

И.А. Марценковский, д.м.н., В.Ю. Мартынюк, д.м.н., профессор, В.Б. Швейкина, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика; Я.Б. Бикшаева, Ю.А. Блажевич, Украинский научно-исследовательский институт социальной и судебной психиатрии и наркологии, г. Киев

# Влияние противосудорожной терапии на когнитивное функционирование больных эпилепсией

Специалистам хорошо известно о наличии сложной взаимосвязи между эпилепсией и нарушениями познавательной деятельности.

Диагностика и квалификация нейрокогнитивных нарушений важны, поскольку позволяют прогнозировать ухудшение повседневной жизнедеятельности и социального функционирования, во многом определяющих качество жизни больных эпилепсией. В современной когнитивной неврологии сложились представления о том, что когнитивные нарушения, возможно, в большей степени влияют на показатели социальной адаптации, чем тяжесть и частота эпилептических пароксизмов. Профилактика когнитивных нарушений является одним из главных условий сохранения высокого качества жизни больных.

Нейрокогнитивные нарушения могут наблюдаться до появления первых припадков. Обнаруживают их причинно-следственную связь с приемом некоторых антиконвульсантов, терапевтической рефрактерностью и прогрессивностью эпилепсии. Нередко такие нарушения нарастают и во время периодов ремиссий на фоне эффективного лечения.

В ходе анализа доступных нам литературных источников было установлено, что противосудорожные препараты первой генерации (фенобарбитал, дифенин, бензобарбитал), как и антиконвульсанты второй генерации (соли вальпроевой кислоты, карбамазепин) не имели благоприятного влияния на когнитивное функционирование при эпилепсии. Уже в начале 80-х стало очевидным, что опасность побочных эффектов со стороны центральной нервной системы у пациентов, получающих терапию противосудорожными препаратами первой генерации, ранее недооценивалась. Многие противосудорожные препараты (фенитоин, бензобарбитал, фенобарбитал, этосуксимид, примидон, клоназепам) даже в терапевтических концентрациях вызывают угнетение функций центральной нервной системы. Применение фенитоина в ряде случаев вызывает нарушение функций ствола мозга и мозжечка с атаксией, дизартрией, нистагмом, диплопией. По данным В.А. Карлова (1982), встречаемость выраженных когнитивных побочных эффектов, приводивших к отмене препаратов в течение 3 лет при лечении фенобарбиталом (22%) и фенитоином (25%), были достоверно большими, чем при применении карбамазепина (11%) и солей вальпроевой кислоты (5%).

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что пациенты, принимающие новые антиконвульсанты (ламотригин, топирамат, габапентин), демонстрируют лучшие, чем при лечении традиционными противосудорожными препаратами, результаты при выполнении нейрокогнитивных тестов и показатели адаптивного функционирования. Не существует единого мнения относительно особенностей влияния нового поколения антиконвульсантов на когнитивное функционирование. По мнению большинства авторов, нарушения когнитивного функционирования при применении современных противосудорожных препаратов возникают исключительно как дозозависимые побочные эффекты при несоблюдении правил наращивания дозировок или назначении доз антиконвульсантов выше стандартных терапевтических.

Негативное влияние некоторых антиконвульсантов (карбамазепина, топирамата) на познавательные процессы у больных эпилепсией некоторые исследователи

связывают с нарушениями концентрационной функции внимания. Такие предположения хорошо объясняют и ассоциированные с седацией транзиторные поведенческие нарушения.

Когнитивные побочные эффекты карбамазепина особенно значимы у детей с умственной отсталостью, специфически задержками развития школьных навыков, нарушениями концентрационной функции внимания и у пожилых людей с деменцией. Нейрокогнитивные нарушения при лечении топираматом наблюдались исключительно в период титрования и при быстром наращивании дозы препарата. До настоящего времени не зарегистрирован ни один серьезный случай нейротоксического побочного явления или осложнения при длительном применении топирамата. Дети, получавшие препарат в дозах, существенно превышавших среднетерапевтические, не испытывали никаких проблем с обучением и хорошо выполняли тесты, оценивающие различные аспекты когнитивного функционирования.

