

**Нова форма випуску**

ЛАМОТРИН® 25, 50, 100 мг

Таблетки дисперговані

UA-LAMC-MI-022020-015

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛАМОТРИН 25, 50, 100 мг

Діюча речовина. Ламотриджин. 1 таблетка диспергована містить 25 мг, 50 мг або 100 мг ламотриджину. **Лікарська форма.** Таблетки дисперговані. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X09. **Фармакологічні властивості.** Ламотриджин – це протисудомний препарат, механізм дії якого пов'язаний з блокуванням потенціалозалежних натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної активації та з пригніченням надлишкового вивільнення глутамату (амінокислота, яка відіграє значну роль у розвитку епілептичного нападу). **Показання.** Епілепсія. Дорослі та діти віком від 12 років: монотерапія та додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса – Гасто. Діти віком від 2 до 12 років: додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса – Гасто. Після досягнення контролю нападів прийом допоміжних препаратів можна припинити і продовжити монотерапію ламотриджином. Монотерапія типових малих епілептичних нападів. Біполярні розлади у дорослих (віком від 18 років). Для запобігання випадкам емоційних порушень, переважно для запобігання депресивним епізодам, у хворих на біполярні розлади. **Противпоказання.** Ламотриджин протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до ламотриджину або будь-якого іншого компонента препарату. **Побічні реакції.** Шкірні висипання, агресивність, дратівливість, головний біль, сонливість, безсоння, запаморочення, тремор, сонливість, атаксія, головний біль, нистагм, диплопія, завіса перед очима, нудота, блювання та діарея, стомлюваність, артралгія, біль, біль у спині (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. П. МОЗ України: № UA/14222/01/01, UA/14222/01/02, UA/14222/01/03. Наказ МОЗ України № 105 від 03.03.2015. **Виробник:** Actavis exf./Actavis ehf. Спесіфар С.А./Specifar S.A. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Марценковський І.А., Марценковська І.І., Скрипник Т.О., Макаренко Г.В.
ДУ «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України», м. Київ, Україна

Вплив протиепілептичних лікарських засобів на когнітивне функціонування підлітків, хворих на епілепсію

Резюме. Актуальність. Наукові дані вказують на те, що протиепілептичні лікарські засоби, такі як фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін, викликають значні когнітивні побічні ефекти, тоді як у дослідженнях топірамату й вальпроату отримані суперечливі результати. У той же час повідомляється про позитивний вплив на когнітивне функціонування у хворих на епілепсію підлітків ламотриджину й леветирацетаму. **Мета дослідження:** оцінити вплив найбільш часто застосовуваних протиепілептичних лікарських засобів на когнітивне функціонування в підлітків з епілепсією. **Матеріали та методи.** На початковому етапі 160 українських лікарів, які працюють з підлітками з епілепсією, попросили описати досвід застосування протиепілептичних лікарських засобів і їх можливий вплив на когнітивне функціонування підлітків з епілепсією. На другому етапі було проведено проспективне дослідження, у яке були включені 58 підлітків з уперше діагностованою епілепсією та призначеною монотерапією (карбамазепіном, вальпроатом, топіраматом, леветирацетамом, ламотриджиним) і 11 підлітків із неконтрольованою монотерапією карбамазепіном і солями вальпроєвої кислоти епілептичними нападами, яким була призначена політерапія (карбамазепін з вальпроатом або вальпроат з леветирацетамом). Рандомізовані підлітки оцінювались за допомогою Кембриджської автоматизованої батареї нейропсихологічних тестів (CANTAB) до і через кожні десять днів протягом двох місяців після початку терапії для оцінки гострих когнітивних побічних ефектів. Крім того, на початку дослідження, через 2 місяці й кожний місяць терапії протягом 10 місяців після повторної рандомізації в підлітків оцінювали хронічні когнітивні побічні ефекти призначених протиепілептичних лікарських засобів із використанням автоматизованої батареї тестів Cogtest. **Результати.** Не виявлено гострих порушень когнітивного функціонування в підлітків, які отримували ламотриджин і леветирацетам у середніх терапевтичних дозах. У кожного другого підлітка, який лікувався вальпроатами в дозі понад 1000 мг на добу, і тих хворих, які отримували карбамазепін, виявлене значне порушення когнітивного функціонування. Найчастіше гостре порушення когнітивного функціонування спостерігалось в підлітків, які отримували карбамазепін у дозі понад 600 мг на добу, і тих, хто отримував комбіновану терапію карбамазепіном і вальпроатами. Підлітки, які отримували нові протиепілептичні лікарські засоби (ламотриджин і леветирацетам) у широкому діапазоні доз, не продемонстрували когнітивних порушень після 12 місяців лікування, у той час як монотерапія топіраматом супроводжувалася порушеннями когнітивних функцій в окремих пацієнтів. Більше ніж половина підлітків, які отримували комбіновану терапію (карбамазепін + вальпроат), продемонстрували тривалі порушення когнітивного функціонування. Хронічні порушення когнітивного функціонування в підлітків, які отримували терапію карбамазепіном або вальпроєвою кислотою, залежали від дози. **Висновки.** Підлітки з епілепсією, які отримували лікування карбамазепіном, вальпроатами або терапію комбінацією цих лікарських засобів, потребують ретельного моніторингу можливих гострих і хронічних порушень когнітивного функціонування. Підлітки, які отримують терапію топіраматом, потребують моніторингу когнітивних побічних ефектів на етапі титрування доз. Терапія леветирацетамом і ламотриджиним не потребує контролю когнітивних побічних ефектів.

Ключові слова: протиепілептичні лікарські засоби; гострі когнітивні побічні ефекти; хронічні когнітивні побічні ефекти; вальпроати; карбамазепін; леветирацетам; ламотриджин; топірамат

Проблеми з пізнавальними здібностями й академічні проблеми є поширеними небажаними наслідками епілепсії в дітей [1, 2].

У сучасній нейропсихіатрії склалися уявлення про те, що когнітивні порушення у хворих на епілепсію більшою мірою впливають на показники соціальної адаптації, ніж тяжкість і частота епілептичних нападів [3, 4].

Нейрокогнітивні порушення у хворих на епілепсію пов'язані зі здатністю набувати й утримувати навички та знання протягом життя, впливають на комплаєнтність (прихильність до лікування й спроможність дотримуватися терапевтичних рекомендацій). Діагностика й оцінювання когнітивних порушень дозволяють прогнозувати погіршення повсякденного й соціального функціонування, якості життя, пов'язаної зі здоров'ям [5].

