



## Wpływ leków przeciwpadaczkowych na funkcje poznawcze

*The effect of antiepileptic medication on cognitive functions*

KRZYSZTOF SOŁTYS

Z Kliniki Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego Akademii Medycznej w Gdańsku

### STRESZCZENIE

**Cel.** Analiza piśmiennictwa dotyczącego wpływu leków przeciwpadaczkowych na funkcje poznawcze u zdrowych ochotników, osób leczonych z rozpoznaniem padaczki lub zaburzeń psychicznych.

**Poglądy.** Leki przeciwpadaczkowe „starszej generacji” zaburzą sprawność funkcji poznawczych. Efekt jest najbardziej nasilony przy stosowaniu barbituranów i benzodiazepin. Mniej nasilony w przypadku fenytoiny. Natomiast zastosowanie karbamazepiny i walproinianów w monoterapii prowadzonej standardowymi dawkami nie powoduje prawdopodobnie zmian w zakresie funkcji poznawczych o istotnym znaczeniu klinicznym. Leki przeciwpadaczkowe „nowej generacji” oddziałują na funkcje poznawcze w zróżnicowany sposób. Badania nad zastosowaniem gabapentyny, okskarbazepiny, wigabatryny, tiagabiny nie wskazują na to, żeby ich podawanie wpływało negatywnie na funkcje poznawcze. W przypadku lamotryginy obserwowano nawet poprawę w stosowanych testach. Jedynie przy zastosowaniu topiramatu obserwowano u części osób pogorszenie w zakresie uzyskiwanych wyników testów.

**Wnioski.** Wpływ leków przeciwpadaczkowych na funkcje poznawcze jest zróżnicowany. Wyraźne zaburzenia dotyczą stosowania niektórych leków „starszej generacji”. W przypadku grupy leków „nowej generacji” niekorzystne oddziaływania obserwowano u części osób otrzymujących topiramat. Przy analizie piśmiennictwa zwraca uwagę niewielka liczba prac dotyczących omawianych zagadnień oraz trudności metodologiczne wpływające negatywnie na wiarygodność uzyskiwanych wyników.

### SUMMARY

**Background.** The literature is reviewed concerning the effect of antiepileptic drugs on cognitive functions in healthy volunteers and in patients treated for epilepsy or mental disorders.

**Review.** Antiepileptic drugs of “older generation” affect cognitive functioning efficacy. This adverse effect is most pronounced in case of barbiturates and benzodiazepines administration, and less marked for phenytoin. On the other hand, probably no clinically significant changes in cognitive functions ensue from monotherapy with standard dosage of carbamazepine and valproates. “New generation” antiepileptic drugs have a differentiated effect on cognitive functions. Research on the use of gabapentine, oxcarbazepine, vigabatrine, and tiagabine does not indicate any negative effects of these drugs on cognitive functions. As regards lamotrigine, an improvement in cognitive tests performance was even observed. Only the administration of topomirate was followed by a deterioration in some subjects’ test performance.

**Conclusions.** The effect of antiepileptic drugs on cognitive functions is differentiated. An evident cognitive impairment is associated with some “older generation” pharmaceuticals. As far as “new generation” drugs are concerned, adverse effects were seen in some persons receiving topomirate. It should be noted that rather few studies reported in the literature deal with these problems. Moreover, methodological difficulties may affect credibility of the research findings.

**Słowa kluczowe:** leki przeciwpadaczkowe / funkcje poznawcze

**Key words:** antiepileptic drugs / cognitive functions

Leki przeciwpadaczkowe znajdują coraz szersze zastosowanie w terapii zaburzeń neurologicznych i psychicznych. W neurologii są stosowane przede wszystkim w terapii padaczki, ale także migreny i neuralgii nerwu trójdzielnego. Zakres wskazań dotyczących zaburzeń psychicznych jest szeroki i nadal się powiększa. Należy jednak zwrócić uwagę, że dane dotyczące skuteczności stosowania tych leków w poszczególnych rodzajach zaburzeń są zróżnicowane. Przyjmując zasady „medycyny opartej na faktach” (EBM, *Evidence Based Medicine*) można stwierdzić, że tylko część wskazań do stosowania leków przeciwpadaczkowych (LPPE) jest oparta na odpowiedniej liczbie poprawnie metodologicznie przeprowadzonych badań.

Udowodniono w licznych badaniach działanie przeciwmaniakalne i profilaktyczne w chorobie afektywnej dwubiegunowej [1]. Wyniki badań wskazują, że LPPE mogą

prawdopodobnie skutecznie działać w terapii zespołów abstynencyjnych, schizofrenii i choroby schizoafektywnej, zaburzeń osobowości, zaburzeń lękowych, odżywiania czy zaburzeń stresowych pourazowych (PTSD) [1]. Jednak w przypadku wymienionych powyżej zaburzeń liczba poprawnych metodologicznie badań nie jest dotychczas wystarczająca, aby uznać skuteczność działania LPPE za wystarczająco udowodnioną.

W większości tych zaburzeń farmakoterapia prowadzona jest długotrwale. Ze względu na długi czas prowadzonego leczenia szczególnie istotne jest uwzględnianie potencjalnych działań ubocznych. Można wyróżnić dwie kategorie niekorzystnych oddziaływań LPPE.