Тяжелые побочные эффекты, связанные с воздействием антиконвульсантов на центральную нервную систему, могут возникать в результате лекарственных взаимодействий. Например, тяжелые когнитивные нарушения возможны при применении комбинированной терапии среднетерапевтическими дозами карбамазепина с солями вальпроевой кислоты, блокаторами кальциевых каналов, ламотригином, эритромицином вследствие образования большого количества (10-11) нейротоксичных эпоксидных метаболитов карбамазепина. Образование эпоксидов может быть связано с селективным ингибированием метаболизма карбамазепина при фармакокинетических взаимодействиях лекарственных препаратов. Концентрация карбамазепина в сыворотке крови, превышающая 20 мкг/мл, может

привести к выраженной дисфункции ствола мозга и глубокому угнетению когнитивного функционирования. В качестве преимущества топирамата можно отметить низкий по сравнению с карбамазепином и вальпроатом риск лекарственных взаимодействий. Нейротоксические эффекты карбамазепина могут проявляться и вследствие резкого повышения в крови свободной, не связанной с альбуминами фракции препарата при дополнительном приеме пациентом лекарств, имеющих высокий уровень связывания с белками крови, например ингибиторов обратного захвата серотонина.

Иногда в результате тестирования различных антиконвульсантов относительно наличия или отсутствия их влияния на когнитивные функции исследователи получали взаимоисключающие результаты.

## Цель исследования

Целью работы было проведение стандартизированной количественной оценки нарушений когнитивного функционирования больных эпилепсией под влиянием терапии антиконвульсантами и сопоставление полученных результатов с мнением украинских врачей о сути когнитивных нарушений при эпилепсиях.

## Материал и методы

В ходе исследования проанализировали мнение украинских врачей о сути когнитивных нарушений при эпилепсии и возможности различных антиконвульсантов вызывать эти нарушения; определили возможности ряда методик для стандартизированной оценки когнитивных расстройств и провели их адаптацию для использования в Украине; провели количественную оценку нарушений когнитивного функционирования у больных эпилепсией под влиянием терапии антиконвульсантами при помощи тестов CANTAB и COGTEST.



И.А. Марценковский

На первом этапе исследования нами проведен анализ представлений 110 практикующих неврологов и психиатров из всех регионов Украины о влиянии наиболее часто используемых противосудорожных препаратов на когнитивное функционирование пациентов с эпилепсией. Выбор врачей из каждого региона был репрезентативен. Критериями рандомизации участников исследования служили: специализация (неврология или психиатрия), стаж работы по специальности, место работы в стационаре или амбулатории, наличие дополнительной специальной подготовки в области психиатрии (неврологии для психиатров). Опрос проводили в г. Киеве во время научно-практических конференций и курсов повышения квалификации с помощью специально разработанных анкет.

Опросники учитывали мнение врачей о риске развития когнитивных нарушений у пациентов с эпилепсией при использовании различных антиконвульсантов и их комбинаций. Вопросы были сформулированы таким образом, чтобы можно было оценить динамику формирования когнитивных нарушений (в начале лечения, при подборе дозы, при длительном использовании), а также выявить и оценить факторы, повышающие риск возникновения когнитивных расстройств (передозировка, комбинированная терапия, быстрое увеличение дозы – неправильная титровка препарата, наличие других соматических или психоневрологических заболеваний, которые могут влиять на фармакокинетические и фармакодинамические показатели).

На втором этапе исследования мы при помощи тестов CANTAB и COGTEST оценивали у больных эпилепсией изменения когнитивного функционирования, ассоциированные с назначением или изменением противосудорожной терапии. В исследование включались пациенты с впервые диагностированной эпилепсией, ранее не получавшие противосудорожные препараты, и больные с рефрактерными формами заболевания после замены противосудорожного препарата, изменения его дозы или перехода на комбинированную терапию (политерапию). Исследователи, оценивавшие когнитивное функционирование рандомизированных больных не имели доступа к информации о получаемой ими противосудорожной терапии.

