

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2016 Том 8 №3



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2016 Vol. 8 №3

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

ВЛИЯНИЕ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ: В ФОКУСЕ — ПЕРАМПАНЕЛ

Белоусова Е. Д.

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Резюме

Когнитивные нарушения при эпилепсии широко распространены и являются мультифакторными, они обусловлены как этиологией эпилепсии, так и воздействием эпилептических приступов и побочными эффектами противоэпилептических препаратов (ПЭП). Когнитивные побочные эффекты ПЭП (нарушения внимания, памяти, мышления) — один из самых важных аспектов переносимости хронического лечения эпилепсии, особенно актуальный у детей. Именно отсутствие негативных побочных эффектов является частым аргументом в пользу выбора того или иного ПЭП. Говоря о когнитивных побочных эффектах отдельных ПЭП, мы должны оперировать данными высокого уровня доказательности. Правильно организованные исследования такого рода у детей редки, особенно в отношении «новейших» ПЭП. В статье цитируется и обсуждается рандомизированное двойное слепое исследование Meador K.F с соавт. (2015), посвященное когнитивным эффектам перампанела в лечении парциальных эпилептических приступов у подростков. Исследование показало, что применение перампанела не сопряжено со значительным снижением когнитивных функций и приводит к улучшению качества эпизодической памяти.

Ключевые слова

Эпилепсия, дети, подростки, когнитивные побочные эффекты, противоэпилептические препараты (ПЭП), перампанел.

Статья поступила: 04.07.2016 г.; в доработанном виде: 09.08.2016 г.; принята к печати: 30.08.2016 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Белоусова Е. Д. Влияние антиэпилептических препаратов на когнитивные функции: в фокусе — перампанел. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 3: 6-10.

IMPACT OF ANTIEPILEPTIC DRUGS ON COGNITIVE FUNCTIONS: FOCUS ON PERAMPANEL

Belousova E. D.

The Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary

Cognitive problems in epilepsy have a multifactorial origin with etiology, seizures, and the «central» side-effects of drug treatment being involved. Cognitive side effects of antiepileptic drugs (AEDs) have been demonstrated to be one of the most important tolerability problems in chronic AED treatment, especially in children with epilepsy. Memory impairments, mental slowing, and attentional deficits are the most frequently reported ones. Neuropsychological profiles of AEDs are important considerations for treatment selection, particularly in children and adolescents. In evaluating studies of the cognitive effects of AEDs we must follow an evidence-based approach, but in the majority of cases, specific data on cognitive functions in children and adolescents with epilepsy are not yet available. A randomized double blind trial on cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures is cited (Meador K. F. et al, 2015) and discussed. In this trial adjunctive perampanel did not have any significant overall negative cognitive effect and was improving episodic memory in adolescent patients with inadequately controlled partial-onset seizures.

Key words

Epilepsy, children, adolescents, cognitive adverse effects, Antiepileptic drugs, perampanel.

Received: 04.07.2016; **in the revised form:** 09.08.2016; **accepted:** 30.08.2016.

Conflict of interests

The author declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Belousova E. D. Impact of antiepileptic drugs on cognitive functions: focus on perampanel. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2016; 3: 6-10 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: ebelousova@inbox.ru (Belousova E. D.).

Когнитивные функции (син. познавательные от лат. *cognitio* — познание) — высшие мозговые функции: память, внимание, психомоторная координация, речь, гнозис, праксис, счет, мышление, ориентация, планирование и контроль высшей психической деятельности. Пациенты, страдающие эпилепсией, относятся к группе риска по развитию когнитивного дефицита. Как правило, когнитивные нарушения при эпилепсии имеют мультифакторную природу и обусловлены сочетанием этиологии эпилепсии, влияния эпилептических приступов, межприступной и приступной активности на электроэнцефалограмме и нейротоксических эффектов противосудорожных препаратов [8]. Наиболее распространенными когнитивными проблемами при приеме противоэпилептических препаратов (ПЭП), на кото-

рые пациенты или их родители активно предъявляют жалобы, являются седация, сонливость, нарушения памяти и внимания [11]. Существуют когнитивные функции, нарушения которых можно выявить только при правильно организованном обследовании. Так, например, вряд ли пациент предъявит нам жалобы на нарушения пространственной ориентации, на нарушения скорости речи или на нарушения отсроченной зрительной памяти. Для выявления этих не менее важных нарушений когнитивных функций необходимо целенаправленное специализированное нейропсихологическое тестирование [7].

