеринемия	ФНТ, КБЗ, ФБ, ОКС, ТПМ, ВПК	
Инсулинорезистентность	ВПК	
Дефицит фолиевой кислоты	ФНТ, КБЗ, ФБ, ОКС*, ВПК*, ГБП*	

Таблица 2. Дисметаболические нежелательные явления (НЯ) [33].

Примечание. ФНТ – фенитоин; ФБ – фенобарбитал; ПГБ – прегабалин; ГБП – габапентин; РТГ – ретигабин; РУФ – руфинамид; ФНТ – фенитоин; ОКС окскарбазепин; КБЗ – карбамазепин; ФБМ – фелбамат; ТПМ – топирамат; ВПК – вальпроовая кислота; ВГБ – вигабатрин; ЗНС – зонисамид.

* Единичные упоминания, возможное НЯ.

Table 2. Metabolic adverse effects.

Note. PNT – phenytoin, PB – phenobarbital, PGB – pregabalin, GBP – gabapentin, RTG – retigabine, RUF – rufinamide, PNT – phenytoin, OXC – oxcarbazepine, CBZ – carbamazepine, FBM – felbamate, TPM – topiramate, VPA – valproic acid, VGB – vigabatrin, ZNS – zonisamide.

* Single mention, possible adverse effect

зации костей как у детей, так и у взрослых [22]. Эти осложнения проявляются преимущественно при многолетней политерапии, особенно у пациентов со сниженной физической активностью, что может приводить к повышенной травматизации и госпитализации больных. Существует одно исследование, в котором показано, что применение леветирацетама (ЛЕВ) может приводить к остеопении и остеопорозу при длительном его использовании. Исследователи отмечают, что при применении леветирацетама до 27 мес. эти эффекты не выявляются, однако при длительности терапии более 4,4 года необходимо мониторировать и корректировать костный обмен [23,24].

К дисметаболическим НЯ относят колебания веса пациента, этот эффект может быть причиной отмены АЭП, особенно у женщин. Прегабалин (ПГБ), габапентин (ГБП), вигабатрин (ВГБ) и вальпроаты ассоциируются увеличением массы тела, что, в свою очередь, может приводить к развитию сахарного диабета II типа и сердечно-сосудистым заболеваниям [23]. Клинически значимое увеличение массы тела отмечается в 23% у принимающих габапентин и у 18% принимающих прегабалин [25,26]. Оба эти препарата усиливают аппетит за счет ГАМК-эргических механизмов [27,28].

У пациентов, принимающих ВПК в режиме монотерапии, в 50% случаев отмечается увеличение веса, однако клинически значимое увеличение больше 10% в год от базовых значений характерно только для 30-40% из них. Изменения веса заметны уже в первые 2-3 мес. терапии и продолжаются без выраженного плато на протяжении всего лечения, если не заниматься профилактикой этого НЯ [29]. Привер-

женность к здоровому образу жизни с умеренной физической нагрузкой и здоровым питанием позволяет уменьшить выраженность этого НЯ. Эффект увеличения веса является дозозависимым, уменьшается при снижении дозы вальпроатов, а при назначении ВПК до 1000 мг/сут. увеличение веса незначительно и сравнимо с плацебо [30].

Повышение веса на фоне длительной терапии карбамазепином описано, но оно менее выражено [31,32]. Нейтральный эффект демонстрируют ФНТ, ЛТД и ЛЕВ при длительной монотерапии [24].

Потеря веса описана при применении ТПМ, ЗНС и фелбамата (ФБМ). Потенциальным фактором, влияющим на вес, являются потеря аппетита и комбинация гормональных и метаболических эффектов, приводящих к снижению уровня глюкозы и липидов [34]. Также регистрируется снижение артериального давления, что, скорее всего, вторично по отношению к снижению веса. Снижение веса отмечается у 60-85% пациентов при длительной терапии с ежегодной потерей до 7,5% веса [35]. Обычно вес несколько стабилизируется через 12-18 мес. от начала терапии.

Нарушение липидного обмена с повышением уровня холестерина и липидов низкой плотности характерно для группы печеночных индукторов и, в первую очередь, для карбамазепина, что объясняется критической ролью цитохрома P450 в синтезе холестерина [36]. Данные изменения дозозависимые, связаны с длительностью лечения и обратимы после отмены индукторов или замены на леветирацетам или ламотриджин.

В зависимости от влияния на цитохром P450 АЭП могут изменять метаболизм половых гормонов. Ин-

дукторы (ФБ, ФНТ и КБЗ) снижают уровень половых гормонов и усиление продукции гормон-связывающих глобулинов, в результате вызывая гипогонадизм у детей [37,38], аменорею/олигоменорею, сексуальную дисфункцию и снижение фертильности у взрослых [39]. В некоторых случаях эти НЯ обратимы. Фенитоин, карбамазепин и окскарбазепин демонстрируют уменьшение количества спермы, снижение подвижности и нарушение морфологии сперматозоидов, что влияет на репродуктивную функцию мужчин [39,40]. При терапии ВПК характерен низкий уровень ФСГ у мужчин и высокий уровень тестостерона у мужчин и женщин. Высокий риск синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) отмечен у 46% женщин фертильного возраста, принимающих вальпроаты против 25% на других АЭП [2,38]. В связи возможным риском развития пороков плода при приеме препаратов ВПК во время беременности назначение их в качестве стартовой терапии у молодых женщин и у девочек не рекомендовано.