Нейрокогнітивні порушення можуть спостерігатися до появи перших нападів, мають причинно-наслідковий зв'язок із прийомом деяких антиконвульсантів, терапевтичною рефрактерністю і прогресивністю епілепсій, але нерідко наростають під час ремісії епілептичних нападів на тлі ефективного лікування [1, 3, 5]. Швидка нормалізація показників електроенцефалограми (зменшення або зникнення пароксизмальної активності), зниження частоти або повне припинення судомних нападів під впливом протиепілептичних лікарських засобів (ПЕЛЗ) у хворих на епілепсію можуть супроводжуватися нейропсихіатричними порушеннями (нейрокогнітивними синдромами) з фіксаційною амнезією, порушеннями виконавчих функцій, руховими розладами, розладами активності й уваги (синдромом Ландольта) [6, 7].

Протиепілептичні лікарські засоби можуть позитивно впливати на пізнавальні функції, але частіше викликають когнітивні побічні ефекти.

У жодного ПЕЛЗ першої генерації (фенобарбітал, дифенін, бензонал), так само як і в антиконвульсантів другої генерації (солі вальпроєвої кислоти, карбамазепін), не виявлено сприятливого впливу на когнітивне функціонування при епілепсіях [8].

Уже на початку 80-х стало очевидним, що небезпека побічних ефектів з боку центральної нервової системи в пацієнтів, які отримують терапію ПЕЛЗ першої генерації, раніше недооцінювалася [9, 10]. Деякі ПЕЛЗ (фенітоїн, бензонал, люмінал, суксилеп, гексамідин, клоназепам) навіть у терапевтичних концентраціях викликають пригнічення функцій центральної нервової системи [5, 9, 10]. Застосування фенітоїну в низці випадків спричиняє порушення функцій стовбура мозку й мозочка з атаксією, дизартрією, ністагмом, диплопією [11]. За даними В.А. Карлова (2010), поширеність виражених когнітивних побічних ефектів, що приводили до відміни лікарських засобів протягом 3 років при лікуванні фенобарбіталом (22 %) і фенітоїном (25 %), була значущо вищою, ніж при терапії карбамазепіном (11 %) і солями вальпроєвої кислоти (5 %) [12]. ПЕЛЗ першої гене-

рації, за даними низки досліджень, можуть істотно порушувати пізнавальні функції, викликати затримку формування навичок ходьби, мовленнєвих і шкільних навичок [13–18].

Нові ПЕЛЗ при застосуванні в педіатричній практиці пов'язані з низьким рівнем когнітивних порушень [18–21].

Численні дані свідчать про те, що пацієнти, які приймають нові ПЕЛЗ (ламотриджин, топірамаат, леветирацетам, габапентин), демонструють кращі, ніж при лікуванні традиційними ПЕЛЗ, результати при виконанні нейрокогнітивних тестів і мають кращі показники адаптивного функціонування [9–12, 22].

Вплив ПЕЛЗ на когнітивні функції необхідно розглядати через призму нейропсихологічного поліморфізму варіантів розвитку, враховувати більшу вразливість мозку під час дозрівання й старіння (потенційно чутливих для формування когнітивних порушень фаз).

Увага й виконавчі функції належать до найбільш часто порушуваних сфер когніції, що потребує першочергового нейропсихофармакологічного моніторингу побічних ефектів ПЕЛЗ [10, 22].

Негативний вплив деяких антиконвульсантів (карбамазепіну, топірамаату) на пізнавальні процеси у хворих на епілепсію деякі дослідники пов'язують з порушеннями концентраційної функції уваги. Когнітивні побічні ефекти карбамазепіну особливо значні в дітей із розумовою відсталістю, специфічними затримками розвитку шкільних навичок, порушеннями концентраційної функції уваги й у літніх людей із деменцією. Це добре пояснює асоційовані з прийомом цих ПЕЛЗ транзиторні поведінкові порушення, зокрема у хворих на епілепсію з коморбідними розладами з дефіцитом уваги й гіперактивністю (РДУГ) [23].

В одному з невеликих контрольованих досліджень було встановлено, що ламотриджин може позитивно впливати на дітей з епілепсією, зменшувати симптоми коморбідного РДУГ, частоту епілептичних нападів і нормалізувати електроенцефалограму [24]. Деякі експерти вважають, що такі терапевтичні ефекти ламотриджину більше проявляються при лобових фокальних епілепсіях [25]. Автори аналітичного огляду 2017 року стверджують, що ламотриджин і руфінамід порівняно з вігабатрином, топірамаатом, леветирацетамом, окскарбазепіном, лакозамідом, еслікарбазепіном і перампанелом чинять менший негативний вплив на когнітивне функціонування, зокрема в дітей із когнітивною недостатністю й розладами уваги в преморбіді [22].

Порівняльне дослідження лікування фокальної епілепсії леветирацетамом і топірамаатом продемонструвало значущі розбіжності щодо впливу цих ПЕЛЗ на когнітивне функціонування. У групі пацієнтів, які отримували леветирацетам, не спостерігалось змін у когнітивній діяльності після титрування лікарського засобу; у пацієнтів, які отримували топірамаат, погіршилися показники когнітивної і мовленнєвої швидкості, короткочасної пам'яті. Дослідники дійшли ви-

сновку, що топірамаат, на відміну від леветирацетама, може порушувати функції лобових ділянок мозку, послаблювати імпульс-контроль, погіршувати концентраційну функцію уваги й оперативну пам'ять. Відсутність когнітивних побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням леветирацетамом, може мати значення при прийнятті рішень про лікування пацієнтів із нейропсихологічним дефіцитом лобових ділянок мозку [26].

Крім індивідуальної толерантності, ризик несприятливих когнітивних побічних ефектів залежить від того, у якому вигляді (монотерапія чи політерапія) застосовується ПЕЛЗ, від швидкості титрації ПЕЛЗ, фази розвитку мозку [22, 27–30].

На думку експертів, порушення когнітивного функціонування при застосуванні топірамаату виникають переважно як дозозалежні побічні ефекти при недотриманні правил нарощування дози (при швидкому нарощуванні дози лікарського засобу) або призначенні доз, що перевищують стандартні терапевтичні [27–28].

