



## Pięć przypadków zaburzeń psychotycznych u chorych na padaczkę leczonych topiramatem

*Psychotic disorders in topiramate-treated patients with epilepsy – five case reports*

DOROTA ANTONIAK

Z I Kliniki Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

**STRESZCZENIE.** *Cel* – W pracy opisano 5 chorych z rozpoznaną padaczką, u których wystąpienie zaburzeń psychotycznych zbiegło się z podaniem topiramatu. *Przypadki* – U 4 pacjentów rozpoznano organiczne zaburzenia urojeniowe, u jednego – psychozę organiczną. Obraz kliniczny obserwowanych przypadków przypominał ostre psychozy padaczkowe. Objawy psychotyczne ujawniły się w czasie 5–7 miesięcy od włączenia topiramatu przyjmowanego w dawce 75–200 mg/die, dołączonego do karbamazepiny lub kwasu walproinowego. Utrata łaknienia, spadek masy ciała, zaburzenia koncentracji uwagi i pamięci, problemy ze snem i zaburzenia nastroju poprzedziły wystąpienie psychozy. Odstawienie topiramatu i podanie neuroleptyków prowadzi na ogół do normalizacji stanu psychicznego, choć udaje się to osiągnąć po upływie różnie długiego czasu. *Komentarz* – Wyniki wskazują na związek pomiędzy przyjmowaniem topiramatu a wystąpieniem zaburzeń psychotycznych. Istnieje możliwość, że do ich powstania przyczyniają się zaburzenia w układzie GABA-ergicznym, które mogą być spowodowane podaniem tego leku.

**SUMMARY.** *Aim* – Psychotic disorders following topiramate administration in five patients diagnosed with epilepsy are reported. *Case reports* – in 4 patients organic delusional disorder was diagnosed, and in one case – organic psychosis. The clinical picture in all the patients resembled that of acute epileptic psychosis. Psychotic symptoms developed within 5–7 months since topiramate introduction as add-on therapy in the dose 75–200 mg/d, in combination with carbamazepine or valproate. The onset of psychosis was preceded by such symptoms as loss of appetite, weight loss, concentration, attention and memory impairment, sleep disturbance, and mood disorders. Discontinuation of topiramate treatment and administration of neuroleptics usually led to normalization of the patients' mental state, although this could be attained after various time intervals. *Comment* – The reported findings suggest a relationship between topiramate treatment and development of psychotic disorders. The latter may be due to possibly topiramate-induced disorders in the GABA-ergic system.

---

**Słowa kluczowe:** topiramat / objawy niepożądane / zaburzenia psychotyczne

**Key words:** topiramate / adverse reactions / psychotic disorders

---

Topiramat jest lekiem, który powstał podczas prac nad substancjami blokującymi glukoneogenezę. Nie wykazał oczekiwanego działania hipoglikemicznego w organizmach normoglikemicznych, ale zauważono jego strukturalne podobieństwo do leków przeciwpadaczkowych. Właściwości przeciwpadaczkowe potwierdzono początkowo na licznych modelach eksperymentalnych, a następnie w próbach klinicznych.

Topiramat należy do nowych leków przeciwpadaczkowych. Jest stosowany od 1990 r., a opatentowany został w Norwegii w 1997 r., z przeznaczeniem do terapii dodatkowej u pacjentów z napadami częściowymi. Jest uważany za lek o szerokim zakresie kontroli napadów i dużej efektywności, przy małej liczbie działań niepożądanych.

W badaniach klinicznych z podwójnie ślepej próbą, w tym obejmujących szybkie

nasytanie topiramatem, stwierdzono następujące działania uboczne, które występowały z częstotliwością większą lub równą 5%, w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo: senność, zawroty głowy, zwiększona pobudliwość nerwowa, ataksja, zmęczenie, zaburzenia mowy, afazja, spowolnienie psychoruchowe, zaburzenie widzenia, trudności w zapamiętywaniu, splątanie, parestezje, podwójne widzenie, jądłowstręt, oczopląs, nudności, zmniejszenie masy ciała, trudności w wystawianiu się, zaburzenia koncentracji uwagi, depresja, bóle brzucha, astenia i zaburzenia nastroju. Działania niepożądane, które występowały rzadziej, lecz były uważane za potencjalnie istotne klinicznie, obejmowały: zaburzenia smaku, pobudzenie, zaburzenia czynności poznawczych, chwiejność emocjonalną, zaburzenia koordynacji ruchowej oraz chodu, apatie, objawy psychotyczne, zachowania agresywne, leukopenię i kamicę nerkową. Stwierdzano także pojedyncze przypadki występowania zmian zatowo-zakrzepowych.

