

**Р.Г.Гамирова**

*Казанская государственная медицинская академия  
Казанский (Приволжский) федеральный университет  
Детская городская больница № 8 им. проф. А.Ю.Ратнера*

## **Оценка влияния лечения противозепилептическими средствами на когнитивные функции детей с эпилепсией: проблемы и перспективы**

*когнитивные функции при эпилепсии, противозепилептические средства, эпилепсия у детей*

Нарушения когнитивных функций достаточно часто встречаются у пациентов с эпилепсией и представляет собой серьезную проблему. Согласно результатам исследований 44% больных эпилепсией сообщают о трудностях в обучении, 45% – о замедлении мышления, 63% пациентов считают, что побочные эффекты противозепилептических средств (ПЭС) не позволяют им полностью реализовать себя в жизни [Meador 2006, 68: 63]. ПЭС влияют на функции познания, что обусловлено их механизмом действия на центральную нервную систему.

Эпилепсия является хроническим заболеванием: контроль припадков требует многолетнего, а иногда и пожизненного приема ПЭС. Важнейшей целью фармакотерапии эпилепсии является максимальная эффективность ПЭС, которая определяется способностью полностью купировать эпилептические приступы при минимуме побочных эффектов. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями, регистрируемыми во время терапии ПЭС, являются их седативный эффект, нарушения памяти и проблемы с вниманием. В этой связи особенно важной является оценка влияния на когнитивные функции при длительном приеме ПЭС. В то же время сложность оценки влияния ПЭС на когнитивные функции у лиц с эпилепсией заключается в том, что состояние познавательных функций может также зависеть от нескольких факторов, среди которых побочные эффекты ПЭС составляют лишь одну из многих предполагаемых причин.

На когнитивные функции пациентов с эпилепсией могут влиять: 1) форма эпилепсии, 2) возраст начала эпилепсии, 3) купируемость приступов, 4) индекс эпилептиформной активности (приступов у пациента может не быть, при этом негативное влияние имеет эпилептиформная активность, функционально блокирующая соответствующие центры головного мозга), 5) побочные эффекты противозепилептических средств, 6) коморбидный органический фон (например, дегенеративные неврологические заболевания, наследственные нарушения обмена и т.д., при которых эпилепсия является одним из симптомов заболевания).

В связи с этим наиболее сложной проблемой при таком многообразии причин возникновения когнитивного дефицита у пациентов с эпилепсией является использование адекватной методологии, позволяющей изолированно выделить и оценить побочное влияние ПЭС. Одним из таких способов сравнительной оценки влияния ПЭС на познавательные функции может быть тестирование пациентов с вновь диагностированной эпилепсией до и во время лечения в оптимальных терапевтических дозах в рандомизированном двойном слепом исследовании [Регусса 2007, 3: 194].

Несмотря на то, что степень неблагоприятных воздействий на когнитивные функции со стороны ПЭС обычно считается умеренной для большинства ПЭС, их эффект может быть значимым, особенно в детском возрасте, когда речь идет о влия-

нии на развитие речевых функций и обучение. Кроме того, побочные эффекты могут «накапливаться» при длительной терапии, что влияет на повседневную жизнь пациентов, особенно с рефрактерной эпилепсией.

Основной механизм, определяющий вероятность негативного влияния ПЭС на когнитивные функции, связан с общим влиянием противоэпилептических средств на мембраны нейронов и нейротрансмиссию. В общих чертах противоэпилептический механизм лекарственных средств заключается либо в подавлении нейрональной возбудимости, либо усилении ингибирования нейронов.

Наиболее хорошо изучены механизмы влияния ПЭС с ГАМК-эргическими свойствами. Традиционно считается, что ПЭС старой генерации, к которым относятся препараты барбитуровой кислоты, фенитоин, негативно влияют на широкий спектр когнитивных функций, таких как внимание, память и быстрота реакций [Smith 1975, 23: 208; Thompson, 1980; 80: 76; Thompson 1981, 20: 159; Meador 1991, 41: 1538; Meador 1993, 34: 156]. Однако только одно исследование, проведенное на 19 пациентах с эпилепсией, демонстрирует действительно серьезное ухудшение памяти (особенно краткосрочной памяти) при лечении фенобарбиталом [MacLeod 1978, 202: 1103]. Еще в четырех исследованиях влияние фенобарбитала на когнитивные функции пациентов с эпилепсией сравнивают с другими традиционными противоэпилептическими средствами: фенитоином, карбамазепином, вальпроатами [Gallassi 1992, 33: 44; Vining 1987, 80: 169; Calandre 1990; 81: 505], в одном из которых авторы совсем не нашли клинически значимых различий в ухудшении познавательных функций у пациентов с эпилепсией [Meador 1990, 40: 394]. Исследование вербальной памяти, внимания и скорости психомоторных реакций при монотерапии окскарбазепином по сравнению с другими ПЭС не выявили каких-либо различий между исходным уровнем и после 6 и 12 месяцев лечения любым другим ПЭС [Aikia 1992, 11: 200; Sabers 1995, 92: 21]. При сравнении ламотриджина и топирамата было выявлено большее негативное влияние топирамата на познавательные функции, особенно в таких тестах, как Controlled Oral Word Association Task, Symbol-Digit Modalities test [Placidi 2000, 102: 85]. Среди зарегистрированных побочных эффектов на когнитивные функции при длительном приеме бензодиазепинов отмечены снижение IQ, замедление психомоторной реакции, снижение концентрации внимания и т.д. [Stewart 2005, 66: 12].

