Феномен фармакодинамической аггравации при применении блокаторов натриевых каналов у пациентов с впервые выявленной фокальной эпилепсией

Карлов В.А.[1], Власов П.Н.[1], Ажигова А.М.[1], Кожокару А.Б.[2], Орлова А.С.[3]

[1]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; [2]ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва; [3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

[1]Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; [2]Россия, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, 23; [3]Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Феномен фармакодинамической аггравации (ФА) заключается в непрогнозируемом учащении, утяжелении и/или возникновении новых типов приступов при условии правильного (адекватного типу припадков и форме эпилепсии) назначения противоэпилептического препарата (ПЭП). Многие механизмы его развития и возможности его прогнозирования до сих пор не изучены.

***Цель** исследования – проанализировать случаи ФА на фоне монотерапии впервые выявленной фокальной эпилепсии у взрослых блокаторами натриевых каналов с учетом индекса эпилептиформной активности.*

***Пациенты и методы.** В исследование был включен 201 пациент в возрасте 16–81 года с впервые диагностированной фокальной эпилепсией. За 12 мес наблюдения было совершено пять контрольных визитов к врачу, во время которых оценивались переносимость и эффективность терапии с учетом изменения типа, тяжести и частоты приступов, а также проводились повторные видеоэлектроэнцефалографические исследования с оценкой динамики индекса эпилептиформной активности (ИЭА). ФА была зарегистрирована у пяти пациентов, принимавших окскарбазепин, карбамазепин или лакосамид.*

***Результаты и обсуждение.** Уже ко второму визиту после назначения блокаторов натриевых каналов у всех пяти пациентов с ФА был зарегистрирован прирост ИЭА до сна и суммарного ИЭА. Электроэнцефалографические корреляты аггравации регистрировались до ее клинических проявлений. При возникновении ФА абсолютный прирост ИЭА оказался минимальным на фоне приема окскарбазепина, а относительный прирост ИЭА был минимальным при терапии лакосамидом. К концу исследования суммарный ИЭА снизился на 54–80% относительно его исходного значения у всех пяти пациентов. Разница суммарного индекса во время первого и последнего визитов была статистически достоверна.*

***Заключение.** Ввиду малой изученности феномена ФА возможность ее развития стоит учитывать во всех случаях учащения, утяжеления или изменения типа приступов после старта терапии ПЭП или увеличения его дозы. Возможно использование изменений суммарного ИЭА и ИЭА до сна в качестве раннего объективного маркера ФА при фокальной эпилепсии у взрослых.*

***Ключевые слова:** фокальная эпилепсия; фармакодинамическая аггравация; парадоксальное учащение эпилептических припадков; парадоксальный эффект; индекс эпилептиформной активности; блокаторы натриевых каналов; противоэпилептические препараты.*

Контакты:** Павел Николаевич Власов; **vpn_neuro@mail.ru

***Для цитирования:** Карлов ВА, Власов ПН, Ажигова АМ и др. Феномен фармакодинамической аггравации при применении блокаторов натриевых каналов у пациентов с впервые выявленной фокальной эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):43–51. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-43-51*

Pharmacodynamic sodium channel blockers-induced seizure aggravation in patients with newly diagnosed focal epilepsy

Karlov V. A.[1], Vlasov P.N.[1], Azhigova A.M.[1], Kozhokaru A.B.[2], Orlova A.S.[3]

[1]A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; [2]A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, FMBA of Russia, Moscow; [3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

[1]20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; [2]23, Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia; [3]8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Pharmacodynamic aggravation (PA) is an unpredictable increase in the frequency, the severity of existing seizures, and/or development of new seizure types despite rational (adequate for seizure type and epilepsy form) antiepileptic drug (AED) prescription. Many mechanisms and predictors of its development are still poorly understood.

***Objective:** to analyze PA of seizures in patients with newly diagnosed focal epilepsy receiving monotherapy with sodium channel blockers with epileptiform activity index (EAI) assessment.*

***Patients and methods.** We enrolled 201 patients with newly diagnosed focal epilepsy aged 16–81 years. In twelve months, patients had five follow-up visits. At each visit, treatment tolerability and efficacy were assessed, taking into account changes in the type, severity, and frequency of*

seizures. Additionally, at each visit, video-electroencephalographic monitoring was performed with EAI assessment. PA of seizures occurred in patients on oxcarbazepine, carbamazepine, and lacosamide therapy.
Results and discussion. *Five patients with PA of seizures had increased total EAI and EAI before sleep at the second follow-up visit after sodium channel blockers prescription. Electroencephalographic correlates of PA occurred earlier than clinical manifestations. In patients with PA, the absolute increase in EAI was minimal in patients receiving oxcarbazepine, and lacosamide therapy was associated with a minimal relative increase in EAI. At the end of the follow-up, total EAI decreased by 54–80% relative to its initial value in all five patients. The difference in the total index during the first and last visits was statistically significant.*
Conclusion. *Due to the low level of knowledge about PA of seizures, it seems necessary to consider its possibility in all cases of increased frequency, aggravation, or change in the type of seizures after the AED treatment initiation or an increase in its dose. It is also possible to use changes in total EAI and EAI before sleep as an early objective marker of PA in adults with focal epilepsy.*

Keywords: *focal epilepsy; pharmacodynamics aggravation; paradoxical increase in seizure frequency; paradoxical effect; epileptiform activity index; sodium channel blockers; antiepileptic drugs.*
Contact: *Pavel Nikolaevich Vlasov;* ***vpn_neuro@mail.ru***
For reference: *Karlov VA, Vlasov PN, Azhigova AM, et al. Pharmacodynamic sodium channel blockers-induced seizure aggravation in patients with newly diagnosed focal epilepsy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(4):43–51. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-43-51*

Феномен утяжеления течения эпилепсии на фоне назначения противоэпилептического препарата (ПЭП), известный как «фармакодинамическая агравация» (ФА) или «парадоксальный эффект», стал активно изучаться с конца 90-х годов XX в. По мнению В.А. Карлова [1], негативное влияние ПЭП может быть связано как с неправильным выбором ПЭП (ятрогения), так и с парадоксальной реакцией на него.

