

Побочные эффекты противоэпилептических препаратов второго поколения

Д. Ю. Белоусов

Российское общество клинических исследователей, г. Москва

Введение

В данной статье обсуждаются побочные эффекты и частота их возникновения у шести современных противоэпилептических препаратов второго поколения (ПЭП-II):

- *габапентин* (ГБП) — Нейронтин, фирмы Пфайзер и другие дженерики;
- *ламотриджин* (ЛТД) — Ламиктал, фирмы ГлаксоСмитКляйн и другие дженерики;
- *леветирацетам* (ЛЕВ) — Кеппра, фирмы Плива;
- *окскарбазепин* (ОКС) — Трилептал, фирмы Новартис;
- *прегабалин* (ПГБ) — Лирика, фирмы Пфайзер;
- *топирамат* (ТПМ) — Топамакс, фирмы Янссен-Силаг и другие дженерики.

Все данные о побочных эффектах ПЭП-II получены из контролируемых клинических исследований.

По сравнению с препаратами первого поколения (ПЭП-I): фенобарбитал (ФБ), примидон (ПРД), фенитоин (ФНТ), карбамазепин (КБЗ), вальпроевая кислота (ВПК), у большинства ПЭП-II намного меньше побочных эффектов, связанных со стимуляцией или торможением активности ферментов, например, когнитивные, гормональные и другие. Это упрощает терапию и улучшает комплаентность больных, что абсолютно необходимо для успешного ведения больных с парциальной или генерализованной эпилепсией [25]. ПЭП-II расширяют арсенал средств лечения и являются новым шагом в оптимизации индивидуальной терапии эпилепсии.

Хотя эти препараты более безопасны и лучше переносятся, большинство из них, тем не менее, вызывают неблагоприятные побочные эффекты. В *таблице* суммирована частота появления наиболее частых побочных эффектов некоторых ПЭП-II.

Габапентин (ГБП). Самыми частыми побочными эффектами ГБП являются сонливость, слабость, головокружение и увеличение массы тела [9]. ГБП не изменяет показатели функций печени, почек и

эндокринной системы и не влияет на клеточный состав крови. Описано несколько случаев двигательных расстройств [20]. Данных о возможном тератогенном действии у людей недостаточно.

Ламотриджин (ЛТД). Самым частым побочным эффектом ЛТД является экзантема [17], которая в редких случаях проявляется синдромом Стивенса-Джонсона или синдромом Лайелла. Развитие экзантемы в большинстве случаев можно избежать путём медленного повышения дозы. При появлении сыпи препарат немедленно отменяют, так как в большинстве случаев экзантема необратима. Другими редкими побочными эффектами являются ветилиго, желудочно-кишечные симптомы, сонливость, тошнота, диплопия, идиосинкразическая тромбоцитопения, лейкопения и повышение уровня трансаминазы [13].

При применении ЛТД описано развитие блефароспазма [27]. В результате взаимодействия ЛТД с КБЗ может появиться витилиго и тошнота, которые устраняются снижением дозы КБЗ.

В экспериментах на животных тератогенного действия не обнаружено, но соответствующих данных об эффектах у людей недостаточно. К настоящему времени у 707 беременных женщин, получавших монотерапию ЛТД, зарегистрирована частота нарушений развития плода в 2,8%; при монотерапии другими ПЭП эта цифра составляет 3,3-4,5%, согласно Реестра беременных, принимающих ламотриджин [14]. По данным одного североамериканского реестра, частота расщепления верхнего нёба составляет 8,9 случая на 1000 детей, но эта цифра нуждается в подтверждении. ЛТД проникает в грудное молоко [19].

В целом, ЛТД хорошо переносится. В некоторых исследованиях при применении ЛТД даже обнаружена стабилизация настроения, антидепрессивное действие, улучшение внимания и познавательных функций [26]. У 6,4% больных наблюдаются нарушения сна, которые частично устраняются путём приёма препарата по утрам или в середине дня [22].

Леветирацетам (ЛЕВ) — проведённые к настоящему времени исследования позволяют предположить, что ЛЕВ хорошо переносится [5]. Также отме-

Частота побочных эффектов некоторых новых противоэпилептических препаратов, модифицировано из [7]

