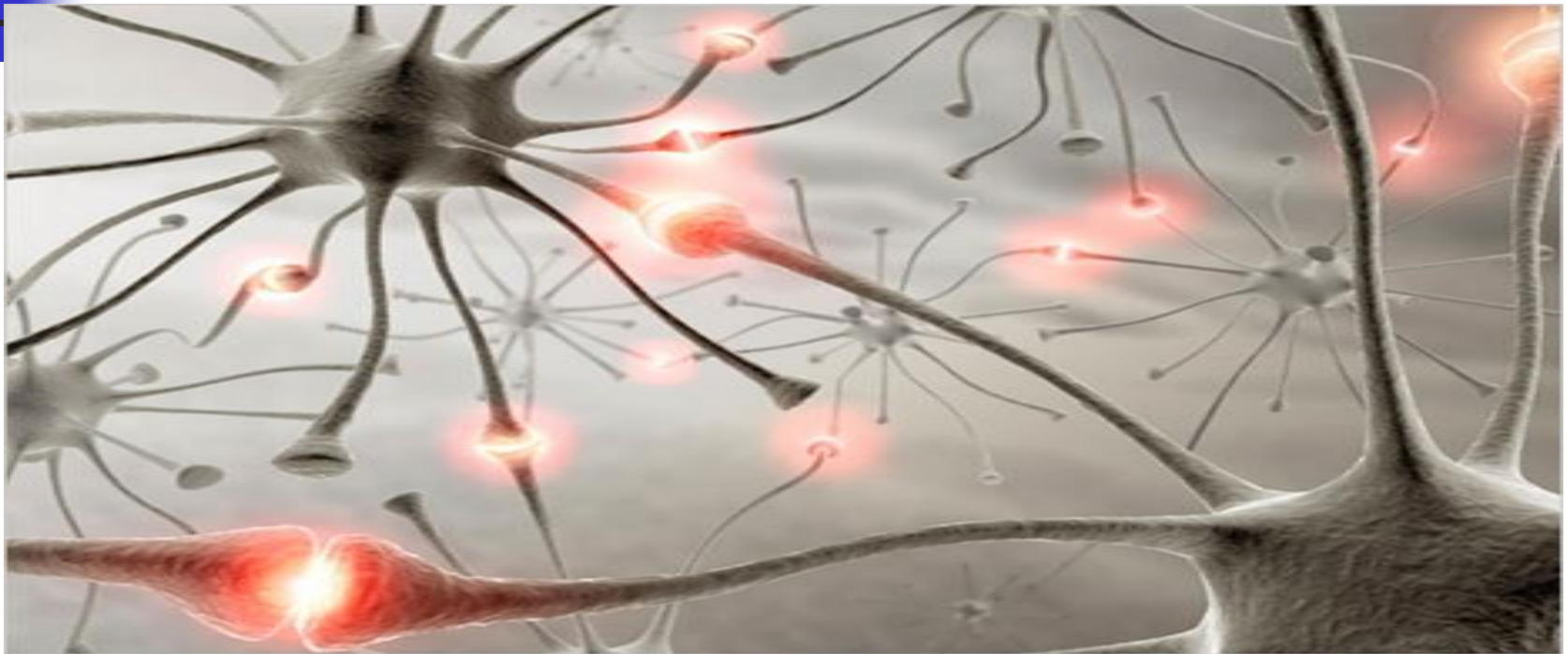


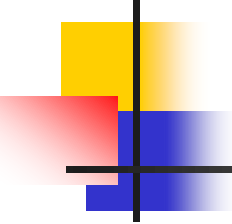
Динамика когнитивных функций у детей с эпилепсией.



Карпович Е.И д.м.н, Ельшина О.Д., Долганова Е.М

ГБУЗ НО «НДОКБ»

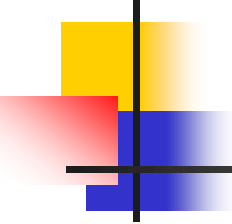
**Кафедра неврологии, психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ
г. Нижний Новгород**



Актуальность изучения когнитивных функций у детей с эпилепсией

- **У 35 % пациентов, с эпилепсией** несмотря на лечение, сохраняются
 - нарушения интеллекта,
 - расстройства поведения,
 - нарушения аффективной сферы разной степени выраженности

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описания клинических случаев). Русский журнал детской неврологии. 2017, Т12, №3, С7 – 29.



Актуальность изучения когнитивных функций у детей с эпилепсией

Когнитивные нарушения (нарушения высших корковых функций) и поведенческие расстройства могут

1. Предшествовать дебюту эпилепсии,
2. Появляться после начала приступов,
3. Прогрессировать по мере развития заболевания

Распространенность когнитивных и поведенческих поведений у детей с эпилепсией

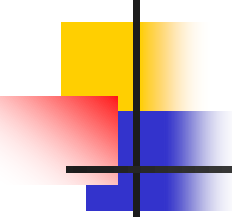
- По данным проведенного в Великобритании популяционного исследования CESS (Children with Epilepsy in Sussex Schools) с применением современных диагностических инструментов (Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV, DSM-IV),
- у 80 % детей выявлены поведенческие и / или когнитивные нарушения,
- у 40 % – интеллектуальные нарушения
- у 33 % – СДВГ
- у 21 % – аутистическое расстройство

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описания клинических случаев). Русский журнал детской неврологии. 2017, Т12, №3, С7 – 29.

Поведенческие нарушения у детей с эпилепсией



- Одна из специфических проблем у детей с эпилепсией – проявление синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), характеризующегося гиперактивностью, невнимательностью, импульсивностью, нарушением программирования и контроля.
- **СДВГ** встречается у 7–9 % детского населения, среди детей с эпилепсией его распространенность достигает **20–50 %**
- Интересен вариант - **интериктального психоза** (синдрома насильственной нормализации) составляющего 8 % всех случаев психозов при эпилепсии - синдром Ландольта.



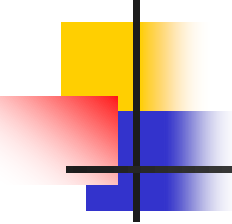
Актуальность проблемы когнитивных нарушений у детей с эпилепсией

- **В дебюте** эпилепсии у подростков отмечены изменения памяти и внимания
- В результате исследования выявлено достоверное отрицательное воздействие впервые возникших генерализованных судорожных приступов на функции долговременной памяти, что проявлялось снижением её объёма и увеличением коэффициента потери информации.
- Высокий индекс представленности эпилептиформной активности приводит к нарушениям кратковременной и долговременной памяти

Чабан (Ельшина) О.Д., Карпович Е.И., Густов А.В., Емельянова В.В.,

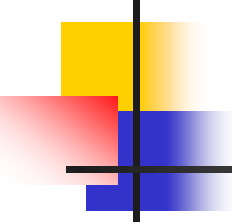
ОСОБЕННОСТИ СЛУХО-РЕЧЕВОЙ ПАМЯТИ У ПОДРОСТКОВ С ДЕБЮТОМ ЭПИЛЕПСИИ: КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ. МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ. 2014, № 3 (33) сентябрь С.88 - 91

Возможные причины когнитивных и психических нарушений у детей с эпилепсией



- Фактор, лежащий в основе эпилепсии (генетическое заболевание, структурный дефект мозга и др.)
- Эпилептические приступы
- Интериктальная эпилептиформная активность
- Побочные эффекты противосудорожных препаратов