Объем данных о ФА продолжает накапливаться. В то же время большая часть публикаций на тему ФА являются описаниями частных случаев, небольших выборок пациентов с отсутствием плацебо-контроля.

В связи с тем что агравация приступов может представлять собой естественное течение заболевания, сообщения об ухудшении течения эпилепсии на фоне назначения ПЭП следует трактовать с осторожностью.

Потенциальными критериями ФА являются: возникновение совершенно иного типа приступов вскоре после начала приема нового ПЭП, увеличение частоты и/или тяжести эпилептических приступов, развитие нового типа приступа параллельно с титрованием дозы, обратимость ухудшения их течения при снижении дозы препарата с возобновлением ухудшения на фоне возврата к более высокой дозе, возникновение эпилептического статуса [2–4]. В то же время повторную провокацию приступа путем назначения «виновного» ПЭП следует рассматривать как неэтичную, что существенно ограничивает изучение данной проблемы.

В научной литературе рассматриваются следующие механизмы ФА: повышение таламокортикальной осцилляторной активности (барбитураты, вигабатрин, тиагабин), усиление ГАМК-ергической передачи посредством ГАМК-В рецепторов (вигабатрин, тиагабин), подавление ингибиторной передачи в таламокортикальных сетях, ответственных за генерацию спайк-волнового комплекса, и синхронизация в активации или инактивации потенциал-зависимых натриевых каналов (фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, эсликарбазепин), блокада кальциевых каналов L-типа и активация ГАМК-ергической передачи посредством ГАМК-А рецепторов (карбамазепин – КБЗ, окскарбазепин – ОКС), изменение ГАМК- и глутаматергической передачи (габапентин) [5]. ПЭП с несколькими механизмами действия реже демонстрируют способность к агравации течения эпилепсии, соответственно, более вероятно возникновение ФА для ПЭП с одним или двумя механизмами действия.

Цель исследования – проанализировать случаи ФА на фоне монотерапии впервые выявленной фокальной эпилепсии (ФЭ) у взрослых пациентов блокаторами натриевых каналов с учетом индекса эпилептиформной активности.

Пациенты и методы. В исследование был включен 201 пациент с впервые выявленной ФЭ – 116 (57,4%) мужчин и 85 (42,3%) женщин в возрасте от 16 лет до 81 года (средний возраст – 43,76±18,7 года). Чаще всего назначался ОКС (n=103), существенно реже – КБЗ (n=62) и лакосамид (ЛКМ; n=36)

Критерии включения в исследование: 1) впервые выявленная эпилепсия; 2) комплаентность; 3) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: 1) неподтвержденный диагноз эпилепсии и неэпилептические приступы; 2) идиопатические (генетические) формы ФЭ; 3) отсутствие эпилептических приступов – медикаментозная/спонтанная ремиссия; 3) тяжелая соматическая патология, декомпенсация хронических заболеваний; 4) беременность и лактация; 5) коморбидность по соматической и психиатрической патологии; 6) отказ от участия в исследовании; 7) политерапия; 8) нерегулярное посещение врача с отсутствием достоверных данных о катамнезе.

Диагноз устанавливался на основании типа приступов, критериев эпилептического синдрома, современного определения самого заболевания, в соответствии с рекомендациями Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) [6].

Проводилась оценка динамики патологических электроэнцефалографических изменений с использованием индекса эпилептиформной активности (ИЭА). Оценивался усредненный ИЭА по формуле [7]:

$$\text{ИЭА} = \frac{\text{Количество разрядов}}{\text{Единица времени (продолжительность исследования)}} \cdot 100.$$

Также оценивался суммарный ИЭА, представляющий сумму ИЭА, полученных в периоды бодрствования до и после сна, во время сна и фрагментарных пробуждений. При анализе руководствовались глоссарием терминов для описания клинической электроэнцефалографии (ЭЭГ) и терминологическим словарем приступов и иктальной ЭЭГ [8, 9].

Первым визитом считался тот, во время которого пациентам устанавливали диагноз на основании типа приступа и формы эпилепсии, наличия субклинических паттернов и их продолжительности, с использованием анамнестических данных и результатов видео-ЭЭГ-мониторинга; проводили анализ ИЭА при различных функциональных состояниях мозга. Последующие визиты осуществлялись через 1, 3, 6 и 12 мес с обязательным проведением клинической оценки эффективности/переносимости и подсчетом ИЭА.

Для статистической обработки результатов применяли программу Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). При статистической обработке данных нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова–Смирнова. Данные представлялись как M±SD (M – средняя, SD – стандартное отклонение) при нормальном распределении и как медиана [25-й; 75-й перцентили] – при ненормальном распределении. Для сравнения двух групп использовался критерий Манна–Уитни, при этом различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты. Феномен ФА на фоне монотерапии ОКС, КБЗ и ЛКМ, потребовавший перевода пациентов на другой ПЭП, наблюдался в 1,9% случаев при применении ОКС (2 из 103); в 3,2% – при приеме КБЗ (2 из 62) и в 2,8% – при терапии ЛКМ (1 из 36). Данные о ФА на фоне монотерапии ОКС, КБЗ, ЛКМ представлены в табл. 1.

Приводим описание ***клинических случаев***.

При приеме ***ОКС*** ФА развился в двух случаях (1,9%):

– у мужчины в возрасте 37 лет с фокальной лобной эпилепсией (неуточненной этиологии), фокальными моторными → тоническими → версивными приступами (с изменением осознанности) с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы во время 2-го визита на фоне терапии ОКС в суточной дозе 1200 мг (15 мг/кг) были отмечены учащение наблюдавшихся ранее эпилептических приступов и наличие субклинических ЭЭГ-паттернов фокальных эпилептических приступов. Была проведена смена терапии на леветирацетам (ЛЕВ) в суточной дозе 2000 мг (25 мг/кг), что позволило добиться последующей медикаментозной ремиссии по приступам;

– у пациента в возрасте 23 лет с фокальной теменной (неуточненной этиологии) эпилепсией, фокальными сенсорными (без изменения осознанности) и/или → моторными приступами с изменением осознанности и переходом в билатеральный тонико-клонический приступ во время 3-го визита на фоне приема ОКС в суточной дозе 1200 мг (19 мг/кг) отмечено появление новых типов приступов: с генерализованным началом → моторных → миоклонических (без нарушения осознанности) и их субклинических ЭЭГ-паттернов. Была проведена смена терапии на ЛЕВ 2000 мг (31 мг/кг) в сутки с положительным эффектом в виде редукции появившихся новых эпилептических приступов и снижения частоты приступов, выявляемых до назначения ОКС.