Metaanaliza badań z doborem losowym wykazała, że topiramatem może być jednym z najsilniejszych nowych leków przeciwpadaczkowych, o korzystnym profilu farmakokinetycznym. W Narodowym Centrum Leczenia Padaczki w Norwegii był stosowany już w 1990 r., z tego też okresu pochodzą pierwsze obserwacje kliniczne. Potwierdzono wówczas dużą skuteczność leku. Objawy niepożądane obserwowano u 72% pacjentów, natomiast u 47% lek musiał być odstawiony z powodu bardzo nasilonych efektów ubocznych lub braku działania klinicznego. Do najczęstszych, obserwowanych wówczas działań niepożądanych należały: spadek masy ciała, męczliwość, zaburzenia behawioralne i poznawcze. Zauważono możliwość obniżenia ryzyka wystąpienia efektów ubocznych, gdy leczenie rozpoczyna się małą dawką, powoli ją zwiększając. Potwierdzono, że topiramatem jest skutecznym lekiem w terapii uzupełniającej u pacjentów z padaczką lekooporną [17].

Od czasu zarejestrowania i wprowadzenia topiramatu do leczenia, wielu specjalistów

obserwowało związane z jego stosowaniem działania niepożądane. W jednym z badań przeprowadzonych w 1999 r. [14], do najczęściej występujących efektów ubocznych zaliczono nadmierną senność (28%), spowolnienie psychoruchowe (20%), nerwowość (19%), zaburzenia pamięci (14%), problemy z koncentracją (13%), zagubienie (13%) i depresję (12%). Rzadziej występowały bezsenność i lęk. Zaburzenia zachowania (agresja, drażliwość, labilność emocjonalna, euforia) i objawy psychotyczne nie były typowe dla terapii topiramatem. Sporadyczne zaburzenia libido i somnambulizm występowały rzadziej, niż w grupie z placebo. Zaburzenia psychotyczne pojawiały się względnie rzadko. Na 27 przypadków epizodów psychotycznych, tylko 2 przypadki uznano za „ewidentnie” związane z terapią topiramatem, a 13 – za „prawdopodobnie” związane z przyjmowaniem tego leku. W innym doniesieniu zaliczono zaburzenia psychotyczne do efektów ubocznych, pojawiających się bez związku z przyjmowaną dawką leku [3]. Badano też wpływ topiramatu na funkcje poznawcze przy wykorzystaniu testów neuropsychologicznych [10] rejestrując u 49% pacjentów deficyty w postaci zaburzeń koncentracji uwagi, spowolnienia psychomotorycznego, deficytów pamięci. Wykazano częstsze występowanie tych objawów, niż wynikało to z wcześniejszych publikacji.

Nie ma wielu prac koncentrujących się na problemie objawów psychotycznych występujących w terapii topiramatem. Betts, Smith i Khan opisali 5 pacjentów, u których psychoza rozwinęła się w czasie przyjmowania tego leku. Tylko w jednym przypadku wcześniej rozpoznawano zaburzenia psychotyczne. Podczas leczenia nie obserwowano napadów padaczkowych. Po odstawieniu topiramatu objawy wytwórcze ustąpiły bardzo szybko. Autorzy sugerują prawdopodobny związek pomiędzy możliwością pojawienia się objawów wytwórczych a dawką leku [2].

Abou-Khalil i Fakhoury przeprowadzili badanie 49 chorych z napadami częściowymi. Pacjentom tym podawano topiramatem jako lek

dotatkowy w dawce do 1600 mg/die, która była zwiększana o 10–200 mg/tydzień. Obserwacje prowadzono przez 21 miesięcy. U 4 osób wystąpiły halucynacje lub urojenia – zaburzenia te pojawiły się powyżej dawki 600 mg/die. Większość objawów ustępowała po obniżeniu dawki lub bez zmiany w leczeniu. Do grupy zwiększonego ryzyka zaliczono chorych z obciążeniem neurologicznym lub wcześniej leczonych psychiatrycznie [1].

Kolejne doniesienie dotyczy obserwacji 20 pacjentów z ostrymi objawami psychotycznymi, gdzie topiramatem był lekiem dodatkowym lub stosowanym w monoterapii. U 4 osób bez zaburzeń psychicznych w wywiadzie zaburzenia psychotyczne pojawiły się podczas szybkiego zwiększania dawki topiramatu. Wymagali oni hospitalizacji, przerwania terapii tym lekiem i podania neuroleptyków. 16 chorych opóźnionych w rozwoju lub po urazie mózgu leczonych topiramatem jako lekiem dodatkowym przejawiało przejściowe pobudzenie, agresję i dezorientację. Pojawiły się u nich omamy wzrokowe, rzadziej słuchowe o znacznym nasileniu. Objawy ustąpiły po redukcji dawki topiramatu lub po wycofaniu dodatkowych leków [5].

