**Медикаментозные осложнения у больных эпилепсией**

Частота медикаментозных осложнений при эпилепсии колеблется от 7 до 25%, что делает актуальным их раннюю диагностику и своевременную коррекцию, а также меры превенции (Ю.А. Скроцкий, 1973; Д. Dam, 1988; E.H. Reynolds et al, 1981; М.Ш. Вольф, 1991; М.Я. Вайнтруб, 1995).

Осложнения терапии эпилепсии охватывают как нарушения головного мозга, так и других систем организма, что требует специального лечения (Е.Н. Reynold, 1975; D. Smidt, 1983; А.С. Лопатин, 1984). Их принято отличать от побочных действий лекарств, связанных с фармакологическими особенностями самого препарата и индивидуально высокими дозами. Эти воздействия обычно транзиторны и исчезают без коррекции лечения или при снижении доз препаратов (Е.Я. Северова, 1976, М.Д. Машковский, 1994).

**Классификация осложнений.**

Осложнения лекарственной терапии у больных эпилепсией делятся на следующие основные разновидности: 1) аллергический тип; 2) токсический; 3) метаболический; 4) фармакогенетический; 5) осложнения, возникающие вследствие фармакологической несовместимости; 6) осложнения в форме лекарственной зависимости (синдрома отмены). Наиболее часто в психиатрической клинике встречаются аллергический, токсический и метаболический типы, реже – другие.

Следует отметить, что разделение осложнений на токсические и метаболические в определенной мере условно. Первые наблюдаются при передозировке, синергическом воздействии нескольких антиконвульсантов в резистентных к терапии случаях, а также у больных с органической симптоматикой. К метаболическим относят осложнения, возникающие в условиях антагонизма некоторых антиконвульсантов (дилантин, фенобарбитал, гексамидин) с витаминами, при длительном их приеме.

**Диагностика осложнений.**

Для диагностики наряду с клиническим методом наиболее надежными параклиническими методиками определения осложнений являются как радиоиммунологическое определение уровня препарата в крови, так и другие гематологические методики морфологического исследования системы крови.

Гематологические изменения при осложнениях необходимо дифференцировать от гематологических отклонений, обусловленных самим эпилептологическим процессом. Последние имеют транзиторный, нестойкий характер и коррелируют только с периодом пароксизмов (пред-, меж- и постприпадочными).

Так, незадолго до припадка и непосредственно во время его отмечается умеренный лейкоцитоз (до 11. 900 в 1 куб. мм) и нейтрофильный сдвиг влево. В постприпадочном и начальном межприпадочном периоде может иметь место транзиторная нейтропения (58–65%) и лейкопения (3800–4000 в 1 куб. мм крови). При этом лейкопении, возникающие в результате токсических осложнений, характеризуются стабильностью. При тяжелых интоксикациях общее количество лейкоцитов достигает 2300–2500, а сегментоядерных нейтрофилов – 1100–1300 в 1 куб. мм крови.

Нейтропения (0,5%) выявлялась у больных через 7–14 дней после назначения антиконвульсантов и характеризовалась снижением лейкоцитов до 3500 в 1 куб. мм и эозинофилией. Указанная патология исчезала спустя несколько дней после отмены препаратов, что позволило связать ее с терапией.

В 4% имел место рост припадков, а в межприпадочном периоде – падение числа эритроцитов. Возможно также снижение числа эритроцитов и уменьшение содержания гемоглобина и тромбоцитопения (от 0,2% до 0,6% обследованных больных).

Особую диагностическую ценность имеют определение содержания фолиевой кислоты и концентрации противоэпилептических препаратов в плазме крови. Данные литературы и наши исследования свидетельствуют, что эпилептический припадок сопровождается снижением уровня фолиевой кислоты в плазме крови. Однако и при низком уровне фолиевой кислоты (1,7–2,7 нг/мл) даже в отсутствие припадка возможно развитие метаболических расстройств. О прямой связи уровня фолиевой кислоты в межприпадочном периоде и осложнениями после приема конвульсантов свидетельствует ряд специальных исследований.

**Клинические особенности осложнений медикаментозной терапии.**

1. Токсические осложнения. Инициальные их проявления (I степень) – сонливость и вялость, заторможенность психики и двигательных актов – возникали чаще вследствие индивидуальной передозировки барбитуратов (фенобарбитала, гексамидина, бензонала), а также при комбинированном применении последних с бензодиапинами, бромидами, дифенином, конвулексом и другими антиэпилептическими препаратами. Среди психопатологических расстройств встречаются астенические, астено-апатические, астено-субдепрессивные состояния. Эти нарушения могут сопровождаться диффузной микросимптоматикой и рядом соматических нарушений. Частыми являются вегетативные сдвиги (брадикардия, гипотония, гипотермия), нарушения кишечной перистальтики (запоры), а также гематологические (лейкопения с тенденцией к нейтропении и тромбоцитопении).