На фоне приема ***КБЗ*** ФА развился в двух случаях (3,2%):

– у мужчины 44 лет со структурной (лобной) эпилепсией, фокальным гипермоторным началом и изменением осознанности с переходом в билатеральный тонико-клонический во время 2-го визита, на фоне терапии КБЗ в суточной дозе 800 мг (9 мг/кг), отмечено появление нового типа приступов: с генерализованным началом → моторных → миоклонических (без нарушения осознанности). При замене КБЗ на вальпроат с пролонгированным высвобождением активного вещества в суточной дозе 1200 мг (13 мг/кг) отмечены снижение частоты приступов исходного типа и полная редукция приступов нового типа;

– у пациента в возрасте 45 лет со структурной (височной) эпилепсией, фокальным началом → моторными приступами → автоматизмами (с нарушением осознанности) и переходом в билатеральный тонико-клонический приступ во время 3-го визита при приеме КБЗ в суточной дозе 800 мг (12 мг/кг) отмечено учащение и утяжеление клинических проявлений имеющихся приступов. На фоне замены ПЭП-терапии на ЛКМ 500 мг (5 мг/кг) в сутки отмечено снижение частоты приступов исходного типа более чем на 50%.

На фоне приема ***ЛКМ*** ФА был выявлен в одном случае (2,8%) – у пациентки 45 лет со структурной (лобной) эпилепсией с фокальными (моторными) эпилептическими приступами (с нарушением осознанности) и переходом в билатеральные тонико-клонические приступы, на фоне терапии ЛКС 300 мг (4,6 мг/кг) в сутки, во время 2-го визита наблюдалось появление эпилептических приступов с генерализованным началом → моторных → миоклонических приступов (без нарушения осознанности), которых не было ранее. ПЭП был заменен на ЛЕВ в дозе 2000 мг (30 мг/кг) в сутки, на фоне приема которого отмечены снижение частоты приступов исходного типа и полная редукция приступов нового типа.

Характеристика пациентов с ФА представлена в табл. 2. Следует отметить, что у всех пациентов отмечено увеличение суммарного ИЭА во время 2-го визита.

Прирост суммарного ИЭА у пациентов с ФА между 1-м и 2-м визитами составил 3,09; 3,05; 8,28; 7,79 и 6,44 у пациентов №1–5 соответственно, при этом у пациентов, при-

Таблица 1. *ФА на фоне монотерапии ПЭП, n (%)*

Table 1. *PA in patients receiving AED monotherapy, n (%)*

Признак	Препарат ОКС (n=103)	КБЗ (n=62)	ЛКМ (n=36)	Всего пациентов (n=201)
Появление нового типа приступов	1 (0,9)	1 (1,6)	1 (2,8)	3 (1,5)
Увеличение частоты приступов	1 (0,9)	–	–	1 (0,5)
Увеличение частоты и утяжеление клинических проявлений	–	1 (1,6)	–	1 (0,5)
Итого...	2 (1,9)	2 (3,2)	1 (2,8)	5 (2,5)

Таблица 2. *Характеристика пациентов с развившейся ФА*
Table 2. *Characteristics of patients with PA*

Характеристики	Пациенты				
	№1	№2	№3	№4	№5
Визит, во время которого выявлена ФА	2-й	3-й	2-й	3-й	2-й
ПЭП	ОКС	ОКС	КБЗ	КБЗ	ЛКМ
Суточная доза ПЭП, мг (мг/кг)	1200 (15)	1200 (19)	800 (9)	800 (12)	30 (4,6)
Пол	м	м	м	м	ж
Возраст, годы	38	23	44	45	45
Форма эпилепсии	Лобная	Теменная	Лобная	Височная	Лобная
Этиология	Неуточненная	Неуточненная	Структурная	Структурная	Структурная
Изменения на МРТ	Нет	Нет	Глиоз/пост-травматический	Глиоз/пост-инсультный	Глиоз/пост-инсультный
Тип приступов	Фокальные с нарушением осознанности и с переходом в билатеральные тонико-клонические	Фокальные (сенсорные) без нарушения или с нарушением осознанности и переходом в билатеральные тонико-клонические	Фокальные (с моторным → гипермоторным началом) с нарушением осознанности и переходом в билатеральные тонико-клонические	Фокальные (с моторным началом → с автоматизмами) с нарушением осознанности и переходом в билатеральные тонико-клонические	Фокальные (моторные → версивные) с нарушением осознанности и переходом в билатеральные тонико-клонические
Частота приступов до назначения ПЭП	Редкие – один раз в 2–3 мес	Частые – до 4 раз в месяц	Редкие – один раз в 2–3 мес	Редкие – один раз в 2–3 мес	Средней частоты – более одного раза в месяц
Изменения типа приступов	Нет	Да (с генерализованным началом, без нарушения осознанности → миоклонические)	Да (с генерализованным началом, без нарушения осознанности → миоклонические)	Нет	Да (с генерализованным началом, без нарушения осознанности → миоклонические)
Изменения частоты приступов	Да (стали частые – до 4 раз в месяц)	Да (стали очень частые – 4 раза и более в месяц)	Да (стали очень частые – 4 раза и более в месяц)	Да (очень частые – 4 раза и более в месяц)	Да (стали частые – до 4 раз в месяц)
ПЭП заменен на препарат, в суточной дозе, мг (мг/кг)	ЛЕВ, 2000 (25)	ЛЕВ, 2000 (31)	Вальпроат, 1200 (13)	ЛКМ, 500 (5)	ЛЕВ, 2000 (30)
Суммарный ИЭА					
Визит:					
1-й	6,09	2,42	9,94	9,7	15,63
2-й	9,18	5,47	18,22	17,49	22,07
3-й	2,5	4,71	4,68	6,63	3,14
4-й	1,63	1,16	4,05	3,85	3,37
5-й	1,72	1,11	2,95	3,24	3,16
До сна					
Визит:					
1-й	3,57	0	4,08	0	5,43
2-й	7	5,0	7,02	4,17	7,87
3-й	0	3,85	0	0	0
4-й	0	0	0	0	0
5-й	0	0	0	0	0

Продолжение табл. 2.

