

А.С. Котов

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

## Влияние антиэпилептических препаратов на когнитивные функции

*Нарушение когнитивных функций — частая проблема у пациентов с эпилепсией. Точная причина нарушения когнитивных функций при эпилепсии остается неизвестной, однако не вызывает сомнения, что определенную роль в этом играют три фактора: заболевание, лежащее в основе эпилепсии, собственно эпилептические приступы, а также негативные побочные эффекты антиэпилептических препаратов (АЭП). Побочные эффекты АЭП в отношении когнитивных функций являются одной из основных проблем, влияющих на переносимость терапии. В обзоре рассматривается влияние фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина, вальпроатов, окскарбазепина, топирамата, ламотриджина и левитирацетам на когнитивные функции здоровых добровольцев и пациентов с эпилепсией.*

**Ключевые слова:** эпилепсия, антиэпилептические препараты, когнитивные побочные эффекты.

**Контакты:** Алексей Сергеевич Котов alex-013@yandex.ru

### *The effect of antiepileptic drugs on cognitive functions*

A.S. Kotov

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

*Impaired cognitive function is a common problem in epileptic patients. The exact cause of cognitive impairment in case of epilepsy has not been explored fully, but there is no doubt that a role in this is played by three factors: the disease underlying epilepsy; epileptic seizures proper; and negative side effects of antiepileptic drugs. Their cognitive effects are one of the major problems affecting the tolerance of therapy. The review considers the effects of phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, valproates, oxcarbazepine, topiramate, lamotrigine, and levetiracetam in terms of their action on the cognitive function of healthy volunteers and epileptic patients.*

**Key words:** epilepsy, antiepileptic drugs, cognitive side effects.

**Contact:** Aleksey Sergeyevich Kotov alex-013@yandex.ru

Когнитивное снижение — наиболее частая проблема у пациентов с эпилепсией [1, 2]. Ухудшение памяти, замедление мышления и дефицит внимания — самые распространенные из описываемых расстройств [3]. Нарушения когнитивных функций могут доставлять пациенту большие страдания, чем сами приступы, поэтому крайне важно выяснить, какие факторы ведут к когнитивному снижению. Точная причина нарушения когнитивных функций при эпилепсии остается неизвестной, однако не вызывает сомнения, что определенную роль в этом играют три фактора: заболевание, лежащее в основе эпилепсии, собственно эпилептические приступы, а также негативные побочные эффекты антиэпилептических препаратов (АЭП) [4].

При изучении данных факторов в отдельности важно понимать, что в клинической практике подавляющее большинство когнитивных проблем имеют мультифакториальное происхождение и в большинстве случаев в когнитивное снижение у конкретного пациента свой вклад вносит сочетание всех трех вышеперечисленных факторов. Кроме того, эти факторы тесно связаны между собой, что нередко приводит к так называемой терапевтической дилемме: контроль над приступами у пациента может быть достигнут только при такой схеме терапии, которая заведомо снижает когнитивные функции.

Интерес к негативным побочным эффектам АЭП в отношении когнитивных функций появился сравнительно недавно. Возможность негативного влияния эпилеп-

сии на когнитивную сферу была известна еще в XIX в. Так, в 1885 г. William Gowers дал классическое описание «эпилептического слабоумия», возникшего вследствие патологического воздействия приступов. Тем не менее тема негативного влияния АЭП на когнитивные функции стала активно обсуждаться только с 1970-х годов, что, очевидно, обусловлено введением в широкую клиническую практику базовых АЭП — карбамазепина (CBZ) и вальпроатов (VPA) [5, 6]. За истекшие десятилетия по этой теме было опубликовано множество исследований, в основном посвященных наиболее распространенным препаратам — CBZ, VPA и фенитоину (ФНТ). В последнее десятилетие появилось несколько новых АЭП. Несмотря на то что эти препараты в большинстве случаев позиционируются как вещества с особым профилем терапевтической активности, а также отмечается особая эффективность некоторых препаратов при конкретных эпилептических синдромах, прямые сравнения «старых» и «новых» АЭП проводились лишь в единичных случаях.

Данные метаанализов, в том числе авторитетные Кокрановские обзоры, не подтверждают существенные различия в эффективности между базовыми и «новыми» АЭП [7, 8].

В клинической практике переносимость препарата является ключевым вопросом, и выбор конкретного АЭП в немалой степени базируется на сравнении его профиля безопасности с таковым других препаратов. Кроме того, профили безопасности «новых» АЭП существенно влияют

на стратегию разработки новых лекарств и являются объектом неусыпного внимания со стороны регуляторных органов [9]. Когнитивные побочные эффекты АЭП являются одной из основных проблем, влияющих на переносимость терапии.