Лечение и эпилептические приступы могут оказывать независимое различное влияние на когнитивные функции (E. Grevers 2016)



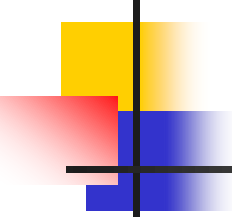
Заболевания, приводящие к развитию эпилепсии в сочетании с когнитивными нарушениями

- **Хромосомные заболевания, ассоциированные с эпилепсией;**
- **Пороки развития головного мозга;**
- **Приобретенное поражение головного мозга;**
- **Эпилептические синдромы с регрессом когнитивных функций (эпилептические энцефалопатии);**
- **Эпилептические синдромы, сопровождающиеся постоянной продолженной пик-волновой активностью в фазу медленного сна**
- **Заболевания из группы нарушений обмена веществ, ассоциированные с эпилепсией** (*Th. Deonna и E. Roulet-Perez , 2007*)

Эпилептические синдромы с нарушением когнитивных функций

- **Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция** – симптомокомплекс приобретенных нарушений высших психических функций у детей, ассоциированный с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ при отсутствии у них эпилептических приступов
- При этом допускаются единичные эпилептические приступы в анамнезе (*в русскоязычной литературе термин введен Мухиным К.Ю.*)
- **Эпилептическая энцефалопатия** – когнитивные нарушения могут быть обусловлены частыми эпилептическими приступами (синдром Веста, Драве, Леннокса – Гасто, псевдо-Леннокса, а также электрический эпилептический статус в фазу медленного сна)

Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция :дефиниция, диагностика, терапия. Русский журнал детской неврологии. 2012., Т 7, вып.1. С.3 – 20.

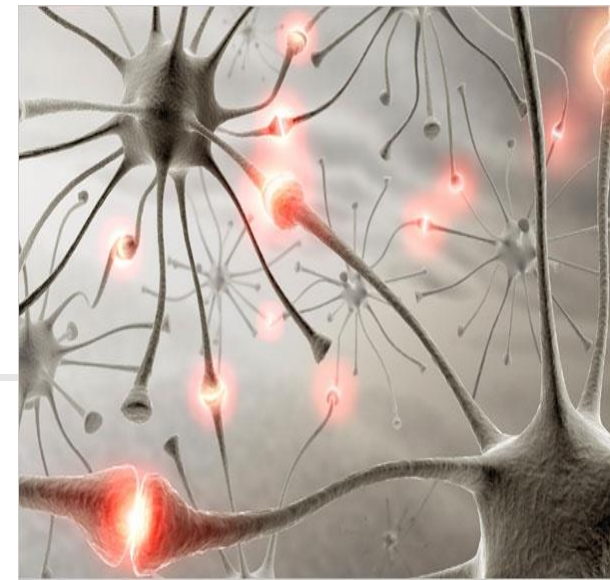
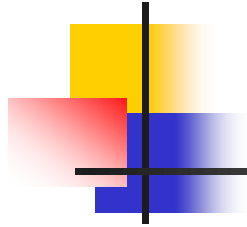


Электрический эпилептический статус в фазу медленного сна у детей

- **Электрический эпилептический статус в фазу медленного сна (ЭЭСМ) – характерный пример эпилептической энцефалопатии, характеризующейся глобальным нарушением когнитивных функций;**
- **Приступы могут и отсутствовать (21,5 % случаев по данным Мухина К.Ю) и диагноз устанавливается на основании сочетания выраженных когнитивных нарушений с типичными ЭЭГ-паттернами**
- **Феномен продолженной пик – волновой активности в медленном сне при данном синдроме наиболее постоянный, сохраняется до пубертата**

Факты, ставящие под сомнение доброкачественность идиопатических парциальных эпилепсий у детей

- Возможность трансформации роландической эпилепсии в синдром Псевдоленнокса и эпилепсию с CSWS
- Значительное число детей имеют **когнитивные нарушения**
- У большинства пациентов нарушение вербального интеллекта при сохраненном невербальном интеллекте
- Нарушения долговременной и кратковременной памяти (слухоречевой)
- Эпиактивность ухудшает консолидацию памяти во сне
- У 35 - 40% детей отмечается задержка и проблемы речевого развития, трудности обучения, агрессивное поведение
- Сочетание с СДВГ (10% пациентов)



По мнению ряда исследователей термин доброкачественная детская эпилепсия у является неуместным

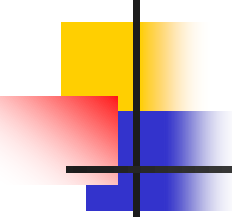
*Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies.
Epilepsia. 2012 Sep;53 Suppl 4:9-18.*

*Pérez-Villena A, López-Marín L,. Benign childhood epilepsies: academic
difficulties and behavioural disorders. Rev Neurol. 2012 Jan 1;54(1):17-23*

Характер нарушения когнитивных функций у детей с роландической эпилепсией

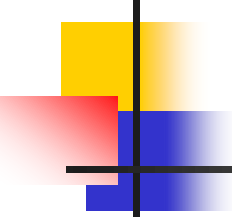
Нарушение когнитивных функций	Число пациентов	%
Снижение слухоречевой памяти	29	67%
Снижение вербального интеллекта	30	68%
Нарушение произвольной регуляции	21	46%
Нарушения оптико-моторной координации	18	42%
Вербальная диспраксия	11	24%
Дизлексия	21	46%
Синдром дефицита внимания с гиперактивностью	12	28%

*Идиопатические фокальные эпилепсии младенчества и детства
Н.А. ЕРМОЛЕНКО, А.Ю. ЕРМАКОВ, И.А. БУЧНЕВА, К.В. ВОРОНКОВА.
Журнал неврологии и психиатрии им С.С.Корсакова, 11,2011*



Энцефалопатия развития - термин введенный в 2017 году

- На международном эпилептологическом конгрессе в Барселоне в 2017 г. был введен термин **«энцефалопатия развития»** (developmental encephalopathy) наряду с хорошо известным «эпилептическая энцефалопатия» .
- При энцефалопатиях развития когнитивные и поведенческие нарушения вызваны самим заболеванием (например, генетическим синдромом) и их течение не зависит от лечения эпилепсии.