Впервые проблема влияния ПЭП на когнитивные функции стала обсуждаться в 70-е годы XX века, что, возможно, было связано с увеличением их числа. Именно в эти годы в лечении эпилепсии стали при-

меняться карбамазепин и вальпроат. Проблема актуальна и в настоящий момент, так как так называемые «новые» АЭП по эффективности не превышают традиционные. Выбор препарата все чаще основывается на особенностях переносимости у каждого конкретного пациента. Известно, что нейротоксические эффекты по значимости лидируют среди побочных эффектов [8]. Особенно остро стоит вопрос потенциально негативного влияния ПЭП на когнитивные функции развивающегося мозга, то есть, в лечении эпилепсии у детей. Родители пациентов-детей, как правило, чрезвычайно и чрезмерно обеспокоены возможными негативными последствиями назначения ПЭП. Требуется отдельная беседа о том, что степень потенциального отрицательного воздействия ПЭП чаще всего компенсируется эффектом от прекращения судорог. В беседе врач должен оперировать научными данными с высоким уровнем достоверности. К сожалению, мы должны констатировать, что такие данные, особенно сравнительного характера, есть далеко не всегда.

Объективная оценка результатов исследований по влиянию ПЭП на когнитивные функции затрудняется следующими факторами [8]:

- эпилептические приступы сами по себе могут оказывать негативное влияние на познавательные функции;
- достижение контроля над приступами способствует улучшению познавательных функций и может нивелировать негативное воздействие антиконвульсанта;
- результаты исследований значительно варьируют в зависимости от выбранной методики обследования пациентов;
- группы обследованных пациентов чрезвычайно разнородны по возрасту, по формам эпилепсии, по наличию резистентности, этиологии и т.д.
- исследования часто носят краткосрочный характер.

Несмотря на все сделанные оговорки, из всего объема знаний, посвященного данному вопросу, можно сделать следующие общие выводы [2,3,7,8,11]:

- все антиконвульсанты обладают потенциальным отрицательным влиянием на когнитивные функции;
- политерапия сопровождается более высокой частотой когнитивных нарушений;
- фенобарбитал и фенитоин имеют наиболее негативный когнитивный профиль;
- из «новых» АЭП больше побочных когнитивных эффектов отмечается на топирамате.

В опубликованном в 2016 г. Aldenkamp A. с соавт. обзоре литературы по поведенческим и когнитивным эффектам ПЭП говорится о том, что негативными когнитивными эффектами обладают фенобарбитал, фенитоин, топирамат и зонисамид. В то же время Aldenkamp A. с соавт. приводят данные о позитивных

когнитивных эффектах зонисамида при применении в малых дозах [2]. На взгляд автора данной статьи, данные по зонисамиду по крайней мере противоречивы. Так, в исследовании Guerrini R. с соавт. (2013) говорится об отсутствии негативного влияния зонисамида на словесно-ассоциативные и другие способности, поведенческие/эмоциональные проблемы, эффективность обучения, самостоятельное решение проблем, запоминание инструкций, усвоение информации, словарный запас и работоспособность у детей с парциальной эпилепсией [6]. Нейтральны по отношению к когнитивным функциям вальпроат, карбамазепин, окскарбазепин и габапентин. К ПЭП, оказывающим позитивные когнитивные эффекты отнесены ламотридин и леветирацетам [2].