При резком сокращении антиэпилептических средств и проведении дезинтоксикационной и дегидротационной терапии указанные явления у части больных вскоре исчезают. Однако при симптомах органического поражения ЦНС первая стадия интоксикации переходит во вторую.
II стадия интоксикации отличается появлением ряда новых симптомов, в том числе, помрачение сознания в виде легкой спутанности (обнубиляций), нарастает мозжечковая симптоматика, появляется дизартрия, скандированная речь, олигофазия, общая брадикинезия. Возникает вертикальный нистагм, диплопия, изменяется почерк, кроме того, учащаются припадки. Вышеописанной психоневрологической симптоматике сопутствуют стойкие гематологические нарушения (обычно нейтропения, тромбоцитопения), что расценивается как следствие передозировки антиконвульсантов.

*Метаболические осложнения.* В отличие от токсических осложнений метаболические возникают менее остро, в течение 1–2 месяцев, медленно нарастают и не обнаруживают зависимости от терапевтических доз противосудорожных препаратов, обладающих антифолиевым действием. Среди начальных симптомов этого типа осложнений чаще встречаются астенические синдромы с субдепрессией. В соматическом статусе выявляются гиперплазия десен, апоплексия, а также гематологические сдвиги. Особенностью метаболических осложнений является частота соматологической патологии, особенно вследствие приема дифенина (отек и гиперемия зубодесневых сосочков, их кровоточивость, гиперплазия десен), а также снижение уровня фолиевой кислоты в плазме до 5–6 нг/мл, а во второй стадии до 1,7–2,8 нг/мл.

Во второй стадии обращает внимание нарастание психических расстройств в виде депрессии, апатии, мнестико-интеллектуальных нарушений.

Отмеченные зависимости между стадиями развития лекарственных осложнений и тяжестью психопатологических, неврологических и соматических расстройств наряду с собственно токсическими эффектами отражают и дефицит фолиевой кислоты.

*Аллергические осложнения* . Аллергические реакции на противосудорожные препараты (барбитураты, дифенин, вальпроаты, бензодиазепины) в отличие от вышеописанных типов осложнений характеризуются большим полиморфизмом. Аллергические реакции у подавляющего большинства (70%) больных возникает через 7–11 дней после приема указанных препаратов.

Продормальная стадия аллергической реакции на противоэпилептические средства характеризуется головными болями, вегетативными реакциями в виде озноба, похолодания конечностей, учащения мочеиспускания, тахикардии, легкой одышки, диспептических расстройств на фоне субфебрильной температуры (37,1 – 37,5) и сдвигов в крови (эозинофилия). Среди психопатологических нарушений чаще наблюдается астенический синдром.

Для следующей, второй стадии характерно появление дерматитов на фоне стойкого субфебрилитета (лихорадки), с утяжелением пароксизмальной симптоматики (учащение числа припадков), а также удлинением послеприпадочного периода.

Наш опыт показывает, что наиболее резистентными к терапии осложнениям, и независимо от их патогенетических разновидностей, являются астенический синдром, поражение периферической нервной системы (чувствительные и смешанные полиневропатии) и соматическая патология (нейтропения, гингвиты, стоматиты).

**Выводы:** 1. Клинические проявления лекарственных осложнений у больных эпилепсией носят системный характер и находят отражение в психопатологических и соматических нарушениях, степень выраженности которых имеет ряд особенностей, отражающих динамику их формирования (стадии).

2. Фармакологические свойства разных противосудорожных препаратов накладывают свой отпечаток на клинические проявления осложнений. Гематологические сдвиги являются одним из ярких индикаторов лекарственных осложнений, носящих системный характер.

3. При многолетнем приеме противоэпилептических препаратов развитию осложнений способствуют ряд индивидуальных особенностей организма больных: абсолютная резистентность к препаратам вследствие врожденной или приобретенной иммунопатологии, длительное прогредиентное течение эпилепсии, степень тяжести органического поражения мозга.

**Принципы терапии медикаментозных осложнений.**

Для купирования осложнений необходимо проводить комплексную терапию вне отрыва от лечения основного заболевания, и с учетом их клинических разновидностей. При токсических осложнениях тактика состоит в быстром снижении доз и психотропных препаратов, с проведением дезинтоксикационных, дегидратационных мероприятий, витаминотерапии и других симптоматических средств.