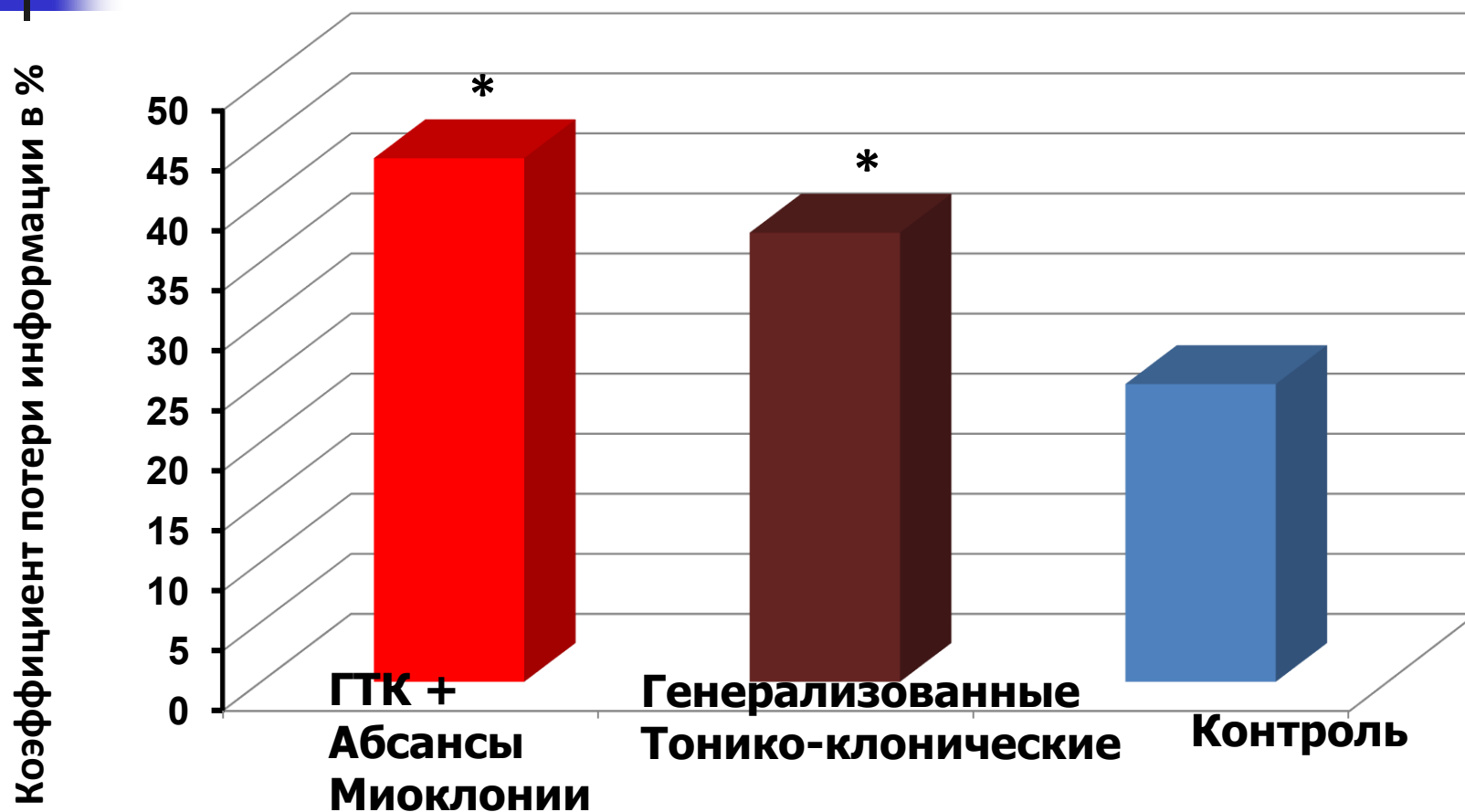
Энцефалопатия развития - термин введенный в 2017 году

- Генетические и хромосомные аномалии лежат в основе энцефалопатии развития.
- Термин введен для описания группы энцефалопатий с дебютом в раннем возрасте, **характеризующихся сочетанием когнитивных нарушений и расстройства аутистического спектра**
- Описаны гены, мутации в которых могут стать причиной энцефалопатии развития: ARX, FOG1, MEF2C, MEDP2, PURA, TCF4, ZEB2, CDKL5, CNTNAP2, NPXN1, UBE3A, SCN2A

Белоусова ЕД. Генетика эпилепсии: зачем и как обследовать детей с эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(спецвыпуск 1):4–8.

Влияние типов эпилептических приступов на функции памяти

Показатели коэффициента потери информации у подростков с дебютом эпилепсии (Карпович Е.И., Ельшина О.Д, 2014)



Примечание: * - различия с контролем достоверны

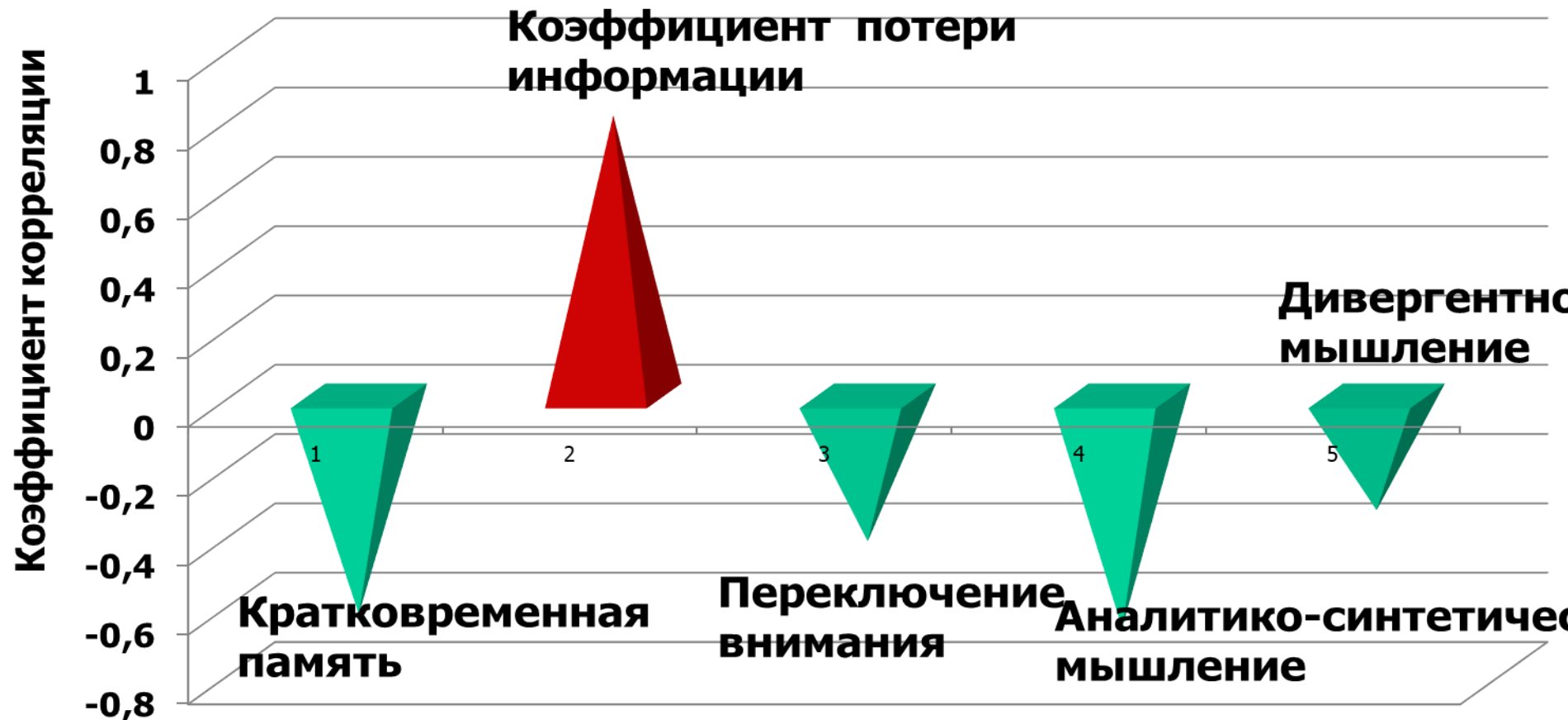
Интериктальная эпилептиформная активность – фактор влияющий на когнитивные функции у детей с эпилепсией

Сравнительный анализ показателей долговременной памяти у детей с разными типами электроэнцефалограммы (Карпович Е.И., Ельшина О.Д, 2014)



Результаты корреляционного анализа между когнитивными показателями и индексом эпилептичности на ЭЭГ у детей с эпилепсией

(Карпович Е.И., Ельшина О.Д., 2014)



Тестирование творческого компонента мышления. Рисуночный тест Торренса, модификация Туник Е.Е.