В исследованиях побочных эффектов АЭП в отношении когнитивных функций следует придерживаться подходов, базирующихся на фактических данных [10, 11]. Рандомизированные клинические исследования, включающие пациентов с впервые диагностированной эпилепсией, которые получают монотерапию, представляют собой наиболее достоверный способ оценки когнитивных побочных эффектов конкретного препарата [9]. На результат подобных исследований не оказывает влияния текущая или имевшая место в прошлом терапия другими АЭП. Это позволяет точно дифференцировать влияние конкретного АЭП на когнитивные функции. Дополнительную информацию можно получить, анализируя исследования, в которых тот или иной препарат применялся в режиме политерапии. Однако в таких исследованиях безусловно труднее оценить вклад конкретного препарата в нарушение когнитивных функций. Впрочем, клиническая практика показывает, что для достижения контроля над приступами многим пациентам требуется терапия как минимум двумя препаратами, поэтому данные исследований, посвященных политерапии, нельзя списывать со счетов.

К данным, полученным при исследовании на здоровых добровольцах, следует относиться с осторожностью. Как правило, информативность подобных исследований ограничена малым объемом выборки и коротким периодом наблюдения. При длительном использовании АЭП возможно появление новых типов когнитивных побочных эффектов, которые не были выявлены за короткий период наблюдения. Например, различия в профиле побочных эффектов при кратковременном и длительном использовании препарата были обнаружены для РНТ. Наконец разным состоянием мозга у пациентов с эпилепсией и здоровых добровольцев можно объяснить различное влияние АЭП на их когнитивные функции. Тем не менее исследования на добровольцах могут дать первоначальное представление о когнитивных эффектах АЭП, что создает основу для дальнейших его исследований у пациентов с эпилепсией.

**Фенобарбитал (РВ).** Доступно одно исследование, позволяющее оценить когнитивные побочные эффекты РВ в сравнении с данными в контрольной группе больных эпилепсией, не получавших лечение. Было выявлено существенное снижение кратковременной памяти у 19 пациентов с эпилепсией, получавших этот препарат [12]. Сравнение с другими АЭП проводилось в 4 исследованиях [13–16]. Одно из них продемонстрировало существенно худшее выполнение тестов на зрительно-моторные функции и память у пациентов, получающих РВ, по сравнению с группой РНТ и СВЗ, два других – снижение уровня интеллекта после длительной терапии РВ по сравнению с VPA [13, 14, 16]. В рандомизированных двойных слепых перекрестных исследованиях на здоровых добровольцах также обнаружено когнитивное снижение на фоне терапии РВ по сравнению с РНТ и VPA [17]. Только в одном исследовании, проведенном К. Meador и соавт. (1990), не было выявлено различий между РВ, РНТ и СВЗ [15].

**Фенитоин.** Сравнение лиц, получающих РНТ и не получающих АЭП, было проведено в 5 исследованиях [18–22]. Все исследования демонстрируют негативное влияние РНТ на внимание, память и особенно скорость мышления. Степень нарушения функций варьировала от умеренной до значительной. Следует отметить, что все эти исследования проводились на здоровых добровольцах, поэтому они, очевидно, отражают только кратковременные когнитивные эффекты препарата. Сравнение РНТ с другими АЭП дало более противоречивые результаты. Используя оригинальный дизайн исследования, включающий как оценку долгосрочного воздействия препарата, так и тестирование когнитивных функций после прекращения его приема, R. Gallassi и соавт. (1992) пришли к выводу, что РНТ дает больший негативный эффект в отношении когнитивных функций, чем СВЗ [14]. В то же время в ряде исследований не были выявлены различия в эффектах РНТ по сравнению с СВЗ, VPA, окскарбазепином (ОХС) и даже РВ [15, 18, 19, 23–25].

**Карбамазепин.** Известны 2 исследования, посвященные оценке СВЗ: одно из них выполнено на здоровых добровольцах, другое – на пациентах с эпилепсией. Согласно полученным результатам, препарат «не вызывает когнитивного снижения» [26]. Однако по данным американского исследования, проведенного К. Meador и соавт. (1991, 1993), препарат вызывает снижение памяти, внимания и замедляет скорость мышления, не отличаясь в этом плане от РНТ [18, 19]. Сравнение СВЗ с другими препаратами предсказуемо дало противоречивые результаты: по данным приведенных выше американских исследователей, когнитивный профиль СВЗ не отличался от такового РНТ и РВ, европейские исследователи во главе с R. Gallassi (1992) пришли к выводу, что препарат меньше влияет на когнитивные функции, чем РНТ и РВ [14].

**Вальпроат.** По VPA доступны данные 3 исследований, которые продемонстрировали снижение скорости психомоторных реакций и мышления, возникающее в начале приема препарата и варьирующее от легкого до умеренного [27–29]. Сопоставление с другими препаратами свидетельствует о снижении памяти и зрительно-моторных функций по сравнению с СВЗ, а также о лучшем выполнении тестов на интеллект по сравнению с РНТ [13, 16]. По данным другого исследования, разница между VPA и РНТ не была выявлена [24].