В течение первого и второго месяцев противосудорожной терапии пациенты основной группы каждые 10 дней тестировались при помощи CANTAB. В дальнейшем каждый месяц в течение 10 месяцев контролируемого исследования они обследовались при помощи COGTEST. С целью обеспечения сопоставимости полученных результатов в качестве контрольной базы данных использовали результаты тестирования пациентов основной группы до

Таблица 1. Мнение врачей Украины об ожидаемых когнитивных последствиях противосудорожной терапии

Противосудорожные препараты	1	2	3	4	5	Рейтинг препаратов в соответствии с ожидаемым нарушением когнитивного функционирования
Барбитураты	97%	90%	40%	45%	2%	1
Карбамазепин	80%	94%	83%	2%	2%	2
Соли вальпроевой кислоты	25%	20%	76%	22%	30%	3
Ламотригин	2%	4%	56%	18%	41%	4
Топирамат	28%	46%	40%	20%	58%	3

Примечание: 1-5 – варианты влияния препаратов на когнитивное функционирование по данным опроса: 1 – дозозависимые когнитивные нарушения при лечении дозами, превышающими среднетерапевтические; 2 – дозозависимые транзиторные когнитивные нарушения, связанные с быстрым наращиванием доз; 3 – когнитивные нарушения, связанные с лекарственными взаимодействиями при политерапии; 4 – идиосинкратические когнитивные нарушения; 5 – когнитивные нарушения отсутствуют.

Таблица 2. Результаты скрининга больных эпилепсией с острыми нарушениями когнитивного функционирования при помощи теста CANTAB

Противосудорожные препараты и их комбинации	Количество наблюдений	Количество пациентов с отклонением >2 SD	Рейтинг препаратов и их комбинаций в соответствии с риском развития острых нарушений когнитивного функционирования
Карбамазепин (<600 мг/сут)	3	1 (33,3%)	3
Карбамазепин (>600 мг/сут)	5	3 (60%)	4
Соли вальпроевой кислоты (<1000 мг/сут)	4	1 (25%)	2
Соли вальпроевой кислоты (>1000 мг/сут)	5	2 (40%)	3
Ламотригин (<200 мг/сут)	4	0	1
Ламотригин (>200 мг/сут)	4	0	1
Топирамат (<200 мг/сут)	4	1 (25%)	2
Топирамат (>200 мг/сут)	3	1 (25%)	2
Карбамазепин с солями вальпроевой кислоты	8	5 (62,5%)	4

Продолжение на стр. 44.

**И.А. Марценковский, д.м.н., В.Ю. Мартынюк, д.м.н., профессор, В.Б. Швейкина,**  
 Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика;  
**Я.Б. Бикшаева, Ю.А. Блажевич,** Украинский научно-исследовательский институт социальной и судебной психиатрии и наркологии, г. Киев

## Влияние противосудорожной терапии на когнитивное функционирование больных эпилепсией

Продолжение. Начало на стр. 43.

назначения им терапии при помощи CANTAB и COGTEST.

В качестве контрольной группы были обследованы 30 практически здоровых людей того же пола и возраста, что и пациенты основной группы.

При сопоставлении результатов тестирования рассчитывали средние значения и среднеквадратические отклонения средних значений от контрольных показателей (SD).

Под нашим наблюдением находились 40 больных с впервые диагностированной эпилепсией, которые получали монотерапию солями вальпроевой кислоты: в дозе менее 1000 мг/сут – 4 человека, более 1000 мг/сут – 5; монотерапию карбамазепином в дозе менее 600 мг/сут – 3, более 600 мг/сут – 5; монотерапию ламотригином в дозе менее 200 мг/сут – 4; более 200 мг/сут – 4; монотерапию топираматом в дозе менее 200 мг/сут – 4; более 200 мг/сут – 3; политерапию карбамазепином с вальпроатом – 8 пациентов.

### Результаты исследования Обсуждение формализованной процедуры количественной оценки нарушений когнитивного функционирования у больных эпилепсией под влиянием терапии антиконвульсантами

ЕМЕА рекомендует к применению в исследовательских целях следующие батареи тестов: Luria-Nebraska Neuropsychological Battery, CANTAB, COGSTATE, COGTEST.

В процессе нашего исследования анализировались тесты для оценки отдельных

аспектов когнитивного функционирования: CANTAB, COGTEST.