Continuing og table 2.

Характеристики	Пациенты				
	№1	№2	№3	№4	№5
Во время сна					
Визит:					
1-й	2,52	2,42	3,82	9,7	2,38
2-й	2,18	0,47	4,42	7,92	2,54
3-й	2,5	0,87	4,68	6,63	3,14
4-й	1,63	1,16	4,05	3,85	3,37
5-й	1,72	1,11	2,95	3,24	3,16
После сна					
Визит:					
1-й	0	0	2,04	0	7,81
2-й	0	0	6,78	5,41	11,67
3-й	0	0	0	0	0
4-й	0	0	0	0	0
5-й	0	0	0	0	0

Примечание. После смены ПЭП на другой препарат у данных пациентов отмечалось снижение ИЭА; пациенту №4 КБЗ был заменен на ЛКМ.

нимавших ОКС, прирост оказался в 2 раза меньше, чем у пациентов, получавших терапию КБЗ или ЛКМ. Также во время второго визита отмечался прирост ИЭА до сна: на 3,43; 5,0; 2,94; 4,17 и 2,44 у пациентов №1–5 соответственно. Относительный прирост суммарного ИЭА в период приема ПЭП по сравнению с исходными значениями составил 50,7 и 94,6% у пациентов, принимавших ОКС, 84,0 и 68,3% – у пациентов, получавших терапию КБЗ, 41,2% – при приеме ЛКМ.

Реже отмечалось увеличение ИЭА во время сна: лишь у двух пациентов (№3 и №5) суммарный прирост ИЭА во время сна составил 0,86 и 0,99 соответственно.

ИЭА после сна увеличился ко второму визиту только у пациентов №3–5, в отличие от пациентов №1 и №2, принимавших ОКС, у которых эпилептиформная активность после сна во время приема препарата не регистрировалась. Возможно, это связано именно с приемом ОКС.

Смена ПЭП производилась в день визита, во время которого была выявлена ФА. Динамика суммарного ИЭА между визитом, во время которого была диагностирована ФА, и последующим визитом, уже после смены ПЭП, была представлена уменьшением ИЭА на 72,8; 75,4; 74,3; 42,0 и 85,8% у пациентов №1–5 соответственно. Динамика суммарного ИЭА между визитом, во время которого была диагностирована ФА и произведена смена ПЭП, и заключительным визитом была представлена еще более значительным снижением суммарного ИЭА: на 81,3; 76,5; 83,8; 51,1 и 85,7% у пациентов №1–5 соответственно.

К концу исследования снижение суммарного ИЭА относительно его исходного значения составило 71,8; 54,2; 70,3; 66,6 и 79,8%, а снижение его максимальных значений, зарегистрированных на фоне приема ПЭП, вызвавших ФА, относительно исходных ИЭА оказалось равным 81,2; 79,7; 83,8; 81,5 и 85,7% (рис. 1).

Кроме вышеуказанных тенденций, была выявлена статистически значимая разница суммарного ИЭА между 1-м и 5-м визитами во всех пяти наблюдениях (p=0,043; рис. 2–6).

Также была проанализирована зависимость ИЭА от величины исходного ИЭА, от особенностей клинической картины (тип приступов, локализация очага, латерализация и пр.), однако из-за малого числа наблюдений определенных закономерностей выявить не удалось.

Обсуждение. В приведенном анализе представлены результаты ФА у пациентов с ФЭ, впервые выявленной на фоне приема блокаторов натриевых каналов (ОКС, КБЗ, ЛКМ), с учетом ИЭА.

Мы совершенно исключаем во всех представленных наблюдениях возможность ятрогенного варианта аггравации. Однако нельзя исключить сочетание фокальной и генерализованной эпилепсии, при которой генерализованные приступы в дебюте заболевания себя не проявили, либо в некоторых случаях наблюдалось естественное атипичное течение заболевания.

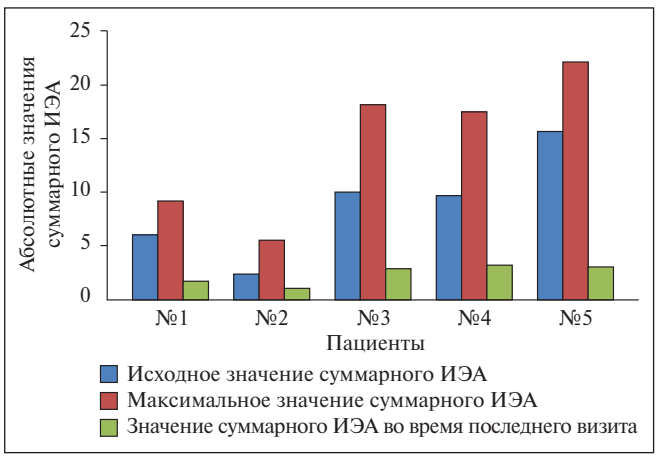

Рис. 1. *Динамика суммарного ИЭА за время исследования*
Fig. 1. *Changes of total EAI during the follow-up*