Pierwsza dotyczy objawów, które najczęściej pojawiają się bezpośrednio po rozpoczęciu terapii. W przypadku LPPE typowymi objawami są: zaburzenia koncentracji uwagi,

senność, bóle i zawroty głowy, drażliwość, nudności, wymioty, obniżenie potencji płciowej. Rzadziej występują: ataksja, oczopląs, podwójne widzenie, wypadanie włosów, leukopenia, zaburzenia czynności wątroby. Szczególnie niebezpieczne są objawy idiosynkrazji, które mogą prowadzić do powikłań w postaci nasilonych zmian skórnych, hematologicznych, encefalopatii lub niewydolności wątroby, nerek lub trzustki [2, 3].

Drużga kategoria to objawy, które są szczególnie istotne przy dłuższym stosowaniu leku i do nich należy zaliczyć wpływ na funkcje poznawcze i zachowanie. Ta kategoria objawów często nie jest bezpośrednio przypisywana oddziaływaniu leków. Zaburzenia narastają często stopniowo, a lekarz i pacjent mogą przypisywać ich przyczyny innym czynnikom.

Funkcje poznawcze można zdefiniować jako czynności psychiczne, które pozwalają organizmowi na rozpoznawanie właściwości i postaci środowiska zewnętrznego i wewnętrznego (uwaga, spostrzeganie), utrwalanie ich (pamięć) i scalanie w spójny i względnie trwały system wiedzy o świecie (myślenie, język), który umożliwia adekwatne reagowanie na zmieniającą się sytuację wewnętrzną i zewnętrzną, bądź zmienianie jej zgodnie z potrzebami [4]. Stąd ewentualny negatywny wpływ LPPE może mieć bardzo istotne znaczenie ze względu na długotrwały okres terapii. Jednocześnie stwierdzono, że zaburzenia funkcji poznawczych są istotnym czynnikiem bezpośrednio wpływającym na poczucie obniżenia poziomu jakości życia pacjentów.

Mechanizm, który odpowiada zarówno za pozytywne, jak i negatywne efekty stosowania LPPE wiąże się z działaniem prowadzącym do zmniejszenia reaktywności neuronów, przez co z jednej strony oddziałują terapeutycznie zapobiegając nieprawidłowym wyładowaniom, z drugiej mogą zaburzać normalne funkcje neuronów, powodując spowolnienie psychomotoryczne, pogorszenie pamięci, zaburzenia koncentracji uwagi. Z reguły efekt jest umiarkowany, przy czym może być częściowo zrównoważony przez poprawę funkcji neuronów związaną ze zmniejszeniem częstości i nasilenia napadów padaczkowych [5].

Odpowiedź na pytanie jakie skutki wywiera stosowanie LPPE na funkcje poznawcze ma szczególne znaczenie w dwóch grupach wiekowych. U dzieci konieczna jest ocena w jakim stopniu LPPE wpływają na rozwój intelektualny i procesy uczenia. U osób starszych, szczególnie z ośłepieniem, istnieje niebezpieczeństwo, że negatywny wpływ tych leków dodatkowo zaburzy funkcje, które są już pierwotnie znacznie uszkodzone przez inne procesy chorobowe.

## TRUDNOŚCI METODOLOGICZNE

Od wielu lat prowadzone są badania, które mają wyjaśnić, w jakim stopniu LPPE wpływają na zaburzenia funkcji poznawczych. W większości badania dotyczą zdrowych ochotników lub pacjentów chorych na padaczkę. W obu sytuacjach występują trudności metodologiczne wpływające na wiarygodność uzyskiwanych wyników.

W przypadku osób zdrowych badania najczęściej dotyczą niewielkich grup oraz krótkiego czasu podawania leków.

W przypadku osób chorych na padaczkę dochodzą dodatkowo trudności metodologiczne:

- trudno ocenić, w jakim stopniu pierwotne zaburzenia w obrębie o.u.n., które doprowadziły do wystąpienia padaczki, mogą być związane z pogorszeniem funkcji poznawczych pacjentów,
- podobny problem wiąże się z oceną wpływu częstości i postaci napadów na poziom funkcji poznawczych i uwzględnieniem tego wpływu przy ocenie stosowanych leków,
- nie wiadomo, w jakim stopniu na poziom funkcji poznawczych może wpływać zmniejszenie ilości i nasilenia napadów uwarunkowane korzystnym efektem terapeutycznym LPPE,
- w końcu trudno oszacować, w jakim stopniu inne czynniki odgrywają rolę – oddziaływanie otoczenia, współwystępujące zaburzenia psychiczne, np. depresja, mniejsze poczucie własnej wartości?

Ze zrozumiałych względów etycznych, rzadko w badaniach może być stosowane placebo. Wiele badań ma charakter retrospektywny, co uniemożliwia prawidłowe kontrolowanie wielu czynników, m.in. wymienionych powyżej. Kolejna trudność polega na doborze metod badawczych w postaci testów neuropsychologicznych. Zróżnicowany dobór testów nie pozwala na porównywanie uzyskiwanych wyników.

Pomimo tego, że LPPE są bardzo często stosowane w terapii zaburzeń psychicznych, nie udało się znaleźć wyników badań, które w sposób poprawny metodologicznie oceniają wpływ LPPE na funkcje poznawcze u osób z zaburzeniami psychicznymi.