ПЕЛЗ, коли вони потрапляють в організм дитини внутрішньоутробно або при годуванні груддю, можуть викликати порушення психічного й моторного розвитку. Внутрішньоутробний вплив солей вальпроєвої кислоти збільшує ризик розвитку розладів аутистичного спектра (РАС) порівняно із загальною популяцією в 3–5 разів [29]. Метааналіз випадків РАС у породіль (5 когортних досліджень, 2551 дитина) продемонстрував, що окскарбазепін, солі вальпроєвої кислоти, ламотриджин, політерапія солями вальпроєвої кислоти з вальпроатами при їх застосуванні під час вагітності й грудного вигодовування статистично значущо збільшують ризик первазивного розвитку. Також встановлено (11 когортних досліджень, 1145 дітей), що вальпроати і карбамазепін + фенобарбітал + вальпроат пов'язані зі значно вищим ризиком розладу розвитку рухових функцій [30].

Тяжкі побічні ефекти ПЕЛЗ, пов'язані з впливом на центральну нервову систему, можуть бути наслідком їх комбінованого застосування [31, 32]. Наприклад, тяжкі когнітивні порушення можливі внаслідок утворення великої кількості нейротоксичних 10,11-епоксидних метаболітів карбамазепіну при політерапії із солями вальпроєвої кислоти, блокаторами кальцієвих каналів, ламотриджином, еритроміцином. Утворення епоксидів може бути пов'язане із селективним інгібуванням метаболізму карбамазепіну при фармакокінетичній взаємодії лікарських засобів. Концентрація карбамазепіну в сироватці крові, що перевищує 20 мкг/мл, може привести до вираженої дисфункції стовбура мозку й глибокого пригнічення когнітивного функціонування [32, 33].

Перевагою леветирацетама й топірамаату можна вважати низький порівняно з карбамазепіном і солями вальпроєвої кислоти ризик лікарських взаємодій [32, 34, 35]. Нейротоксичні ефекти карбамазепіну можуть проявлятися й унаслідок різкого підвищення в крові вільної, не пов'язаної з альбумінами фракції

лікарського засобу при додатковому прийомі пацієнтом ліків, що мають високий рівень зв'язування з білками крові, наприклад інгібіторів зворотного захвату серотоніну [34, 35].

Обговорення формалізованої процедури кількісної оцінки порушень когнітивного функціонування у хворих на епілепсію під впливом терапії ПЕЛЗ

Існує низка вимог до шкал, що можуть застосовуватися для оцінювання порушень когнітивного функціонування у хворих на епілепсію під впливом терапії ПЕЛЗ. Такі інструменти мають бути валідними для оцінки окремих пізнавальних порушень; мають забезпечувати можливість оцінки як власне когнітивних функцій, так і певних аспектів психічної діяльності, що опосередковано пов'язані з пізнавальною діяльністю, окремими особливостями порушень процесів відчуття та сприйняття; окремі шкали повинні мати високий ступінь кореляції між собою, мають забезпечувати порівнянність результатів.

На сьогодні різні дослідні центри застосовують велику кількість формалізованих тестів для оцінки когнітивних порушень, результати оцінювань за якими практично неможливо зіставити. Іноді після тестування різних ПЕЛЗ щодо наявності або відсутності їх впливу на когнітивні функції різні дослідники отримували взаємовиключні результати [13–28].

Рекомендований для контрольованих клінічних досліджень інструментарій має бути достатньо містким, має дозволяти не тільки отримувати загальне уявлення про тяжкість порушень пізнавальних функцій, але й оцінювати рівні порушень окремих аспектів когніції; повинен мати кілька рівнів складності, що забезпечать можливість його застосування для оцінювання пацієнтів із різними ступенями порушень когніції; повинен мати можливість застосування в різних вікових групах, мати дослідні й зручні для застосування у контрольованих дослідженнях і клінічній практиці модифікації. Діагностичний інструментарій має бути зручним для адаптації при застосуванні в різних країнах.

Європейське агентство з оцінки лікарських засобів (ЕМЕА) [36–41] рекомендує до застосування в контрольованих дослідженнях когнітивних функцій низку інструментів, зокрема батареї тестів Luria — Nebraska, CANTAB, CogState, Cogtest. Нами для подальшого дослідження гострих когнітивних порушень була відібрана Кембриджська автоматизована батарея нейропсихологічних тестів (CANTAB), для дослідження хронічних нейрокогнітивних порушень — автоматизована батарея тестів Cogtest.

CANTAB — діагностичний інструментарій для нейрокогнітивного скринінгу, що не потребує семантичної адаптації, складається виключно з нелінгвістичних (невербальних) тестів. Інструментарій може використовуватися для оцінювання пацієнтів різних вікових груп, має субтести для оцінки рівня інтелекту (IQ) у дітей. CANTAB має декілька модифікацій: для

застосування лікарями-клініцистами й використання в контрольованих дослідженнях. Інструментарій має велику базу даних пацієнтів, які пройшли дослідження [36, 37].

Cogtest — діагностичний інструментарій, розроблений компанією Cognitive Therapeutics Limited, рекомендований ЕМЕА до застосування в Європейському Співтоваристві, він найбільш повно відповідає стандартам, за якими проводяться клінічні дослідження лікарських засобів [38, 39]. Інструментарій має кілька модифікацій залежно від галузі застосування. Методика дослідження включає первинну оцінку загальних когнітивних здібностей, залежно від якої визначається ступінь складності наступних тестів. За підсумками тестування оцінюється загальна швидкість психічних процесів, увага, пам'ять, виконавчі функції (проблемно-вирішальна поведінка, здатність до стратегічного планування), візуально-просторове сприйняття, швидкість сенсорно-моторних реакцій, а також соціально-когнітивне й емоційно-когнітивне функціонування.

Мета дослідження: оцінити порушення когнітивного функціонування у хворих на епілепсію підлітків при терапії протиепілептичними лікарськими засобами.

Матеріали та методи

Під час дослідження були: 1) проаналізовані уявлення українських лікарів про можливі варіанти когнітивних порушень при епілепсіях у підлітків і їх зв'язок із терапією ПЕЛЗ; 2) оцінені можливості застосування низки формалізованих інструментів для стандартизованої оцінки когнітивних розладів, проведення їх адаптації для використання в Україні; 3) виконана кількісна оцінка порушень когнітивного функціонування в підлітків, хворих на епілепсію, під впливом ПЕЛЗ із використанням SANTAB для нейропсихологічного скринінгу [36–37] і автоматизованої батареї тестів Cogtest для когнітивного скринінгу [38, 39].

На першому етапі дослідження були проведені напівструктуровані інтерв'ю з 160 неврологами й психіатрами з різних регіонів України щодо їх думки про вплив ПЕЛЗ на когнітивне функціонування підлітків, хворих на епілепсію.