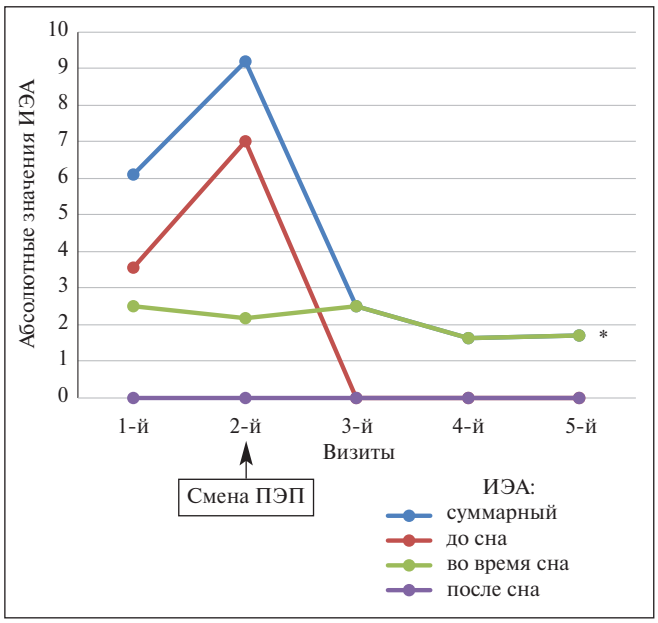

Рис. 2. *Динамика суммарного ИЭА у пациента №1*
Fig. 2. *Changes of total EAI in patient №1*

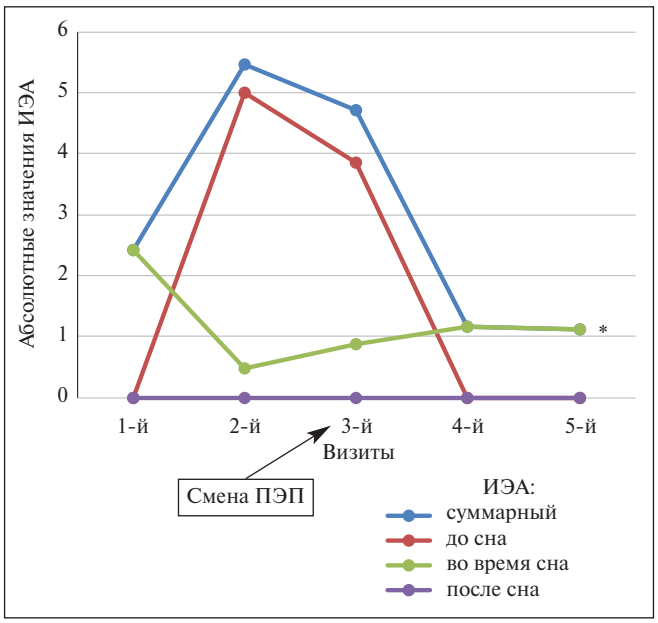

Рис. 3. *Динамика суммарного ИЭА у пациента №2*
Fig. 3. *Changes of total EAI in patient №2*

На фоне монотерапии ОКС, КБЗ и ЛКМ феномен ФА, потребовавший перевода пациентов на другой ПЭП, отмечен в 1,9% случаев при применении ОКС (2 из 103), в 3,2% – при КБЗ (2 из 62) и в 2,8% – при ЛКМ (1 из 36). Среди всей группы наблюдаемых ФА проявлялась в виде возникновения новых типов приступов – в 1,5% случаев (3 из 201), учащения ранее наблюдавшихся приступов – в 0,5% (1 из 201), сочетания учащения и утяжеления – в 0,5% (1 из 201). В настоящем исследовании ФА зарегистрирована в меньшей степени на фоне приема ОКС (абсолютные данные прироста ИЭА) и ЛКМ (относительный прирост ИЭА), однако эти данные были статистически незначимыми. Оказалось, что ЭЭГ-коррелятом ФА является ИЭА, в частности суммарный ИЭА, который достоверно снижался при замене исходного ПЭП на препараты иного механизма действия. Таким образом, абсолютный прирост ИЭА оказался минимальным при терапии ОКС, а относительный – минимальным на фоне лечения ЛКМ, соответственно не исключено, что ОКС и ЛКМ обладают наименьшей ФА по объективному показателю ИЭА, что, возможно, связано с их принадлежностью к категории новых ПЭП, в отличие от КБЗ.

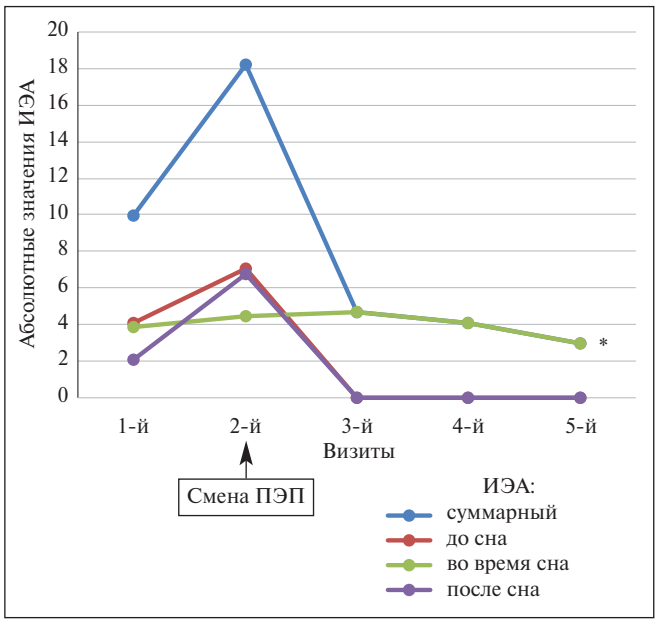

Рис. 4. *Динамика суммарного ИЭА у пациента №3*
Fig. 4. *Changes of total EAI in patient №3*

