

16. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Астрология: функциональные аспекты//Нейроиммунология, эпидемиология, интерференология рассеянного склероза: Мат. 5-й Междунар. Конф.– СПб.: «Лики России».– 1996.– С. 8– 11.
17. Meldrum B.S. Neurotransmission in epilepsy//Epilepsy. – 1995. – Vol. 36.- Suppl. 1.– p. 30 -35.
18. Балканская С.В., Кузенкова Л.М., Соболева О.И., Маслова О.И. и соавт. Роль однофотонной эмиссионной томографии головного мозга в комплексном обследовании детей с эпилептическими судорогами // Вопросы современной педиатрии.– 2004.– том 3.– с. 42
19. Hedlund G.L. Neuroradiology of the central nervous system in childhood.//Neurol. Clin. – 2002.– vol. 20 (4).– p. 965-981.
20. Wright N.B. Imaging in epilepsy: a paediatric perspective. // The British Journal of radiology. 2001. – vol. 74. – p. 575-589.
21. Степакина Е.И. Структурно-функциональные изменения головного мозга при врожденной гидроцефалии у детей//Автореф. дис. ... канд. мед. наук.-М., 2004. - 27 с.
22. Глоба О.В. Биологические факторы развития судорожных пароксизмов у детей//Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1998. - 25 с.

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ПОЗНАВАТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ

Е.Д.Белоусова, Д.А.Харламов

**Отдел психоневрологии и эпилептологии МНИИ педиатрии
и детской хирургии Росздрава**

Основой оценки противосудорожной терапии является анализ соотношения между ожидаемым противосудорожным эффектом препарата и возможными побочными эффектами. Антиконвульсанты (АК) способны влиять на высшие психические функции:

Все психотропные эффекты АК можно разделить на позитивные и негативные. Известно, например, что отдельные АК в настоящее время широко используются в лечении психических нарушений. И позитивные и негативные влияния могут быть связаны как с прямым механизмом действия препаратов, так и с собственно противосудорожным эффектом. Целью назначения большинства противосудорожных средств является подавление избыточной возбудимости нейронов, но АК способны подавлять и нормальную возбудимость нейронов, что может приводить к нарушениям высших психических функций. Так, препараты с ГАМК-эргическим механизмом действия (барбитураты, бензодиазепины, вальпроаты и вигабатрин) обладают седативным действием (могут вызывать замедление мыслительных процессов), но с другой стороны они успешно купируют маниакальные проявления. Антиглутаматэргические препараты (фелбамат и ламотриджин), наоборот, обладают стимулирующим и антидепрессивным действием, то есть, теоретически могут улучшать познавательные функции, но могут усиливать гиперактивность и агрессивность. Топирамат и леветирацетам занимают промежуточное положение между этими двумя группами.

За последние 30 лет проведено более 100 исследований, посвященных проблеме влияния АК на высшие психические функции.

Обобщая результаты самых разных исследований можно прийти к следующим выводам.

1. Частота отрицательного действия АК на познавательные функции различна в отдельных популяциях больных эпилепсией.

Так, S. Jha et al (2001) провели психологическое обследование 118 детей с эпилепсией в возрасте от 9 до 12 лет, посещающих обычную школу и получающих различные АК. Контрольную группу составляли 28 детей

соответствующего возраста и пола. Полученные результаты свидетельствовали о том, что частота познавательных нарушений при применении АК была невысокой и составляла всего 2,5 %. Частота познавательных нарушений была одинаковой при использовании разных противосудорожных препаратов. С другой стороны, D.S. Arroyo et al (2002), обследуя пациентов с резистентной эпилепсией, отметили высокую частоту побочных эффектов со стороны центральной нервной систем при применении АК – они были характерны для 50 % всех больных.

Таким образом, по-видимому, существуют две основных субпопуляции больных с эпилепсией, и этот факт нужно учитывать в оценке предполагаемого негативного нейротоксического воздействия АК. Первая субпопуляция – это пациенты с вновь диагностированной эпилепсией, доброкачественным течением заболевания и хорошей чувствительностью к АК. Видимо, в этой группе частота негативного воздействия АК невелика. Вторая субпопуляция – больные с резистентной эпилепсией, у которых и так, как правило, существуют проблемы с нарушением познавательных функций, поэтому любые негативные сдвиги в этой сфере могут оказаться критическими.