У 2004–2007 роках були проаналізовані інтерв'ю зі 110 лікарями з 24 областей України, Автономної Республіки Крим, міст Києва і Севастополя. Протягом 2018–2019 років були проведені додаткові інтерв'ю з 50 лікарями з 22 областей України (за винятком Донецької і Луганської) і міста Києва.

Вибірки лікарів були репрезентативні щодо кадрового забезпечення кожного з регіонів за критеріями рандомізації: спеціалізацією (неврологія, дитяча неврологія, психіатрія, дитяча психіатрія), стажем роботи за спеціальністю, місцем роботи (стаціонар чи амбулаторія), атестаційною категорією (друга, перша, вища), наявністю вченого ступеня (кандидат, доктор медичних наук), наявністю додаткової спеціальної підготовки в галузі психіатрії для неврологів

(неврології — для психіатрів), наявністю спеціальної підготовки, досвіду роботи з надання допомоги хворим на епілепсію відповідно до статистичних даних Міністерства охорони здоров'я.

Анкетування проводилося шляхом онлайн-опитування з використанням спеціально розроблених напівструктурованих інтерв'ю. Оцінювали думку лікарів щодо ризику розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з епілепсією при використанні різних антиконвульсантів і їх комбінацій. Питання були сформульовані таким чином, щоб можна було оцінити динаміку формування когнітивних порушень (на початку лікування, при підборі дози, при тривалому використанні лікарського засобу), а також виявити й оцінити чинники, які, на думку експертів, можуть підвищувати ризик виникнення когнітивних розладів (передозування, комбінована терапія, швидке збільшення дози (неправильна титрація лікарського засобу), наявність коморбідних соматичних, психічних, неврологічних захворювань, що можуть впливати на фармакокінетичні й фармакодинамічні показники).

На другому етапі дослідження у 2004–2007 і 2018–2019 роках із використанням SANTAB для нейропсихологічного скринінгу й автоматизованої батареї тестів Cogtest — для когнітивного скринінгу оцінювали в підлітків, хворих на епілепсію, зміни когнітивного функціонування, асоційовані з призначенням або зміною протиепілептичної терапії.

Під нашим спостереженням перебували 58 підлітків з уперше діагностованими епілепсіями, яким була призначена монотерапія ПЕЛЗ (солями вальпроєвої кислоти в дозі менше за 1000 мг/добу — 5, понад 1000 мг/добу — 6 осіб; карбамазепіном у дозі менше за 600 мг/добу — 4, понад 600 мг/добу — 15 осіб; ламотриджіном у дозі менше за 200 мг/добу — 4, понад 200 мг/добу — 4 особи; топірамамом у дозі менше за 200 мг/добу — 4, понад 200 мг/добу — 4 особи; леветирацетамом у дозі менше за 1000 мг на добу — 2, понад 1000 мг добу — 5 осіб), та 11 підлітків із неконтрольованими монотерапією карбамазепіном і солями вальпроєвої кислоти епілептичними нападами, яким була призначена політерапія ПЕЛЗ (солями вальпроєвої кислоти з карбамазепіном — 8 осіб, солями вальпроєвої кислоти з леветирацетамом — 3 особи).

На першому візиті проводилося оцінювання когнітивних функцій із використанням SANTAB і Cogtest. Дослідники, які оцінювали когнітивне функціонування рандомізованих хворих, не мали доступу до інформації про протиепілептичну терапію, яку отримували підлітки.

У першій фазі дослідження в рандомізованих пацієнтів напередодні рандомізації та кожні 10 днів протягом першого й другого місяців лікування ПЕЛЗ проводили скринінг гострих когнітивних порушень із використанням SANTAB. Не завершили дослідження з різних причин 5 пацієнтів.

Після повторної рандомізації 52 підлітки продовжили участь у другій фазі дослідження. Протягом 10 місяців другої фази контрольованого досліджен-

ня у включених у дослідження підлітків щомісячно з використанням Cogtest оцінювали хронічні когнітивні порушення. Монотерапію солями вальпроєвої кислоти в дозі менше за 1000 мг/добу продовжили 2, понад 1000 мг/добу — 6 осіб; карбамазепіном у дозі менше за 600 мг/добу — 5, понад 600 мг/добу — 6 осіб; ламотриджином у дозі менше за 200 мг/добу — 3, понад 200 мг/добу — 6 осіб; топіраматом у дозі менше за 200 мг/добу — 6, понад 200 мг/добу — 5 осіб; леветирацетамом до 1000 мг на добу — 2, понад 1000 мг/добу — 6 осіб. Після повторної рандомізації політерапію карбамазепіном із солями вальпроєвої кислоти отримували 7, леветирацетамом із солями вальпроєвої кислоти — 5 підлітків.

Як контрольна група були обстежені 30 практично здорових людей тієї ж статі й віку, що й пацієнти основної групи.

Отримані в першій і другій фазах дослідження показники когнітивного функціонування за CANTAB і Cogtest порівнювали з результатами оцінювань до призначення ПЕЛЗ. При зіставленні результатів тестування розраховувалися середні значення і середньоквадратичні відхилення середніх значень від контрольних показників (SD).

Результати

Уявлення лікарів про очікуваний вплив ПЕЛЗ на когнітивне функціонування підлітків, хворих на епілепсію

Результати напівструктурованого інтерв'ювання лікарів щодо впливу ПЕЛЗ на когнітивне функціонування підлітків подані в табл. 1.

Українські лікарі добре розмежовували гострі (дозозалежні) і хронічні (ідіосинкратичні) когнітивні порушення, зумовлені терапією ПЕЛЗ. Як можливі предиктори ідіосинкратичних порушень найбільш часто називалися розумова відсталість, специфічна затримка розвитку шкільних навичок і розлади аутистичного спектра.

Як на предиктори розвитку дозозалежних когнітивних порушень лікарі вказували на наявність гіперкінетичних розладів, резидуальних проявів перинатального гіпоксично-ішемічного ураження мозку, прогресивного неврологічного захворювання.

Більшість опитаних фахівців були впевнені, що якщо когнітивні порушення пов'язані з нарощуванням доз ПЕЛЗ, то вони проявляються переважно дозозалежними порушеннями пам'яті й уваги. Порушення концентраційної функції уваги, на думку опитаних лікарів, можуть супроводжуватися посиленням імпульсивності, агресивності, погіршенням соціального функціонування. Швидке нарощування доз ПЕЛЗ, здатних викликати седацію (карбамазепіну, топірамату), у підлітків із порушеннями активності й уваги може супроводжуватися емоційною дисрегуляцією, формуванням опозиційних поведінкових розладів.