Побочный эффект	ГБП n=543 (%)	ЛТД n=711 (%)	ТПМ* n=113 (%)
ЦНС			
Головокружение	10 (1,8)	25 (3,5)	14 (12,4)
Атаксия	7 (1,3)	16 (2,3)	14 (12,4)
Нарушение речи	-	-	14 (12,4)
Диплопия	4 (0,7)	21 (3,0)	8 (7,1)
Нистагм	4 (0,7)	-	3 (2,7)
Парестезия	-	-	12 (10,6)
Головная боль	-	10 (1,4)	-
Тремор	4 (0,7)	-	5 (4,4)
Нарушение координации движений	-	4 (0,6)	3
Психическое состояние			
Астения	-	-	7 (6,2)
Сонливость	10 (1,8)	7 (1,0)	20 (17,7)
Слабость	6 (1,1)	-	-
Психомоторная заторможенность	-	-	15 (13,3)
Нервозность	-	-	8 (7,1)
Затруднение концентрации внимания	-	-	7 (6,2)
Ухудшение памяти	-	-	9 (8,0)
Спутанность сознания	-	-	5 (4,4)
Депрессия/психоз	-	-	2 (1,8)
Общее состояние			
Нарушения зрения	-	-	11 (9,7)
Сыпь	-	5 (0,7)	-
Тошнота	-	9 (1,3)	-
Рвота	-	5 (0,7)	6 (5,3)
Диарея	-	2 (0,3)	-
Запор	-	-	4 (3,5)
Диспепсия	-	3 (0,4)	3 (2,7)
Бессонница	-	4 (0,6)	-
Потеря массы тела	-	-	5 (4,4)

Примечание. * — Малая доза (200-400 мг/сут); ГБП — габапентин; ЛТД — ламотриджин; ТПМ — топирамат.

чено положительное влияние на качество жизни больных [6]. Самые частые побочные эффекты — сонливость, астения и головокружение [1], причём сонливость чаще бывает при более высоких дозах препарата [2]. Реже отмечаются желудочно-кишечные явления (анорексия, диарея) и побочные эффекты со стороны ЦНС (амнезия, атаксия, бессонница, нервозность, тремор, вилигиго), а также диплопия и кожные реакции. Может развиваться эмоциональная неустойчивость и агрессивность.

Окскарбазепин (ОКС). Самыми частыми побочными эффектами ОКС являются головная боль, вилигиго, сонливость, тошнота, диплопия, рвота и атаксия [3]. В целом, препарат хорошо переносится, и побочные эффекты бывают реже, чем при применении КБЗ [8]. Часто их можно избежать путём аккуратного повышения начальной дозы (600 мг/нед). Следует помнить, что ОКС может вызывать гипонатриемию до <125 ммоль/л [12], которая в редких случаях сопровождается спутанностью сознания. Благодаря слабой способности к лекарственному взаимодействию ОКС менее влияет на уровень свободного тестосте-

рона, чем КБЗ [10]. Это может быть важно с учётом риска нарушения эрекции и развития гипогонадизма. Помимо уровня тестостерона, после перехода с КБЗ на ОКС также нормализуется уровень общего холестерина [4].

Прегабалин (ПГБ). Самыми частыми побочными эффектами в контролируемых клинических исследованиях были головокружение (38%), сонливость (28%), атаксия (19,5%) и увеличение массы тела (15,9%) при максимальной дозе препарата 600 мг [4].

Топирамат (ТПМ). Долгосрочные исследования показали хорошую переносимость и отсутствие симптомов отмены препарата [21]. Самым частым побочным эффектом было дозозависимое снижение массы тела [23]. Кроме того, наблюдались побочные эффекты со стороны ЦНС — снижение концентрации внимания, психомоторная заторможенность, нарушение речи, головокружение, сонливость, слабость, спутанность сознания и атаксия. Возможно развитие парестезии, связанной с торможением активности карбоангидразы. Следует обратить внимание на то, что ТПМ способствует формированию кальций-фос-

фатных почечных камней из-за ослабления выведения цитратов с мочой и, соответственно, повышения рН мочи. В некоторых случаях при применении ТПМ могут появляться симптомы глаукомы. Данных о применении препарата во время беременности недостаточно, поэтому ТПМ можно применять при беременности только после тщательной оценки соотношения риск-выгода. Монотерапия в дозах 100-200 мг обычно переносится лучше, чем комбинированная терапия.

Заключение

ПЭП-I (ФБ, ПРД, ФНТ, КБЗ, ВПК) обладают повышенной способностью развивать побочные эффекты из-за активации/торможения активности ферментов. Помимо нарушения познавательных функций и функций эндокринной системы, длительное применение этих препаратов может сопровождаться изменениями костей (остеопорозом) и соединительной ткани (гиперплазия дёсен, контрактура Дюпюитрена, гипертрихоз и т. д.). Кроме того, гормо-

нальные и метаболические расстройства приводят к нарушению сексуальных функций [10, 11, 15, 16, 18].

Эти побочные эффекты маловероятны для большинства ПЭП-II, поэтому сейчас представляется возможным улучшить переносимость лечения. В контролируемых исследованиях частота досрочного прекращения применения ГБП, ЛЕВ, ЛТД, ОКС, ПГБ и ТПМ была меньше, чем для КБЗ, ВПК и ФНТ [24].

Таким образом:

- применение ПЭП-II улучшает переносимость и комплаентность;
 - ПЭП-II имеют лучшую безопасность и, возможно, меньшую тератогенность, по сравнению, с ПЭП-I.
- В настоящее время эпилептологи ожидают появление ПЭП нового поколения: ганалоксон, ВИА2-093, бриварацетам, фтор-фелбамат, харкосерид, ремаземид, сафинамид, стирипентол, талампанел, SPD 421, ретигабин и других, которые пока проходят доклинические и клинические исследования.