## LEKI PRZECIWPADACZKOWE „STARSZEJ GENERACJI”

### Barbiturany i benzodiazepiny

Niewątpliwie najsilniejszy negatywny efekt na funkcje poznawcze powoduje stosowanie barbituranów. Fenobarbital zaburza koncentrację, czas reakcji, pamięć krótkoterminową. Podawany u zdrowych ochotników powodował istotne pogorszenie funkcji poznawczych w stosunku do osób przyjmujących inne LPPE „starszej” generacji [6]. Prawdopodobnie stosowany u dzieci może trwale zaburzać zdolności językowe [7]. Benzodiazepiny (klonazepam, klobazam) powodują osłabienie funkcji poznawczych, psychomotorycznych i nadmierną sedację. Należy dodać również, że stosowanie tych leków wiąże się z większym ryzykiem zaburzeń zachowania. Istnieje doniesienie wskazujące na brak różnic w testach neuropsychologicznych u dzieci z padaczką przyjmujących klobazam, fenytoinę lub karbamazepinę w długoterminowej terapii (ocenę przeprowadzono po 6 tygodniach i 12 miesiącach od włączenia terapii). U badanych stosowano skalę inteligencji Wechslera (w wersji zmodyfikowanej dla dzieci – *Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised*), testy oceniające pamięć (*Verbal Learning subtest of the Wide Range Assessment of Memory and Learning*, *Nonverbal Selective Reminding Test*, *Continuous Recognition Memory Test*, *Digit Span subtest of the WISC-R*), sprawność psychomotoryczną (*Grooved Pegboard Test*, *subtest 14 of the Underlining Test*, *Coding subtest of the WISC-R*), koncentrację uwagi i impulsywność (*Freedom from Distractibility Factor Score*) [8].

### Fenytoina (PHT)

W grupie „starszych” LPPE wymieniana jest jako lek o „gorszym” wpływie na funkcje poznawcze. Wśród niekorzystnych efektów jego działania wymienia się spowolnienie motoryczne, zaburzenia uwagi oraz pogorszenie w zakresie zdolności do rozwiązywania problemów [9]. Warto zwrócić również uwagę na nieliniowy charakter zależności stężenia w surowicy od stosowanej dawki, co może przejawiać się bardzo wyraźnym nasileniem działań ubocznych po stosunkowo niewielkim zwiększeniu dawki. Może temu sprzyjać również wysoki poziom frakcji związanej z białkami surowicy prowadzący do istotnych zmian w stężeniu leku w przypadku interakcji z innymi lekami (leki psychotropowe, antybiotyki) [2]. Wykazano, że podawanie PHT zaburza pamięć i zdolność uczenia się u zwierząt doświadczalnych, przy czym jest to przynajmniej częściowo uwarunkowane osłabieniem przez PHT aktywności cholinergicznej w obrębie mózgu, m.in. hipokampa [10].

### Karbamazepina (CBZ)

Niekorzystny wpływ karbamazepiny ma raczej „łagodny” charakter. W przypadku podawania leku w wysokich dawkach zdrowym ochotnikom obserwowano zaburzenia czasu reakcji, gorsze wyniki testu sortowania kart, połączone ze zgłaszanymi skargami na uczucie zmęczenia. U leczonych karbamazepiną pacjentów pogorszenie funkcji psychomotorycznych zanikało po pierwszych 4 tygodniach leczenia, co wynikało prawdopodobnie z rozwoju adaptacji do początkowego, niekorzystnego oddziaływania na funkcje poznawcze [7]. CBZ korzystnie wypadła w badaniach porównujących jej wpływ na funkcje poznawcze w porównaniu z PHT czy fenobarbitem. Jednak po wykluczeniu pacjentów, u których stwierdzono toksyczne stężenia PHT różnice w porównaniu do grupy przyjmującej CBZ okazywały się nieistotne. Podobny wniosek wykazywano w innych badaniach wskazując jedynie, że profil niekorzystnych oddziaływań w zależności od stosowanego leku (CBZ, walproinian, PHT) może być nieznacznie zróżnicowany, np. pacjenci przyjmujący CBZ mają nieco gorsze wyniki w testach oceniających funkcje psychomotoryczne, a przyjmujący PHT – w testach oceniających pamięć [11].

### Kwas walproinowy i pochodne (VAL)

Wpływ leku na funkcje poznawcze jest prawdopodobnie niewielki, jednak opisywane są zaburzenia koncentracji, funkcji wzrokowo-motorycznych czy bardziej złożonych procesów podejmowania decyzji [7]. W porównaniu z CBZ może mniej wpływać na zaburzenia koncentracji uwagi i pamięci [11].

W pracy podsumowującej efekty badań z okresu 25 lat (1970–1994) stwierdzono, że nie ma przekonującej odpowiedzi na pytanie jak leki przeciwpadaczkowe wpływają na funkcje poznawcze. Na podstawie 90 badań przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach i osobach z rozpoznaniem padaczki, u których stosowano fenobarbital, fenytoinę, karbamazepinę, walproinian, okskarbazepinę, przedstawiono wnioski, z których wynika, że większość badań nie spełniała odpowiednich standardów metodologicznych. Jednocześnie nie uzyskano jednoznacznej odpowiedzi czy LPPE oddziałują na funkcje poznawcze (pozytywnie lub negatywnie). Zaproponowano również zasady prowadzenia

takich badań, które pozwoliłyby usprawnić ich metodologię i umożliwić porównywanie wyników [12].