Когнітивні порушення, що виявляються у хворих після досягнення стабільної терапевтичної дози ПЕЛЗ, лікарі, які взяли участь в анкетуванні, як правило, трактували як наслідок їх хронічної ідіосинкратичної побічної дії.

Деякі неврологи вважають, що когнітивні порушення при епілепсії пов'язані не стільки з прийомом того чи іншого ПЕЛЗ, скільки з побічними ефектами, зумовленими взаємодією лікарських засобів або низькою якістю вживаних генеричних лікарських засобів.

Деякі психіатри переконані, що значну частину випадків тяжких когнітивних порушень при терапії епілепсії можна пояснити недиагностованими коморбідними розладами: інфантильними деменціями, депресіями, розумовою відсталістю.

Як серед неврологів, так і серед психіатрів поширеною є точка зору, що нові ПЕЛЗ мають перевагу перед конвенційними, солі вальпроєвої кислоти —

Таблиця 1. Уявлення лікарів України про очікувані когнітивні побічні ефекти протиепілептичних лікарських засобів у підлітків, хворих на епілепсію

ПЕЛЗ	Варіанти впливу ПЕЛЗ на когнітивне функціонування					Рейтинг лікарських засобів відповідно до очікуваних порушень когнітивного функціонування
	1	2	3	4	5	
	% ± m	% ± m	% ± m	% ± m	% ± m	
Барбітурати	96,9 ± 1,4	90,0 ± 2,4	80,0 ± 3,2	45,0 ± 3,9	1,9 ± 1,1	1
Карбамазепін	80,0 ± 2,2	95,6 ± 1,3	83,1 ± 2,1	1,9 ± 1,1	1,9 ± 1,1	2
Солі вальпроєвої кислоти	26,3 ± 3,2	22,5 ± 3,3	76,3 ± 3,4	23,1 ± 3,3	30,6 ± 3,6	3
Топірамат	28,1 ± 3,6	76,9 ± 3,3	38,8 ± 3,9	18,8 ± 3,1	15,6 ± 2,9	4
Леветирацетам	15,0 ± 2,8	31,9 ± 3,7	37,5 ± 3,8	23,8 ± 3,4	35,0 ± 3,8	5
Ламотриджин	4,4 ± 1,6	5,0 ± 1,7	57,5 ± 3,9	18,1 ± 3,0	38,8 ± 3,9	6

Примітки: 1–5 — варіанти впливу лікарських засобів на когнітивне функціонування за даними опитування; 1 — дозозалежні когнітивні порушення при лікуванні лікарськими засобами в дозах, що перевищують середньотерапевтичні; 2 — дозозалежні транзиторні когнітивні порушення, пов'язані зі швидким нарощуванням доз; 3 — когнітивні порушення, пов'язані зі взаємодією лікарських засобів при політерапії; 4 — ідіосинкратичні когнітивні порушення; 5 — когнітивні порушення відсутні.

перед карбамазепіном, а ламотриджин і леветирацетам при тривалій терапії епілепсій не погіршують, а в низці випадків можуть покращувати пізнавальні функції.

Частина лікарів також вважає, що топірамат при епілептичних енцефалопатіях із тяжкими порушеннями розвитку когнітивних функцій, зокрема синдромах Леннокса — Гасто та Веста, при досягненні контролю над епілептичними нападами й зменшенні епілептичних феноменів на електроенцефалограмі може покращувати подальші перспективи загального розвитку.

Результати оцінки з використанням SANTAB і Cogtest впливу ПЕЛЗ на когнітивне функціонування хворих на епілепсію підлітків

У табл. 2 подані результати скринінгу хворих на епілепсію підлітків з гострими порушеннями когнітивного функціонування після різних варіантів протиепілептичної терапії.

Незважаючи на невеликий обсяг вибірки, результати скринінгу за допомогою SANTAB гострих когнітивних порушень при прийомі ПЕЛЗ у підлітків, хворих на епілепсію, є досить наочними. Отримані дані добре узгоджуються з результатами експертних оцінок лікарів і літературними даними. За результатами дослідження не було встановлено значущих гострих порушень когнітивного функціонування при терапії ламотриджином у широкому діапазоні доз і леветирацетамом — у середньотерапевтичних дозах у жодного рандомізованого підлітка. Застосування

вищих за середньотерапевтичні доз леветирацетаму, політерапія леветирацетамом із солями вальпроєвої кислоти, терапія топіраматом при дотриманні повільного режиму титрації доз продемонстрували низький (1 із 2,5–4 випадків застосування) ризик виникнення гострих когнітивних порушень. Солі вальпроєвої кислоти в дозі понад 1000 мг на добу і карбамазепін навіть у невеликих дозах викликали значні гострі когнітивні порушення частіше (у кожного другого підлітка з епілепсією). Найбільш небезпечною щодо ризику розвитку гострих когнітивних порушень була терапія карбамазепіном у дозі понад 600 мг на добу й політерапія карбамазепіном із солями вальпроєвої кислоти. При таких варіантах терапії гострі когнітивні порушення мали місце у двох із трьох рандомізованих підлітків.

У табл. 3 подані результати моніторингу хворих на епілепсію з хронічними порушеннями когнітивного функціонування. Результати моніторингу за допомогою Cogtest так само добре узгоджуються з результатами експертних оцінок лікарів, літературними даними й демонструють достатньо наочно здатність ПЕЛЗ викликати хронічні (ідіосинкратичні) порушення когнітивного функціонування у хворих на епілепсію.

Нові протиепілептичні лікарські засоби (ламотриджин і леветирацетам) за результатами нашого дослідження не викликали хронічних порушень когнітивного функціонування при застосуванні в широкому діапазоні доз у хворих на епілепсію підлітків. Монотерапія топіраматом супроводжувалася значущими хронічними порушеннями когнітивного функціонування лише в окремих пацієнтів.