Методики лечения имеют свои особенности в зависимости от стадии развившихся осложнений. Так, в I стадии интоксикации у больных с медленно-проградиентной эпилепсией (разовые) дозы антиконвульсантов сокращаются на 1/4 и на 1/3, особенно при выраженной органической симптоматике. При быстро-прогредиентном течении эпилепсии проводится сокращение дозировок тех противосудорожных препаратов, которых отличает большой диапазон собственно терапевтического и токсического действия (гексамидин, дифенин). Дозировки фенобарбитала снижаются в последнюю очередь, во избежание возникновения синдрома отмены. Постепенно, за 1–2 приема, отменяются препараты, обладающие синергическим действием (бензонал, гексамидин). Одномоментно следует проводить отмену транквилизаторов (седуксен, элениум, радедорм), вызывающих миорелаксацию. Редукции сонливости, астенического и астено-депрессивного синдрома способствует введение витаминов С, В 1 , В 6 и психотропных средств со стимулирующим эффектом.

Тактика лечения второй стадии интоксикации, в отличие от первой состоит в радикальном динамическом изменении всей структуры противоэпилептического лечения.

У больных на фоне учащенных генерализованных (тонико-клонических) припадков в первую очередь проводится снижение суточной дозы препаратов с большим диапазоном между токсическим и терапевтическим действием (суксилеп, финлепсин, бензонал) и в схему лечения вводятся бензодиазепины (антелепсин). При возникновении после припадка психомоторного возбуждения назначают – карбамазепин, а вегетативного – дифенин. Для терапии развивающихся психотических состояний (галлюцинации, бред) эффективным является применение галоперидола в суточной дозе не выше 6–9 мг или трифтазина (15–20 мг). Во всех случаях интоксикации благоприятное влияние оказывает проведение витаминотерапии (витамины группы С, В 1 , В 6 ) и ряда общебиологических препаратов (АТФ, кокарбоксилаза и др.). При нейтропении с тенденцией к агранулоцитозу проводится 4-недельный курс лечения лейкогеном и диетой, содержащей витамины В 1 , В 2 и В 12 .

Тактика лечения метаболических осложнений в отличие от токсических состоит в отмене прежде всего препаратов (или резком снижении их доз), обладающих сильным антифолиевым действием (фенобарбитал, гексамидин, дифенин) с незамедлительным назначением других антиконвульсантов, не обладающих таким свойством (антелепсин, финлепсин, пуфемид, депакин). Одновременно назначается фолиевая кислота (2–4 мг в сутки в течение 4–5 недель).

Лечение полиневропатий проводится комплексно (прозерпин, витамины группы В, Алое в сочетании с фолиевой кислотой и др.) в сутки.

Тактика купирования аллергических реакций состоит в незамедлительной отмене применявшихся антиконвульсантов и замене их другими, обладающими, с одной стороны, адекватным противоэпилептическим действием, с другой – низкой сенсибилизацией. С целью предотвращения учащения пароксизмов назначается 10% раствор утинола (до 50.00–100.00 мл внутримышечно), обладающего дегидротационным и противоэпилептическим действием. Проводится также десенсибилизирующая терапия (супрастин, димедрол, глюконат кальция и др.). В случаях поливалентной аллергии целесообразно проведение курса десенсибилизации (1% раствором супрастина – 1.0 мл (10 мл на курс)).

**Принципы безопасности противоэпилептического лечения.**

Превенция осложнений. Для улучшения переносимости антиконвульсантов у больных с прогредиентным вариантом течения эпилепсии на начальной стадии терапии показаны: фолиевая кислота, витамин В 12 , фолиевая диета, а также дезинтоксикационные, десенсибилизирующие средства. Для учета индивидуальной адаптации требуются контроль за переносимостью препарата и оптимизация дозировок, фармакокинетическое исследование и гематологический контроль.

При длительной противоэпилептической терапии необходимо применение методик, имеющих профилактическое значение для осложнений: контроль содержания препаратов и биологически активных веществ в жидкостных средах организма, диета, богатая витаминами В 1 , В 11 , В 12 , постоянный гематологический контроль.

Особое внимание следует уделить контингенту больных с длительным прогредиентным течением заболевания, тяжелым органическим поражением ЦНС, стойкой резистентностью к терапии, инидвидуальной непереносимостью, где наиболее высок риск развития лекарственных осложнений.