Przed wszystkim podkreśla się jednak niekorzystny wpływ łączenia leków (politerapii) i stosowania wysokich dawek. W przypadku politerapii niekorzystny efekt wynika prawdopodobnie zarówno z mechanizmów farmakokinetycznych jak i farmakodynamicznych (np. połączenie karbamazepiny i lamotryginy) [9]. Stosowanie LPPE „starszej generacji” w monoterapii i w standardowych dawkach nie wiąże się prawdopodobnie z istotnym wpływem na wyniki testów oceniających funkcje poznawcze, a różnice pomiędzy poszczególnymi lekami są stosunkowo niewielkie (z wyjątkiem wyraźnie gorszego wpływu barbituranów i benzodiazepin) [13]. Gorsze wyniki u zdrowych ochotników otrzymujących leki (PHT, CBZ) w porównaniu do placebo stwierdzono w 52% badanych zmiennych [14]. W innym badaniu stwierdzono, że wynik w teście oceniającym zapamiętywanie czytanego tekstu był gorszy o 15%. Jednak, pomimo że bezwzględne różnice w wynikach testów nie są duże, to nawet niewielkie pogorszenie funkcji poznawczych w codziennym funkcjonowaniu może pogarszać jakość życia i wpływać na sprawność pacjentów w zakresie czynności codziennych i funkcjonowania zawodowego [15].

Zwraca się uwagę, że efekt oddziaływań może być bardziej istotny w okresie neurorozwojowym lub u osób, których praca wymaga wysokiej sprawności poznawczej (działalność edukacyjna, konieczność utrzymywania koncentracji uwagi, uczenie się).

### LEKI PRZECIWPADACZKOWE „NOWEJ GENERACJI”

Poniżej omówiono informacje dotyczące wybranych LPPE „nowej” generacji. Wybrano leki, które dostępne są w Polsce, a jednocześnie część z nich poza leczeniem padaczki może mieć zastosowanie w leczeniu zaburzeń psychicznych (tabl. 1).

Tablica 1. Zastosowanie „nowych” LPPE w psychiatrii [1]

	Udokumentowana skuteczność	Wstępne doniesienia
	CHAD	PTSD
Lamotrygina		
Gabapentyna	–	Zaburzenia lękowe, fobia społeczna, alkoholowe zespoły abstynencyjne, OCD, zespół niespokojnych nóg
Topiramet	–	Potencjalizujące działanie innych leków normotymicznych w CHAD, PTSD, uzależnienie od alkoholu, bulimia nervosa
Okskarbazepina	CHAD	–

### Gabapentyna (GBP)

W badaniu porównującym GBP z CBZ u 35 zdrowych ochotników, oceniano funkcje uwagi (*Continuous Performance Task*, *Digit Cancellation Test*, *Visual Serial Addition Test*, *Dual Task*, *EEG Awake Maintenance Test*), sprawność psychomotoryczną (*Choice Reaction Time*, *Event-Related*

*Potential Latency, Finger Tapping, Lafayette Grooved Pegboard*), pamięć (*MCG Complex Figures, Selective Reminding Test, MCG Paragraph Memory*). W przypadku obu leków stwierdzono pewien niekorzystny wpływ na funkcje poznawcze w porównaniu z grupą kontrolną (placebo), choć grupa otrzymująca GBP w zakresie jednej (oceniającej pamięć) z 31 zmiennych wykazywała lepsze wyniki. Osoby przyjmujące GBP uzyskiwały lepsze wyniki w wykonywanych testach (8 z 31 zmiennych z zakresu funkcji uwagi, pamięci, sprawności psychomotorycznej) w stosunku do grupy przyjmującej CBZ (wyniki żadnej ze zmiennych nie były lepsze w stosunku do GBP) [16].

W kolejnym badaniu porównywano GBP z CBZ u zdrowych ochotników pomiędzy 60 a 80 rokiem życia. W badaniu uczestniczyło 34 ochotników [17]. Każdy z nich przyjmował najpierw jeden z leków przez okres 6 tygodni, a następnie drugi po 4-tygodniowej przerwie, ponownie przez 6 tygodni. Do porównania funkcji poznawczych (sprawność psychomotoryczna, koncentracja uwagi, pamięć, szybkość reakcji ruchowych, subiektywny nastrój) zastosowano wyniki 8 testów neuropsychologicznych (*Choice Reaction Time, Lafayette Grooved Pegboard, Symbol Digit Modalities Test, Selective Reminding Test, MCG Complex Figure, MCG Paragraph Memory, Visual Serial Addition Test/Profile of Mood States*) obejmujących 17 zmiennych. Testy przeprowadzono przed zastosowaniem leków, na koniec każdego z okresu przyjmowania leków i po 4-tygodniowym odstępie od zakończenia przyjmowania leku. Stwierdzono, że wyniki sprzed włączenia leków były znacząco lepsze dla 5 na 11 zmiennych w porównaniu z uzyskanymi po zastosowaniu CBZ. Przy podobnym porównaniu dla GBP lepsze w 4 na 11 zmiennych były wyniki sprzed włączenia do badania. W obu przypadkach dotyczyły zmiennych oceniających sprawność psychomotoryczną i pamięć. Przy bezpośrednim porównaniu obu leków wyniki w zakresie 1 zmiennej (oceniającej koncentrację uwagi) były gorsze dla CBZ.