Мы сформулировали ряд необходимых требований к оценочным шкалам, которые должны применяться в исследовательских и практических целях. На наш взгляд, такие шкалы должны удовлетворять следующим требованиям:

- быть валидными для оценки отдельных нарушений;
- обеспечивать возможность оценки, как собственно когнитивных функций, так и аспектов психической деятельности, опосредованно связанных с когнитивной деятельностью, но позволяющих выявлять тонкие особенности нарушений когнитивных функций;
- иметь высокую степень корреляции друг с другом, для того чтобы обеспечивать сопоставимость результатов каждого исследователя, поскольку в настоящее время отдельные исследовательские центры применяют настолько большое количество формализованных тестов для оценки когнитивных нарушений, что практически невозможно сопоставить результаты;
- быть достаточно емкими, чтобы не только получать общее представление о тяжести нарушения когнитивного функционирования, но и оценивать уровни нарушений отдельных аспектов когнитивных функций;
- быть удобными для адаптации к применению в разных странах;
- иметь несколько уровней сложности, обеспечивающих их применение для пациентов с различной степенью нарушения когниции;
- иметь возможность применения в отдельных возрастных группах;
- иметь исследовательские и отвечающие требованиям широкой клинической практики модификации.

По нашему мнению, таким требованиям удовлетворяют некоторые компьютерные батареи тестов. Их применение целесообразно еще потому, что позволяет получить наиболее сопоставимые данные и исключает возможность манипулирования результатами путем произвольного подбора инструментария, позволяющего показать в выгодном свете тот или иной препарат, проводя углубленную оценку тех параметров, на которые препарат не оказывает влияния.

В качестве программ, наиболее полно удовлетворяющих указанным выше требованиям, были отобраны следующие стандартные батареи тестов:

#### – CANTAB

Эта шкала не требует семантической адаптации, поскольку в батарею тестов включаются только нелингвистические тесты. Может использоваться для различных возрастных групп, имеет субтесты для оценки уровня интеллекта (IQ) у детей. Имеет несколько модификаций для применения врачами-клиницистами и для использования в исследовательских целях и собственную обширную базу данных пациентов, которые прошли исследование.