В обзорах, посвященных когнитивным функциям при приеме ПЭП, обращает на себя внимание отсутствие данных по так называемым «новейшим» ПЭП, одним из которых является перампанел. Перампанел является первым представителем класса селективных, неконкурентных антагонистов ионотропных, чувствительных к α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA), глутаматных рецепторов постсинаптических нейронов. Он избирательно воздействует на AMPA-рецептор, подавляя быструю глутаматергическую передачу импульсов [12]. Перампанел был зарегистрирован в России в 2013 г. вскоре после его регистрации в Европе и США. В настоящий момент применяется в РФ по двум показаниям [1]:

1. В составе дополнительной терапии для лечения парциальных приступов у пациентов с эпилепсией в возрасте от 12 лет и старше при наличии или отсутствии вторично-генерализованных приступов;

2. В составе дополнительной терапии для лечения первично-генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов с эпилепсией в возрасте от 12 лет и старше.

В качестве дополнительной терапии препарат снижал частоту приступов на 50% и больше в лечении фармакорезистентной парциальной эпилепсии у 62% пациентов в открытой фазе исследования после 92-й недели применения [4]. В лечении первично-генерализованных тонико-клонических приступов такого же эффекта по уменьшению частоты приступов удалось достичь у 65%. Прекращение приступов достигалось у 31% пациентов с первично-генерализованными приступами [5]. В этих двух исследованиях пациенты 12 лет и старше не обследовались нейропсихологически, а побочные эффекты фиксировались на основании активных жалоб пациентов. При этом сонливость, как основной когнитивный побочный эффект в лечении парциальных приступов (n=442) отмечалась у 9% на дозе 4 мг в сутки, у 16% на дозе 8 мг, и у 18% на дозе 12 мг в сутки (при 7% пациентов на плацебо) [4]. В исследовании, посвященном генерализованным тонико-клоническим приступам, частота сонливости при приеме перампа-

нела составляла 11% (на плацебо 3,7%) [5]. В инструкции по препарату указывается на отсутствие негативного влияния перампанела на когнитивные функции у добровольцев [1]. Тем не менее, учитывая отсутствие точных данных по когнитивным эффектам перампанела, было проведено специальное двойное слепое исследование, посвященное этому вопросу.

Исследование когнитивных эффектов перампанела в дополнительной терапии парциальных приступов проводилось в 39 центрах 11 стран Северной Америки, Европы, Азии и Австралии. В исследование были включены пациенты от 12 до 18 лет, страдающие парциальными приступами и без умственной отсталости ($IQ \geq 70$). Критериями исключения были наличие первично-генерализованных приступов, синдрома Леннокса-Гасто, психиатрического диагноза, использование в течение четырех месяцев до начала исследования фенобарбитала, гексамидина или бензодиазепинов и целый ряд других факторов (подробно описано в статье Meador K. F. с соавт. (2015) [10]).

Дизайн исследования. После недельного периода наблюдения пациенты делились на две группы — получавшие перампанел и плацебо в соотношении 2 к 1. Доза перампанела титровалась в течение 6 недель, за которыми следовал период приема поддерживающей дозы в течение 13 недель. Ни пациенты, ни медицинский персонал не знали, что именно получает пациент. Перампанел титровался обычным темпом, начиная с 2 мг в сутки по 2 мг в неделю до терапевтической дозы 8-12 мг. При проблемах с переносимостью доза могла быть уменьшена. По завершению слепой фазы пациенты, получавшие плацебо, могли быть с их согласия переведены на перампанел [10].