Для коррекции и предотвращения дисметаболических НЯ рекомендованы несколько правил ведения пациентов [41]:

- не следует назначать ВПК у девушек и женщин фертильного возраста, использовать у данной группы пациенток только в случае если другие препараты неэффективны или плохо переносятся;
- с осторожностью назначать индукторы (КБЗ) в пожилом возрасте с сопутствующим атеросклерозом и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- регулярно контролировать биохимические показатели функции печени и почек, проводить денситометрию (особенно у пожилых пациентов);
- рекомендовать пациентам соблюдение диеты и принципов здорового питания;
- сотрудничать с пациентом и его родственниками для активного выявления НЯ.

Психические нежелательные явления

Все АЭП имеют потенциальный психотропный эффект как негативный, так и позитивный. Это зависит от конкретного АЭП и индивидуальной биологической и психологической предрасположенности. Положительный психотропный эффект демонстрируют в первую очередь вальпроаты и карбамазепин, менее выраженный – ламотриджин и прегабалин, а негативный эффект встречается при применении топирамата, леветирацетама, фенобарбитала и перампанела. Положительный психотропный и нормотимический эффект вальпроевой кислоты, карбамазепина и ламотриджина широко используется не только неврологами, но и для лечения биполярных расстройств в психиатрической практике, а прегабалин применяется при тревожном расстройстве [11].

У трети пациентов с эпилепсией отмечается депрессия, связанная с приемом АЭП. До 40% психозов могут быть спровоцированы АЭП. Точную распространенность психиатрических нежелательных яв-

Нежелательные явления	АЭП
Когнитивные нарушения	ФБ, ТПМ, БЗД, ФНТ, ЗНС
Депрессия	ФБ, ВГБ, ТГБ, ЗНС, ТПМ, ЛЕВ
Тревожность	ЛТД, ЛЕВ
Возбудимость, ажитация или агрессивное поведение	ФБ, ЛЕВ, ЗНС, ТГБ
Психозы	ВГБ, ТГБ, ЗНС, ЛЕВ, ФБМ, ТПМ
Суицидальные идеи/поведение	Не доказано. Риск связан с сопутствующей депрессией или другими состояниями

Таблица 3. Психические нежелательные явления.

Примечание. БЗД – бензодиазепины; ФНТ – фенитоин; ФБ – фенобарбитал; ЛЕВ – леветирацетам; ТГБ – тиагабин; ФБМ – фелбамат; ТПМ – топирамат; ВГБ – вигабатрин; ЗНС – зонисамид; ЛТД – ламотриджин.

Table 3. Adverse effects on mental health.

Note. BZD – benzodiazepines, PNT – phenytoin, PB – phenobarbital, LEV – levetiracetam, TGB – tiagabine, FBM – felbamate, TPM – topiramate, VGB – vigabatrin, ZNS – zonisamide, LTG – lamotrigine.

ний установить очень сложно прежде всего из-за того, что незначительные влияния часто недооцениваются, а отсроченная манифестация представляет трудности для диагностики [42].

Некоторые из психических НЯ приведены в таблице 3. Широкий спектр АЭП, так же как и возможные нежелательные эффекты, демонстрируют необходимость регулярного мониторинга психического статуса и совместного с психиатрами ведения таких пациентов. Есть работы, в которых отмечается, что некоторые психиатрические НЯ могут быть связаны с агрессивной титрацией или высокими дозами [41].

Агрессия часто (но не всегда) возникает у пациентов с уже существующей возбудимостью и дисфорией; у детей этот риск выше, чем у взрослых. Однако замечено, что в половине случаев развитию агрессии предшествовала невыявленная депрессия [43]. В исследовании R. J. Panelli показана достаточная чувствительность Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) для выявления предикторов психических НЯ, особенно чувствительна подшкала тревоги. В этом же исследовании была отмечена высокая корреляция тревоги и депрессии с другими нежелательными явлениями, за исключением трех НЯ: головная боль, выпадение волос, гиперплазия десен [44].

Когнитивные нежелательные явления

Практически все АЭП могут влиять на познавательные функции посредством модуляции корковой возбудимости и нейротрансмиссии [45]. Исследова-

ния среди здоровых добровольцев и пациентов с эпилепсией показало негативный эффект АЭП в целом ряде нейропсихологических тестов [46]. Самое выраженное влияние АЭП на познавательные функции включает угнетение скорости психомоторных реакций, внимания и памяти. В дополнение, АЭП с выраженным седативным эффектом (фенобарбитал и бензодиазепины) могут усиливать эти проблемы за счет сонливости [47].

Когнитивные НЯ резко выражены для ФБ (нарушения памяти и ментальные нарушения у взрослых и когнитивное снижение и понижение уровня IQ у детей) [48,49] и топирамата (значимое когнитивное снижение, трудности в подборе слов) [46]. Соответственно, назначение этих препаратов пациентам с уже имеющимся когнитивным дефицитом нежелательно.

Меньшее влияние на познавательные функции отмечено у фенитоина и зонисамида, минимальное влияние характерно для вальпроатов, прегабалина, карбамазепина и окскарбазепина [50,51]. Наиболее благоприятное влияние на когнитивные функции оказывают леветирацетам, ламотриджин, тиагабин (ТГБ), вигабатрим, габапентин, фелбамат и руфинамид [33,50,51]. Около 12% пациентов, принимающих ламотриджин в монотерапии, отмечают чувство большей активности, ясности мышления [52]. Отмечено, что субъективные когнитивные нарушения достаточно распространены среди наших пациентов, что может приводить к снижению дозы или даже отмене вновь назначенного АЭП у 10% пациентов [50]. Индивидуальное восприятие когнитивных НЯ зачастую связано с сопутствующей депрессией или тревогой [53].