W innym badaniu nie stwierdzono negatywnego wpływu GBP na pamięć i funkcje psychomotoryczne w zakresie dawek 1200–2400 mg/dobę. Przy wyższych dawkach pojawiała się senność. GBP w tym badaniu była stosowana jako lek dołączany do dotychczasowej terapii przeciwpadaczkowej. Grupa obejmowała 21 osób, a okres stosowania 4 tygodnie [18].

### Lamotrygina (LTG)

LTG blokuje zależne od potencjału kanały sodowe. Dostępna jest duża liczba badań oceniających jej wpływ na funkcje poznawcze. W niewielkich badaniach u zdrowych ochotników nie stwierdzano zmian funkcji poznawczych po podaniu LTG [19]. Porównanie LTG, CBZ i placebo (ocena koordynacji wzrokowo-ruchowej, koncentracji uwagi) u 12 zdrowych ochotników nie wykazało różnic między placebo i LTG, podczas gdy pogorszenie stwierdzono w grupie CBZ [20]. Podobne wyniki uzyskano w innym badaniu porównującym LTG z CBZ u 23 ochotników w okresie 10-tygodniowym [21]. W badaniu oceniającym wpływ LTG na samopoczucie i funkcje poznawcze w porównaniu do placebo i VAL u 30 zdrowych ochotników przez 12 dni otrzymano interesujące wyniki. Zastosowano testy oceniające sprawność psychomotoryczną (*Finger Tapping Task*), akty-

wację poznawczą (pomiar czasu reakcji), szybkość przetwarzania informacji (*Binary Choice Reaction Test, Computerized Visual Searching Task*) i pamięć (rozpoznawanie słów i figur, *Verbal Paired Associates I*). LTG powodowała pewną „aktywację” poznawczą przejawiającą się poprawą czasu reakcji w porównaniu do pozostałych grup [22].

U pacjentów z padaczką wyniki testów neuropsychologicznych (*Stroop test, Leeds Psychomotor Test, Number Cancellation test*) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo nie różniły się istotnie [23]. W innych badaniach, w których oceniano wpływ leków na zdrowych ochotników LTG mniej zaburzała funkcje poznawcze w porównaniu z CBZ, PHT i diazepamem.

W porównaniu LTG z CBZ stwierdzono, że w ponad połowie z 40 ocenianych zmiennych z baterii testów neuropsychologicznych, przyjmujący LTG wykazywali znacznie lepsze wyniki (m.in. pamięć, szybkość procesów poznawczych) [24].

W porównaniu LTG i TPM u 47 zdrowych dorosłych zastosowano 17 testów neuropsychologicznych oceniających 41 zmiennych w zakresie funkcji uwagi, pamięci, języka, szybkości wykonywania zadań poznawczych i motorycznych. Porównanie obu grup ujawniło znaczące lepsze wyniki przy stosowaniu LTG w zakresie 33 (80%) zmiennych, a po uwzględnieniu poziomu leków w surowicy w zakresie 19 (46%) zmiennych [25].

Pacjenci oceniali również bardziej korzystnie jakość życia w porównaniu do przyjmujących placebo lub CBZ czy PHT [14].

### Okскарbazepina (OCBZ)

W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników osoby przyjmujące przez 2 tygodnie OCBZ (300 i 600 mg/die) w porównaniu do placebo osiągały lepsze wyniki w zakresie poprawy koncentracji uwagi i sprawności manualnej w zakresie pisanie. Wykazano również poprawę niektórych funkcji psychomotorycznych. Nie stwierdzano wpływu na pamięć długoterminową [26].

Jednak w innym krótkoterminowym badaniu u zdrowych ochotników stwierdzano zwolnienie czasu reakcji przy jednoczesnym, subiektywnym poczuciu większej gotowości do działania i poprawie w zakresie wyników jednego z testów [26].

Przeprowadzono kilka badań oceniających OCBZ w porównaniu z innymi LPPE w monoterapii pacjentów z nowo zdiagnozowaną padaczką. W rocznym badaniu u 29 pacjentów z padaczką nie wykazano istotnych różnic w porównaniu z PHT [27]. W rocznym badaniu oceniającym wpływ CBZ i OCBZ na pamięć i uwagę u 49 pacjentów nie stwierdzono istotnego pogorszenia w obu grupach [28]. W 4-miesięcznym badaniu porównującym CBZ, VPA i OCBZ u 32 pacjentów nie stwierdzono istotnego pogorszenia funkcji poznawczych w odniesieniu do żadnego z leków. Natomiast u pacjentów leczonych CBZ i OCBZ uzyskano poprawę wyników w testach oceniających zdolność uczenia się i pamięć [29].