Częstość zaburzeń psychotycznych w przebiegu leczenia topiramatem oceniana jest różnie. Niektóre doniesienia wskazują na 0,8%, co nie odbiega statystycznie od częstości obserwowanej dla placebo lub w populacji pacjentów z padaczką oporną na leczenie. W grupie 80 pacjentów leczonych tym lekiem, u 5 rozwinęły się objawy psychozy w okresie 2–46 dni po rozpoczęciu leczenia. Dawki w chwili pierwszych symptomów wynosiły 50–400 mg/die. U 4 pacjentów wystąpiły urojenia paranoidalne, a u 3 omamy słuchowe. Objawy te wycofywały się szybko po odstawieniu topiramatu u 3 chorych, a u 1 po redukcji dawki z 300 na 200 mg. Jeden wymagał hospitalizacji i zastosowania neuroleptyków. U 3 z nich wcześniej nie obserwowano zaburzeń psychicznych [11].

W innych długoterminowych otwartych próbach terapii topiramatem stosowanym w dawkach 200–1000 mg/die psychoza wystą-

piła u 2–3% pacjentów [7, 16]. Kilkanaście mniejszych badań wskazuje wyższe odsetki: 6–10% [1, 2, 3, 12, 18].

Chorzy na padaczkę przejawiają zaburzenia psychiczne częściej w porównaniu z populacją ogólną, a wśród przyczyn rozważa się wspólne podłoże neuropatologiczne oraz wpływ napadowych wyładowań na struktury funkcjonalne istotne dla ekspresji afektu, zwłaszcza na układ limbiczny i jego projekcje do innych części mózgu [9]. Jednak niezależnie od tego faktu, zależność pomiędzy przyjmowaniem topiramatu a występowaniem zaburzeń psychotycznych jest wyraźna. Nie są znane mechanizmy determinujące tę korelację. Dokładne zbadanie i wyjaśnienie tego zagadnienia pozwoliłoby klinicyście przewidzieć i uniknąć niekiedy dramatycznych dla pacjenta skutków farmakoterapii.

Powstawanie zaburzeń psychotycznych po stosowaniu topiramatu można próbować wyjaśnić w oparciu o GABA-ergiczną teorię schizofrenii. U chorych na schizofrenię stwierdza się zmniejszoną aktywność neuronów GABA-ergicznych w korze zakrętu obręczy oraz okolicach przedczołowych. Topiramatem nasila działanie GABA w układach GABA-ergicznych. Może to prowadzić do dysfunkcji w sieciach hamujących interneuronów GABA-ergicznych, co z kolei może zaburzać proces bramkowania i prowadzić do nadmiernej stymulacji kory mózgowej oraz niemożności właściwego przetwarzania nadmiaru informacji [19].

Inne nowe leki przeciwpadaczkowe również wpływają na przeciwieństwo w układzie GABA-ergicznym. Do objawów niepożądanych opisywanych przy ich stosowaniu należą ciężkie depresje lub psychozy opisywane odpowiednio u 12% i 2,5% chorych stosujących wigabatrynę, rzadziej tiagabinę, topiramatem, gabapentynę [4].

Przytoczone obserwacje można odnieść do koncepcji „wymuszonej normalizacji” [13], stanowiącej hipotezę wyjaśniającą występowanie symptomów psychotycznych u pacjentów z padaczką. Zjawisko występuje zazwyczaj u ludzi młodych z nasilonymi

objawami padaczkowymi oraz zmianami napadowymi w EEG, którzy na skutek leczenia uzyskują normalizację w zakresie napadów i w zapisie EEG, natomiast wykazują zaburzenia psychotyczne. Około 1% chorych na padaczkę w wieku 18–40 lat ma w ciągu życia ok. 15 epizodów psychotycznych, na skutek zmniejszenia liczby napadów pod wpływem leczenia. U chorych z objawami wytwórczymi wykazano też zmiany w płatach skroniowych. To wszystko może tłumaczyć pojawienie się zaburzeń psychotycznych u chorych po stłumieniu napadów drgawkowych, jako „przeciwstawnych” temu zjawisku [6].

## OPISY PRZYPADKÓW

U 5 pacjentów z rozpoznaną padaczką, hospitalizowanych w I Klinice Psychiatrycznej IPiN obserwowano zaburzenia psychotyczne, których wystąpienie zbiegło się z podaniem topiramatu.