Всеми исследователями подчеркивается, что особенно уязвимы две возрастные группы больных с эпилепсией – дети и пожилые люди. Считается, что, если негативное воздействие АК на когнитивные функции отмечается у ребенка, то это может существенно нарушать его обучение, то есть снижать качество жизни. Не исключено, что длительное существование негативного влияния АК у детей может приводить к суммированию и нарастанию познавательных нарушений. У пожилых людей имеются возрастные изменения познавательных функций, и их дальнейшее ухудшение под влиянием АК может восприниматься драматически.

2. Вероятность развития негативного действия АК на высшие психические функции возрастает в следующих ситуациях:

если препарат вводится очень быстро;

если дается высокая доза препарата, превышающая среднюю терапевтическую;

если используется политерапия (одномоментный прием двух и более АК).

Первой ситуации можно избежать, если четко следовать инструкциям по титрованию дозы отдельных препаратов. Возникновение второй ситуации в известной мере непредсказуемо, так как переносимость препарата – характеристика индивидуальная. У части пациентов с эпилепсией противосудорожный препарат метаболизируется очень быстро и для обеспечения эффективности необходимы более высокие терапевтические дозы. У таких больных побочные эффекты если и возникают, то на более высоких, по сравнению с общепринятыми, дозах препарата. Существуют и другие пациенты с очень медленной метаболизацией противосудорожных препаратов, и у них – побочные эффекты могут возникать на очень невысоких дозах антиконвульсантов. Поэтому средние терапевтические дозы, приведенные в различных справочниках, являются для врача только ориентировочными. Например, средняя терапевтическая доза для солей вальпроевой кислоты составляет 20 – 30 мг на кг веса в сутки. Но существуют дети с эпилепсией, у которых эти средние дозы не эффективны и они хорошо (без побочных эффектов) переносят дозу вальпроатов равную 40 – 50 мг на кг веса в сутки и выше.

Политерапия достоверно чаще сопровождается нарушениями познавательных функций. По данным A.P. Aldenkamp (2003) познавательные нарушения могут возникнуть при комбинировании препаратов, каждый из которых в отдельности благоприятно влияет на познавательные функции [2].

3. Степень выраженности негативного влияния АК на познавательные функции большинством исследователей расценивается как незначительная или умеренная.

Большинство побочных действий АК выражены довольно слабо, если концентрация их в крови находится в стандартных терапевтических пределах. А. Р. Aldencamp et al. в 1998 году провели исследование, посвященное изменениям познавательных функций у детей с эпилепсией после отмены противосудорожной терапии. В исследование были включены 102 ребенка школьного возраста, у которых приступы отсутствовали в течение одного года. Контролем служили здоровые дети соответствующего пола и возраста. АК были отменены постепенно в течение трех месяцев, и у 82 больных не отмечалось рецидивов. Школьники после завершения противосудорожного лечения отметили уменьшение выраженности единственного симптома – «утомляемости», а родители отметили значительное улучшение «бодрости и активности». Авторы исследования делают вывод о незначительной выраженности негативного влияния АК на познавательные функции и качество жизни больных.

Необходимо помнить о том, что врач и пациент могут по-разному оценивать степень выраженности нарушений познавательных функций. Если врачу снижение кратковременной слуховой памяти у пациента представляется незначительным, то сам пациент может расценивать это как катастрофу в силу своих профессиональных и психологических особенностей и как повод для отмены препарата.

4. Все АК обладают потенциальным негативным влиянием на центральную нервную систему.