### Tiagabina (TGB)

Oddziałuje na układ gabaergiczny. U pacjentów przyjmujących lek raportowano drażliwość, problemy z koncentracją, obniżenie nastroju, zaburzenia językowe. Są poje-

dyncze doniesienia na temat wpływu na funkcje poznawcze. W badaniu na dużej grupie prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo z zastosowaniem TGB jako dodatkowego leku u pacjentów z rozpoznaniem padaczki nie stwierdzono istotnego wpływu na funkcje poznawcze. W badaniu stosowano następujące testy neuropsychologiczne: *Lafayette Grooved Pegboard*, *Stroop Test*, *Benton Visual Retention Test*, *Controlled Oral Word Association Test*, *Symbol Digit Modalities Test*, *Rey Auditory Verbal Learning Test*, *Wonderlic Personnel Test*, *Digit Cancellation*, *Profile of Mood States*, *Washington Psychosocial Seizure Inventory*, *Mood Rating Scale*. Różnica istotna statystycznie w porównaniu z placebo występowała jedynie w wyniku *Benton Visual Retention Test* [30]. Brak badań porównujących lek z innymi LPPE.

### Topiramát (TPM)

U pacjentów stwierdzano związek pomiędzy przyjmowaniem leku a nadmierną sennością, spowolnieniem psychomotorycznym, zaburzeniami pamięci (szczególnie przy stosowaniu większych dawek lub szybkim zwiększaniu dawki) [13, 14].

W badaniu w grupie zdrowych ochotników porównującym działanie TPM oraz GBP i LTG stwierdzono w grupie TPM zaburzenia uwagi i fluencji słownej, podczas gdy dwie pozostałe grupy nie wykazywały odchyłań. Zwrócono jednak uwagę, że zwiększanie dawki prowadzono szybciej niż jest to zalecane [31]. Podobne obserwacje dotyczące wpływu TPM u zdrowych ochotników podają również inni badacze [19].

W dwóch badaniach oceniano działanie TPM i VPA podawanych pacjentom z padaczką w połączeniu z CBZ. W obu badaniach początkowe 8 tygodni służyło ustaleniu dawki, a przez kolejne 12 tygodni stosowano ustaloną wcześniej dawkę. Testy neuropsychologiczne wykonane w pierwszym badaniu („FePsy” *computerized neuropsychological test battery*; ocena sprawności motorycznej: *The Finger-Tapping Task*, *Simple Reaction-Time Measurement*; prędkości przetwarzania informacji i funkcji uwagi: *Binary Choice Reaction Test*, *The Computerized Visual Searching Task*; pamięci: *Recognition of Words and Figures*, *Rey Auditory Verbal Learning Test*; nastroju i samopoczucia: *Profile of Mood States*, *Aldenkamp-Baker Neurotoxicity Scale*) przeprowadzono na początku badania u osób przyjmujących tylko CBZ, po 8 i kolejnych 12 tygodniach. W badaniu stwierdzono, że pacjenci przyjmujący TPM osiągnęli gorsze wyniki w zakresie 1 z 17 zmiennych (krótkoterminowa pamięć słowna). W drugim badaniu gorsze wyniki stwierdzono w 2 z 30 zmiennych. Warto zwrócić uwagę, że dawkę TPM zwiększano stopniowo, a średnia dawka leku (ok. 250 mg) była dość niska. Analiza wyników u poszczególnych pacjentów wykazała, że u większości z przyjmujących zarówno TPM i VPA wyniki nie zmieniły się lub nawet poprawiły, ale u części przyjmujących TPM uległy pogorszeniu. Stąd hipoteza, że do pogorszenia funkcji poznawczych u przyjmujących TPM może dochodzić w pewnej, specyficznej grupie pacjentów [32, 33].

W kolejnym badaniu oceniano dwie grupy pacjentów leczonych z powodu padaczki. W pierwszej, oceny neuropsychologicznej 22 pacjentów dokonywano w okresie przyjmowania TPM i po jego odstawieniu. W drugiej – przed

i po włączeniu terapii TPM. Pacjenci przyjmowali jednocześnie inne LPPE. W pierwszej grupie ocena obejmowała funkcje intelektualne (elementy WAIS-R: *Digit Span*, *Arithmetic*, *Block Design*, *Digit Symbol*, *Similarities*, *Picture Completion*), pamięć (*Wechsler Memory Scale*, *Rey Auditory Verbal Learning Test*, *Abstract Word List Learning Test*, *Complex Figure*, *Abstract Design List Learning Test*), funkcje językowe (*Token Test*, *Boston Naming Test*, *Chapman-Cook Speeding Test*), fluencję werbalną i niewerbalną (*Chicago Word Fluency*, *Jones-Gotman Design Fluency*). Odstawienie TPM wiązało się z poprawą wyników w zakresie: WAIS-R (*Digit Span*, *Arithmetic*, *Block Design*, *Digit Symbol*, *Similarities*, *Picture Completion*), fluencji werbalnej i niewerbalnej oraz testów oceniających funkcje językowe. W drugiej grupie 16 pacjentów ocena neuropsychologiczna składała się z następujących testów: *Digit Span*, *Digit Symbol*, *Serial Digit Learning*, *Controlled Oral Word Association Test*, *Grooved Pegboard*. Włączenie TPM we wszystkich testach spowodowało pogorszenie wyników [34].

TPM wykazuje zdecydowanie gorszy wpływ na funkcje poznawcze bezpośrednio po zwiększeniu dawki niż po długoterminowym stosowaniu ustalonej dawki w leczeniu podtrzymującym [14].