**Окскарбазепин.** Когнитивные эффекты ОХС оценивали в одном исследовании у здоровых добровольцев и в 4 исследованиях у пациентов с эпилепсией. Двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование было проведено у 12 здоровых добровольцев [30]. Изучали влияние на когнитивные функции 2 доз ОХС (300 и 600 мг/сут) по сравнению с плацебо. Длительность лечения каждым из трех вариантов терапии составляла 2 нед. Когнитивные функции оценивались перед началом лечения и через 4 ч после приема утренней дозы в 1, 8 и 15-й день терапии. Согласно полученным данным, ОХС повышал производительность в тестах на внимание и скорость письменной речи, не влияя при этом на долговременную память. Относительно пациентов с эпилепсией доступны данные 4 сравнительных исследований, посвященных монотерапии ОХС при впервые диагностированной эпилепсии.

Первое представляло собой двойное слепое контролируемое сравнительное исследование влияния ОХС и СВЗ на

память и внимание у 41 пациента с впервые диагностированной эпилепсией [31]. Длительность лечения составила 1 год. Когнитивные функции и тестирование на интеллект исследовались до начала лечения и через 1 год после его начала. Исследование не продемонстрировало какое-либо снижение когнитивных функций при использовании как ОХС, так и СВЗ.

Во втором исследовании оценивали эффекты СВЗ, VPA и ОХС на интеллект, способность к обучению, внимание, память, скорость психомоторных реакций, вербальную продукцию и зрительно-пространственное конструирование у 32 пациентов с впервые диагностированной эпилепсией [32]. Длительность лечения составила 4 мес. Оценка вышеописанных параметров проводилась до начала и в конце (через 4 мес) исследования. Результаты свидетельствовали об отсутствии какого-либо когнитивного ухудшения во всех группах. Достоверное улучшение в тестах на способность к обучению и память было выявлено в группах, получавших СВЗ и ОХС.

В третьем рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном двойным слепым методом, изучали влияние ОХС и РНТ на память, внимание и скорость психомоторных реакций у 29 пациентов с впервые диагностированной эпилепсией [23]. Лечение длилось 1 год. Оценка когнитивных функций производилась до начала лечения, а затем через 6 и 12 мес. Исследование не выявило достоверные различия между пациентами, получавшими ОХС и РНТ, у которых был достигнут адекватный контроль над приступами.

В четвертом исследовании пациентам, получавшим СВЗ, VPA или РНТ, был добавлен ОХС или плацебо, группа контроля получала только ОХС. Достоверные различия между пациентами, получавшими ОХС или плацебо, отсутствовали [33].

Также было проведено исследование у детей с впервые диагностированной эпилепсией, которые рандомизированным методом были распределены по группам: 55 детей получали ОХС, 28 — СВЗ и 21 — VPA. Достоверные различия в уровне когнитивных функций между тремя группами не выявлены [34]. На основании полученных данных можно заключить, что ОХС не вызывает ухудшение когнитивных функций у здоровых добровольцев и взрослых пациентов с впервые диагностированной эпилепсией. Однако когнитивные эффекты ОХС не были систематически исследованы у детей и подростков. В связи с этим Комитет по патентованным лекарственным препаратам (Committee for Proprietary Medicinal Products — CPMP) принял решение о дополнительном исследовании влияния ОХС на когнитивные функции детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет с парциальными приступами.

**Топирамат (ТРМ).** На начальном этапе исследований, когда ТРМ использовался как препарат дополнительной терапии, часто сообщалось о когнитивных побочных эффектах, включающих замедление мышления, дефицит внимания, нарушения речи и ухудшение памяти [35]. Справедливости ради надо отметить, что титрация препарата осуществлялась быстрее, а целевые дозы были выше, чем принято в настоящее время в клинической практике. Недавние исследования на пациентах, получавших ТРМ, в основу которых был положен анализ их субъективных жалоб, подтверждают высокую частоту когнитивных побочных

эффектов препарата [36, 37]. Многолетнее катамнестическое наблюдение показало, что удержание на терапии через 4 года после начала приема препарата составило 30% [38]. Около половины пациентов из тех 70%, которые прекратили лечение, отметили, что причиной отказа от приема ТРМ были побочные эффекты, при этом когнитивные эффекты были самыми распространенными.

Доступно лишь несколько исследований, в которых оценивались когнитивные функции у пациентов, получающих ТРМ, с использованием нейропсихологических тестов. В работе R. Martin и соавт. (1999) было обследовано 6 здоровых добровольцев. Стартовая доза ТРМ составила 2,8 мг/кг (примерно 200 мг/сут) с последующим увеличением до 5,7 мг/кг (примерно 400 мг/сут) в течение 4 нед, т. е. в неделю доза увеличивалась примерно на 100 мг [39]. Скорость, с которой ТРМ титровался в данном исследовании, соответствовала скорости, использовавшейся в исследованиях препарата как средства дополнительной терапии, когда увеличение дозы до 200–400 мг/сут в течение 2–3 нед ассоциировалось с сомноленцией, психомоторной заторможенностью, нарушениями речи и ухудшением памяти [35, 38]. Исследование R. Martin и соавт. продемонстрировало изменения, сопоставимые с приведенными в вышеуказанных работах. Когнитивные эффекты стартовой дозы 200 мг ТРМ были представлены нарушениями речи (затруднение в подборе слов и замедление беглости речи), которые были оценены как «очень серьезные», а также внимания. Титрация дозы до 400 мг/сут привела к ухудшению вербальной памяти и замедлению скорости мышления более чем на 2 стандартных отклонения.