### Przypadek 1

43-letni mężczyzna od wczesnego dzieciństwa chorujący na padaczkę (krótkotrwałe utraty przytomności). Od 20 roku życia napady GM (*grand mal*) występujące co 8–18 miesięcy. Dotychczas nie leczony. Zapis EEG prawidłowy. W 42 roku życia dwukrotnie hospitalizowany z powodu stanu pomrocznego. Włączono kwas walproinowy 1500 mg/die. Po 5 miesiącach rozpoczęto leczenie karbamazepiną 800 mg/die. Czuł się dobrze, ale z czasem powróciły napady padaczkowe, a następnie dołączyły się wahania nastroju.

Siedem miesięcy przed wystąpieniem psychozy włączono dodatkowo topiramát w dawce do 200 mg/die. Po upływie 4 miesięcy nastąpiła zmiana stanu psychicznego. Pacjent zaczął nadmiernie interesować się sprawami religijnymi, stał się podejrzliwy, często był rozdrażniony. Stan taki utrzymywał się przez kolejne 3 miesiące. Następnie wystąpił napad padaczkowy, po którym gwałtownie nasiliły się zaburzenia psychiczne. Wypowiadał urojenia wpływu zewnętrznego,

ksobne i prześladowcze, oraz treści posłannicze. Przeżywał katastroficzne wizje z niepokojem i lękiem. „Widował” swojego zmarłego ojca. Przejawiał zachowania agresywne wobec rodziny. Przy przyjęciu do oddziału psychiatrycznego był zorientowany prawidłowo, spokojny, w rzeczowym kontakcie i obojętnym nastroju. Wypowiadał bogate i absurdalne urojenia wpływu zewnętrznego, religijne, posłannicze, odstąpienia myśli. Urojeniowo i ksobnie interpretował sytuację, błędnie rozpoznawał osoby. W wypowiedziach rozwlekły, symboliczny, paralogiczny. Potwierdzał zaburzenia snu. Apetyt w normie. Zapis EEG prawidłowy.

Stopniowo odstawiono topiramát, włączając haloperidol do 3 mg/die i klonazepam do 1 mg/die. W oddziale zachowywał się dziwnie, ale był spokojny i podporządkowany. W sposób monotony, asyntoniczny wypowiadał absurdalne treści wielkościowe. Niekrytyczny wobec objawów choroby i potrzeby leczenia. W drugiej dobie po całkowitym odstawieniu topiramatu nie obserwowano już u pacjenta przeżyć psychotycznych, a po tygodniu jego stan psychiczny uległ normalizacji. Wypisany w dobrym stanie ogólnym do dalszego leczenia ambulatoryjnego.

### Przypadek 2

28-letnia kobieta leczona z powodu padaczki od 13 roku życia (napady GM i częściej *absence*). W 18 roku życia wystąpił pierwszy mnogi napad, potem co ok. 3 lata powtarzały się epizody napadów gromadnych. EEG – zapis nieprawidłowy. W 25 roku życia, po ataku gromadnym – stan pomroczny.

Sześć miesięcy przed wystąpieniem psychozy, do przyjmowanej dotąd karbamazepiny w dawce 1200 mg/die dołączono topiramát w dawce do 200 mg/die, który po 4 miesiącach zredukowano do 75 mg/die, ze względu na zwiększoną nerwowość, nadpobudliwość oraz utratę łaknienia i spadek masy ciała. Po włączeniu topiramatu nie obserwowano u pacjentki napadów, natomiast zmienił się jej stan psychiczny. Bardziej skoncentrowała się na sprawach religijnych.

Przeżywała stany „owładnięcia przez złego ducha”, podczas których miewała poczucie misji i niekiedy odczuwała lęk. Zauważyła u siebie pogorszenie koncentracji uwagi i pamięci. Kilka dni przed hospitalizacją prawie cały czas była „pod wpływem ducha”, nasilił się niepokój i lęk, wystąpiła bezsenność. Przy przyjęciu do oddziału psychiatrycznego w pełni zorientowana auto- i allopsychicznie, spowolniała psychoruchowo, chwilami zastygająca, wypowiedzi dereistyczne, paralogiczne, nastrój ekstatyczny. Wypowiadała urojenia wpływu zewnętrznego oraz posłannicze, a także winy i zmiany własnego ciała z elementami dysmorfofobii. Negowała zaburzenia spostrzegania i myśli samobójcze. W wypowiedziach rozwlekła, nadmiernie uszczegóławiająca. Całkowicie niekrytyczna wobec swojego stanu. EEG – zapis patologiczny.