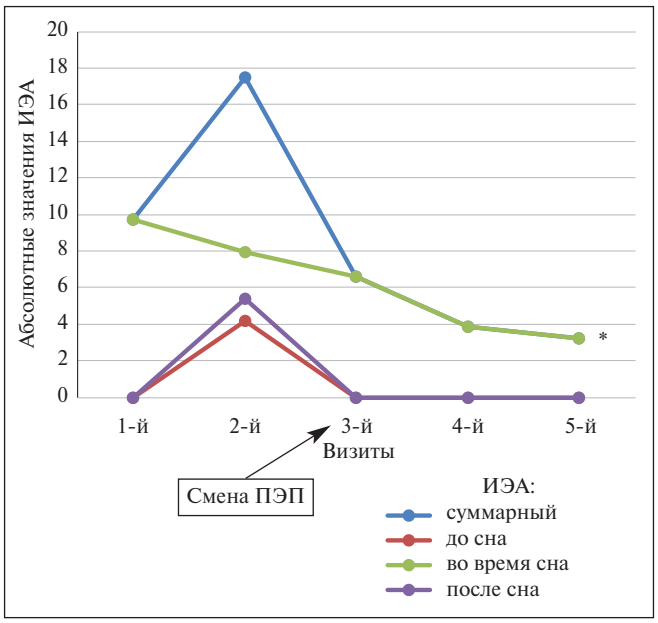

Рис. 5. *Динамика суммарного ИЭА у пациента №4*
Fig. 5. *Changes of total EAI in patient №4*

При терапии ФЭ препаратами – блокаторами натриевых каналов ИЭА во время и после сна оказался менее объективным отражением феномена аггравации.

Следует отметить, что клинические явления аггравации у пациентов №2 и №5 возникли позже ее ЭЭГ-коррелятов – максимальное увеличение суммарного ИЭА у обоих пациентов наблюдалось уже во время второго визита. Следовательно, необходимо суммарный ИЭА, как самый показательный, учитывать уже через 1 мес от начала приема ПЭП и в связи с этим приглашать пациентов на внеплановые визиты дополнительно еще через 1 мес.

В литературе достаточно широко представлены публикации, посвященные феномену ФА при применении блокаторов натриевых каналов при идиопатической генерализованной эпилепсии [2, 3], существенно меньше опубликованных данных о возникновении этого феномена при инициальной монотерапии ОКС, КБЗ, ЛКМ при ФЭ. Так, в экспериментальном исследовании C. Wallengren и соавт. [10] были изучены механизмы, лежащие в основе аггравации абсансных приступов на фоне приема КБЗ при ФЭ. Авторы использовали иммуногистохимическое исследование c-Fos для оценки характера нейрональной активации и ее взаимосвязи с выраженностью эпилептических приступов после введения КБЗ на модели абсансной эпилепсии у крыс. Известно, что продукция c-Fos увеличивается в ответ на внешние стимулы, поступающие к нейрону, в том числе при эпилептиформной активности. Соответственно, Fos-протеин позволяет выявить активированные нейроны и, таким образом, картировать функциональные зоны мозга, отвечающие на стимулы. Обсуждая механизм аггравации, авторы уточняют, что при приеме КБЗ она связана не с нейрональной активацией, а скорее с усилением нейрональной синхронизации, подтверждается ключевая роль ретикулярной формации в поддержании абсансов, но не в их инициации в эксперименте у крыс линии GAERS [10].

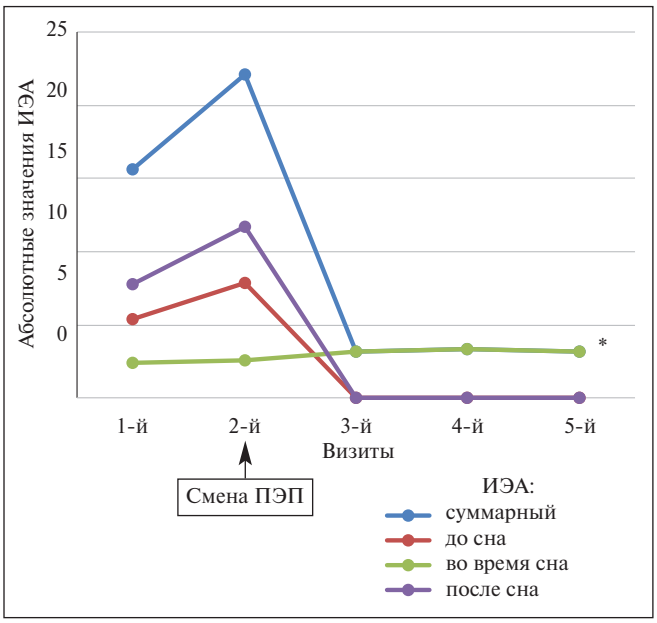

Рис. 6. *Динамика суммарного ИЭА у пациента №5*
Fig. 6. *Changes of total EAI in patient №5*

В работе N.M. Pires и соавт. [11] было показано, что прием КБЗ приводит к аггравации приступов абсансов в эксперименте на двух моделях мышей. Авторы указывают на механизм ФА посредством усиления субмаксимальных токов через α1β2γ2 и α3β2γ2 ГАМК-рецепторы под действием КБЗ, что может играть роль в развитии феномена ГАМК-опосредованной аггравации абсансных приступов.

Феномен ФА может возникать при применении практически любых ПЭП [12]. Несмотря на то что предложено несколько механизмов ФА, лекарственные эффекты, лежащие в его основе, остаются неизученными. Предполагаемые механизмы должны быть связаны со специфическими фармакодинамическими эффектами ПЭП. Патофизиология феномена аггравации приступов включает такие неспецифические причины, как: парадоксальная интоксикация (хроническая дозозависимая или острая идиосинкразическая); парадоксальная реакция при назначении ПЭП при его нетоксической концентрации в сыворотке крови; неправильный выбор препарата (этот вопрос в данной статье не рассматривается), следствием назначения которого становится повышение представленности эпилептиформных разрядов между приступами; ПЭП-индуцированная энцефалопатия [1].

Предполагается, что блокада потенциал-зависимых натриевых каналов КБЗ, ОКС, ЛКМ, фенобарбиталом, примидоном, фенитоином, ламотриджином, эсликарбазепином может быть одним из механизмов ФА, подавляя распространение потенциала действия в гипервозбудимых нейронах и усиливая кортикальное торможение, лежащее в основе медленноволнового компонента спайк-волновых комплексов [13].