Доступны данные 6 исследований действия ТРМ у пациентов с эпилепсией. В работе K. Meador (1997), включавшей 155 пациентов с эпилепсией, эффект градуированного увеличения дозы ТРМ (стартовая доза — 50 мг/сут, дальнейшее увеличение на 50 мг/нед в течение 8 нед) сравнивался с более быстрым наращиванием дозы (стартовая доза — 100 мг, 2 последовательных увеличения дозы через неделю на 100 и 200 мг соответственно) [40]. По результатам тестирования с использованием батареи из 23 переменных, позволяющей оценить избирательное внимание, беглость речи и зрительно-моторную скорость, у пациентов с медленной титрацией ТРМ (получающих только 1 базовый АЭП) наблюдалось ухудшение на 1/3 от исходного уровня, не выходящее, однако, за рамки 1 стандартного отклонения.

В исследовании A. Aldenkamp и соавт. (2000) проводилось сравнение когнитивных побочных эффектов ТРМ и VPA, которые добавляли к терапевтическим дозам СВЗ у 59 пациентов с эпилепсией [41]. В данном исследовании использовалась медленная скорость титрации препарата со стартовой дозы 25 мг/сут, которую увеличивали на 25 мг в неделю. Целевая доза составила 250 мг/сут. Нейропсихометрическое тестирование проводилось через 8 нед после последнего увеличения дозы (через 20 нед после начала лечения). Таким образом, параметры этого исследования были близки к оптимальным: медленная титрация, невысокая конечная доза препарата, а также необходимое время для привыкания к действию ТРМ. Тем не менее когнитивное снижение (ухудшение вербальной памяти) было выявлено как в период титрации, так и в конечной точке исследования.

В исследовании, проведенном L. Burton и C. Harden (1997), еженедельно в течение 3 мес оценивалось внимание у 10 пациентов, получающих ТРМ [42]. У 4 из этих пациентов наблюдалась четкая корреляционная взаимосвязь между дозой ТРМ и уровнем внимания: более высокая дозировка препарата ассоциировалась с ухудшением внимания.

В ретроспективном исследовании P. Tompson и соавт. (2000) сравнивались результаты нейропсихологических тестов у 18 пациентов до и после назначения ТРМ (средняя доза составляла 300 мг/сут) с данными о 18 больных без ТРМ, которым тестирование проводилось в те же временные интервалы [43]. У больных, получавших препарат, наблюдалось существенное ухудшение во многих областях. Самое значительное снижение отмечалось по вербальному коэффициенту интеллекта IQ, беглости речи и способности к обучению.

Ретроспективное исследование, выполненное E. Kockelmann и соавт. (2004), предусматривало оценку когнитивного профиля у 42 пациентов, получавших ТРМ в составе политерапии, по сравнению с другими 42 больными, получавшими ламотриджин (LTG) [44]. Проводилось нейропсихологическое тестирование и оценивался уровень препаратов в сыворотке крови. У пациентов, получающих ТРМ, зафиксированы существенно худшие показатели в отношении ряда регуляторных функций, таких как рабочая память и беглость речи. Достоверная корреляция с концентрацией препарата в сыворотке крови отмечалась только для беглости речи, объема вербальной памяти, а также отсроченного воспроизведения и узнавания. Отсутствие корреляции между концентрацией препарата и другими параметрами может быть связано с небольшим объемом выборки.

Таким образом, имеются четкие клинические доказательства того, что ТРМ индуцирует когнитивные нарушения. Данные разных исследований трудно сопоставить из-за разной скорости титрации и разных целевых доз ТРМ. Следует также отметить полное отсутствие контролируемых исследований.

**Ламотриджин.** В отношении действия LTG доступно значительное количество исследований как у здоровых добровольцев, так и у больных. По результатам однодневного исследования [45], у 12 здоровых добровольцев дозы 120 и 240 мг не вызвали существенные изменения когнитивной функции по сравнению с исходной. Аналогично этому 5 волонтеров в слепом исследовании получали LTG в стартовой дозе 3,5 мг/кг с титрацией до максимальной дозы 7,1 мг/кг. Оценка когнитивных функций проводилась через 2 и 4 нед. Изменения в когнитивной сфере по сравнению с исходным уровнем не выявлены [55]. LTG и CBZ сравнивали у 12 здоровых мужчин, изучали ассоциацию когнитивных нарушений с концентрацией препарата в плазме [46]. Эффект препаратов определяли при помощи методики адаптивного слежения, которая позволяет оценить координацию «глаз — рука», внимание и результаты глазодвигательных тестов. Эффект LTG достоверно не отличался от действия плацебо, повышение концентрации CBZ в слюне достоверно ассоциировалось с нарушением адаптивного слежения и саккадическими движениями глаз.