Utrzymano karbamazepinę i topiramatem w dotychczasowych dawkach oraz dołączyła perazynę do 25 mg/die i prometazynę do 50 mg/die. W oddziale w obniżonym nastroju, żywo urojeniowa. Ujawniała zaburzenia toku myślenia oraz myślenie paralogiczne i symboliczne. Chwilami płacziwa, zrezygnowana, odczuwała lęk, głównie w godzinach wieczornych. Po zwiększeniu dawki perazyny do 150 mg/die ustąpił niepokój, lęk i bezsenność. Utrzymywały się objawy wytwórcze. Odstawiono topiramatem, włączając tiagabinę do 50 mg/die. Przy dawce tiagabiny 30 mg/die nastąpiło zaostrzenie objawów psychiatrycznych z wyraźnym obniżeniem nastroju. Zwiększono perazynę do 250 mg/die i dołączyła tiorydazynę do 200 mg/die. Po 2 tygodniach, ze względu na brak efektu zastosowano zyklopiksol do 20 mg/die, przy redukcji dawki perazyny. Po tygodniu zaobserwowano poprawę nastroju i aktywności oraz wycofywanie się treści psychiatrycznych. Nadal utrzymywał się obniżony nastrój. Zmieniono karbamazepinę na kwas walproinowy do 1600 mg/die i stopniowo odstawiła tiagabinę. Powoli uzyskano normalizację nastroju i napedu, a także całkowite ustąpienie objawów psychiatrycznych. W trakcie po-

nad czteromiesięcznego leczenia pacjentki w oddziale nie obserwowano u niej napadów padaczkowych. Wypisana w dobrym stanie ogólnym do dalszego leczenia w trybie ambulatoryjnym.

### Przypadek 3

24-letni mężczyzna od 2 roku życia chorujący na padaczkę (napady GM). EEG – zapis patologiczny. Od 15 roku życia kilkakrotnie hospitalizowany psychiatrycznie. Wypisywany z rozpoznaniem: zaburzenie hipochondryczne, zaburzenie nerwicowe typu lękowego, zespół lękowo-hipochondryczny. W 16 roku życia wystąpiły napady skroniowe z poczuciem zagrożenia i braku realności otaczającego świata. Nasiliły się zaburzenia zachowania. Pacjent stopniowo izolował się od otoczenia, przestał uczęszczać do szkoły. W 18 roku życia hospitalizowany z podejrzeniem zespołu podobnego do schizofrenii. Rozpoznano zaburzenia lękowe u osoby z organicznym uszkodzeniem o.u.n. Między 19 a 23 rokiem życia jeszcze 5-krotnie przebywał w szpitalu psychiatrycznym z powodu organicznych zaburzeń nastroju.

Topiramatem w dawce do 200 mg/die został dołączony do przyjmowanego wcześniej kwasu walproinowego 2000 mg/die i klonazepam 3 mg/die. Po 4 miesiącach pojawiły się: lęk, niepokój, urojenia ksobne i prześladowcze. Wystąpił spadek masy ciała i bezsenność. Po upływie miesiąca, w czasie którego objawy znacznie się nasiliły nastąpiła hospitalizacja. Przy przyjęciu był spowolniony psychoruchowo, ujawniał niepokój, obniżenie nastroju, relacjonował myśli samobójcze. W wypowiedziach rozwlekły, drobiazgowy, z cechami lepkości toku myślenia. W oddziale dołączyły się urojenia oddziaływania i posłannicze, halucynacje słuchowe i złudzenia wzrokowe. Zapis EEG nieprawidłowy.

Odstawiono topiramatem, włączając haloperidol do 4 mg/die. Po ok. 10 dniach ustąpiły objawy wytwórcze. Włączono tiagabinę do 15 mg/die przy redukcji dawki haloperidolu. Po tygodniu znaczne zaburzenia treści myślenia powróciły i nasiliły się zaburzenia

nastroju. Odstawiono tiagabinę podnosząc dawkę haloperidolu. Szybko ustąpiły treści psychotyczne. Utrzymywał się zmienny nastrój, w dużej mierze zależny od sytuacji zewnętrznej. Pozostały również typowe znamiona organicznego myślenia z cechami katatymii i magii, a także chwiejność emocjonalna i skłonność do impulsywnych zachowań. W ciągu 2 lat nie stwierdzono nawrotu objawów psychozy. Po wypisie pacjent był jeszcze kilkakrotnie hospitalizowany z powodu organicznych zaburzeń nastroju z epizodami dysforii i deklaracjami autoagresywnymi. Niekiedy odczuwał stany nagłego lęku połączone z dezorientacją, zaburzoną poczuciem przestrzeni, zmienionym odczuwaniem własnego ciała. W okresie 2 lat po epizodzie psychozy leczony kwasem walproinowym 1000–1500 mg/die i klonazepamem 4–6 mg/die.

#### Przypadek 4

31-letnia kobieta leczona z powodu padaczki od 18 miesiąca życia (napady *petit mal*) występujące ostatnio z częstością 2–4 w miesiącu). EEG – zapis nieprawidłowy. W 30 roku życia dołączyły się napady częściowo złożone typu skroniowego z drgawkami.