Рисунок пациентки П. 15 лет с миоклоническими приступами, зарегистрированными во время тестирования, сопровождающимися генерализованной эпилептиформной активностью на ЭЭГ

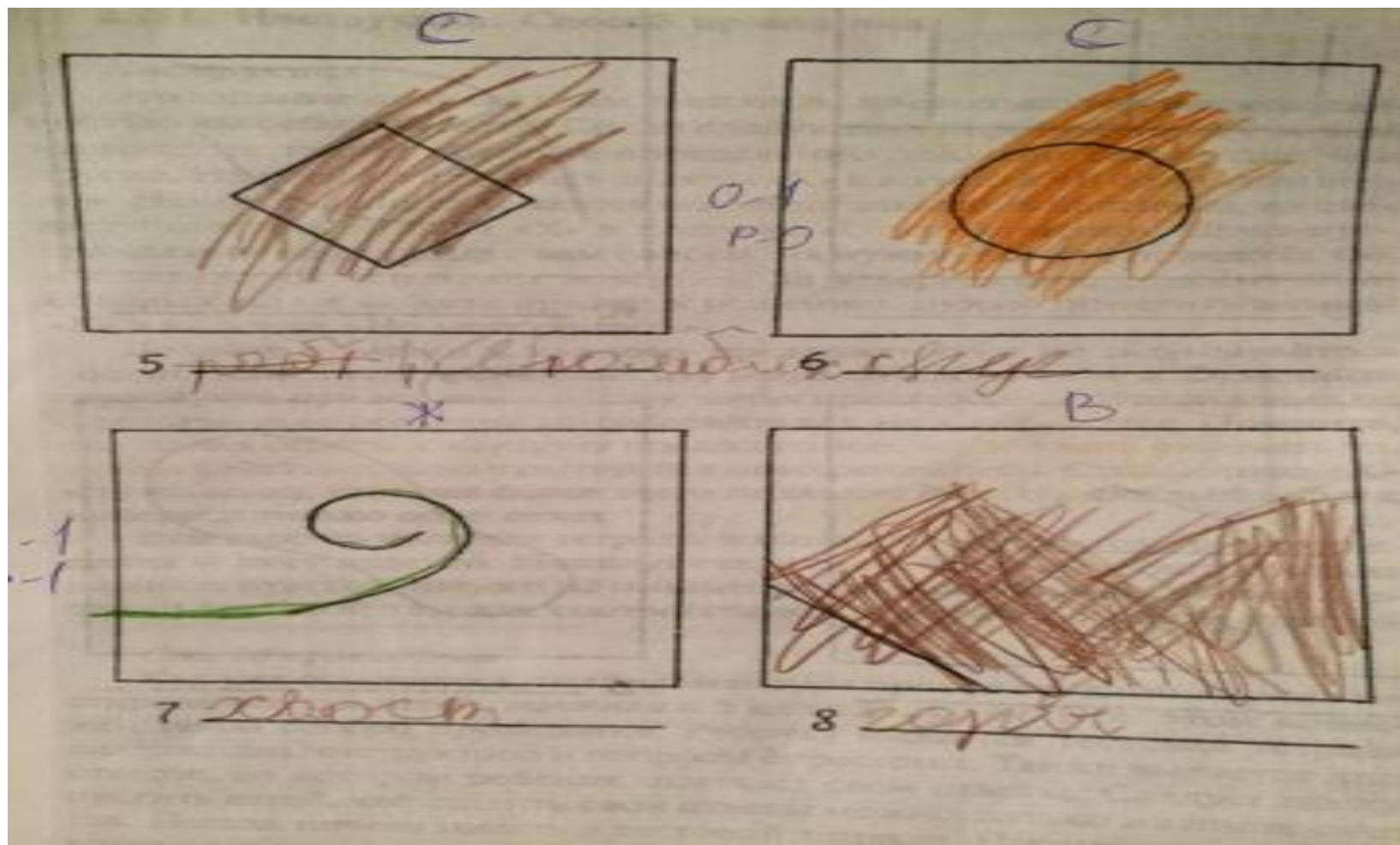
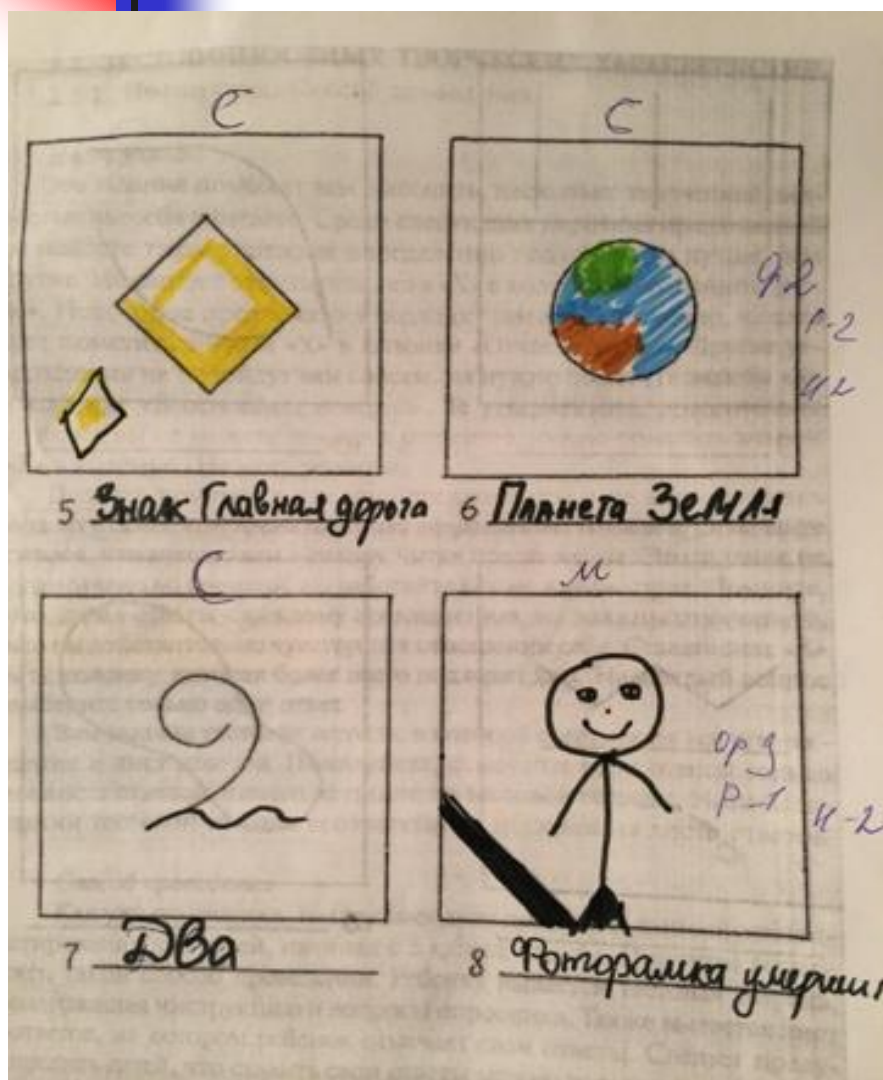