Таблиця 2. Частота гострих когнітивних порушень у підлітків з епілепсією залежно від отриманої протиепілептичної терапії

Протиепілептичні лікарські засоби	Кількість спостережень	Кількість пацієнтів із погіршенням когнітивного функціонування за SANTAB > 2 SD, n (%)	Рейтинг ПЕЛЗ і їх комбінацій відповідно до ризику розвитку гострих порушень когнітивного функціонування
Ламотриджин (< 200 мг/добу)	4	0	1
Ламотриджин (> 200 мг/добу)	4	0	1
Леветирацетам (< 1000 мг/добу)	5	0	1
Леветирацетам (> 1000 мг/добу)	4	1 (25,0)	2
Топірамат (< 200 мг/добу)	4	1 (25,0)	2
Топірамат (> 200 мг/добу)	4	2 (25,0)	2
Леветирацетам із солями вальпроєвої кислоти	3	1 (33,3)	2
Солі вальпроєвої кислоти (< 1000 мг/добу)	5	2 (40,0)	2
Карбамазепін (< 600 мг/добу)	4	2 (50,0)	3
Солі вальпроєвої кислоти (> 1000 мг/добу)	6	3 (50)	3
Карбамазепін (> 600 мг/добу)	15	9 (60)	4
Карбамазепін із солями вальпроєвої кислоти	8	5 (62,5)	4
	64	26 (40,6)	

Таблиця 3. Частота хронічних когнітивних порушень у підлітків з епілепсією залежно від отриманої протиепілептичної терапії

Протиепілептичні лікарські засоби	Кількість спостережень	Кількість пацієнтів із погіршенням когнітивного функціонування за SANTAB > 2 SD, n (%)	Рейтинг ПЕЛЗ і їх комбінацій відповідно до ризику розвитку хронічних порушень когнітивного функціонування
Ламотриджин (< 200 мг/добу)	3	0	1
Ламотриджин (> 200 мг/добу)	6	0	1
Леветирацетам (< 1000 мг/добу)	2	0	1
Леветирацетам (> 1000 мг/добу)	6	0	1
Солі вальпроєвої кислоти (< 1000 мг/добу)	2	0	1
Солі вальпроєвої кислоти (> 1000 мг/добу)	6	1 (16,7)	2
Топірамат (< 200 мг/добу)	6	1 (16,7)	2
Топірамат (> 200 мг/добу)	5	1 (20,0)	2
Карбамазепін (< 600 мг/добу)	5	1 (20,0)	2
Леветирацетам із вальпроатом	5	1 (20,0)	2
Карбамазепін (> 600 мг/добу)	6	3 (50,0)	3
Карбамазепін із вальпроатом	7	5 (71,4)	4
	59	13 (22)	

Когнітивні побічні ефекти при довготривалому застудуванні карбамазепіну й солей вальпроєвої кислоти були дозозалежними. При терапії карбамазепіном у дозі до 600 мг/добу значущі порушення мали місце в кожного п'ятого, у дозі понад 600 мг/добу — у кожного другого підлітка. При лікуванні солями вальпроєвої кислоти в дозі до 1000 мг на добу хронічних когнітивних порушень не встановлено, при застосуванні високих доз ПЕЛЗ вони мали місце в одного із шести включених у дослідження підлітків з епілепсією. При політерапії карбамазепіном із солями вальпроєвої кислоти ризик побічних ефектів найвищий, у нашому дослідженні хронічні когнітивні побічні ефекти спостерігалися більше ніж у половині випадків.

Висновки

Отримані результати свідчать, що при порівняльних дослідженнях впливу ПЕЛЗ на когнітивне функціонування хворих на епілепсію необхідно окремо оцінювати гострі (переважно дозозалежні) і хронічні (дозозалежні й ідіосинкратичні) побічні ефекти. Випробування лікарських засобів повинні бути довготривалими.

Необхідно проводити оцінювання як власне когнітивних функцій, так і аспектів психічної діяльності, опосередковано пов'язаних із когнітивним функціонуванням, що дозволяє отримати дані про особливості цих порушень і визначити індивідуальний профіль впливу кожного ПЕЛЗ.

Негативний вплив деяких ПЕЛЗ (карбамазепіну, топірамату) на пізнавальні процеси у хворих на епілепсію може бути пояснений порушеннями концен-

траційної функції уваги в рандомізованих пацієнтів. Когнітивні побічні ефекти карбамазепіну більш значущі в дітей із розумовою відсталістю, специфічними затримками розвитку шкільних навичок, порушеннями концентраційної функції уваги.

При лікуванні карбамазепіном, солями вальпроєвої кислоти, а також у разі політерапії цими лікарськими засобами має здійснюватися безперервний моніторинг впливу ПЕЛЗ на пізнавальні процеси протягом усього курсу лікування. При терапії топіраматом моніторинг впливу на пізнавальні функції має здійснюватися на етапі титрації доз.

У дітей з порушеннями активності й уваги, ознаками первазивного розладу розвитку нарощування доз карбамазепіну, солей вальпроєвої кислоти, топірамату має відбуватися повільніше.

Терапія леветирацетамом і ламотриджином підлітків, хворих на епілепсію, не потребує моніторингу когнітивного функціонування. Оцінювання впливу цих ПЕЛЗ на пізнавальні функції може бути рекомендоване за наявності розладів нейророзвитку (специфічних розладів розвитку шкільних навичок, гіперкінетичного розладу, розладів аутистичного спектра).

Результати дослідження дозволяють рекомендувати для оцінки гострих когнітивних порушень при вивченні переносимості ПЕЛЗ шкалу SANTAB, а для оцінки хронічних когнітивних порушень як побічних ефектів ПЕЛЗ — шкалу Cogtest.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці цієї статті.