Большая часть когнитивных нарушений, выявляемых при монотерапии, носит легкий характер и не влияет на качество жизни пациента. Особенно уязвимыми группами по возникновению когнитивного дефицита на фоне приема противоэпилептической терапии являются дети, пожилые пациенты и пациенты с уже имеющимся когнитивным расстройством. Риск возникновения данных НЯ возрастает при быстрой титрации, использовании высоких доз АЭП, субтоксических концентрациях АЭП в плазме крови и при политерапии [50].

Гастроинтестинальные нежелательные явления

Самое частое нежелательное явление – тошнота – отмечается при приеме практически любого из известных АЭП. Однако наибольшее беспокойство врача и пациента вызывает поражение печени и поджелудочной железы.

Неалкогольная жировая дистрофия печени чаще регистрируется у подростков и молодых взрослых с избыточной массой тела на фоне длительной терапии ВПК, реже КБЗ, обычно ассоциируется с системными метаболическими нарушениями [54,55].

Печеночная недостаточность отмечается при применении ФБМ в первые три года терапии [56], а также у детей, принимающих вальпроаты, в самом начале терапии (до 3 мес.) [57]. Прием ФНТ и ФБ может вызывать тяжелую гепатотоксичность и приводить к печеночной недостаточности [58], особенно в первые 6 мес. терапии.

Лекарственное поражение печени является достаточно редким осложнением при применении АЭП (КБЗ, ФНТ, ВПК, ЛТД). В большинстве случаев эти реакции являются обратимыми и проходят при отмене препарата. Хотя лекарственное поражение печени встречается редко, оно может приводить к угрожающим жизни состояниям, ведущим к смерти от печеночной недостаточности или требующим трансплантации печени. В связи с этим регулярный контроль показателей печеночных ферментов и другие исследования состояния печени считаются уместными и позволяющими избежать тяжелых осложнений [59].

В редких случаях прием вальпроатов может приводить к возникновению панкреатита [60]. Вальпроат-индуцированный панкреатит является идиосинкратическим НЯ, не зависит от принимаемой дозы и может проявляться абдоминальными болями, тошнотой, рвотой, анорексией, высоким уровнем амилазы и липазы [61]. В случае возникновения панкреатита, связанного с приемом ВПК, он развивается в начале лечения, в течение первых трех месяцев в 40% случаев и у 70% пациентов в первый год терапии [62]. Наиболее значимые факторы риска: возраст младше 20 лет и политерапия [62], в большинстве случаев симптомы панкреатита обратимы после отмены препарата.

Почечные нежелательные явления и влияние на электролиты

Длительная терапия ТПМ и ЗНС связана с образованием фосфатных камней в почках приблизительно у 1% пациентов. Риск камнеобразования значимо выше при использовании высоких доз АЭП, длительной терапии, при наличии семейного и индивидуального анамнеза нефролитиаза, при гидронефрозе или инфекционных заболеваниях мочевыводящих путей. Риск камнеобразования может быть снижен при достаточной и адекватной гидротации и приеме цитратов.

Препараты карбамазепинового ряда (карбамазепин, окскарбазепин и эсикарбазепин) могут вызывать дозозависимые нарушения электролитного обмена, а именно гипонатриемию (менее 135 ммоль/л) и задержку воды, особенно у пожилых пациентов. Гипонатриемия может быть усилена сопутствующей терапией диуретиками и/или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина [63,64]. Гипонатриемия чаще встречается среди пациентов, принимающих окскарбазепин, чем карбамазепин, соответственно в 30 и 13,5% случаев [65].

Комбинации ПЭП	Нежелательные явления и проблемы
Фенобарбитал + вальпроат	Седация и увеличение веса, усиление НЯ фенобарбитала
Карбамазепин + фенитоин	Головокружение и диплопия, поддержание терапевтического уровня может быть затруднительно
Вальпроат + ламотриджин	Требуется коррекция (снижение) дозы ламотриджина
Вальпроат + карбамазепин	Снижение плазменной концентрации вальпроатов и усиление токсических эффектов активных метаболитов карбамазепина – 10,11 эпоксидов
Индуктор Р450 (карбамазепин, фенитоин) + топирамат, ламотриджин и зонисамид	Дозы добавленных ПЭП необходимо увеличить, т.к. индукторы активируют их метаболизм и клиренс, снижая плазменные концентрации в среднем на 50%

Таблица 4. Комбинации АЭП, требующие мониторинга нежелательных явлений (НЯ) и плазменных концентраций [75].

Table 4. Combinations of AEDs that require monitoring of adverse effects (AE) and plasma concentrations [75].

Кардиоваскулярные нежелательные явления

Эпидемиологические исследования показали, что у пациентов с эпилепсией риск смертельных кардиоваскулярных осложнений выше по сравнению с общей популяцией [66]. В исследовании A. Bardai было показано, что эпилепсия, как заболевание, в 2,8 раза увеличивает риск внезапной кардиальной смерти, при этом применение АЭП также может повышать этот риск [67]. Риск внезапной кардиологической смерти увеличивается при плохом контроле над приступами. Кроме этого, пациенты с эпилепсией склонны к уменьшению физической активности и нездоровому пищевому поведению, что тоже может ассоциироваться с высоким риском кардиоваскулярных НЯ независимо от влияния АЭП.

Наибольшее влияние на кардиальную проводимость оказывают блокаторы NA-каналов и в первую очередь препараты карбамазепинового ряда. В редких случаях карбамазепин в терапевтических или несколько повышенных концентрациях в плазме может вызвать брадикардию и даже приступы Морганьи-Адамса-Стокса, у пожилых пациентов может аггравировать синдром слабости синусового узла, тогда как токсические дозы вызывают тахикардию [41]. У детей с туберозным склерозом и рабдомиомами КБЗ также вызывает нарушение сердечной проводимости [68]. Назначение КБЗ следует избегать у пациентов с ранее диагностированными нарушениями проводимости, особенно с нарушением атриовентрикулярной проводимости. Изменения на ЭЭГ и удлинение PR-интервала могут наблюдаться при использовании монотерапии с высокими дозами прегабалина, эсикарбазепина ацетата и лакосамида (ЛСМ) [69,70].