Siedem miesięcy przed wystąpieniem psychozy, do przyjmowanej karbamazepiny 900 mg/die, dołączono topiramát w dawce do 400 mg/die. Z lekiem tym pacjentka wiązała osłabienie apetytu, spadek masy ciała, obniżenie nastroju, drażliwość i utratę zainteresowań. Po 3 miesiącach wystąpił stan pomroczny. Zredukowano dawkę topiramatu do 200 mg/die. Karbamazepinę podniesiono do 1050 mg/die, a następnie ambulatoryjnie obniżono do 600 mg/die. Po upływie 4 miesięcy – kolejny stan pomroczny. Kiedy ustąpiły zaburzenia świadomości utrzymywał się zły stan psychiczny pacjentki. Była bez logicznego kontaktu, pobudzona, w lęku, wypowiadała urojenia depresyjne, ksbne i prześladowcze. Doznawała omamów słuchowych, błędnie rozpoznawała osoby. Chwilami zastygała lub przejawiała niepokój psychoruchowy. Zachowywała się dziwacz-

nie, ujawniała lęk i agresywne formy obrony. EEG – zapis nieprawidłowy.

Zdecydowano odstawić topiramát. Włączono klonazepam do 4 mg/die i haloperidol do 2 mg/die. Stopniowo zmniejszał się niepokój, ustępował lęk, poprawiał się kontakt chorej z otoczeniem. Zmieniono haloperidol na perazyne do 100 mg/die. Po 4 dniach, kiedy całkowicie odstawiono topiramát, uzyskano zupełne ustąpienie objawów psychotycznych i normalizację stanu psychicznego pacjentki. Podczas dwutygodniowego pobytu chorej w oddziale nie obserwowano u niej napadów padaczkowych. W dobrym stanie ogólnym została przekazana do oddziału neurologicznego celem dalszego leczenia padaczki, gdzie do karbamazepiny w dawce 900 mg/die dołączono tiagabinę do 30 mg/die.

#### Przypadek 5

21-letnia kobieta upośledzona umysłowo w stopniu lekkim. Od 2,5 roku życia leczona z powodu padaczki – ostatnio 1–2 napady w miesiącu. EEG – zapis nieprawidłowy. Przyjmowała kwas walproinowy 1000 mg/die oraz topiramát 100 mg/die. W tym czasie badana przez psychiatrę, który rozpoznał zespół urojeniowy. Włączono risperidon 0,5 mg/die, który znosiła źle, była w gorszym kontakcie, zaczęła izolować się od otoczenia. Po 2 tygodniach lek odstawiono. W 9 miesięcy później pacjentka zaginęła na 6 dni, nie wiadomo, co się z nią wówczas działo. Od tamtej pory częstotliwość napadów zwiększyła się do 2 w tygodniu. Po upływie kolejnych 2 miesięcy wystąpił stan pomroczny. Po ustąpieniu zaburzeń świadomości objawy psychotyczne utrzymywały się. Przyjęta do oddziału psychiatrycznego w trudnym kontakcie, okresowo sprawiała wrażenie nieobecnej, zastygała. Niedostosowana, chwilami lękliwa, negatywistyczna lub pobudzona psychoruchowo. Tok myślenia rozwlekły, liczne persewercje. W zapisie EEG utrzymywały się zmiany.

Odstawiono topiramát, zwiększając dawkę kwasu walproinowego do 1500 mg/die. Przez 2 tygodnie stan pacjentki nie poprawiał

się. Pozostawała głośna, pobudzona, chwila-  
mi agresywna czynnie wobec personelu, wy-  
magająca unieruchomienia i podawania doraź-  
nie diazepamu. W tym okresie napady GM  
występowały nawet dwukrotnie w ciągu dnia.  
Podano tiagabinę do 22,5 mg/die. Nadal nie  
ulegał poprawie stan psychiczny, natomiast  
zmniejszyła się liczba napadów. Dołączono  
perazynę do 100 mg/die. Przez kolejne 10 ty-  
godni stan psychiczny i zachowanie pacjenta  
ulegały zmianie z dnia na dzień. Bywała  
spowolniona, podsypiająca, ale też głośna,  
pobudzona, w lęku. Zdecydowano się włą-  
czyć risperidon do 1 mg/die, redukując daw-  
kę perazyny. Przez 4 tygodnie obserwowano  
stopniową poprawę stanu psychicznego,  
ustępowanie niepokoju, normalizację nastro-  
ju. Utrzymywały się zaburzenia myślenia  
– stereotypie, lepkość, spowolnienie. W sta-  
bilnym stanie psychicznym i dobrym stanie  
ogólnym została wypisana do dalszego lecze-  
nia ambulatoryjnego.