Список літератури

1. Baker G.A., Jacoby A. (ed.). *Quality of Life in Epilepsy: Beyond Seizure Counts in Assessment and Treatment*. Psychology Press, 2013. 237 p.
2. Afafzalaghaee M., Dehghani M. et al. Predictors of quality of life in patients with epilepsy. 2015. P. 11-18.
3. Nikolić D.M., Željka R. Quality of life in children with epilepsy. *Scripta Medica*. 2019. Vol. 50. P. 134-137.
4. Aguirre C., Quintas S. et al. Do people with epilepsy have a different lifestyle? *Epilepsy & Behavior*. 2017. Vol. 74. C. 27-32.
5. Helmstaedter C., Witt J.A. *Anticonvulsant Drugs and Cognition*. *NeuroPsychopharmacotherapy*. 2020. P. 1-12.
6. Гагара Д.А., Евтушенко С.К. Психические расстройства у детей с труднокурабельными формами эпилепсии как проявления насильственной нормализации электроэнцефалограммы (синдром Ландольта). *Русский журнал детской неврологии*. 2018. Т. 13. № 4. С. 70-73.
7. Loganathan M.A., Enja M., Lippmann S. Forced normalization: epilepsy and psychosis interaction. *Innovations in clinical neuroscience*. 2015. Vol. 12. № 5-6. P. 38-41.
8. Helmstaedter C., Witt J.A. *Anticonvulsant Drugs and Cognition*. *NeuroPsychopharmacotherapy*. 2020. P. 1-12.
9. Goldberg J.F., Burdick K.E. Cognitive side effects of anticonvulsants. *The Journal of clinical psychiatry*. 2001. Vol. 62. P. 27-33.
10. Aldenkamp A.P. *Cognitive side-effects of antiepileptic drugs*. *Neuropsychology of Childhood Epilepsy*. Boston, MA: Springer, 2001. P. 257-267.
11. Liff D.M., Aldenkamp A.P. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. *Handbook of clinical neurology*. Vol. 111. Elsevier, 2013. P. 707-718.
12. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва, 2010. 720 с.
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 Neurologica Scandinavica*. 1990. Vol. 81. № 6. P. 504-506.
14. Farwell J.R., Lee Y.J., Hirtz D.G. et al. Phenobarbital for febrile seizures — effects on intelligence and on seizure recurrence. *New England Journal of Medicine*. 1990. Vol. 322. № 6. P. 364-369.
15. Sabers A., Møller A., Dam M. et al. Cognitive function and anticonvulsant therapy: effect of monotherapy in epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1995. Vol. 92. № 1. P. 19-27.
16. Seidel W.T., Mitchell W.G. Cognitive and behavioral effects of carbamazepine in children: data from benign rolandic epilepsy. *Journal of child neurology*. 1999. Vol. 14. № 11. P. 716-723.
17. Stores G., Williams P.L., Styles E. et al. Psychological effects of sodium valproate and carbamazepine in epilepsy. *Archives of disease in childhood*. 1992. Vol. 67. № 11. P. 1330-1337.
18. Blennow G., Heijbel J., Sandstedt P. et al. Discontinuation of antiepileptic drugs in children who have outgrown epilepsy: Effects on cognitive function. *Epilepsia*. 1990. Vol. 31. P. S50-S53.
19. Hanci F., Canpolat M., Per H. et al. The relation between antiepileptic drug type and cognitive functions in childhood epilepsy: a prospective observational study. *Experimental Biomedical Research*. 2019. Vol. 2. № 2. P. 62-68.
20. Chambers R.M., Morrison-Levy N., Chang S. et al. Cognition, academic achievement, and epilepsy in school-age children: a case-control study in a developing country. *Epilepsy & Behavior*. 2014. Vol. 33. P. 39-44.
21. Sogawa Y., Masur D., O'Dell C. et al. Cognitive outcomes in children who present with a first unprovoked seizure. *Epilepsia*. 2010. Vol. 51. № 12. P. 2432-2439.
22. Moavero R., Santarone M.E., Galasso C. et al. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain and Development*. 2017. Vol. 39. № 6. P. 464-469.
23. Verrotti A., Moavero R. et al. The challenge of pharmacotherapy in children and adolescents with epilepsy-ADHD comorbidity. *Clinical Drug Investigation*. 2018. Vol. 38. № 1. P. 1-8.
24. Han S.A., Yang E.J. et al. Effects of lamotrigine on attention-deficit hyperactivity disorder in pediatric epilepsy patients. *Korean journal of pediatrics*. 2017. Vol. 60. № 6. P. 189-193.
25. Wang M., Zhao Q. et al. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with epilepsy. *Irish Journal of Medical Science*. 2020. Vol. 189. № 1. P. 305-313.
26. Gomer B., Wagner, K. et al. The influence of antiepileptic drugs on cognition: a comparison of levetiracetam with topiramate. *Epilepsy & Behavior*. 2007. Vol. 10. № 3. P. 486-494.
27. Meador K.J. Effects of topiramate on cognition. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001. Vol. 71. № 1. P. 134-135.
28. Meador K.J., Loring D.W. et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers. *Neurology*. 2005. Vol. 64. № 12. P. 2108-2114.
29. Ayano G., Maravilla J.C., Alati R. Risk of autistic spectrum disorder in offspring with parental mood disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2019. Vol. 248. P. 185-197.
30. Veroniki A.A., Rios P., Cogo E. et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2017. Vol. 7. № 7. P. e017248.
31. Brodie M.J. Drug interactions in epilepsy. *Epilepsia*. 1992. Vol. 33(1). P. 13-22.
32. Patsalos P.N. *Antiepileptic drug interactions: a clinical guide*. Springer, 2016. 340 p.
33. Verrotti A., Iapadre, G. et al. Pharmacokinetic considerations for anti-epileptic drugs in children. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2019. Vol. 15. № 3. P. 199-211.
34. Spina E., Pisani F., de Leon J. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions of antiepileptic drugs with new antidepressants and new antipsychotics. *Pharmacological research*. 2016. Vol. 106. P. 72-86.
35. Bruun E., Virta L.J. et al. Co-morbidity and clinically significant interactions between antiepileptic drugs and other drugs in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2017. Vol. 73. P. 71-76.
36. Luciana M. Practitioner review: computerized assessment of neuropsychological function in children: clinical and research applications of the Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2003. Vol. 44. № 5. P. 649-663.
37. Claesdotter E. Auditory Brainstem Response (ABR) and Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) as Objective Support in Diagnosing Childhood ADHD and ASD. *Lund University*, 2017. 236 p.
38. Sharma T., Bilder R. Standardisation and cross validation study of Cogtest — an automated neurocognitive battery for use in

clinical trials. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2008. Vol. 14. № 3. P. 386-394.

39. Sharma T., Bilder R. Standardisation and cross validation study of Cogtest — an automated neurocognitive battery for use in clinical trials. *Journal of the Neurological Sciences*. 2006. Vol. 248. № 1–2. P. 292-293.

40. Elison S., Shears D. et al. Neuropsychological function in children following admission to paediatric intensive care: a pi-

lot investigation. *Intensive care medicine*. 2008. Vol. 34. №. 7. P. 1289-1293.

41. Gold A., Danguedan A. et al. Neurocognitive functioning in early school-age children with intestinal failure. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2020. Vol. 70. №. 2. P. 225-231.