Удлинение интервала QT отмечается на фоне приема фенитоина, карбамазепина, ламотриджина и ретигабина, поэтому они тесно связаны с высоким риском кардиальных аритмий [71,72], в свою очередь перампанел и руфинамид демонстрируют укорочение интервала QT [73].

Рациональная политерапия

Рациональная политерапия должна обеспечивать оптимальное подавление эпилептических приступов в сочетании с приемлемым уровнем побочных эффектов [74]. При подборе комбинированной терапии врач должен помнить про этот баланс. Терапия не может считаться адекватной, если при комбинировании АЭП суммарный эффект комбинированной терапии не превышает эффективность каждого препарата в отдельности, нежелательные явления в комбинации значительно превышают сумму НЯ данных АЭП в монотерапии.

При выборе комбинаций АЭП желательно выбирать препараты с разным механизмом действия и учитывать их фармакокинетический профиль. В качестве базового препарата рекомендуется отдавать предпочтение препаратам широкого спектра действия, таким как вальпроаты, ламотриджин, левитирацетам и топирамат. Доза основного препарата должна быть оптимальной и оставаться неизменной на период титрации дополнительного АЭП. Второй АЭП вводится медленно с постепенным наращиванием дозы, по рекомендациям экспертов даже медленнее, чем титрование в монотерапии. Доказано, что низкие дозы второго АЭП переносятся лучше в комбинированной терапии, чем высокие в монотерапии.

АЭП с широким спектром действия рекомендовано комбинировать с препаратами с высоким по рейтингу фармакокинетическим профилем, такими как ЛСМ, ПГБ, ВГБ. Примером такой успешной комбинации может служить сочетание вальпроата и лакосамида. В исследовании VITOBA наилучший контроль над приступами был достигнут в группе пациентов, где лакосамид был использован в качестве первой ранней политерапии в дополнении к базовой терапии вальпроевой кислотой [76].

Использование индукторов печеночного метаболизма (КБЗ, ФНТ, ФБ) в качестве базовой терапии требует мониторинга плазменных концентраций добавленного препарата, так как индукторы повышают

уровень метаболизма других препаратов, чем снижают продолжительность и выраженность их эффекта (см. табл. 4).

Суммируя все вышесказанное, можно сформулировать рекомендации при выборе политерапии [74]:

- установить оптимальные дозы базового препарата;
- второй и последующие АЭП должны иметь отличный от базового препарата механизм действия, либо с множественным механизмом действия;
- титровать добавленный АЭП медленнее, чем при монотерапии;
- быть готовым уменьшить дозу базового препарата;
- заменить препарат с меньшей эффективностью, если не получено ответа на терапию;
- проводить постоянный мониторинг нежелательных явлений;
- добавлять третий АЭП, если все попытки дуотерапии не позволяют достичь контроля над приступами.

В комбинированной терапии нуждаются около 30% пациентов с эпилепсией и правильный выбор дополнительного АЭП может сделать ее эффективной вопреки расхожему мнению, что политерапия сопряжена с высоким риском НЯ, плохой комплаентностью и снижением качества жизни пациента.

Заключение

Длительная и безопасная терапия АЭП в первую очередь зависит от баланса между эффективностью и ее системными и метаболическими нежелательными явлениями. Помимо контроля над приступами, одно из главных направлений стратегии ведения пациентов с длительно текущим заболеванием – это необходимость минимизировать НЯ и избегать назначения чрезмерно высоких доз АЭП. Быстрая ти-

трация АЭП, нерациональная политерапия, неоправданно высокие дозы препаратов могут вызывать нежелательные явления, которых можно было бы избежать. Терапевтический лекарственный мониторинг может помочь скорректировать дозу согласно индивидуальным особенностям пациента и тем самым минимизировать НЯ.

Большинство поздних НЯ предсказуемы и задача врача – выявить их как можно раньше. Если предоставить пациенту информацию о возможных побочных эффектах, он может самостоятельно активно их распознавать. Необходим систематический активный скрининг нежелательных эффектов в течение всего периода лечения, особенно в первые 2-3 мес. от назначения нового АЭП.

В выборе между новыми и старыми АЭП сегодня нет однозначного ответа на вопрос, какой из АЭП предпочтительнее? Объективно, новые и старые АЭП демонстрируют разные острые и поздние НЯ с различным влиянием на органы и функции пациента. Однако, в отличие от новых, старые АЭП имеют колоссальный и, что немаловажно, успешный с точки зрения эффективности опыт применения на протяжении десятилетий, они широко используются как в неврологической, так и в психиатрической практике. Такой опыт применения позволяет спрогнозировать и минимизировать характерные старым АЭП нежелательные явления и, соответственно, успешно контролировать их во время терапии эпилепсии.

Грамотный подход к формированию стратегии терапии эпилепсии с учетом эффективности и переносимости позволяет достигнуть контроля над заболеванием, улучшить приверженность к лечению и качество жизни пациентов, что позволит на практике перевести таких пациентов в категорию «людей с эпилепсией».