Долговременные эффекты терапии LTG и CBZ сравнивались у 23 добровольцев в рамках 10-недельного пере-

крестного исследования [47]. Нейропсихологическая батарея в данном исследовании состояла из 19 инструментов, включающих 40 переменных, которые содержали как субъективные, так и объективные показатели. Для LTG отмечены лучшая производительность и меньшее число побочных эффектов в 17 (42%) переменных, различия в остальных не были статистически значимыми. Наконец в исследовании A. Aldenkamp и соавт. (2002) у 30 волонтеров, получавших 50 мг LTG в течение 12 дней, препарат дал позитивный эффект в отношении когнитивных функций по сравнению с плацебо и VPA [48].

Несмотря на то что данные исследований на добровольцах позволяют составить предварительное впечатление о когнитивных эффектах LTG, экстраполировать их на пациентов, длительное время получающих препарат по поводу эпилепсии, было бы преждевременно.

Влияние LTG и CBZ на когнитивные функции оценивалось у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией. Пациенты выполняли тесты на способность к обучению, память, внимание и ментальную гибкость до начала исследования и далее в течение 48 нед. Существенное преимущество LTG было выявлено в тестах на семантическую обработку, вербальное обучение и внимание [49]. Авторы заключают, что LTG может оказывать благоприятное долгосрочное влияние на когнитивные функции по сравнению с CBZ.

В других исследованиях продемонстрирован положительный когнитивный эффект LTG как средства дополнительной терапии. Так, для изучения когнитивных эффектов LTG в качестве дополнительного средства было проведено 2 двойных слепых рандомизированных перекрестных исследования [50, 51]. В оба исследования могли быть включены пациенты, имеющие не менее одного парциального приступа в неделю в течение предшествующих 3 мес, которые получали не более 2 АЭП или монотерапию VPA. Оба исследования предусматривали 2 периода лечения (12 и 18 нед), которые прерывались периодом «отмывания» (4 и 6 нед). Несмотря на сходства в дизайне и выборке пациентов, результаты этих двух исследований оказались различными. В одном из них было выявлено сокращение мозговой активности (косвенный показатель когнитивных функций) на фоне терапии LTG [50]. Напротив, в другом исследовании отмечалось существенное когнитивное улучшение [51].

В неконтролируемом исследовании, в котором LTG добавлялся к CBZ в качестве базового препарата, ухудшение после добавления 200 мг LTG ни в одном из аспектов когнитивных функций не было выявлено [52].

Терапия LTG у 7 пациентов с эпилепсией и умственной отсталостью привела к появлению как позитивных, так и негативных психотропных эффектов [53]. Данные были получены от родителей или медицинского персонала. Положительные эффекты включали снижение возбудимости и повышение приверженности исполнению простых инструкций, негативные — ухудшение поведения, приступы гнева, раздражительность и гиперактивность.

В другом исследовании у 67 пациентов с умственной отсталостью применение LTG как средства дополнительной терапии привело к стабильности или улучшению в плане социального функционирования у 90% пациентов [54].

В дополнение к клиническим исследованиям, в которых изучали действие LTG на когнитивные функции,



новые данные могут быть получены при оценке влияния препарата на параметры ЭЭГ. У многих пациентов с эпилепсией грубые эпилептиформные разряды на ЭЭГ не имеют видимых клинических коррелятов. Подобные разряды могут ассоциироваться с транзиторным ухудшением когнитивных функций [55, 56].

Данные ряда исследований свидетельствуют о том, что LTG может подавлять эпилептиформные разряды, чем в свою очередь можно частично объяснить благоприятный когнитивный профиль препарата. У 5 пациентов с частыми спонтанными эпилептиформными разрядами на ЭЭГ однократный прием LTG (120 или 240 мг в дополнение к текущей терапии) приводил к существенной редукции патологической активности в течение 24 ч [57].

Долгосрочное влияние LTG на пароксизмальную активность также было изучено при помощи системы компьютерного анализа [58]. В исследование был включен 21 пациент с резистентной эпилепсией (20 пациентов получали политерапию), обследование проводилось до и после назначения LTG и включало подсчет количества эпилептиформных разрядов и спайков в течение 10-минутного периода. До назначения LTG у большинства пациентов наблюдалась диффузная спайк-волновая активность. Однако после 4 мес лечения LTG иктальная активность исчезла, появилась диффузная медленноволновая активность (без негативного воздействия на основной ритм). У 19 пациентов из 21 произошло снижение частоты приступов.

Был также описан эффект дополнительной терапии LTG у 11 пациентов с резистентными парциальными приступами с вторичной генерализацией или без нее [59]. Препарат добавлялся к текущей схеме, состоящей из CBZ в сочетании с как минимум еще одним АЭП. Запись ЭЭГ проводилась в покое с закрытыми глазами, оценивались реакция активации (подавление основного ритма во время открывания глаз на 8–9 с), ЭЭГ во время когнитивных тестов и во время решения в уме арифметических задач. Дополнительно проводилось нейропсихологическое тестирование. До назначения LTG на ЭЭГ отмечались снижение быстрой активности в покое, а также редукция  $\alpha$ - и  $\beta$ -ритмов во время выполнения заданий. Терапия LTG привела к селективному увеличению реактивности  $\alpha$ -ритма и мощности  $\beta$ -ритма во время проведения реакции активации. Во время активизации деятельности коры мозга наблюдались слабо-выраженные изменения, что было расценено как некоторое улучшение функции внимания. При нейропсихологическом тестировании после 3 мес терапии LTG снижение когнитивных функций не было выявлено.