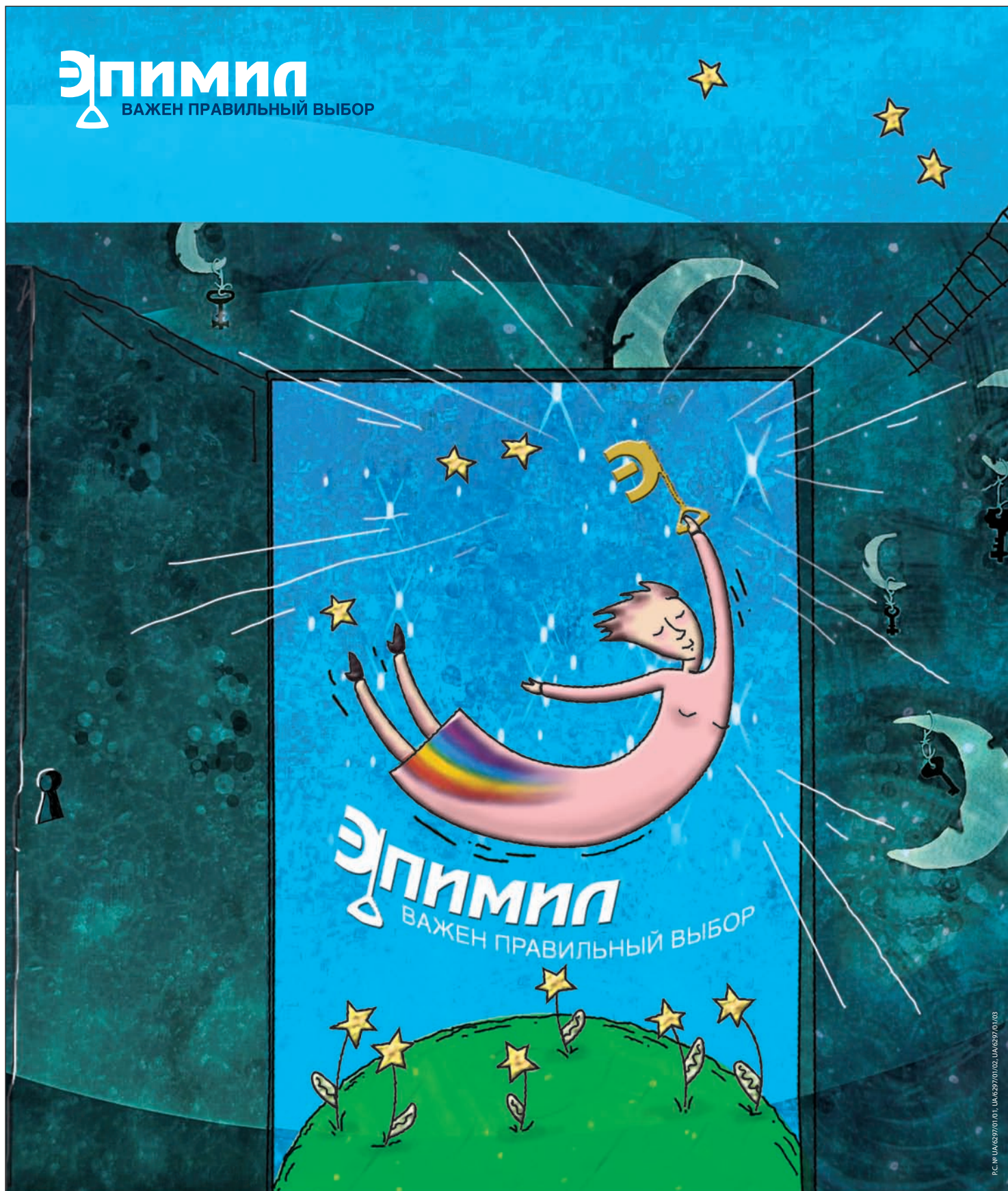
#### – COGTEST

Батарея тестов разработана сравнительно недавно компанией Cognitive Therapeutics Limited, рекомендована ЕМЕА к применению в Европе, наиболее полно соответствует стандартам, по которым проводятся клинические исследования препаратов. Имеет несколько модификаций в зависимости от области применения. Методика исследования включает первоначальную оценку общих когнитивных способностей, в зависимости от которой определяет степень сложности последующих тестов. По итогам тестирования оценивается общая скорость психических процессов, внимание, память, исполнительные функции (проблемно-решающее поведение, способность к стратегическому планированию), визуально-пространственное восприятие, скорость психомоторных реакций, а также социально-когнитивное и эмоционально-когнитивное функционирование.

### Мнение украинских врачей о сути когнитивных нарушений при эпилепсии и о возможности различных антиконвульсантов вызывать эти нарушения

Мы проанализировали представления 110 практикующих врачей об особенностях действия наиболее часто применяемых противосудорожных препаратов на когнитивное функционирование больных эпилепсией (табл. 1).

Украинские врачи хорошо разграничивали острые (дозозависимые) и хронические (идиосинкратические) когнитивные нарушения. В качестве возможных предикторов



Ламотриджин

TEVA

Київ, 02021,  
 просп. Бажана, 12-А, 8 поверх,  
 тел. +38 044 594-70-80  
 факс +38 044 594-70-81  
 www.teva.ua

Таблиця 3. Результати скрининга больных эпилепсией с хроническими нарушениями когнитивного функционирования при помощи теста COGTEST

Противосудорожные препараты и их комбинации	Количество наблюдений	Количество пациентов с отклонением >2 SD	Рейтинг препаратов и их комбинаций в соответствии с риском развития острых нарушений когнитивного функционирования
Карбамазепин (>600 мг/сут)	5	3 (60%)	3
Соли вальпроевой кислоты (<1000 мг/сут)	4	0	1
Соли вальпроевой кислоты (>1000 мг/сут)	5	1 (20%)	2
Ламотригин (<200 мг/сут)	4	0	1
Ламотригин (>200 мг/сут)	4	0	1
Топирамат (<200 мг/сут)	4	0	1
Топирамат (>200 мг/сут)	3	1 (33,3%)	2
Карбамазепин с солями вальпроевой кислоты	8	6 (75%)	4

идиосинкратических нарушений наиболее часто назывались умственная отсталость, специфические задержки развития школьных навыков и расстройства из спектра аутизма. В качестве предикторов развития дозозависимых когнитивных нарушений врачи указывали на юный или преклонный возраст, наличие гипертонической болезни, синдрома Паркинсона, прогрессирующего неврологического заболевания.