Литература:

1. Воронкова К. В., Петрухин А. С. и соавт. Рациональная антиэпилептическая терапия. М. 2008; 191 с.
2. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых мужчин и женщин Руководство для врачей. М. 2010; 718 с.
3. Banerjee P. N., Filippi D., Hauser W. A. The descriptive epidemiology of epilepsy: a review. *Epilepsia*. 2009; 85 (1): 31-45.
4. Joannessen Landmark C., Larsson P. G. et al. Antiepileptic drugs in epilepsy and other disorders: a population-based study of prescriptions. *Epilepsy Res*. 2009; 87 (1): 31-9.
5. Гусев Е. И., Белоусов Ю. Б., Гехт А. Б. и соавт. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. СПб. 2000. 201 с.
6. Зенков Л. Р. Противосудорожная терапия может утяжелять течение эпилепсии. *Неврологический журнал*. 2007; 12 (3): 8-13.
7. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Рыкова Е. А. Побочные эффекты антиконвульсантов при лечении идиопатической генерализованной эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 1997; 7: 25-31.
8. Perucca E. Advers effect of antiepileptic drugs. *Focus Farmacovigilanza*. 2012; 80 (1): 1.
9. Perucca E. et al. Adverse antiepileptic drug effects: Toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology*. 2009; 72: 1223-1229.
10. Baker G. A., Middleton A., Jacoby A. et al. Initial development, reliability, and validity of a patient-based adverse event scale. *Epilepsia*. 1994; 35 (7): 80.
11. Schmitz B., Robertson M., Trimble M. R. Depression and schizophrenia in epilepsy: social and biological risk factors. *Epilepsy Res*. 1999; 35: 59-68.
12. Herranz J. L., Armijo J. A., Arteaga R. Clinical side effects of phenobarbital, primidon, phenytoin, carbamazepine and valproate in children. *Epilepsia*. 1988; 29 (6): 794-804.
13. Rosenfield R. L. Clinical practice: hirsutism. *N Engl J Med*. 2005; 353 (24): 2578-88.
14. Smith M. C., Centorino F. et al. Clinical comparison of extended-release divaproex versus delayed-release divaproex: pooled data analysis from nine trials. *Epilepsy Behav*. 2004; 5 (5): 746-51.
15. Koch-Weser J., Browne T. R. Drug therapy: valproic acid. *N Engl J Med*. 1980; 302 (12): 661-6.
16. Shapiro J. Clinical practice: hair loss in women. *N Engl J Med*. 2017; 357: 1620-30.
17. Tengstrand M. et al. Alopecia in association with lamotrigine use: analysis of individual case safety reports in a global database. *Drug Saf*. 2010; 33 (8): 653-8.
18. Aarli J. A. Phenytoin-induced depression of salivary IgA gingival hyperplasia. *Epilepsia*. 1976; 17 (3): 283-91.
19. Cerminara C. et al. Hypohidrosis during topiramate treatment: a rare and reversible side effect. *Pediatr Neurol*. 2006; 34 (5): 392-4.