LTG также оказывает положительное влияние на когнитивные функции у пожилых пациентов, страдающих возрастным ухудшением памяти [60]. Нейропсихологическое тестирование в сочетании со слуховыми вызванными потенциалами выполняли для оценки влияния препарата на когнитивные функции. Лечение LTG привело к снижению амплитуды потенциала P300, сочетающемуся с улучшением немедленной и долговременной зрительной памяти, а также долговременной логической памяти. Следовательно, LTG способен улучшать мнестические функции у пожилых пациентов с возрастными нарушениями памяти.

**Леветирацетам (LEV).** В открытом исследовании монотерапию LEV проводили 370 пациентам, CBZ — 128. Ремиссия в группе LEV достигалась достоверно чаще (78%

против 69%). У 15% пациентов из группы LEV отмечалось улучшение регуляторных функций, у 5% — ухудшение. В группе CBZ были получены противоположные результаты (улучшение на LEV, OR=2,3; ухудшение на CBZ, OR=3,4) [61]. Влияние дополнительной терапии LEV на качество жизни и когнитивные функции оценивалось в рамках открытого исследования у 32 пациентов (27 из них участвовали в исследовании до его завершения). Стартовая доза препарата составила 500 мг, далее ее увеличивали на 500 мг/нед до достижения целевой дозы 2000 мг/сут. Нейропсихологическое тестирование и оценка качества жизни проводились до введения LEV, а также через 1, 3, 6 и 12 мес лечения. По результатам годового лечения отмечено улучшение проспективной и оперативной памяти, двигательных функций, беглости речи, внимания и качества жизни [62].

Также оценивалось влияние монотерапии LEV на параметры ЭЭГ и когнитивные функции. Назначение препарата привело к снижению представленности  $\delta$ - и  $\theta$ -ритма в пользу  $\alpha$ - и  $\beta$ -ритма. Наблюдалось улучшение в тестах на внимание, оперативную память, речь и регуляторные функции [63].

В исследовании на детях в возрасте 4–16 лет дополнительная терапия LEV не влияла на когнитивные функции и ассоциировалась с улучшением эмоциональных и поведенческих функций [64].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании на здоровых добровольцах лоразепам негативно влиял на когнитивные функции, в то время как LEV и бриварацетам не отличались по своему влиянию от плацебо [65].

**Закключение.** Основной вывод, который можно сделать по данным метаанализов, — комбинированная терапия (вне зависимости от используемых препаратов) значительно опаснее в плане когнитивного снижения, чем монотерапия [11]. Два препарата, не влияющие сколь-нибудь существенно на когнитивные функции по отдельности, вместе могут вызвать серьезное когнитивное снижение [66]. Несмотря на то что все АЭП оказывают легкое или умеренное влияние на когнитивные функции, это потенциальное воздействие надо учитывать всегда, особенно у специальных категорий пациентов [11]. Мягкое воздействие может привести к серьезным последствиям, например при ухудшении обучаемости у детей школьного возраста, замедлении реакции у взрослых, управляющих автомобилем, или при нарушениях памяти у пожилых больных [66]. Кроме того, когнитивные эффекты относятся к долговременным побочным эффектам АЭП и могут проявляться после многих лет терапии (что особенно актуально для пациентов с резистентной эпилепсией) [67].

Однозначные свидетельства нарушения когнитивных функций были приведены для фенobarбитала (снижение памяти), фенитоина (замедление мышления) и топирамата (замедление мышления и дисфазия). При лечении данными препаратами необходима регулярная проверка когнитивных функций. Незначительный эффект (в основном психомоторное замедление) был описан для карбамазепина, окскарбазепина, вальпроата и ламотриджина (с легким активирующим эффектом последнего в отношении когнитивных функций). LEV, по-видимому, не оказывает существенного влияния на когнитивные функции.