Влияние на речевую функцию обычно не звучит в списке побочных эффектов противоэпилептических средств. Впервые о негативном влиянии именно на речь заговорили при изучении нежелательных лекарственных реакций топирамата. В исследованиях, касавшихся пациентов, принимавших топирамат, сообщалось об амнестической афазии и трудностях в подборе слов [Ojemann 2001, 2: 581]. Необходимо отметить, что в имеющихся в литературе публикациях в исследования преимущественно включали взрослых пациентов, в то время как в отношении детей подобных публикаций практически нет.

Оценка изолированного влияния действия ПЭС на когнитивные функции, вероятно, наиболее приемлема у детей с идиопатическими формами эпилепсии, при которых, в отличие от возрастзависимых эпилептических энцефалопатий, влияние на познавательные функции самой эпилепсии минимально.

И, пожалуй, наиболее важной проблемой в вопросе оценки влияния ПЭС на пациентов с эпилепсией является необходимость создания чувствительного к изменениям нейропсихологически и лингвистически валидного инструмента оценки когнитивных функций и речевого статуса для детей и подростков независимо от возраста. В Российской Федерации лингвисты, как правило, не участвуют в диагностике и

дифференциальной диагностике когнитивных нарушений и речевых расстройств, имеющиеся тесты содержат языковые материалы, не отработанные в условной норме (среди детей с нормативным развитием) и, таким образом, лингвистически недостаточно обоснованные. Принципы диагностики и диагностические материалы варьируются в зависимости от научных школ и подходов, принятых в разных клиниках, в зависимости от региона, в зависимости от личного опыта диагноста. Кроме того, нет единой качественно-количественной системы оценки когнитивных нарушений, ранжированной в соответствии с возрастом.

Таким образом, при решении проблемы сравнительной оценки негативного влияния различных ПЭС на когнитивные функции детей, страдающих эпилепсией, наиболее перспективными будут исследования, включающие применение специально разработанных нейропсихологически и лингвистически валидных тестов для оценки когнитивных функций и речевого статуса для детей и подростков, страдающих идиопатическими формами эпилепсии, ранжированных в разных возрастных диапазонах до лечения и далее в динамике на фоне терапии ПЭС.

### Литература

Aikia M. Cognitive effects of oxcarbazepine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy: one year follow-up / M.Aikia, R. Kalviainen, J. Sivenius et al. // *Epilepsy Res.* – 1992. – V.11. – P.199-203.

Calandre E.P. Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children / E.P.Calandre, R.Dominguez-Granados, M.Gomez-Rubio // *Acta Neurol Scand.* – 1990. – V.81. – P.504-506.

Gallassi R. Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation / R.Gallassi, A.Morreale, R.Di Sarro // *Epilepsia.* – 1992. – Vol. 33. – Suppl. 6. – Pp. 41-44.

MacLeod C.M. Memory impairment in epileptic patients: selective effects of Phenobarbital concentration / C.M.MacLeod, A.S.Dekabian, E.Hunt // *Science.* – 1978. – V.202. – P.1102-1104.

Meador K.J. Comparative cognitive effects of anticonvulsants / K.J.Meador, D.W Loring, K.Huh et al. // *Neurology.* – 1990. – V. 40. – P. 391-394.

Meador K.J. Comparative cognitive effects of carbamazepine and phenytoin in healthy adults / K.J.Meador, D.W.Loring, M.E.Allen et al. // *Neurology.* – 1991. – V.41. – P.1537.

Meador K.J. Effects of carbamazepine and phenytoin on EEG and memory in healthy adults / K.J.Meador, D.W.Loring, O.L.Abney et al. // *Epilepsia.* – 1993. – V.34. – P.153-157.

Meador K.J. Cognitive and memory effects of the new antiepileptic drugs / K.J.Meador // *Epilepsy Res.* – 2006. – V.68. – P.63-67.

Ojemann L. Language Disturbances as Side Effects of Topiramate and Zonisamide Therapy / L.Ojemann // *Epilepsy & Behavior.* – 2001. Vol.2. – Pp.579–584.

Perucca E. Withdrawing antiepileptic drugs in seizure-free patients: what are the cognitive benefits? / E.Perucca // *Nat Clin Pract Neurol.* – 2007. – V.3. – P.194-195.

Placidi F. Effects of lamotrigine on nocturnal sleep, daytime somnolence and cognitive functions in focal epilepsy / F.Placidi, M.G.Marciani, M.Diomedei // *Acta Neurol Scand.* – 2000. – V.102. – P.81-86.

Sabers A. Cognitive function and anticonvulsant therapy: effect of monotherapy in epilepsy / A.Sabers, A.Moller, M.Dam et al. // *Acta Neurol Scand.* – 1995. – V. 92. – Pp.19-27.

Smith W.L. Effects of diphenylhydantoin on mental abilities in the elderly / W.L.Smith, J.B.Lowrey // *J Am Geriatr Soc.* – 1975. – V. 23. – P.207-211.

Stewart S.A. The effects of benzodiazepines on cognition / S.A.Stewart // *J Clin Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. Suppl. 2. – P.9-13.

Thompson P. Anticonvulsant drugs, cognitive function and memory / P.Thompson, F.Huppert, M.Trimble // Acta Neurol Scand. – 1980. – V. 80. – P. 75-81.

Thompson P. Phenytoin and cognitive function: effects on normal volunteers and implications for epilepsy / P.Thompson, F.A.Huppert, M. Trimble // Br J Clin Psychol. – 1981. – V.20. – P.155-162.

Vining E.P. Psychologic and behavioral effects of antiepileptic drugs in children: a double-blind comparison between phenobarbital and valproic acid / E.P.Vining, E.D.Mellitis, M.M.Dorsen et al. // Pediatrics. – 1987. – V.80. – P.165-174.