Рисунок больной П., 15 лет. Через 2 месяца после начала противосудорожной терапии



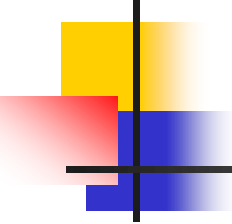
Влияние противосудорожных препаратов на когнитивные функции у детей

Трудности изучения влияния противэпилептических средств на когнитивные функции детей

- 1) Когнитивные функции у детей находятся в процессе естественного развития, в связи с чем сложно отделить эффект препарата от воздействия самой эпилепсии и возрастных особенностей формирования когнитивных функций;
- 2) Данные по группе пациентов могут не совпадать с индивидуальными данными;
- 3) В существующих исследованиях недостаточно четко прослеживается связь между дозами принимаемых препаратов и когнитивным снижением

Р.Г. Гамирова, Е.А. Горобец, Т.В. Ахутина, Р.Г. Есин. Влияние противэпилептических средств на когнитивные функции у детей и подростков. РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2018; 63:(5)

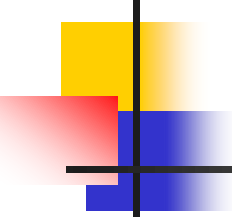
The Challenge of Pharmacotherapy in Children and Adolescents With Epilepsy-ADHD Comorbidity . Alberto Verrotti, Romina Moavero, Gianvito Panzarino, Claudia Di Paolantonio. Clin drug investig. 2018 Jan;38(1):1-8



Трудности оценки влияния противоэпилептических средств на когнитивные функции детей

- Наблюдения за изменением когнитивных функций у детей не осуществляются по единому протоколу.
- В российских исследованиях в большинстве случаев не указывается, с помощью какого психометрического инструментария проведена оценка изменений когнитивных функций
- Данные о влиянии противоэпилептических средств на когнитивные функции носят достаточно разнородный характер.

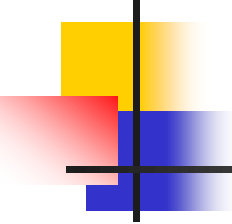
Р.Г. Гамирова, Е.А. Горобец, Т.В. Ахутина, Р.Г. Есин. Влияние противоэпилептических средств на когнитивные функции у детей и подростков. РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2018; 63:(5)



Трудности оценки влияния противоэпилептических средств на когнитивные функции детей

- Большинство новых противосудорожных препаратов первоначально лицензированы для взрослых пациентов.
- Данные о детях, как правило, очень ограничены с точки зрения эффективности и безопасности
- Использование стандартизированных когнитивных и поведенческих методик очень ограничены в педиатрических клинических испытаниях и по зарубежным данным

The Challenge of Pharmacotherapy in Children and Adolescents With Epilepsy-ADHD Comorbidity . Alberto Verrotti, Romina Moavero, Gianvito Panzarino, Claudia Di Paolantonio. Clin drug investig. 2018 Jan;38(1):1-8



Трудности оценки влияния противоэпилептических средств на когнитивные функции детей

- **Отсутствие комплексной когнитивной оценки у детей** до начала лечения эпилепсии затрудняет анализ причин когнитивных нарушений, возникших или в процессе течения основного заболевания или как результат действия противосудорожных препаратов
- Это сложная методологическая проблема.

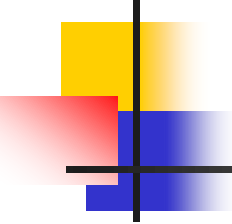
Peter Camfield, Carol Camfield. Regression in Children With Epilepsy . Neurosci Biobehav Rev. 2019 Jan;96:210-218.

Влияние противосудорожных препаратов на когнитивные функции у детей

- Препараты, усиливающие ГАМК – ергическое торможение (**барбитураты, бенздиазепины**) – ухудшают когнитивные функции
- Риск развития аффективных, когнитивных, поведенческих, психотических нарушений и суицидального поведения наиболее высок при приеме АЭП, для которых основным или преобладающим механизмом противосудорожного эффекта является влияние на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и усиление ГАМКергического торможения

А.С.Петрухин. Лечение фокальной эпилепсии у детей и подростков - вопросы лекарственного взаимодействия//Современная эпилептология: проблемы и решения, М. 2015 – С.479 - 489

Влияние противосудорожных препаратов на когнитивные функции у детей



В современных исследованиях было продемонстрировано, что противосудорожные препараты, влияющие на уровень основного возбуждающего медиатора — глутамата — и снижающие его концентрацию в определенных отделах мозга, могут **ухудшать когнитивные функции**, снижая скорость мыслительных операций

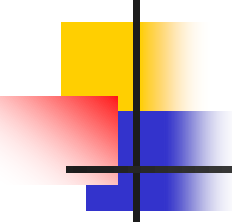
Van Veenendaal T.M., Ijff D.M., Aldenkamp A. et al. Glutamate concentrations vary with antiepileptic drug use and mental slowing. Epilepsy Behav 2016; 64(Pt A):200–5. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.08.027.

Влияние противосудорожных препаратов на когнитивные функции у детей

- **Топирамат** – когнитивное замедление и трудности выбора слов, нарушение концентрации внимания и памяти
Влияние на вербальный интеллект, беглость речи, способность к обучению, влияние на поведение
Синдром СДВГ
- **Карбамазепин** ухудшает речевую продукцию, память, внимание, зрительное восприятие.
По данным других авторов – **Карбамазепин** улучшает когнитивные функции (Воронкова К.В., 2008)

А.С.Петрухин. Лечение фокальной эпилепсии у детей и подростков - вопросы лекарственного взаимодействия//Современная эпилептология: проблемы и решения, М. 2015 – С.479 – 489

Alberto Verrotti, Romina Moavero, Gianvito Panzarino, Claudia Di Paolantonio, Renata Rizzo, The Challenge of Pharmacotherapy in Children and Adolescents With Epilepsy-ADHD Comorbidity Clin drug investig. 2018 Jan;38(1):1-8



Влияние противосудорожных препаратов на когнитивные функции у детей

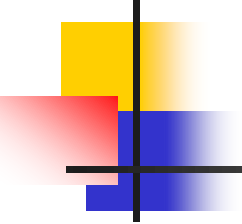
Противосудорожные препараты с преимущественным влиянием на натриевые каналы, по-видимому, оказывают минимальное воздействие на когнитивные функции (карбамазепин , ламотриджин) (Воронкова К.В., 2008)

Влияние противосудорожных препаратов на когнитивные функции у детей

Для детей с эпилепсией с когнитивными проблемами и нарушениями внимания наиболее переносимыми противосудорожными препаратами с когнитивной и поведенческой точки зрения являются ламотридин и руфинамид

Вопрос о влиянии новых АЭП комплексного механизма действия на когнитивные функции у детей с эпилепсией до настоящего времени остается дискуссионным

The Challenge of Pharmacotherapy in Children and Adolescents With Epilepsy-ADHD Comorbidity . Alberto Verrotti, Romina Moavero, Gianvito Panzarino, Claudia Di Paolantonio. Clin drug investig. 2018 Jan;38(1):1-8



Влияние противосудорожных препаратов на когнитивные функции и поведение у детей с эпилепсией

По данным ряда исследователей информация **о поведенческих эффектах** этисукимида, зонизамида, тиагабина, прегабалина по-прежнему ограничена.