## KOMENTARZ

Można spodziewać się, że topiramatem będzie  
coraz powszechniej stosowany. Należy liczyć  
się z ryzykiem częstych powikłań psycho-  
tycznych. Przed klinicystą powstaje problem  
oceny ryzyka wystąpienia, wczesnego rozpo-  
znawania i leczenia psychoz powstałych w  
przebiegu terapii topiramatem. Opisane przy-  
padki dostarczają tu pewnych wskazówek.

*Znaczenie anamnezy.* Wystąpienia zabu-  
rzeń psychiatrycznych u chorych leczonych  
topiramatem nie można wiązać tylko z po-  
przedzającymi zaburzeniami psychicznymi.  
U 3 spośród 5 badanych wcześniej one nie  
występowały. Jedna osoba była leczona z po-  
vodu zaburzeń zachowania. U jednej osoby  
z lekkim upośledzeniem umysłowym rozpo-  
znawano wcześniej zespół urojeniowy.

*Obraz psychopatologiczny.* U 4 pacjentów  
rozpoznano organiczne zaburzenia urojenio-  
we, u jednej – z upośledzeniem umysłowym  
– psychozę organiczną. W tym ostatnim przy-  
padku nie wykazano obecności zaburzeń

treści myślenia ani spostrzegania. Rozpo-  
znanie psychozy oparto o obecność znac-  
nych zaburzeń zachowania, dezorganizują-  
cych funkcjonowanie pacjenta.

Cechy powtarzające się w opisanych  
4 zespołach urojeniowych: urojenia ksobne  
i prześladowcze – u 4 pacjentów, urojenia  
wpływu zewnętrznego i odślonienia myśli  
(u 4), urojenia religijne i posłannicze (u 3),  
niepokój i lęk (u 4), zaburzenia nastroju  
(u 4), omamy słuchowe (u 2), omamy bądź  
iluzje wzrokowe (u 3). Obraz kliniczny  
w opisywanych przypadkach przypomina  
ostre psychozy padaczkowe. Do częściej wy-  
stępujących objawów obserwowanych w tych  
zaburzeniach należą: urojenia o znacznym  
nasileniu, głównie religijne i mistyczne, oma-  
my słuchowe, objawy afektywne i spłylenie  
afektu, to ostatnie jednak nie tak nasilone, jak  
w schizofrenii [8, 15].

*Prawdopodobny mechanizm patofizjo-  
logiczny.* Z przytoczonych w literaturze da-  
nych wiadomo, że stosując leki wpływające  
na przewodnictwo GABA-ergiczne, ale inne  
niż topiramatem, również obserwowano za-  
burzenia psychiatryczne. Można stąd wnio-  
skować, że objawy psychiatryczne powstają  
w wyniku zakłóceń przewodnictwa w ukła-  
dach GABA-ergicznym.

*Okoliczności poprzedzające pojawienie się  
psychozy.* Objawy psychiatryczne ujawniły się  
w czasie 5–7 miesięcy od włączenia topirama-  
tu przyjmowanego w dawce 75–200 mg/die,  
dołączonego do karbamazepiny lub kwasu  
walproinowego.

*Objawy zwiastunowe, poprzedzające za-  
burzenia psychiatryczne.* U 3 pacjentów wystą-  
piły objawy polegające na utracie łaknienia  
i spadku masy ciała, zaburzeniach koncentra-  
cji uwagi i pamięci, zaburzeniach snu i obni-  
żeniu nastroju.

*Zapis EEG a napady padaczkowe i obja-  
wy psychiatryczne.* U 4 chorych odchylenia  
w EEG występowały przed i podczas le-  
czenia topiramatem, a także w czasie trwa-  
nia psychozy. Jeden spośród badanych miał  
prawidłowy zapis EEG zarówno przed, jak  
i po stosowaniu tego leku. W czasie nasilenia

u niego objawów psychotycznych nie wystąpiły zmiany zapisu EEG. Nie potwierdza to koncepcji „wymuszonej normalizacji”.

*Alternatywne leczenie przeciwpadaczkowe po odstawieniu topiramatu.* U dwóch pacjentów topiramat zastąpiono tiagabiną, co spowodowało jednak nawrót doznań psychotycznych i dołączyły się zaburzenia nastroju. Można stąd wnioskować, że preparat z grupy leków działających na układ GABA nie powinien być stosowany w takiej sytuacji.

*Rokowanie.* Zaburzenia psychotyczne wycofały się u wszystkich obserwowanych po odstawieniu topiramatu i włączeniu neuroleptyków, choć następowało to po upływie różnego czasu. Okres hospitalizacji w oddziale psychiatrycznym wynosił od 3 tygodni do 4,5 miesiąca.