В настоящем исследовании при изменении типа приступов назначался препарат из другой фармакодинамической группы, т. е. с другим механизмом действия. В случае повышения частоты приступов в клиническом наблюдении №4 была проведена замена КБЗ на ЛКМ (замена блокатора натриевых каналов с быстрой инактивацией каналов на блокатор с медленной инактивацией) с последующим снижением частоты исходного типа приступов более чем на 50%. Соответственно принципиально такая замена возможна, однако она должна быть проанализирована в последующем при дальнейшем накоплении материала.

В литературе сообщается о более частом возникновении ФА: в публикации В.А. Карлова [14] у ретроспективно проанализированных пациентов с фармакорезистентной эпилепсией ФА встречалась в 8,9% случаев (45 из 505), и, в частности, среди пациентов с парциальной эпилепсией – в 7,3% (28 из 386).

В исследовании, проведенном А.С. Котовым [15], у пациентов в возрасте 18–89 лет было выявлено, что истинная аггравация наблюдалась у 4,7% пациентов, принимающих ламотриджин, у 3,7% – КБЗ и у 3,3% – топирамат. У пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией вследствие замены препарата на аналог было выявлено 17 случаев аггравации, связанной с КБЗ, шесть – с вальпроатом, шесть – с топираматом и по одному случаю с ламотриджином и ЛЕВ. Наличие данного феномена ассоциировалось с резистентным течением эпилепсии и худшим прогнозом.

В исследовании M. Vendrame и соавт. [16] продемонстрировано, что в 4,1% случаев (12 из 290) при инициальном назначении ОКС в детском возрасте отмечается ухудшение клинических проявлений приступов, появление приступов нового типа, а также диффузной и генерализованной эпилептиформной активности на ЭЭГ, которой не отмечалось до его назначения. Агравирующее влияние ОКС на эпилептические приступы было впоследствии показано в экспериментальной работе на модели абсансной эпилепсии у мышей с мутацией ГАМК-А рецептора – ОКС приводил к увеличению числа спайк-волновых разрядов, регрессировавших при применении вальпроевой кислоты [17].

Полученные данные подтверждаются другими исследованиями в детской популяции: А.А. Холин и соавт. [18], проанализировав 28 клинических случаев ФА при терапии леветирацетамом у детей в возрасте от 5 мес до 9 лет, выявили, что особенностями предагравационной фоновой ЭЭГ на фоне препарата была высокая представленность диффузных эпилептиформных разрядов (78,6%) и мультирегионарных разрядов (49,2%). М.Б. Миронов и соавт. [19] продемонстрировали развитие ФА у 83,3% (10 из 12) детей, получающих КБЗ или ОКС. В систематическом обзоре, выполненном J.S. Ortiz de la Rosa и соавт. [20], наличие ФА было обнаружено у 17% пациентов детского возраста (из 797) на фоне приема ЛКС при фармакорезистентной эпилепсии.

Приведенные исследования указывают на более высокую частоту развития ФА при фармакорезистентной эпилепсии у взрослых, а у детей – практически на порядок выше, чем у взрослых. В настоящем исследовании у взрослых пациентов при впервые выявленной ФЭ ФА выявлялась в 1,5–3 раза реже по сравнению с показателями для фармакорезистентной ФЭ.

В настоящем исследовании процент выявления ФА существенно более низкий, чем в литературе, что, вероятнее всего, объясняется назначением блокаторов натриевых каналов в качестве препаратов стартовой терапии у взрослых, детальным комплексным подходом и наблюдением за пациентом в динамике. Дополнительным объективным критерием развития ФА явился суммарный ИЭА и ИЭА до сна, который повысился у всех пациентов с феноменом ФА. Замена препарата, вызвавшего ФА, во всех случаях привела к положительному клиническому эффекту и статистически значимому снижению суммарного ИЭА. Таким образом, комплексное и персонифицированное сопровождение пациента в динамике после инициального назначения ПЭП может способствовать раннему прогнозированию и выявлению феномена ФА.

В проведенном исследовании продемонстрированы клинические случаи ФА, представленные учащением и/или утяжелением имевшихся приступов либо появлением приступов нового типа после введения блокаторов натриевых каналов (КБЗ, ОКС, ЛКМ). ФА может возникнуть при применении любого ПЭП. Поэтому при назначении ПЭП-терапии следует рассматривать возможность развития ФА, а также необходимо повторно уточнять тип и тяжесть эпилептических приступов, несмотря на ряд других имеющихся причин изменения динамики заболевания. Для профилактики или коррекции возникновения ФА, вызванной ПЭП, необходимо:

1) точно определить тип приступов и форму эпилептического синдрома, в соответствии с которыми и применять ПЭП;
2) знать и учитывать способность ПЭП утяжелять течение определенных типов приступов;
3) поддерживать высокий уровень настороженности у пациентов в отношении ФА-эффекта ПЭП.

К группам высокого риска относятся младенцы и дети младшего возраста с определенными эпилептическими синдромами, пациенты с когнитивными нарушениями, полипрагмазией, высокой частотой приступов или возникновением различных типов эпилептических приступов до начала лечения, а также пациенты с высокой представленностью эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме.

Заключение. ФА представляет собой до конца не изученный феномен, поэтому при назначении ПЭП всегда следует учитывать возможность ее возникновения. Изменение типа приступов, увеличение частоты и/или утяжеление существовавших ранее эпилептических припадков на фоне стартового назначения или повышения суточной дозы ПЭП следует рассматривать как ФА, а увеличение суммарного ИЭА и ИЭА до сна, согласно полученным данным, может являться ранним объективным критерием ФА при ФЭ у взрослых.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. 2-е изд. Москва: БИНОМ; 2019. 896 с.

[Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin. Rukovodstvo dlya vrachey* [Epilepsy in children and adults, women and men. A guide for doctors]. 2nd ed. Moscow: BINOM; 2019. 896 p. (In Russ.)].