### Wigabatryna (WGB)

Oddziałuje na układ gabaergiczny. Dotychczas przeprowadzono kilka prób klinicznych, w których nie stwierdzono istotnie negatywnego wpływu na funkcje poznawcze i jakość życia w porównaniu z placebo [14], choć u ok. 3% pacjentów raportowano zaburzenia depresyjne i psychiatryczne.

Pojedyncza dawka podawana zdrowym ochotnikom powodowała mniejsze zaburzenia niż lorazepam. W jednym, niewielkim badaniu porównującym WGB z CBZ stwierdzono mniej niekorzystnych działań w przypadku WGB [13].

## WPŁYW LEKÓW PRZECIWPADACZKOWYCH NA FUNKCJE POZNAWCZE U OSÓB W WIEKU PODESZŁYM

Wyniki badań oceniających wpływ LPPE na funkcje poznawcze u osób w wieku podeszłym dotyczą trzech różnych populacji:

- zdrowe osoby w wieku podeszłym (bez rozpoznania zaburzeń psychicznych lub padaczki),
- osoby z rozpoznaniem padaczki,
- osoby z rozpoznaniem zespołów otępiennych.

W badaniu porównującym wpływ karbamazepiny (800 mg/die) i gabapentyny (2400 mg/die) u 34 zdrowych, starszych osób stwierdzono, że w zakresie 11 zmiennych oceniających funkcje poznawcze istotna różnica dotyczyła jedynie funkcji uwagi. Natomiast porównanie wyników poprzedzających włączenie leków z wynikami uzyskanymi po 5-tygodniowym zastosowaniu leków wskazywało, że były one średnio lepsze o 45% w porównaniu z uzyskanymi po zastosowaniu CBZ i 36% w przypadku GBP [17]. W przypadku obu leków różnice dotyczyły pamięci słownej i sprawności motorycznej.

U osób w wieku podeszłym z rozpoznaniem padaczki stwierdzano wyraźny negatywny efekt oddziaływania na funkcje poznawcze fenobarbitalu i benzodiazepin [35, 36].

W badaniu oceniającym stosowanie CBZ i VAL u starszych osób z nowo zdiagnozowaną padaczką nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie przeprowadzonych testów neuropsychologicznych (oceniających sprawność motoryczną, koordynację, pamięć, koncentrację uwagi) zarówno w porównaniu wyników przed i po zastosowanym leczeniu, jak również w porównaniu wyników pomiędzy pacjentami otrzymującymi CBZ i VAL [37].

U osób z zespołami otepiennymi LPPE są stosowane głównie w celu opanowania zaburzeń zachowania, szczególnie pobudzenia. Dostępne wyniki badań odnoszą się do zastosowania karbamazepiny i walproinianów.

W badaniu porównującym stosowanie CBZ i placebo u starszych osób z rozpoznaniem zespołu otepiennego przejawiających pobudzenie i zachowania agresywne nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie funkcji poznawczych (pomiędzy grupami). Badanie dotyczyło jednak bardzo niewielkiej grupy 51 osób, a funkcje poznawcze oceniano tylko przy pomocy skali MMSE. Badanie trwało 6 tygodni i dotyczyło osób przebywających w domu opieki [38].

## PODSUMOWANIE

Badania dotyczące wpływu LPPE na funkcje poznawcze sprawiają wiele trudności metodologicznych. Wiele badań ma charakter krótkoterminowy, a prawdopodobnie wpływ przewlekłego stosowania LPPE prowadzi do odmiennych następstw w zakresie funkcji poznawczych niż podawanie krótkotrwałe. Podobnie zmiany w zakresie funkcji poznawczych spowodowane stosowaniem LPPE u zdrowych ochotników mogą zdecydowanie różnić się od zmian u pacjentów z padaczką [9]. Kolejne utrudnienie wiąże się z dużą „niejednorodnością” omawianej grupy leków. Różnią się pomiędzy sobą zarówno odmienną skutecznością oddziaływania w napadach drgawkowych, w oddziaływaniu psychotropowym, jak również w modyfikowaniu funkcji poznawczych.

Badania prowadzone u zdrowych ochotników i u pacjentów z rozpoznaniem padaczki wskazują na negatywny wpływ barbituranów i benzodiazepin na funkcje poznawcze. Również LPPE „starszej generacji” (fenytoina, karbamazepina, pochodne kwasu walproinowego) wykazują w niektórych badaniach negatywny wpływ na funkcje poznawcze, ale ich stosowanie w monoterapii, w zalecanych dawkach prawdopodobnie nie wpływa na funkcje poznawcze w stopniu istotnie pogarszającym ich sprawność.

W odniesieniu do LPPE „nowej generacji” stosowanych w terapii zaburzeń psychicznych należy zwrócić uwagę na negatywny wpływ topiramatu. Pozostałe leki nie zaburzają funkcji poznawczych, a niektóre doniesienia wskazują na ich pozytywny wpływ.