Нейропсихологическое тестирование проводилось с помощью системы автоматизированных тестов когнитивных функций, названной «Когнитивной системой исследования лекарств» (англ. Cognitive Drug Research System, — система CDR). До этого система была валидирована в нескольких популяциях пациентов, она доступна для использования на 60 языках. Устанавливается в компьютер и требует простых ответов на сформулированные вопросы: «Да» или «Нет». Тестирование проводилось за неделю до получения препарата/плацебо, на 10-й и 19-й неделях терапии. Исследование занимало около 20 минут и включало в себя 9 тестов: три теста оценивали внимание, обработку информации и уровень бдительности (или настороженности, англ. — vigilance), три — эпизодическую вербальную память, два — артикуляционную и пространственную рабочую память, и один — невербальную эпизодическую память (узнавание картинок) [10].

Исследователей интересовало, насколько пациенты могут сфокусировать внимание, как долго они могут поддерживать сфокусированное внимание, нарушения эпизодической памяти, скорость запоми-

нания и качество рабочей памяти. Кроме этого, по специальным шкалам оценивалась скорость речи и ловкость рук [10].

Результаты исследования. 133 пациента с парциальными приступами (с вторичной генерализацией и без нее) были рандомизированы: 48 на плацебо, 85 на перампанел; 119 пациентов закончили лечение. Пациенты в группе плацебо и в группе перампанела не различались существенно по возрасту, соотношению полов, характеру приступов, числу принимаемых ПЭП. 41,2% пациентов на перампанеле принимали два сопутствующих ПЭП, 17,6% принимали три сопутствующих ПЭП, остальные 41,2% — один ПЭП. В группе перампанела в качестве сопутствующего препарата чаще всего были зафиксированы леветирацетам (43,5%), вальпроат (38,8%), ламотриджин (21,2%) и окскарбазепин (18,8%) [10]. В 83,5% всех случаев пациенты принимали поддерживающую суточную дозу перампанела от 8 до 12 мг.

При анализе результатов двойной слепой фазы не было получено статистически достоверной разницы по общему баллу системы CDR в начале лечения и в его конце между группой перампанела и группой плацебо. Общий балл в группе перампанела составил + 1,6, в группе плацебо — 0,6 балла. Также не было получено значимой разницы в обеих группах в нарушениях внимания и по качеству рабочей памяти. Отмечалось незначительное, но статистически достоверное снижение продолжительности удержания внимания на перампанеле: в начале лечения балл составил 52,8, а в конце — 50,7. В группе плацебо этот показатель увеличился с 53,1 до 54,1 балла. Но качество эпизодической памяти на перампанеле стало лучше (балл увеличился с 52,1 до 55,5), в то время как тот же показатель на плацебо стал хуже (балл снизился с 51,6 до 50,9). Скорость запоминания несколько уменьшалась при применении перампанела (с 23,4 баллов до 22,2), но разница по сравнению с плацебо не была статистически значимой. В оценке скорости речи и письма, а также в ловкости рук различия между группой перампанела и плацебо были минимальными и не имели статистической достоверности [10].

Обсуждение полученных результатов. Правильно организованные нейропсихологические исследования, оценивающие влияние ПЭП на когнитивные функции, в педиатрической популяции редки и появились только в последние годы. Мы можем указать на исследование такого рода, посвященное леветирацетаму [9]. Конечно, в трактовке результатов нужно учитывать ситуацию политерапии, и тот факт, что далеко не все когнитивные эффекты терапии обусловлены перампанелом; часть из них может быть результатом приема сопутствующих ПЭП. Тем не менее, исследование демонстрирует обнадеживающие результаты. Прием поддерживающей дозы перампанела в течение 13 недель у подростков с парциальными приступами не приводил к снижению общего балла по Когнитив-

ной системе исследования лекарств. При этом перампанел оказывал позитивное влияние на качество эпизодической памяти, не оказывал негативного влияния на концентрацию внимания, качество рабочей памяти, речь и ловкость рук. Возможно, что перампанел незначительно уменьшал продолжительность концентрации внимания.

В заключение следует сказать, что необходимы дальнейшие исследования, возможно, с расширением батареи нейропсихологических тестов. Также представляется целесообразным проведение исследований, посвященных сравнению когнитивных эффектов перампанела с когнитивными эффектами других ПЭП.