Alberto Verrotti, Romina Moavero, Gianvito Panzarino, Claudia Di Paolantonio. The Challenge of Pharmacotherapy in Children and Adolescents With Epilepsy-ADHD Comorbidity. 2018 Clin drug investig. Jan;38(1):1-8

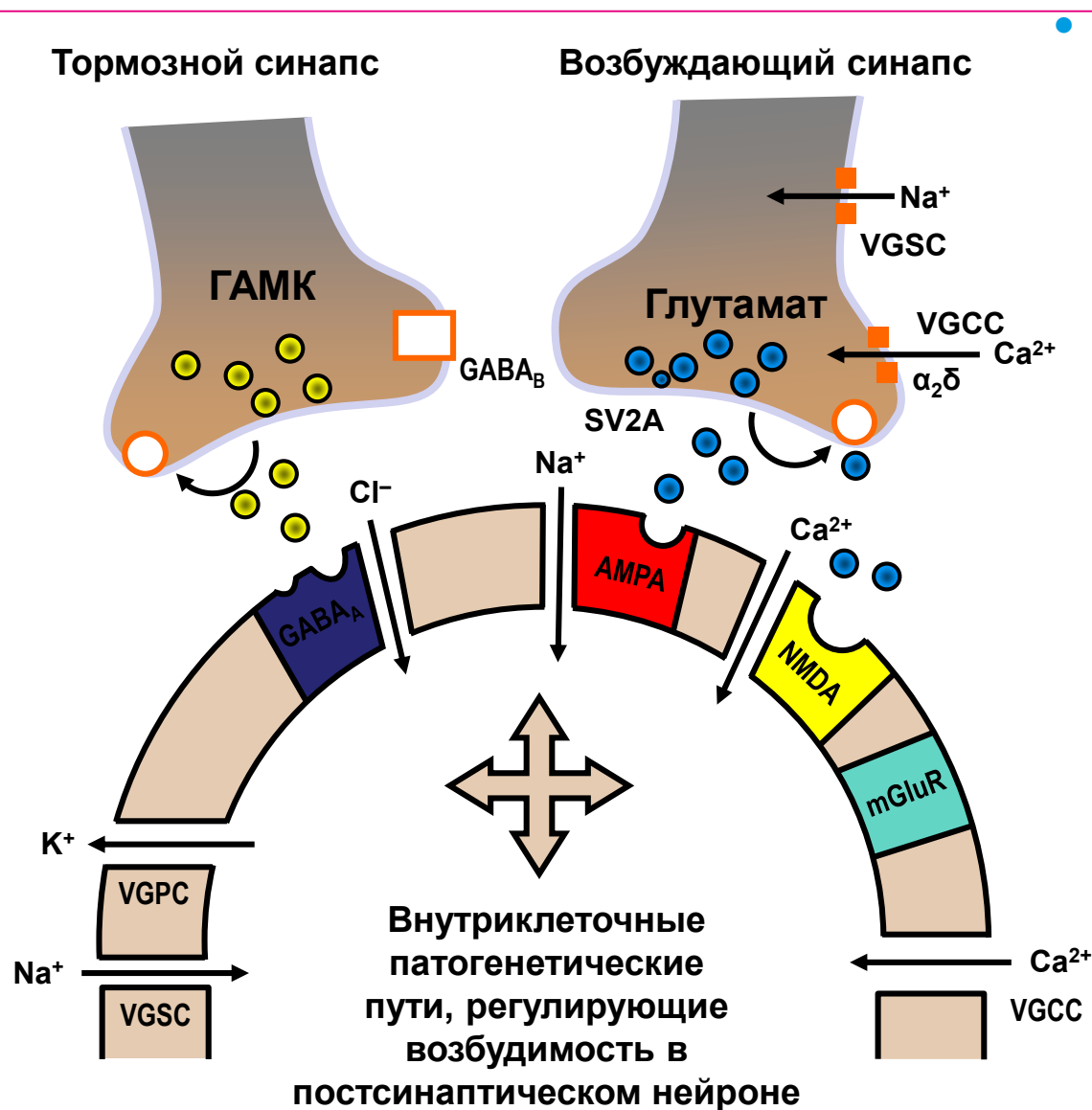
Актуальной темой является оценка влияния на когнитивные функции у детей с эпилепсией антиэпилептического препарата Зонисамид



Зонисамид (Зонегран, Eisai, Inc.) — антиэпилептический препарат

- широкого спектра терапевтического действия
- со множественным механизмом действия
- благоприятным профилем побочных эффектов
- более простым режимом дозирования по сравнению с АЭП предыдущих поколений (*Holder J.L. Jr., Wilfong A.A., 2011*).

Зонисамид обладает многокомпонентным механизмом действия



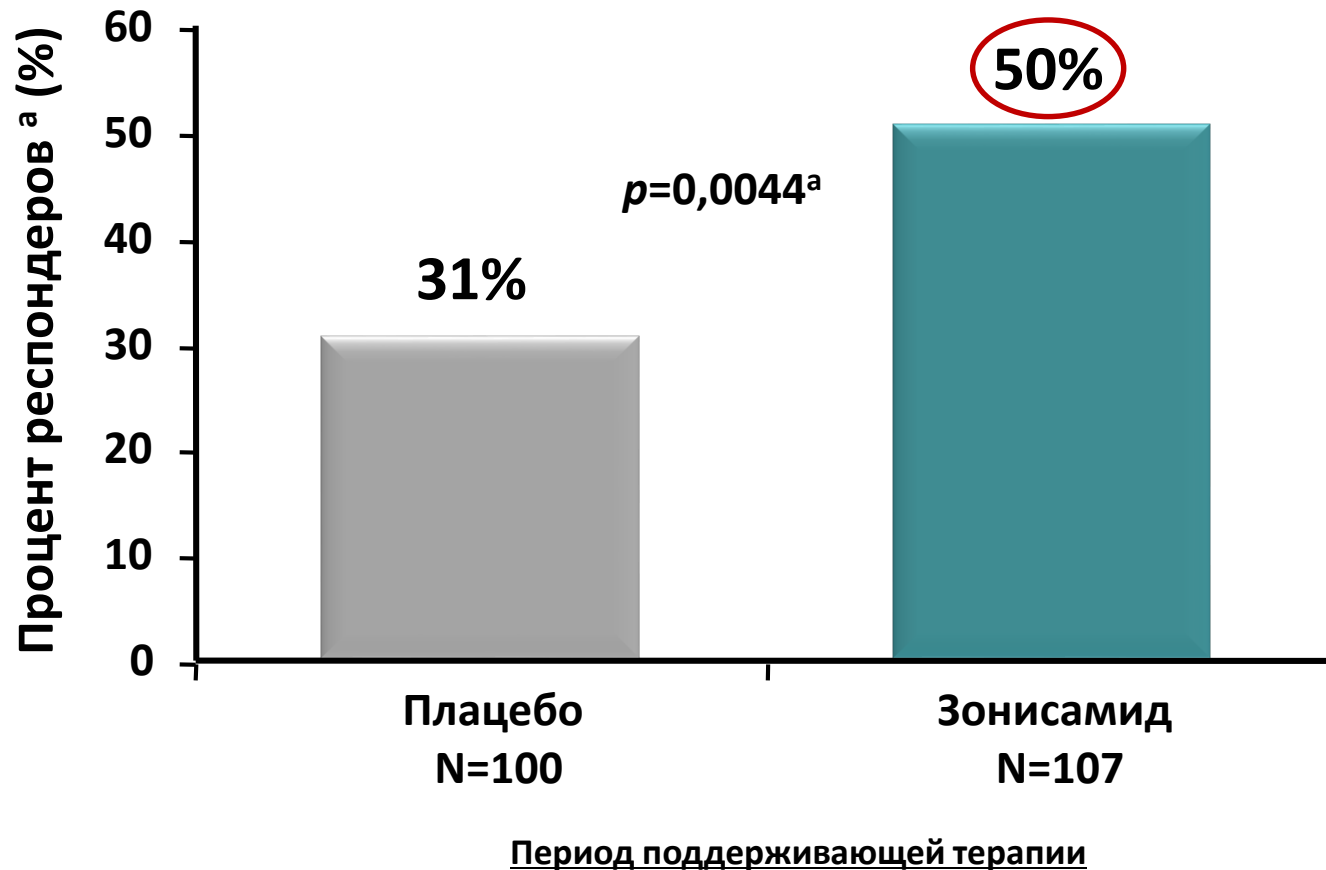
- Зонисамид ингибирует ионные каналы нескольких типов:

- Na⁺ каналы
- Т-тип Ca²⁺ каналов

«ДВОЙНОЙ» механизм воздействия на ионные каналы может объяснить его эффективность в резистентных к терапии случаях

- Зонисамид снижает судорожную активность нейронов посредством усиления тормозного влияния гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)

Зонисамид достоверно снижает частоту приступов у 50% пациентов на 50% и более в дополнительной терапии парциальной эпилепсии у детей



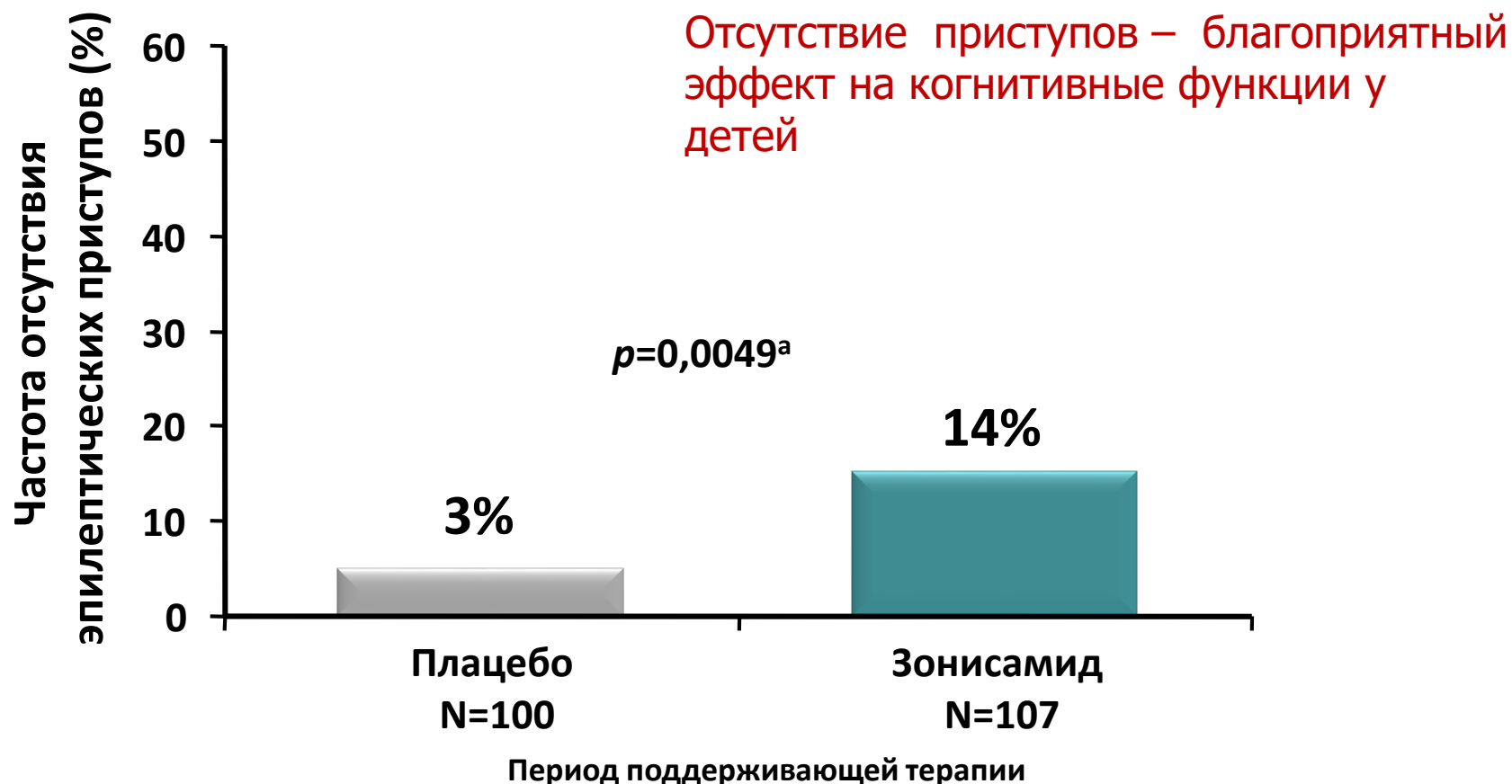
Исследование 312: рандомизированное исследование III фазы по изучению зонисамида в дополнительной терапии парциальной эпилепсии у детей

Респондеры – пациенты со снижением частоты приступов на 50% и более
^аКритерий хи-квадрат; ITT - в соответствии с исходно назначенным лечением;
LOCF - перенос данных последнего наблюдения вперед

Guerrini R, et al. *Epilepsia* 2013;54:1473–80.

Снижение частоты приступов – уже
возможный благоприятный эффект на
когнитивные функции у детей

У 14% пациентов детского возраста зонисамид обеспечивает полное отсутствие приступов при применении в качестве дополнительной терапии парциальной эпилепсии



^aКритерий хи-квадрат; ITT - в соответствии с исходно назначенным лечением; LOCF - перенос данных последнего наблюдения вперед

Исследование 313: зонисамид в качестве длительной дополнительной терапии фокальной эпилепсии у детей

Открытая продленная фаза рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования III фазы

Guerrini R, Rosati A, Bradshaw K, Giorgi L

Epilepsia 2014;55:568–78.

Цели исследования:

Оценить безопасность, переносимость и эффективность длительной дополнительной терапии зонисамидом у детей, страдающих фокальной эпилепсией

Оценить влияние длительной дополнительной терапии зонисамидом на рост и развитие детей

Оценка влияния Зонисамида на рост и развитие детей

- **Оценка когнитивных функций**
- **Опросник для оценки поведения для детей 6–18 лет**), заполнение родителями пациентов стандартной карты оценки детского поведения для детей в возрасте 6–18 лет (Child Behavior Checklist for Children, CBCL 6 / 18).