2. Bartolini E, Sander JW. Dealing with the storm: An overview of seizure precipitants and spontaneous seizure worsening in drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2019 Aug;97:212-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.05.036. Epub 2019 Jun 26.

3. Murthy J. Seizure aggravation with antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsies. *Neurol India*. Jan-Feb 2011;59(1):51-2. doi: 10.4103/0028-3886.76858

4. Arhan E, Serdaroglu 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 Sep;34(9):1799-801. doi: 10.1007/s00381-018-3806-x. Epub 2018 Apr 22.

5. Brigo F, Trinka E. Drug-induced seizures. In: Shorvon S, Guerrini R, Schachter S, Trinka E, editors. The Causes of Epilepsy: Common and Uncommon Causes in Adults and Children. Cambridge: Cambridge University Press; 2019. P. 840-2.

6. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-21. doi: 10.1111/epi.13709. Epub 2017 Mar 8.

7. Карлов ВА, Кожокару АБ, Власов ПН и др. Динамика эпилептиформной активности, эффективность и переносимость препаратов вальпроевой кислоты при впервые выявленной эпилепсии у подростков и взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(7):35-43.

[Karlov VA, Kozhokaru AB, Vlasov PN, et al. Dynamics of epileptiform activity, efficacy and tolerability of valproic acid in adults and adolescents with newly-diagnosed epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(7):35-43. doi: 10.17116/jnevro202012007135 (In Russ.)].

8. Карлов ВА, Айвазян СО. Эпилепсия в терминах, визуальных и ЭЭГ паттернах. Москва: АНО Учебный центр «Невромед-Клиника»; 2020. 72 с.
[Karlov VA, Ayvazyan SO. *Epilepsiya v terminakh, vizual'nykh i EEG patternakh* [Epilepsy in terms of visual and EEG patterns. Moscow: ANO Training Center «Nevromed-Clinic»; 2020. 72 p. (In Russ.)].

9. Kane N, Acharya J, Benickzy S, et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017. *Clin Neurophysiol Pract*. 2017 Aug 4;2:170-85. doi: 10.1016/j.cnp.2017.07.002. eCollection 2017.

10. Wallengren C, Li S, Morris MJ, et al. Aggravation of absence seizures by carbamazepine in a genetic rat model does not induce neuronal c-Fos activation. *Clin Neuropharmacol*. Mar-Apr 2005;28(2):60-5. doi: 10.1097/01.wnf.0000159955.87511.bc

11. Pires NM, Bonifacio MJ, Soares-da-Silva P. Carbamazepine aggravates absence seizures in two dedicated mouse models. *Pharmacol Rep*. 2015 Oct;67(5):986-95. doi: 10.1016/j.pharep.2015.03.007. Epub 2015 Mar 23.

12. Мухин КЮ, Пылаева ОА. К проблеме аггравации эпилептических приступов на фоне терапии антиэпилептическими препаратами. *Русский журнал детской неврологии*. 2014;9(2):30-1. doi: 10.17650/2073-8803-2014-9-2-30-31
[Mukhin KYu, Pylaeva OA. The problem of aggravation of epileptic seizures during therapy with antiepileptic drugs. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology*. 2014;9(2):30-1. doi: 10.17650/2073-8803-2014-9-2-30-31 (In Russ.)].

13. Kaplan DI, Isom LL, Petrou S. Role of Sodium Channels in Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Jun 1;6(6):a022814. doi: 10.1101/cshperspect.a022814

14. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2010. 717 с.
[Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachey* [Epilepsy in Children and Adults, Women and Men: A Guide for Physicians]. Moscow: Medicine; 2010. 717 p. (In Russ.)].

15. Котов АС. Противоэпилептические препараты и аггравация приступов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(11-2):32-6. doi: 10.17116/jnevro201411411232-36
[Kotov AS. Antiepileptic drugs and seizure aggravation. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(11-2):32-6. doi: 10.17116/jnevro201411411232-36 (In Russ.)].

16. Vendrame M, Khurana DS, Cruz M, et al. Aggravation of seizures and/or EEG features in children treated with oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsia*. 2007 Nov;48(11):2116-20. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01210.x. Epub 2007 Jul 21.

17. Kim TH, Reid CA, Petrou S. Oxcarbazepine and its active metabolite, (S)-licarbazepine, exacerbate seizures in a mouse model of genetic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2015 Jan;56(1):e6-9. doi: 10.1111/epi.12866. Epub 2014 Dec 8.

18. Холин АА, Федонюк ИД, Колпакчи ЛМ и др. Аггравация эпилепсии при терапии леветирацетамом: наблюдение 28 клинических случаев, факторы риска и профилактика. *Русский журнал детской неврологии*. 2014;9(1):5-22.
[Kholin AA, Fedonyuk ID, Kolpakchi LM, et al. Aggravation of epilepsy on levetiracetam therapy: 28 clinical observations, risk factors and possibility of prophylactic. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii*. 2014;9(1):5-22 (In Russ.)].

19. Миронов МБ, Мухин КЮ, Какаулина ВС. Аггравация эпилептического негативного миоклонуса у детей при назначении карбамазепина и окскарбазепина. *Фарматека*. 2012;1(234):67-71.
[Mironov MB, Mukhin KYu, Kakaulina VS. Aggravation of Epileptic Negative Myoclonus Against the Background of Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine in Children. *Farmateka*. 2012;1(234):67-71 (In Russ.)].

20. Ortiz de la Rosa JS, Ladino LD, Rodriguez PJ, et al. Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: A systematic review. *Seizure*. 2018 Mar;56:34-40. doi: 10.1016/j.seizure.2018.01.014. Epub 2018 Feb 8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
8.06.2021/15.07.2021/17.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Карлов В.А. https://orcid.org/0000-0001-5344-6178
Власов П.Н. https://orcid.org/0000-0001-8321-5864
Ажигова А.М. https://orcid.org/0000-0003-1345-1049
Кожокару А.Б. https://orcid.org/0000-0001-9306-1686
Орлова А.С. https://orcid.org/0000-0001-9725-7491