Традиционные АК лучше изучены с этой точки зрения, чем так называемые «новые» АК. Из них наиболее негативным влиянием на познавательные функции обладают бензодиазепины и барбитураты. Бензодиазепины в силу этого побочного действия, а также феномена привыкания, в настоящее время очень редко используются в хроническом лечении эпилепсии. Они используются только в лечении отдельных тяжелых эпилептических синдромов, резистентных к другим АК. Данные о негативном воздействии барбитуратов на познавательные функции у детей получены в нескольких исследованиях. C.S. Camfield et al в 1979 году в двойном слепом исследовании с использованием плацебо показали, что фенobarбитал оказывал негативное влияние на память и концентрацию внимания. Теми же авторами была доказана обратная зависимость между концентрацией фенobarбитала в крови и уровнем речевого развития детей. J.R. Farwell et al. в 1990 году доказали, что использование фенobarбитала в течение двух лет приводило к снижению IQ у детей, его получавших. Отмена фенobarбитала приводила к некоторому увеличению IQ, но не к его восстановлению до нормальных показателей. Поэтому, фенobarбитал в последние годы не применяется в лечении эпилепсии у детей. Все чаще встречаются высказывания о том, что «лечение эпилепсии у детей фенobarбиталом хуже, чем отсутствие всякого лечения» [10]. Существуют разные точки зрения на возможность применения фенobarбитала у взрослых пациентов с эпилепсией. Европейская эпилептологическая школа не рассматривает фенobarбитал как препарат первой-второй очереди выбора в лечении эпилепсии у взрослых пациентов. В США назначение фенobarбитала как препарата первой-второй очереди выбора в лечении эпилепсии является достаточно распространенной практикой. Такие же расхождения существуют и по фенитоину. Это отчасти обусловлено и разной оценкой его потенциального нейротоксического эффекта. H. Forsythe et al в 1991 году продемонстрировали, что фенитоин при длительном применении (6 – 12 месяцев) оказывал более частое и более выраженное негативное влияние на познавательные функции у детей, чем карбамазепин и вальпроат.

Считается, что вальпроат (Депакин, Конвулекс, Конвульсофин) и карбамазепин (Финлепсин, Тегретол) в терапевтических дозировках не вызывают значимых нарушений познавательных функций. Так, G. Stores et al в 1992 году установили, что показатели познавательных функций были одинаковыми у детей в контрольной группе и у детей с впервые диагностированной эпилепсией, получавших вальпроат и карбамазепин [15]. I. Forsythe et al в 1991 году в аналогичном по дизайну исследовании показали, что карбамазепин в отличие от вальпроата все-таки негативно влиял на познавательные функции у части детей. G. Aman et al. в двух исследованиях, проведенных в 1987 и 1990 году, показали, что доза вальпроата и карбамазепина менее 20 мг на кг веса сутки не вызывала нарушения познавательных функций у детей. Тем не менее, доказано, что высокие дозы карбамазепина при применении у добровольцев вызвали нарушение концентрации внимания, снижение скорости реакций и субъективное ощущение седации.

Число исследований, посвященных влиянию «новых» противосудорожных средств на когнитивные функции у пациентов с эпилепсией, невелико. Считается, что ламотриджин (Ламиктал) является противосудорожным средством, не оказывающим негативного влияния на познавательные функции пациентов. В исследованиях Aldenkamp et al (2001) было показано, что при использовании ламотриджина у здоровых добровольцев в течение 2-х недель отмечалось улучшение памяти и внимания. Аналогичные данные были получены в нескольких исследованиях, в которых ламотриджин использовался в качестве дополнительной терапии у пациентов с эпилепсией. В этих исследованиях показатели познавательных функций улучшались после добавления к карбамазепину ламотриджина, и были ниже в той группе больных, у которых карбамазепин применялся в виде монотерапии. Однако следует помнить, что у отдельных детей с умственной отсталостью и эпилепсией ламотриджин может вызывать агрессивное поведение, у других детей - обратимый и дозо-зависимый синдром Туретта, включая обсессивно-компульсивные нарушения.

Нарушения познавательных функций (замедление мышления, нарушение концентрации внимания, речевые проблемы и трудности запоминания) при назначении топирамата (Топамакса) были довольно частой жалобой у пациентов с эпилепсией при быстром темпе введения препарата и достаточно высоких суточных дозах (600 – 800 – 1000 мг). Поэтому рекомендуется медленная титрация дозы – увеличение топирамата на 25 мг в неделю. Ускорение рекомендуемой скорости титрации должно быть строго обосновано клинической необходимостью. Очевидно, что невысокие суточные дозы топирамата не приводят к частым и значимым нарушениям познавательных функций.

В целом следует отметить необходимость дальнейших исследований, особенно контролируемых и сравнительных, для более точной оценки влияния «новых» АК на познавательные функции.