Литература

1. *Ben-Menachem, E., & Falter, U.* (2000). Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *European Levetiracetam Study Group. Epilepsia* 41, 1276-1283.
2. *Betts, T., Waegemans, T., & Crawford, P.* (2000). A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 9, 80-87.
3. *Bill, P. A., Vigonius, U., Pohlmann, H., Guerreiro, C. A., Kochen, S., Saffer, D., et al.* (1997). A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 27, 195-204.
4. *Blum, D. E.* (1998). New drugs for persons with epilepsy. *Adv Neurol* 76, 57-87.
5. *Cereghino, J. J., Biton, V., Abou, K. B., Dreifuss, F., Gauer, L. J., & Leppik, I.* (2000). Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 55, 236-242.
6. *Cramer, J. A., Arrigo, C., Van-Hamme, G., Gauer, L. J., & Cereghino, J. J.* (2000). Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life. N132 Study Group. *Epilepsia* 41, 868-874.
7. *Cramer, J. A., Fisher, R., Ben-Menachem, E., French, J., & Mattson, R.* (1999). New antiepileptic drugs: comparison of key trials. *Epilepsia* 40, 590-600.
8. *Dam, M., Ekberg, R., Løynning, Y., Waltimo, O., & Jakobsen, K.* (1989). A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 3, 70-76.
9. *Gidal, B. E., Maly, M. M., Nemire, R. E., & Haley, K.* (1995). Weight gain and gabapentin therapy [letter]. *Ann Pharmacother* 29, 1048-1054.
10. *Herzog, A., Drislane, F. W., & Schomer, D. I.* (2003). Differential antiepileptic drug effects on sex hormones and reproductive hormones: a comparison between lamotrigine and enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsia* 44 (9), 107-115.
11. *Isolaerivi, J. I. T., Pakarinen, A. J., Rautio, A., Pelkonen, O., & Myllylae, V. V.* (1995). Serum sex hormone levels after replacing carbamazepine with oxcarbazepine. *Eur J Clin Pharmacol* 47(5), 462-464.
12. *Johannessen, A. C., & Nielsen, O. A.* (1987). Hyponatremia induced by oxcarbazepine. *Epilepsy Res* 1, 155-156.
13. *Kilpatrick, E. S., Forrest, G., & Brodie, M. J.* (1996). Concentration-effect and concentration-toxicity relations with lamotrigine: a prospective study. *Epilepsia* 37, 534-538.
14. Lamotrigine pregnancy registry, January 2006, GlaxoSmithKline.
15. *Martin, R., Kuzniecky, R., & Ho, S.* (1999). Cognitive effects of topiramate, gabapentin and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 52(2), 321-327.
16. *Meador, K. J., Loring, D. W., Ray, P. G., Murro, A. M., King, D. W., Perrine, K. R., et al.* (2001). Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology* 56, 177-182.
17. *Messenheimer, J. A., & Guberman, A. H.* (2000). Rash with lamotrigine: dosing guidelines [letter]. *Epilepsia* 41, 488.
18. *Pack, A. M., Olarte, L. S., & Morell, M. J.* (2003). Bone mineral density in an outpatient population receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 4, 169-174.
19. *Rambeck, B., Kurlemann, G., Stodieck, S. R., May, T. W., & Jurgens, U.* (1997). Concentrations of lamotrigine in a mother on lamotrigine treatment and her newborn child. *Eur J Clin Pharmacol* 51, 481-484.
20. *Reeves, A. L., So, E. L., Sharbrough, F. W., & Krahn, L. E.* (1996). Movement disorders associated with the use of gabapentin. *Epilepsia* 37, 988-990.
21. *Ritter, F., Glauser, T. A., Elterman, R. D., & Wyllie, E.* (2000). Effectiveness, tolerability, and safety of topiramate in children with partial-onset seizures. Topiramate YP Study Group. *Epilepsia* 41(1), 82-85.
22. *Sadler, M.* (1999). Lamotrigine associated with insomnia. *Epilepsia* 40, 322-325.
23. *Sander, J. W.* (1997). Practical aspects of the use of topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsia* 38(1), 56-58.
24. *Stefan, H., Feuerstein, T. J.* Novel anticonvulsant drugs. *Pharmacology & Therapeutics* 113 (2007) 165-183
25. *Steinhoff, B. J., Hirsch, E., Mutani, R., & Nakken, K. O.* (2003). The ideal characteristics of antiepileptic therapy: an overview of old and new AEDs. *Acta Neurol Scand* 107, 87-95.
26. *Uvebrant, P., & Bauziene, R.* (1994). Intractable epilepsy in children: the efficacy of lamotrigine treatment including non-seizure related benefit. *Neuropediatrics* 25, 284-289.
27. *Verma, A., Miller, P., Carwile, S. T., Husain, A. M., & Radtke, R. A.* (1999). Lamotrigine-induced blepharospasm. *Pharmacotherapy* 19, 877-880.