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Файкомпа (перампанел). РУ – ЛП-002200.
2. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi F. et al. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord.* 2016; 18 (1): 55-67.
3. Eddy C. M., Rickards H. E., Cavanna A. E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011; 4 (6): 385-407.
4. French J., Krauss G. L., Biton M. D. et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized Phase III study 304. *Neurology.* 2012; 79 (6): 589-596.
5. French J. A., Krauss G. L., Wechsler R. T. et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. A randomized trial. *Neurology.* 2015 Sep 15; 85 (11): 950-7.
6. Guerrini R., Rosati A., Segieth J., Pellacan S., Bradshaw K., Giorgi L. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy *Epilepsia.* 2013; 54 (8): 1473-80
7. Hermann B., Meador K.I., Gaillard W. D., Cramer J. A. Cognition across the lifespan: Antiepileptic drugs, epilepsy, or both? *Epilepsy & Behavior.* 2010; 17: 1-5.
8. Ijff D. M., Aldenkamp A. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. In *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 111 (3rd series); *Pediatric Neurology Part I.* Ed.: O. Dulac, M. Lassonde, and H. B. Sarnat, 2013; 707-718.
9. Levisohn P. M., Mintz M., Hunter S. J. et al. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia.* 2009; 50: 2377-2389.
10. Meador K. F., Yang H., Pina-Garza J. E. et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. *Epilepsia.* 2015: 1-9,
11. Mula M. Recent and future antiepileptic drugs and their impact on cognition: what can we expect? *Expert Rev. Neurother.* 2012; 12 (6): 667-671
12. Rogawski MA. AMPA receptors as a molecular target in epilepsy therapy. *Acta Neurol Scand.* 2013; 127 (197): 9-18.

References:

1. Instruction on medical use of the drug Faykompa (perampanel). PL-002200 (*in Russian*).
2. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi F. et al. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord.* 2016; 18 (1): 55-67.
3. Eddy C. M., Rickards H. E., Cavanna A. E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011; 4 (6): 385-407.
4. French J., Krauss G. L., Biton M. D. et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized Phase III study 304. *Neurology.* 2012; 79 (6): 589-596.
5. French J. A., Krauss G. L., Wechsler R. T. et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. A randomized trial. *Neurology.* 2015 Sep 15; 85 (11): 950-7.
6. Guerrini R., Rosati A., Segieth J., Pellacan S., Bradshaw K., Giorgi L. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy *Epilepsia.* 2013; 54 (8): 1473-80
7. Hermann B., Meador K. I., Gaillard W. D., Cramer J. A. Cognition across the lifespan: Antiepileptic drugs, epilepsy, or both? *Epilepsy & Behavior.* 2010; 17: 1-5.
8. Ijff D. M., Aldenkamp A. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. In *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 111 (3rd series); *Pediatric Neurology Part I.* Ed.: O. Dulac, M. Lassonde, and H. B. Sarnat, 2013; 707-718.
9. Levisohn P. M., Mintz M., Hunter S. J. et al. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia.* 2009; 50: 2377-2389.
10. Meador K. F., Yang H., Pina-Garza J. E. et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. *Epilepsia.* 2015: 1-9,
11. Mula M. Recent and future antiepileptic drugs and their impact on cognition: what can we expect? *Expert Rev. Neurother.* 2012; 12 (6): 667-671
12. Rogawski MA. AMPA receptors as a molecular target in epilepsy therapy. *Acta Neurol Scand.* 2013; 127 (197): 9-18.

Сведения об авторе:

Белуsoва Елена Дмитриевна — д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации. Отдел психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. Н. Пирогова» Минздрава РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(499)4833086. E-mail: ebelousova@inbox.ru.

About the author:

Belousova Elena Dmitrievna — MD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation. Department psychoneurology Epileptology and Research Clinical Institute of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(499)4833086. E-mail: ebelousova@inbox.ru.