Опросник школьных результатов

(School Performance Questionnaire) – заполняемый учителем опросник для оценки эффективности обучения, способности к самостоятельному решению проблем, запоминания инструкций, сохранения информации, словарного запаса и усердия в работе

Контролируемый устный словесный ассоциативный тест

Только у пациентов с $IQ \geq 75$

Заключения по обследованию: Зонисамид не оказывает существенного влияния на оценки роста и развития детей с эпилепсией

- **Изменения поведения по данным опросника поведения у детей 6 – 18 лет были минимальными**
- **Изменение индексов успеваемости в школе относительно исходного уровня в течение исследования было минимальным**
- **Результаты контролируемого устного словесного ассоциативного теста были переменными,**
- **однако различие относительно исходного уровня было обычно минимальным, и признаков соответствующих нарушений на фоне терапии зонисамидом не отмечалось**



По данным отчета рабочей группы ILAE (2016) о влиянии АЭП на когнитивные функции и поведение детей

- Негативные когнитивные эффекты у детей с эпилепсией вызывают фенобарбитал, фенитоин, топирамат и **зонисамид?**
- Негативные эффекты на поведение детей свойственны фенобарбиталу, вальпроату, топирамату, и **зонисамиду?**
- Влияние на когнитивные функции и поведение противоречиво и не доказано у этосуксимида, клобазама, вигабатрина, фелбамата, прегабалина, стирипентола, руфинамида, лакосамида ;
- Нейтральный эффект в отношении когнитивных функций отмечен у вальпроата, карбамазепина, габапентина и окскарбазепина



Сравнительная оценка влияния Топирамата и Зонисамида на когнитивные функции у пациентов с эпилепсией

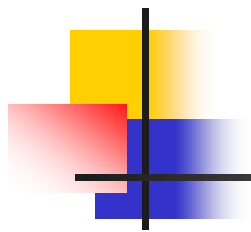
В сравнительных исследованиях Зонисамида и Топирамата при лечении эпилепсии было выявлено, что Зонисамид в меньшей степени влиял на когнитивные функции, чем Топирамат

Arne Reimers. An evaluation of zonisamide, including its long-term efficacy, for the treatment of focal epilepsy. Journal Expert Opinion on Pharmacotherapy / Volume 20, 2019 - Issue 8

Результаты сравнительного исследования влияния Зонисамида и Топирамата на когнитивные функции у детей с эпилепсией

- В сравнительных исследованиях Зонисамида и Топирамата при лечении эпилепсии у детей было выявлено, что зонисамид **не оказывал** влияния на когнитивные функции у детей, в то время как при приеме Топирамата негативное влияние на когнитивные функции отмечено у 11,1% детей
- Четкое различие влияния зонисамида и топирамата на когнитивные функции отмечено у детей с фокальными формами эпилепсии и отсутствием когнитивных нарушений до терапии.

Рахманина О.А., Левитина Е.В., Храмова Е.Б. и др. Сравнительный анализ применения зонисамида и топирамата при эпилепсии у детей в реальной клинической практике: результаты ретроспективного исследования и клинические примеры. Русский журнал детской неврологии 2019;14(4):17–25. (In Russ.).



По мнению большинства авторов, нарушения когнитивного функционирования при применении современных противоэпилептических препаратов возникают исключительно как дозозависимые побочные эффекты при несоблюдении правил наращивания дозировок или назначении доз антиконвульсантов выше стандартных терапевтических.

Arne Reimers. An evaluation of zonisamide, including its long-term efficacy, for the treatment of focal epilepsy. Journal Expert Opinion on Pharmacotherapy .Volume 20, 2019 - Issue 8

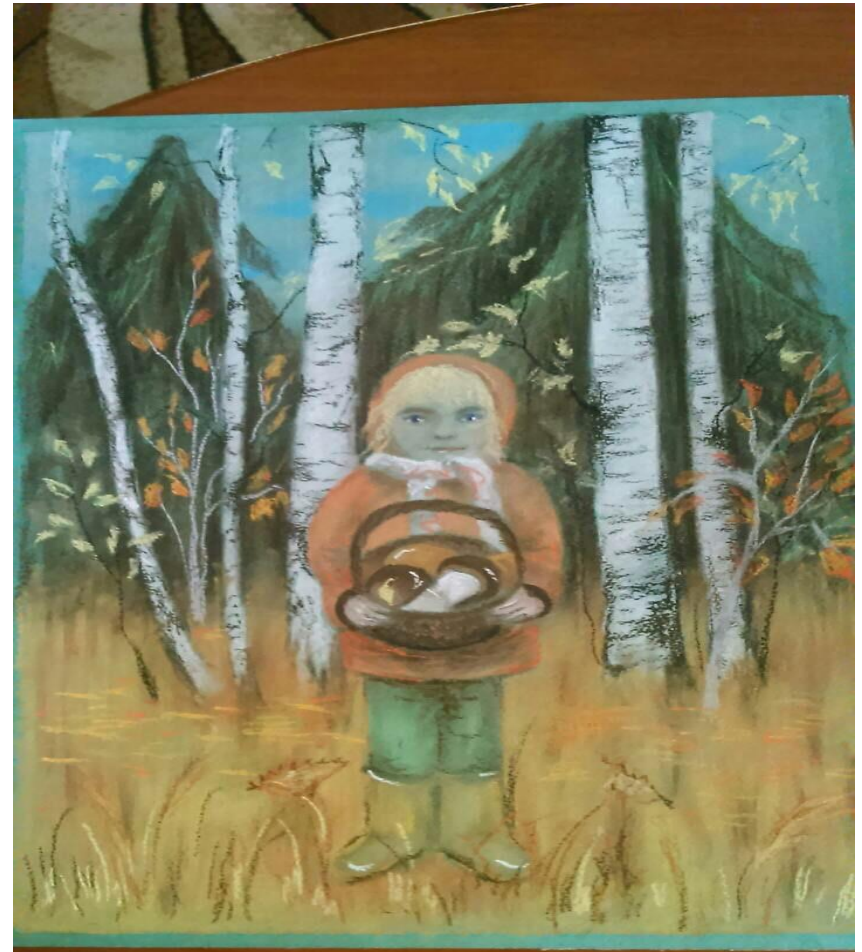
Рахманина О.А., Левитина Е.В., Храмова Е.Б. и др. Сравнительный анализ применения зонисамида и топирамата при эпилепсии у детей в реальной клинической практике: результаты ретроспективного исследования и клинические примеры. Русский журнал детской неврологии 2019;14(4):17–25. (In Russ.).



Таким образом,

- В детском возрасте сложно отделить эффект противосудорожного препарата от воздействия самой эпилепсии и возрастных особенностей формирования когнитивных функций
- Противосудорожные препараты последнего поколения обладают сложными комплексными механизмами воздействия на судорожные приступы, и на рост и развитие ребенка в целом.
- У детей с эпилепсией необходимо использование стандартизированных когнитивных и поведенческих методик для оценки когнитивных функций до начала лечения и в процессе терапии
- Нарушения когнитивного функционирования при применении современных противоэпилептических препаратов возникают в большинстве случаев **как дозозависимые побочные эффекты** при нарушении правил наращивания дозировок

Рисунки Девочки, 14 лет с синдромом Тассинари



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

Рисунки Девочки, 14 лет с синдромом Тассинари