1. Aldenkamp A.P., Dodson W.E., eds. Epilepsy and education; cognitive factors in learning behaviour. *Epilepsia* 1990;31(suppl 4): 9–20.
2. Dodson W.E., Pellock J.M. *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Treatment*. New York: Demos Publications, 1993.
3. Aldenkamp A.P., Dreifuss F.E., Renier W.O. et al. *Epilepsy in Children and Adolescents*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1995.
4. Aldenkamp A.P. Antiepileptic drug treatment and epileptic seizures: Effects on cognitive function. In: M. Trimble, B. Schmitz. (Eds). *The Neuropsychiatry of Epilepsy*. New York: Cambridge University Press, 2002:256–67.
5. Dodrill C.B., Troupin A.S. Psychotropic effects of carbamazepine in epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Neurology* 1977;27:1023–8.
6. Idestrom C.M., Schalling D., Carlquist U. et al. Acute effects of diphenylhydantoin in relation to plasma levels. *Behavioural and psychological studies*. *Psychol Med* 1972;2:111–20.
7. Jette N.J., Marson A.G., Hutton J.L. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD001417.
8. Marson A.G., Kadir Z.A., Hutton J.L. et al. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997;38:859–80.
9. Aldenkamp A.P. Cognitive and behavioural assessment in clinical trials: when should they be done? *Epilepsy Res* 2001;45:155–9.
10. Aldenkamp A.P., De Krom M., Reijns R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 4):21–9.
11. Vermeulen J., Aldenkamp A.P. Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: a review of 25 years of research. *Epilepsy Res* 1995;22:65–95.
12. MacLeod C.M., Dekaban A.S., Hunt E. Memory impairment in epileptic patients: selective effects of phenobarbital concentration. *Science* 1978;202:1102–4.
13. Calandre E.P., Dominguez-Granados R., Gomez-Rubio M. et al. Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children. *Acta Neurol Scand* 1990;81:504–6.
14. Gallassi R., Morreale A., Di Sarro R. et al. Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia* 1992;33(Suppl 6):41–4.
15. Meador K.J., Loring D.W., Huh K. et al. Comparative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurology* 1990;40:391–4.
16. Vining E.P., Mellitis E.D., Dorsen M.M. et al. Psychologic and behavioural effects of antiepileptic drugs in children: a double-blind comparison between phenobarbital and valproic acid. *Pediatrics* 1987;80(2):165–74.
17. Meador K.J., Loring D.W., Moore E.E. et al. Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults. *Neurology* 1995;45(8):1494–9.
18. Meador K.J., Loring D.W., Abney O.L. et al. Effects of carbamazepine and phenytoin on EEG and memory in healthy adults. *Epilepsia* 1993;34(1):153–7.
19. Meador K.J., Loring D.W., Allen M.E. et al. Comparative cognitive effects of carbamazepine and phenytoin in healthy adults. *Neurology* 1991;41:1537–40.
20. Smith W.L., Lowrey J.B. Effects of diphenylhydantoin on mental abilities in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1975;23:207–11.
21. Thompson P.J., Huppert F., Trimble M.R. Anticonvulsant drugs, cognitive function and memory. *Acta Neurol Scand* 1980;80:75–80.
22. Thompson P.J., Huppert F.A., Trimble M.R. Phenytoin and cognitive functions: effects on normal volunteers and implications for epilepsy. *Br J Clin Psychol* 1981;20:155–62.
23. Aikio M., Kälviäinen R., Sivenius J. et al. Cognitive effects of oxcarbazepine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy: one year follow-up. *Epilepsy Res* 1992;11:199–203.
24. Forsythe I., Butler R., Berg I. et al. Cognitive impairment in new cases of epilepsy randomly assigned to carbamazepine, phenytoin and sodium valproate. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:524–34.
25. Salinsky M.C., Spencer D., Oken B.S. et al. Effects of oxcarbazepine and phenytoin on the EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsy Behav* 2004;5:894–902.
26. Aldenkamp A.P., Alpherts W.C.J., Blennow G. et al. Withdrawal of antiepileptic medication P effects on cognitive function in children: the Multicentre Holmfrid Study. *Neurology* 1993;43:41–50.
27. Craig I., Tallis R. Impact of valproate and phenytoin on cognitive function in elderly patients: results of a single-blind randomized comparative study. *Epilepsia* 1994;35:381–90.
28. Prevey M.L., Delaney R.C., Cramer J.A. et al. Effect of valproate on cognitive function. Comparison with carbamazepine. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study 264 Group. *Arch Neurol* 1996;53(10):1008–16.
29. Thompson P.J., Trimble M.R. Sodium valproate and cognitive functioning in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:819–24.
30. Curran H.V., Java R. Memory and psychomotor effects of oxcarbazepine in healthy human volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:529–33.
31. Laaksonen R., Kaimola K., Grahn-Terävaäinen E. et al. A controlled clinical trial of the effects of carbamazepine and oxcarbazepine on memory and attention [abstract]. 16th International Epilepsy Congress, Hamburg, 1985.
32. Sabers A., Møller A., Dam M. et al. Cognitive function and anticonvulsant therapy: effect of monotherapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1995;92:19–27.
33. McKee P.J., Blacklaw J., Forrest G. et al. A double-blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, sodium valproate and phenytoin in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:27–32.
34. Donati F., Gobbi G., Campistol J. et al. Effects of oxcarbazepine on cognitive function in children and adolescents with partial seizures. *Neurology* 2006;67(4):679–82.
35. Privitera M., Fincham R., Penry J. et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. *Neurology* 1996;46:1678–83.
36. Ketter T.A., Post R.M., Theodore W.H. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999;53(Suppl 2):53–67.
37. Tatum W.O., French J.A., Faught E. et al. Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia* 2001;42:1134–40.
38. Bootsma H.P., Coolen F., Aldenkamp A.P. et al. Topiramate in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav* 2004;5(3):380–7.
39. Martin R., Kuzniecky R., Ho S. et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999;52:321–7.
40. Meador K.J. Assessing cognitive effects of a new AED without the bias of practice effects [abstract]. *Epilepsia* 1997;38(Suppl 3):60(abst).
41. Aldenkamp A.P., Baker G., Mulder O.G. et al. A multicentre randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2000;41:1167–78.
42. Burton L.A., Harden C. Effect of topiramate on attention. *Epilepsy Res* 1997;27:29–32.
43. Thompson P.J., Baxendale S.A., Duncan J.S. et al. Effects of topiramate on cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:636–41.
44. Kockelmann E., Elger C.E., Hemstaedter C. Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication. *Epilepsy Behav* 2004;5:716–21.
45. Cohen A.F., Ashby L., Crowley D. et al. Lamotrigine (BW430C), a potential anticonvulsant. Effects on the central nervous system in comparison with phenytoin and diazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1985;20:619–29.
46. Hamilton M.J., Cohen A.F., Yuen A.W. et al. Carbamazepine and lamotrigine in healthy volunteers: relevance to early tolerance and clinical trial dosage. *Epilepsia* 1993;34:166–73.
47. Meador K.J., Loring D.W., Ray P.G. et al. Differential effects of carbamazepine and lamotrigine [abstract]. *Neurology* 2000;54(Suppl 3):84(abst).