20. Leppic I. E. Practical prescribing and long-term efficacy and safety of zonisamid. *Epilepsia*. 2006; 68 (2): 17-24.
21. FDA Safety Communication UCM349847, 24/04/2013.
22. Beniczky S. A., Viken J. et al. Bone mineral density in adult patients treated with various AEDs. *Seizure*. 2012; 21 (6): 471-2.
23. Ali I. I., Herial N. A. et al. Measurement of bone minerals density in patient on levetiracetam monotherapy. *Epilepsia*. 2006; 47 (4): 276.
24. Koo D. L., Yoo E. I. et al. Effect of levetiracetam as a monotherapy on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patient with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2013; 104 (1-2): 134-9.
25. DeToledo J. C., Toledo C. et al. Changes in body weight with chronic, high-dose gabapentine therapy. *Ther Drug Monit*. 1997; 19 (4): 394-6.
26. Arroyo S., Anhut H. et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia*. 2004; 45:10: 20-7.
27. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy: a review. *Epilepsia*. 2007; 48 (9): 42-5.
28. Jallon P., Picard F. Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review. *Drug Saf*. 2001; 24 (13): 969-78.
29. Biton V., Mirza W. et al. Weight change association with valproate and lamotrigine in patient with epilepsy. *Neurology*. 2001; 56 (2): 172-7.
30. Freitag F. G., Collins S. D. et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*. 2002; 58 (11): 1652-9.
31. Privitera M. D., Brodie M. J. et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2003; 107 (3): 165-75.
32. Uludag I. F., Kulu U., Sner U. et al. The effect of carbamazepine treatment on serum leptin levels. *Epilepsy Res*. 2009; 86 (1): 48-53.
33. Bromley R. L., Leeman B. A., Baker G. A. et al. Cognitive and neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2011; 22 (1): 9-16.
34. Verrotti A., Scaparotta A. et al. Topiramate-induced weight loss: a review. *Epilepsy Res*. 2011; 95 (3): 189-99.
35. Ben-Menachem E., Axelsen M. et al. Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy. *Obes Res*. 2003; 11 (4): 556-62.
36. Eiris J., Novo-Rodriguez M. I. et al. The effects on lipid and apolipoprotein serum levels on long-term carbamazepine, valproic acid and phenobarbital therapy in children with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2004; 41 (1): 1-7.
37. Galimberti C. A. et al. Changes in sex steroid level in women with epilepsy on treatment. 2009.
38. Verotti A et al. Antiepileptic drugs, sex hormones and PCOS. 2011; 52 (2): 199-211.
39. Isojarvi J. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: antiepileptic drug related mechanisms. 2008.
40. Brodie M. J. et al. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? 2013.
41. Gaitatzis A., Sander J. W. The long-term safety of antiepileptic drugs. *CNS Drugs*. 2013; 27: 435-455.
42. Matsuura M. Epileptic psychoses and anticonvulsant drug treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67: 231-3.
43. Mula M., Argawal A., et al. Self-reported aggressiveness during treatment with LEV correlates with depression. 2015.
44. Panelli R. J. et al. The Liverpool adverse events profile: relation to AED use and mood. *Epilepsia*. 2007; 48 (3): 456-463.
45. Brodie M. J., Covanis A., Gil-Nagel A. et al. Antiepileptic drug therapy: does mechanism of action matter? *Epilepsy Behav*. 2011; 21 (4): 331-41.
46. Eddy C. M., Rickards H. E., Cavanna A. E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011; 4 (6): 385-407.
47. Riss J., Cloyd J., Gates J. et al. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand*. 2008; 118 (2): 69-86.
48. Meador K. J., Loring O. W., Moore E. E. et al. Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults. *Neurology*. 1995; 45 (8): 1494-9.
49. Farwell J. R., Lee Y. J., Hirtz D. G. et al. Phenobarbital for febrile seizures: effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med*. 1990; 322 (6): 364-9.
50. Arif H., Buchsbaum R., Weintraub D., et al. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2009; 14 (1): 202-9.
51. White J. R., Walczak T. S., Marino S. E. et al. Zonisamide due to psychiatric and cognitive adverse events: a case-control study. *Neurology*. 2010; 75 (6): 513-8.
52. Bootsma H. P., Vos A. M., Hulsman J. et al. Lamotrigine in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav*. 2008; 12 (2): 262-8.
53. Marino S. E., Meador K. J., Loring O. W. et al. Subjective perception of cognition is related to mood and not performance. *Epilepsy Behav*. 2009; 14 (3): 459-64.
54. Luef G., Rauchenzauner M., Waldmann M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), insulin resistance and lipid profile in antiepileptic drug treatment. *Epilepsy Res*. 2009; 86 (1): 42-7.
55. Verrotti A., Agostinelli S., Parisi P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in adolescents receiving valproic acid. *Epilepsy Behav*. 2011; 20 (2): 382-5.
56. Pellock J. M. Felbamate. *Epilepsia*. 1999; 40(5): 57-2.
57. Koenig S. A., Buesing D., Longin E. et al. Valproic acid-induced hepatopathy: nine new fatalities in Germany from 1994 to 2003. *Epilepsia*. 2006; 47 (12): 2027-31.
58. Gram L., Bentsen K. D. Hepatic toxicity of antiepileptic drugs: a review. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1983; 97: 81-90.
59. E. Björnsson. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand*. 2008; 118: 281-290.
60. Binek J., Hany A., Heer M. Valproic-acid-induced pancreatitis: case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol*. 1991; 13 (6): 690-6.
61. Pellock JM, Wilder BJ, Deaton R, et al. Acute pancreatitis coincident with valproate use: a critical review. *Epilepsia*. 2002; 43 (11): 1421-4.
62. Asconape J. J., Penry J. K., Dreifuss F. E. et al. Valproate-associated pancreatitis. *Epilepsia*. 1993; 34 (1): 177-83.
63. Buggy Y., Layton D., Fogg C. et al. Safety profile of ox-carbazepine: results from a prescription-event monitoring study. *Epilepsia*. 2010; 51 (5): 818-29.
64. Letmaier M., Painold A., Holl A. K. et al. Hyponatremia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012; 15 (6): 739-48.
65. Dong X., Leppik T. E., White J. et al. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology*. 2005; 65 (12): 1976-8.
66. Neligan A. et al. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain*. 2011.
67. Bardai A. et al. Sudden cardiac death in associated both with epilepsy and with use of AED. *Heart*. 2014; 1-6.
68. Weig SG, Pollack P. Carbamazepine-induced heart block in a child with tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma: implications for evaluation and follow-up. *Ann Neurol*. 1993; 34 (4): 617-9.
69. DeGiorgio C. M. Atrial flutter/atrial fibrillation associated with lacosamide for partial seizures. *Epilepsy Behav*. 2010; 18 (3): 322-4.
70. Zaccara G., Perucca P., Loiacono G. et al. The adverse event profile of lacosamide: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia*. 2013; 54 (1): 66-74.
71. Danielsson B. R., Lansdell K., Patmore L. et al. Phenytoin and phenobarbital inhibit human HERG potassium channels. *Epilepsy Res*. 2003; 55 (1-2): 147-57.
72. Danielsson B. R., Lansdell K., Patmore L. et al. Effects of the antiepileptic drugs lamotrigine, topiramate and gabapentin on hERG potassium currents. *Epilepsy Res*. 2005; 63 (1): 17-25.
73. Schimpf R., Veltrann C., Papavassiliu T. et al. Drug-induced QT-interval shortening following antiepileptic treatment with oral rufinamide. *Heart Rhythm*. 2012; 9 (5): 776-81.
74. Brodie M. J., Sills G. J., Combining antiepileptic drugs – Rational polytherapy. *Seizure*. 2011; 20: 369-375.
75. French J. A. Antiepileptic drug treatment. Continuum. Lifelong learning in neurology. *Epilepsy*. 2013; 643-656.
76. Runge U., Arnold S., Brandt C. et al. A noninterventional study evaluating the effectiveness and safety of lacosamide added to monotherapy in patients with epilepsy with partial-onset seizures in daily clinical practice: VITIBA study. *Epilepsia*. 2015; 56 (12): 1921-1930.