Отримано/Received 04.02.2020

Рецензовано/Revised 24.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 28.02.2020 ■

Марценковський І.А., Марценковська І.І., Скрипник Т.А., Макаренко А.В.
ГУ «Науково-дослідницький інститут психіатрії МЗ України», г. Київ, Україна

Влияние противоэpileптических лекарственных средств на когнитивное функционирование подростков, больных эpileпсией

Резюме. Актуальность. Научные данные указывают на то, что противоэpileптические лекарственные средства, такие как фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, вызывают значительные когнитивные побочные эффекты, тогда как по результатам исследований топирамата и вальпроата получены противоречивые результаты. В то же время сообщается о положительном влиянии на когнитивное функционирование у больных эpileпсией подростков ламотриджина и леветирацетама. **Цель исследования:** оценить влияния наиболее часто применяемых противоэpileптических лекарственных средств на когнитивное функционирование у подростков с эpileпсией. **Материалы и методы.** На начальном этапе 160 украинских врачей, работающих с подростками с эpileпсией, попросили описать их опыт применения противоэpileптических лекарственных средств и их возможное влияние на когнитивное функционирование подростков с эpileпсией. На втором этапе было проведено проспективное исследование, в которое были включены 58 подростков с впервые диагностированной эpileпсией и назначенной монотерапией (карбамазепином, вальпроатом, топираматом, леветирацетамом, ламотриджином) и 11 подростков с неконтролируемыми на монотерапии карбамазепином и солями вальпроевой кислоты эpileптическими припадками, которым была назначена политерапия (карбамазепин с вальпроатом или вальпроат с леветирацетамом). Рандомизированные подростки оценивались с помощью Кембриджской автоматизированной батареи нейропсихологических тестов (CANTAB) до и через каждые десять дней в течение двух месяцев после начала терапии для оценки острых когнитивных побочных эффектов. Кроме того, в начале исследования, через 2 месяца и через каждый месяц терапии в течение 10 месяцев после повторной рандомизации у подростков оценивали хронические когнитивные побочные эффекты назначенных противоэpileптических лекарственных средств с использованием автоматизированной батареи

тестов Cogtest. **Результаты.** Не выявлено острых нарушений когнитивного функционирования у подростков, получавших ламотриджин и леветирацетам в средних терапевтических дозах. У каждого второго подростка, получавшего терапию вальпроатами в дозе выше 1000 мг в сутки, и тех, которые получали карбамазепин, выявлены значительные нарушения когнитивного функционирования. Чаще всего острые нарушения когнитивного функционирования наблюдались у подростков, получавших карбамазепин в дозе 600 мг в сутки, и у тех, кто получал комбинированную терапию карбамазепином и вальпроатами. Подростки, которые получали новые противоэpileптические лекарственные средства (ламотриджин и леветирацетам) в широком диапазоне доз, не продемонстрировали когнитивных нарушений после 12 месяцев лечения, в то время как монотерапия топираматом сопровождалась нарушениями когнитивных функций у отдельных пациентов. Более половины подростков, получавших комбинированную терапию (карбамазепин + вальпроат), продемонстрировали длительные нарушения когнитивного функционирования. Хронические нарушения когнитивного функционирования у подростков, получавших терапию карбамазепином или вальпроевой кислотой, зависели от дозы. **Выводы.** Подростки с эpileпсией, которые получали лечение карбамазепином, вальпроатами или терапию комбинацией этих лекарственных средств, требуют тщательного мониторинга возможных острых и хронических нарушений когнитивного функционирования. Подростки, которые получают терапию топираматом, требуют мониторинга когнитивных побочных эффектов на этапе титрования доз. Терапия леветирацетамом и ламотриджином не требует контроля когнитивных побочных эффектов.

Ключевые слова: противоэpileптические лекарственные средства; острые когнитивные побочные эффекты; хронические когнитивные побочные эффекты; вальпроаты; карбамазепин; леветирацетам; ламотриджин; топирамат

I.A. Martzenkovsky, I.I. Martzenkovska, T.O. Skrypnyk, H.V. Makarenko

State Institution "Ukrainian Research Institute of Psychiatry of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The effects of antiepileptic drugs on cognitive functioning in adolescents with epilepsy

Abstract. Background. Current data suggest that antiepileptic medications such as phenobarbital, phenytoin, carbamazepine are associated with significant adverse cognitive effects, while studies of topiramate and valproate showed conflicting results. At the same time, the positive effects of lamotrigine and levetiracetam on cognitive functioning in patients with epilepsy have been reported. The study purposed to evaluate the effects of the most commonly

used antiepileptic drugs on cognitive functioning in adolescents with epilepsy. **Materials and methods.** Initially, 160 Ukrainian doctors working with adolescents suffering from epilepsy were interviewed in terms of their experience of using antiepileptic medications and possible associated effects on the cognitive functioning of adolescents with epilepsy. A prospective study was conducted in 58 adolescents with newly diagnosed epilepsy and prescribed

monotherapy (carbamazepine, valproate, topiramate, levetiracetam, lamotrigine) and 11 adolescents with epileptic seizures uncontrolled by monotherapy with carbamazepine and valproate, who were prescribed polytherapy (carbamazepine with valproate or valproate with levetiracetam). All randomized adolescents were examined using Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery before and every ten days after initiation of therapy with antiepileptic drugs in order to assess acute adverse cognitive effects. Additionally, Cogtest automated battery was used at the baseline, in 2 months of the study and after every month during 10 months since re-randomization to assess long-term cognitive impairment. **Results.** No acute disorders of cognitive functioning were found in adolescents treated with lamotrigine and levetiracetam in average therapeutic doses. One in two adolescents treated with valproate at a dose of 1,000 mg per day and those treated with carbamazepine demonstrated a significant impairment of cognitive functioning. The most frequent acute cognitive functioning impairment was observed in adolescents treated with carbamazepine at a dose of more than 600 mg per day and those on combined

carbamazepine and valproate therapy. Adolescents treated with new antiepileptic drugs (lamotrigine and levetiracetam) in a wide range of doses did not demonstrate cognitive impairment after 12 months of treatment, while topiramate monotherapy was associated with cognitive impairment in certain patients. More than a half of adolescents treated with combined therapy (carbamazepine + valproate) demonstrated long-term cognitive functioning impairment. Long-term cognitive functioning impairment in adolescents treated with carbamazepine or valproate was dosage-dependent. **Conclusions.** Adolescents with epilepsy who received carbamazepine, valproate or combined therapy of these drugs need to be closely monitored for possible short- and long-term cognitive functioning impairment. Adolescents on topiramate therapy need to be monitored for possible cognitive side effects at the dose titration stage. Therapy with levetiracetam and lamotrigine does not require monitoring of cognitive side effects.

Keywords: antiepileptic drugs; acute cognitive functioning impairment; long-term cognitive functioning impairment; valproates; carbamazepine; levetiracetam; lamotrigine; topiramate