Большинство опрошенных специалистов были уверены, что если когнитивные нарушения связаны с наращиванием доз антиконвульсанта, то они проявляются исключительно дозозависимыми нарушениями памяти и внимания. Нарушение концентрационной функции внимания, по мнению опрошенных врачей, обычно не сопровождается усилением импульсивности, агрессивности или оппозиционно-вызывающим поведением и не приводит к ухудшению социального функционирования.

Когнитивные нарушения, выявляемые у больных после достижения стабильной терапевтической концентрации антиконвульсантов, врачи, принявшие участие в анкетировании, как правило, трактовали как следствие хронического идиосинкратического побочного действия препаратов.

Некоторые неврологи считают, что когнитивные нарушения при эпилепсии в подавляющем числе случаев связаны не столько с тем или иным антиконвульсантом, сколько с побочными эффектами, обусловленными лекарственными взаимодействиями или применением генерических препаратов низкого качества. Некоторые психиатры убеждены, что значительную часть случаев тяжелых когнитивных нарушений при терапии эпилепсией можно объяснить недиагностированными коморбидными расстройствами: деменцией, депрессией, умственной отсталостью. Как среди неврологов, так и среди психиатров распространенной является точка зрения о том, что новые антиконвульсанты имеют преимущество перед конвенционными, а соли вальпроевой кислоты перед карбамазепином при длительной терапии эпилепсии: не ухудшают, а в ряде случаев улучшают познавательные функции.

#### Результаты оценки при помощи CANTAB и COGTEST влияния противосудорожной терапии на когнитивное функционирование больных эпилепсией

В таблице 2 представлены результаты скрининга больных эпилепсией с острыми нарушениями когнитивного функционирования.

Несмотря на небольшой объем выборки, результаты скрининга хорошо согласуются с результатами экспертных оценок врачей, литературными данными и демонстрируют достаточную наглядность сравнительных исследований при помощи CANTAB способности противосудорожных препаратов вызывать острые (дозозависимые) нарушения когнитивного функционирования у больных эпилепсией.

В таблице 3 представлены результаты мониторинга больных эпилепсией с хроническими нарушениями когнитивного функционирования. Результаты мониторинга также хорошо согласуются с результатами экспертных оценок врачей, литературными данными и демонстрируют достаточную наглядность исследований при помощи COGTEST способности противосудорожных препаратов вызывать хронические (идиосинкратические) нарушения когнитивного функционирования у больных эпилепсией.

#### Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что сравнительные исследования влияния противосудорожной терапии

на когнитивное функционирование больных эпилепсией необходимо проводить по схеме, позволяющей отдельно оценивать

дозозависимые и идиосинкратические побочные эффекты. Необходимо проводить оценку как собственно когнитивных функций, так

и аспектов психической деятельности, опосредованно связанных с когнитивным функционированием, поскольку такая углубленная оценка дает представление о тонких особенностях этих нарушений и позволяет выявить и определить индивидуальный профиль влияния каждого антиконвульсанта на когнитивное функционирование. Испытания препаратов должны быть долгосрочными. У детей целесообразен непрерывный мониторинг влияния противосудорожной терапии на познавательные процессы в течение всего курса лечения.

Результаты исследования позволяют рекомендовать для оценки острых когнитивных нарушений при изучении переносимости противоэпилептических средств шкалу CANTAB, а для оценки хронических когнитивных нарушений как побочных эффектов противоэпилептической терапии шкалу COGTEST.

Список литературы находится в редакции.