References:

- Voronkova K. V., Petrukhin A. S. et al. Rational antiepileptic therapy [*Ratsional'naya antiepilepticheskaya terapiya (in Russian)*]. Moscow. 2008; 191 s.
- Karlov V. A. Epilepsy in children and adult men and women. Guide for physicians [*Epilepsiya u detei i vzroslykh muzhchin i zhenshchin Rukovodstvo dlya vrachei (in Russian)*]. Moscow. 2010; 718 s.
- Banerjee P. N., Filippi D., Hauser W. A. The descriptive epidemiology of epilepsy: a review. *Epilepsia*. 2009; 85 (1): 31-45.
- Joannessen Landmark C., Larsson P. G. et al. Antiepileptic drugs in epilepsy and other disorders: a population-based study of prescriptions. *Epilepsy Res*. 2009; 87 (1): 31-9.
- Gusev E. I., Belousov Yu. B., Gekht A. B. et al. Treatment of epilepsy: rational dosing of anticonvulsants [*Lechenie epilepsii: ratsional'noe dozirovanie antikonvulsantov (in Russian)*]. SPb. 2000; 201 s.
- Zenkov L. R. Anticonvulsant therapy may aggravate the course of epilepsy. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2007; 12 (3): 8-13.
- Mukhin K. Yu., Petrukhin A. S., Rykova E. A. Adverse effects of anticonvulsants in treatment of idiopathic generalized epilepsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 1997; 7: 25-31.
- Perucca E. Adverse effect of antiepileptic drugs. *Focus Pharmacovigilanza*. 2012; 80 (1): 1.
- Perucca E. et al. Adverse antiepileptic drug effects: Toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology*. 2009; 72: 1223-1229.
- Baker G. A., Middleton A., Jacoby A. et al. Initial development, reliability, and validity of a patient-based adverse event scale. *Epilepsia*. 1994; 35 (7): 80.
- Schmitz B., Robertson M., Trimble M. R. Depression and schizophrenia in epilepsy: social and biological risk factors. *Epilepsy Res*. 1999; 35: 59-68.
- Herranz J. L., Armijo J. A., Arteaga R. Clinical side effects of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine and valproate in children. *Epilepsia*. 1988; 29 (6): 794-804.
- Rosenfield R. L. Clinical practice: hirsutism. *N Engl J Med*. 2005; 353 (24): 2578-88.
- Smith M. C., Centorino F. et al. Clinical comparison of extended-release divaproex versus delayed-release divaproex: pooled data analysis from nine trials. *Epilepsy Behav*. 2004; 5 (5): 746-51.
- Koch-Weser J., Browne T. R. Drug therapy: valproic acid. *N Engl J Med*. 1980; 302 (12): 661-6.
- Shapiro J. Clinical practice: hair loss in women. *N Engl J Med*. 2017; 379: 160-162.
- Tengstrand M. et al. Alopecia in association with lamotrigine use: analysis of individual case safety reports in a global database. *Drug Saf*. 2010; 33 (8): 653-8.
- Aarli J. A. Phenytoin-induced depression of salivation IgA gingival hyperplasia. *Epilepsia*. 1976; 17 (3): 283-91.
- Cerminara C. et al. Hypohydrosis during topiramate treatment: a rare and reversible side effect. *Pediatr Neurol*. 2006; 34 (5): 392-4.
- Leppic I. E. Practical prescribing and long-term efficacy and safety of zonisamide. *Epilepsia*. 2006; 68 (2): 17-24.
- FDA Safety Communication UCM349847, 24/04/2013.
- Beniczky S. A., Viken J. et al. Bone mineral density in adult patients treated with various AEDs. *Seizure*. 2012; 21 (6): 471-2.
- Ali I. I., Herial N. A. et al. Measurement of bone minerals density in patient on levetiracetam monotherapy. *Epilepsia*. 2006; 47 (4): 276.
- Koo D. L., Yoo E. I. et al. Effect of levetiracetam as a monotherapy on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patient with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2013; 104 (1-2): 134-9.
- DeToledo J. C., Toledo C. et al. Changes in body weight with chronic, high-dose gabapentine therapy. *Ther Drug Monit*. 1997; 19 (4): 394-6.
- Arroyo S., Anhut H. et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia*. 2004; 45: 20-7.
- Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy: a review. *Epilepsia*. 2007; 48 (9): 42-5.
- Jallon P., Picard F. Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review. *Drug Saf*. 2001; 24 (13): 969-78.
- Biton V., Mirza W. et al. Weight change association with valproate and lamotrigine in patient with epilepsy. *Neurology*. 2001; 56 (2): 172-7.
- Freitag F. G., Collins S. D. et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*. 2002; 58 (11): 1652-9.
- Privitera M. D., Brodie M. J. et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2003; 107 (3): 165-75.
- Uludag I. F., Kulu U., Sner U. et al. The effect of carbamazepine treatment on serum leptin levels. *Epilepsy Res*. 2009; 86 (1): 48-53.
- Bromley R. L., Leeman B. A., Baker G. A. et al. Cognitive and neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2011; 22 (1): 9-16.
- Verrotti A., Scaparrota A. et al. Topiramate-induced weight loss: a review. *Epilepsy Res*. 2011; 95 (3): 189-99.
- Ben-Menachem E., Axelsen M. et al. Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy. *Obes Res*. 2003; 11 (4): 556-62.
- Eiris J., Novo-Rodriguez M. I. et al. The effects on lipid and apolipoprotein serum levels on long-term carbamazepine: valproic acid and phenobarbital therapy in children with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2004; 41 (1): 1-7.
- Galimberti C. A. et al. Changes in sex steroid level in women with epilepsy on treatment. 2009.
- Verotti A. et al. Antiepileptic drugs, sex hormones and PCOS. 2011; 52 (2): 199-211.
- Isojarvi J. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: antiepileptic drug related mechanisms. 2008.
- Brodie M. J. et al. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? 2013.
- Gaitatzis A., Sander J. W. The long-term safety of antiepileptic drugs. *CNS Drugs*. 2013; 27: 435-455.
- Matsuura M. Epileptic psychoses and anticonvulsant drug treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67: 231-3.
- Mula M., Argawal A., et al. Self-reported aggressiveness during treatment with LEV correlates with depression. 2015.
- Panelli R. J. et al. The Liverpool adverse events profile: relation to AED use and mood. *Epilepsia*. 2007; 48 (3): 456-463.
- Brodie M. J., Covanis A., Gil-Nagel A. et al. Antiepileptic drug therapy: does mechanism of action matter? *Epilepsy Behav*. 2011; 21 (4): 331-41.
- Eddy C. M., Rickards H. E., Cavanna A. E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011; 4 (6): 385-407.
- Riss J., Cloyd J., Gates J. et al. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand*. 2008; 118 (2): 69-86.
- Meador K. J., Loring O. W., Moore E. E. et al. Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults. *Neurology*. 1995; 45 (8): 1494-9.
- Farwell J. R., Lee Y. J., Hirtz D. G. et al. Phenobarbital for febrile seizures: effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med*. 1990; 322 (6): 364-9.
- Arif H., Buchsbaum R., Weintraub D., et al. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2009; 14 (1): 202-9.
- White J. R., Walczak T. S., Marino S. E. et al. Zonisamide discontinuation due to psychiatric and cognitive adverse events: a case-control study. *Neurology*. 2010; 75 (6): 513-8.
- Bootsma H. P., Vos A. M., Hulsman J. et al. Lamotrigine in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav*. 2008; 12 (2): 262-8.
- Marino S. E., Meador K. J., Loring O. W. et al. Subjective perception of cognition is related to mood and not performance. *Epilepsy Behav*. 2009; 14 (3): 459-64.
- Luef G., Rauchenzauner M., Waldmann M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), insulin resistance and lipid profile in antiepileptic drug treatment. *Epilepsy Res*. 2009; 86 (1): 42-7.
- Verrotti A., Agostinelli S., Parisi P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in adolescents receiving valproic acid. *Epilepsy Behav*. 2011; 20 (2): 382-5.
- Pellock J. M. Felbamate. *Epilepsia*. 1999; 40(5): 57-2.
- Koenig S. A., Buesing D., Longin E. et al. Valproic acid-induced hepatopathy: nine new fatalities in Germany from 1994 to 2003. *Epilepsia*. 2006; 47 (12): 2027-31.