48. Aldenkamp A.P., Arends J., Bootsma H.P. et al. Randomized, double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia* 2002;43:19–26.
49. Gillham R., Kane K., Bryant-Comstock L. et al. A double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy with health-related quality of life as an outcome measure. *Seizure* 2000;9:375–9.
50. Banks G.K., Beran R.G. Neuropsychological assessment in lamotrigine treated epileptic patients. *Clin Exp Neurol* 1991;28:230–7.
51. Smith D., Baker G., Davies G. et al. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:312–22.
52. Aldenkamp A.P., Mulder O.G., Overweg J. Cognitive effects of lamotrigine as first line add-on in patients with localized related (partial) epilepsy. *J Epilepsy* 1997;10:117–21.
53. Ettinger A.B., Weisbrot D.M., Saracco J. et al. Positive and negative psychotropic effects of lamotrigine in patients with epilepsy and mental retardation. *Epilepsia* 1998;39:874–7.
54. Earl N., McKee J.R., Sunder T.R. et al. Lamotrigine adjunctive therapy in patients with refractory epilepsy and mental retardation [abstract]. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):72(abst).
55. Aarts J.H., Binnie C.D., Smit A.M. et al. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain* 1984;107:293–308.
56. Aldenkamp A.P., Arends J., Overweg-Plandsoen T.C. et al. Acute cognitive effects of nonconvulsive difficult-to-detect epileptic seizures and epileptiform electroencephalographic discharges. *J Child Neurol* 2001;16:119–23.
57. Binnie C.D., van Emde B.W., Kasteleijn-Nolste-Trenite D.G. et al. Acute effects of lamotrigine (BW430C) in persons with epilepsy. *Epilepsia* 1986;27:248–54.
58. Marciani M.G., Spanedda F., Bassetti M.A. et al. Effect of lamotrigine on EEG paroxysmal abnormalities and background activity: a computerized analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:621–7.
59. Marciani M.G., Stanzione P., Mattia D. et al. Lamotrigine add-on therapy in focal epilepsy: electroencephalographic and neuropsychological evaluation. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:41–7.
60. Mervaala E., Koivisto K., Hanninen T. et al. Electrophysiological and neuropsychological profiles of lamotrigine in young and age-associated memory impairment (AAMI) subjects [abstract]. *Neurology* 1995;45(Suppl 4):259(abst).
61. Helmstaedter C., Witt J.A. Cognitive outcome of antiepileptic treatment with levetiracetam versus carbamazepine monotherapy: a non-interventional surveillance trial. *Epilepsy Behav* 2010;18(1P2):74–80.
62. Lopez-Gongora M., Martinez-Domeno A., Garcia C., Escartin A. Effect of levetiracetam on cognitive functions and quality of life: a one-year follow-up study. *Epileptic Disord* 2008;10(4):297–305.
63. Cho J.R., Koo D.L., Joo E.Y. et al. Effect of levetiracetam monotherapy on background EEG activity and cognition in drug-naïve epilepsy patients. *Clin Neurophysiol* 2012;123(5):883–91.
64. Schiemann-Delgado J., Yang H., Loge C. et al. A long-term open-label extension study assessing cognition and behaviour, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neurol* 2012;27(1):80–9.
65. Meador K.J., Gevins A., Leese P.T. et al. Neurocognitive effects of brivaracetam, levetiracetam, and lorazepam. *Epilepsia* 2011;52(2):264–72.
66. Trimble M.R. Anticonvulsant drugs and cognitive function: a review of the literature. *Epilepsia* 1987;28(Suppl 3):37–45.
67. American Academy of Pediatrics. Behavioural and cognitive effects of anticonvulsant therapy. Committee on Drugs. *Pediatrics* 1985;76:644–7.