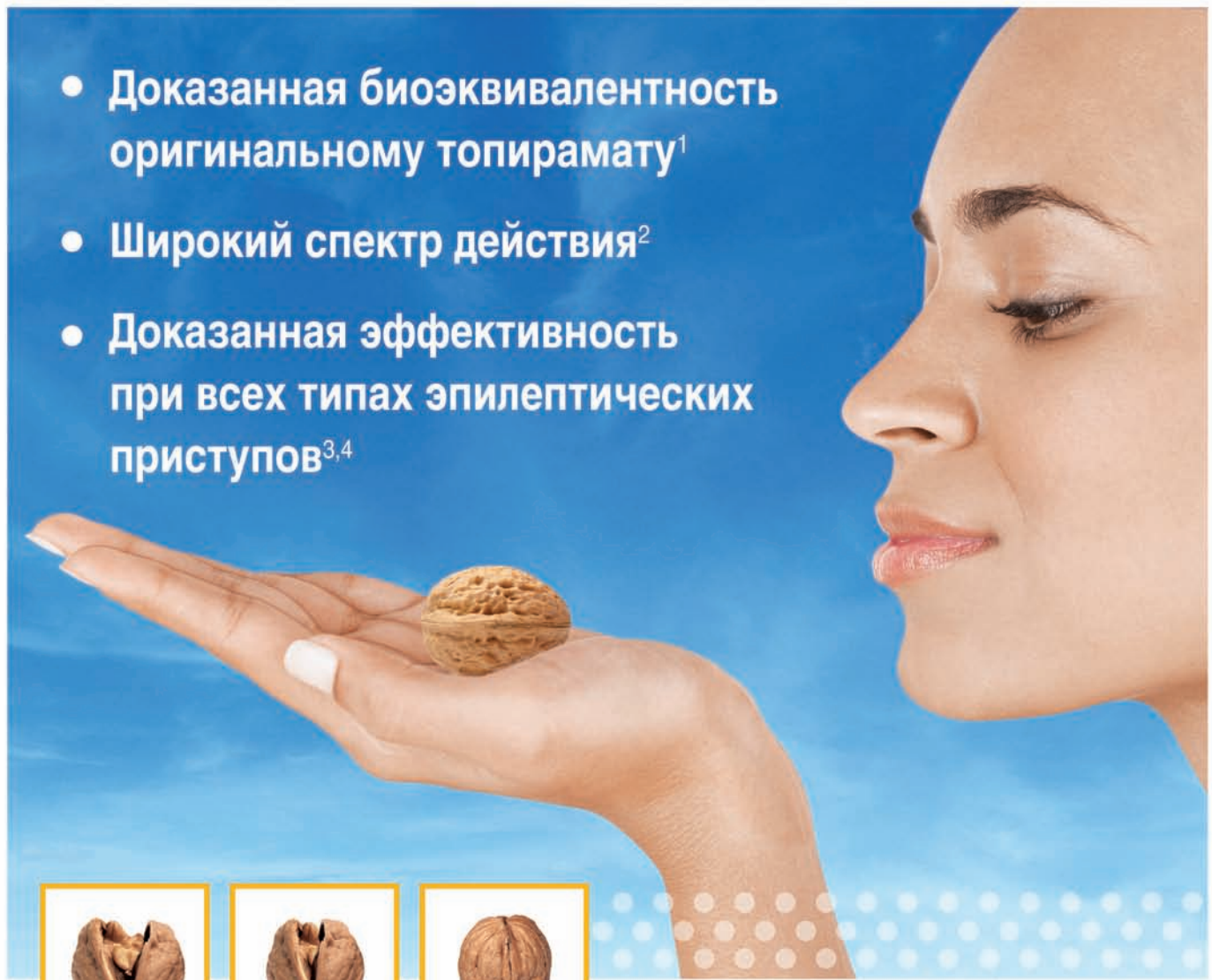


# Эпирамат

## топирамат

### Защити самое ценное!

- Доказанная биоэквивалентность оригинальному топирамату<sup>1</sup>
- Широкий спектр действия<sup>2</sup>
- Доказанная эффективность при всех типах эпилептических приступов<sup>3,4</sup>



1. Clinical final study report № CR-BE-049-TOP1-2003, p.50  
 2. Shank R.P. et al., Epilepsia, 2000  
 3. Arroyo S, Dodson WE, Previtera MD, et al. Acta Neurol Scand 2005 Oct; 112 (4): 214-22.  
 4. Guerrini R, Capray J, Grose J, et al. Seizure 2005 Sep; 14(6): 371-80.  
 P.с. МЗ України №УА 5391/01/01, №УА 5391/01/02, №УА 5391/01/03, №УА 5391/01/04.

Представительство в Украине  
 «Тева Фармацевтикал Индастриз Лтд.»  
 02021, г.Киев, пр-т Баждана, 12-А, 8-й этаж, www.teva.ua