58. Gram L., Bentsen K. D. Hepatic toxicity of antiepileptic drugs: a review. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1983; 97: 81-90.
59. E. Björnsson. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand.* 2008; 118: 281-290.
60. Binek J., Hany A., Heer M. Valproic-acid-induced pancreatitis: case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol.* 1991; 13 (6): 690-6.
61. Pellock J. M., Wilder B. J., Deaton R. et al. Acute pancreatitis coincident with valproate use: a critical review. *Epilepsia.* 2002; 43 (11): 1421-4.
62. Asconape J. J., Penry J. K., Dreifuss F. E. et al. Valproate-associated pancreatitis. *Epilepsia.* 1993; 34 (1): 177-83.
63. Buggy Y., Layton D., Fogg C. et al. Safety profile of ox- carbazepine: results from a prescription-event monitoring study. *Epilepsia.* 2010; 51 (5): 818-29.
64. Letmaier M., Painold A., Holl A. K. et al. Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012; 15 (6): 739-48.
65. Dong X., Leppik T. E., White J. et al. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology.* 2005; 65 (12): 1976-8.
66. Neligan A. et al. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain.* 2011.
67. Bardai A. et al. Sudden cardiac death in associated both with epilepsy and with use of AED. *Heart.* 2014; 1-6.
68. Weig SG, Pollack P. Carbamazepine-induced heart block in a child with tuberous sclerosis and cardiac rhabdomyoma: implications for evaluation and follow-up. *Ann Neurol.* 1993; 34 (4): 617-9.
69. DeGiorgio C. M. Atrial flutter/atrial fibrillation associated with lacosamide for partial seizures. *Epilepsy Behav.* 2010; 18 (3): 322-4.
70. Zaccara G., Perucca P., Loiacono G. et al. The adverse event profile of lacosamide: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia.* 2013; 54 (1): 66-74.
71. Danielsson B. R., Lansdell K., Patmore L. et al. Phenytoin and phenobarbital inhibit human HERG potassium channels. *Epilepsy Res.* 2003; 55 (1-2): 147-57.
72. Danielsson B. R., Lansdell K., Patmore L. et al. Effects of the antiepileptic drugs lamotrigine, topiramate and gabapentin on hERG potassium currents. *Epilepsy Res.* 2005; 63 (1): 17-25.
73. Schimpf R., Veltrann C., Papavassiliu T. et al. Drug-induced QT-interval shortening following antiepileptic treatment with oral rufinamide. *Heart Rhythm.* 2012; 9 (5): 776-81.
74. Brodie M. J., Sills G. J., Combining antiepileptic drugs – Rational polytherapy. *Seizure.* 2011; 20: 369-375.
75. French J. A. Antiepileptic drug treatment. Continuum, Lifelong learning in neurology. *Epilepsy.* 2013; 643-656.
76. Runge U., Arnold S., Brandt C. et al. A noninterventional study evaluating the effectiveness and safety of lacosamide added to monotherapy in patients with epilepsy with partial-onset seizures in daily clinical practice: VITIBA study. *Epilepsia.* 2015; 56 (12): 1921-1930.

Сведения об авторе:

Ковалева Ирина Юрьевна – к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(495)4343690. E-mail: irinakov@inbox.ru.

About the author:

Kovaleva Irina Jur'evna – MD, PhD, Professor in the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics at Medical Faculty of N. I. Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russia, 117997. E-mail: irinakov@inbox.ru.