## PIŚMIENNICTWO

1. Post RM. Differing psychotropic profiles of anticonvulsants in bipolar and other psychiatric disorders. *Clin Neurosci Res* 2004; 4: 9–30.
2. Gates JR. Side effect profiles and behavioral consequences of antiepileptic medications. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 153–9.
3. Pużyński S. Leki przeciwpadaczkowe. W: Kostowski W, Pużyński S, red. *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Warszawa: PZWL; 1996.
4. Wciórka J. Psychopatologia. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. *Psychiatria*. Tom 1. Wrocław: Urban & Partner; 2002.
5. Motamedi GK, Meador KJ. Antiepileptic drugs and memory. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 435–9.
6. Meador KJ, Loring DW, Moore EE, i wsp. Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin and valproate in healthy adults. *Neurology* 1995; 45: 1494–9.
7. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001; 357: 216–22.
8. Bawden HN, Camfield CS, Camfield PR, i wsp. The cognitive and behavioural effects of clobazam and standard monotherapy are comparable. *Epilepsy Res* 1999; 33: 133–43.
9. Brunbech L, Sabers A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy. *Drugs* 2002; 62: 593–604.
10. Sudha S, Lakshmana MK, Pradhan N. Chronic phenytoin induced impairment of learning and memory with associated changes in brain acetylcholine esterase activity and monoamine levels. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 52: 119–24.
11. Coenen AML, Konings GMLG, Aldenkamp AP, i wsp. Effects of chronic use of carbamazepine and valproate on cognitive processes. *J Epilepsy* 1995; 8: 250–4.
12. Vermeulen J, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: A review of 25 years of research. *Epilepsy Res* 1995; 22: 65–95.
13. Loring DW, Meador KJ. Cognitive and behavioral effects of epilepsy treatment. *Epilepsia* 2001; 42 (supl 8): 24–32.
14. Motamedi G, Meador K. Epilepsy and cognition. *Epilepsy Behav* 2003; 4: S25–38.
15. Meador KJ, Loring DW, Abney OL, i wsp. Effects of carbamazepine and phenytoin on EEG and memory in healthy adults. *Epilepsia* 1993; 34: 153–7.
16. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, i wsp. Differential cognitive effects of carbamazepine and gabapentin. *Epilepsia* 1999; 40: 1279–85.
17. Martin R, Meador K, Turrentine, i wsp. Comparative cognitive effects of carbamazepine and gabapentin in healthy senior adults. *Epilepsia* 2001; 42: 764–71.
18. Leach JP, Girvan J, Paul A, i wsp. Gabapentin and cognition: a double blind, dose ranging, placebo controlled study in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 372–6.
19. Aldenkamp AP, De Krom M, Reijns R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 2003; 44 (supl 4): 21–9.
20. Hamilton MJ, Cohen AF, Yuen AW, i wsp. Carbamazepine and lamotrigine in healthy volunteers: relevance to early tolerance and clinical trial dosage. *Epilepsia* 1993; 34: 166–73.
21. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, i wsp. Differential cognitive effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology* 2000; 54 (supl 3): A84.
22. Aldenkamp AP, Arends J, Bootsma HP, i wsp. Randomized, double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia* 2002; 43: 19–26.
23. Smith D, Baker G, Davies G, i wsp. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 312–22.
24. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, i wsp. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology* 2001; 56: 1177–82.
25. Meador KJ, Loring DW, Vahle VJ, i wsp. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers. *Neurology* 2005; 64: 2108–14.
26. Curran HV, Java R. Memory and psychomotor effects of oxcarbazepine in healthy human volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 529–33.

27. Aikia M, Kalviainen R, Sivenius J, i wsp. Cognitive effects of oxcarbazepine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy: one year follow-up. *Epilepsy Res* 1992; 11: 199–203.
28. Laaksonen R, Kaimola K, Grahn-Teräväinen E, i wsp. A controlled clinical trial of the effects of carbamazepine and oxcarbazepine on memory and attention (abstract). Hamburg: 16<sup>th</sup> International Epilepsy Congress; 1985.
29. Sabers A, Moller A, Dam A, i wsp. Cognitive function and anti-convulsant therapy: effect of monotherapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 19–27.
30. Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, i wsp. Cognitive and quality of life effects of differing dosages of tiagabine in epilepsy. *Neurology* 1997; 48: 1025–31.
31. Martin, Kuzniecky R, Ho S, i wsp. Cognitive effects of topiramate, gabapentin and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999; 52: 321–7.
32. Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, i wsp. A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as ad-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1167–78.
33. Loring DW, Meador KJ, Kamin M. Topiramate or valproate added to carbamazepine in adults with epilepsy: effects on subjective and objective measures of cognitive function. *Epilepsia* 2000; 41: 113.
34. Lee S, Sziklas V, Anderman F, i wsp. The effects of adjunctive topiramate on cognitive functions in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 339–47.
35. Smith DB, Mattson RH, Cramer JA, i wsp. Results of a nationwide Veterans Administration Cooperative Study comparing the efficacy and toxicity of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone. *Epilepsia* 1987; 28 (supl 3): S50–8.
36. Meador KJ, Loring DW, Huh K, i wsp. Comparative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurology* 1990; 40 (3): 391–4.
37. Prevey ML, Delaney RC, Cramer JA, i wsp. Effect of valproate on cognitive functioning. Comparison with carbamazepine. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study 264 Group. *Arch Neurol* 1996; 53: 1008–16.
38. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, Cox C, i wsp. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 54–61.

*Adres: Dr Krzysztof Soltys, Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego Akademii Medycznej, ul. Srebrniki 1, 80-282 Gdańsk, e-mail: ksoltys@amg.gda.pl*