*Kwestia wyboru neuroleptyku.* We wszystkich przypadkach po odstawieniu topiramatu i podaniu neuroleptyków osiągnięto ustąpienie objawów psychotycznych. Stosowano haloperidol (2–4 mg/die), perazynę (100–150 mg/die), zuklopentiksol (do 20 mg/die) i risperidon (1 mg/die) z dobrym skutkiem klinicznym. Po zastosowaniu w jednym przypadku prometazyny (50 mg/die), a następnie tiorydazyny (200 mg/die) nie uzyskano poprawy.

## WNIOSKI

W świetle przytoczonych przypadków można spodziewać się objawów psychotycznych w czasie 5–7 miesięcy od włączenia topiramatu i podczas przyjmowania go w dawce 75–200 mg/die. Utrata łaknienia i spadek masy ciała, zaburzenia koncentracji uwagi i pamięci, problemy ze snem i zaburzenia nastroju mogą być sygnałem ostrzegającym przed mającą pojawić się psychozą. Odstawienie topiramatu i podanie neuroleptyku prowadzi na ogół do normalizacji stanu psychicznego, choć udaje się to osiągnąć po upływie różnie długiego czasu. Nie należy zastępować topiramatu innym lekiem wpływającym na przekaznictwo GABA-ergiczne.

Dokładne poznanie mechanizmów determinujących zależność pomiędzy topiramatem a zaburzeniami psychotycznymi wymaga dalszych badań i obserwacji.

## PIŚMIENNICTWO

1. Abou-Khalil B, Fakhoury T. Neuropsychiatric profile of high-dose topiramate (abstract). *Epilepsia* 1997; 38 (supl 8): 207.
2. Betts T, Smith K, Khan G. Severe psychiatric reactions to topiramate (abstract). *Epilepsia* 1997; 38 (supl 3): 64.
3. Bittermann HJ, Steinhoff BJ. Topiramat – ein wirksames neues Antiepileptikum. Eine offene prospektive Studie. *Nervenarzt* 1997; 68 (10): 836–8.
4. Chmielewska B. Gabaergiczna hipoteza padaczki w obserwacjach klinicznych – kontrowersje dotyczące leków przeciwpadaczkowych aktywujących układ gabaergiczny. *Neurol Neurochir Pol* 2000; 34 (supl 8): 9–21.
5. Dohmeier C, Kay A, Greathouse N. Neuropsychiatric complications of topiramate therapy (abstract). *Epilepsia* 1998; 39 (supl 6): 189.
6. Domżał TM. Wymuszona normalizacja. Materiały z VI Konferencji Naukowo-Szkoleniowej „Psychospołeczne aspekty padaczki”, 27.11.1999 r.
7. Faught E, French J, Harden C, Glaun B, Khan A. Adverse effects of topiramate: results from a large postmarketing survey (abstract). *Epilepsia* 1997; 38 (supl 8): 97–8.
8. Galińska B. Współwystępowanie padaczki i schizofrenii. Badania nad schizofrenią. Lublin; 1998: I, 1.
9. Guberman AH, Bruni J. Psychosocial aspects. W: *Essentials of Clinical Epilepsy*. Wyd. II. Boston – New Delhi: Butterworth-Heinemann; 1999: 189.
10. Huppertz H, Quiske A, Schulze-Bonhage A. Kognitive Beeinträchtigungen unter Add-on-Therapie mit Topiramat. *Nervenarzt* 2001; 72 (4): 275–80.
11. Khan A, Faught E, Gilliam F, Kuzniecky R. Acute psychotic symptoms induced by topiramate. *Seizure* 1999; 8 (4): 235–7.
12. Khan A, Faught E, Kuzniecky R, Gilliam F, Laich E. Acute psychotic symptoms induced by topiramate (abstract). *Epilepsia* 1997; 38 (supl 8): 97.



13. Landolt H. Serial RRG investigations during psychotic episodes in epileptic patients and during schizophrenic attacks. W: Lorenz de Haas AM, red. Lectures on Epilepsia. Amsterdam: Elsevier; 1958: 91–133.
14. Lhatoo S, Walker M. The safety and adverse event profile of topiramate. Rev Contemp Pharmacother 1999; 10: 185–91.
15. Majkowski J. Padaczka – diagnostyka, leczenie, zapobieganie. PZWL; 1986.
16. Shorvon SD. Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. Epilepsia 1996; 37 (supl 2): 18–22.
17. Svendsen T, Johannessen S, Nakken K. Topiramate – et nytt antiepileptikum. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120 (13): 1536–8.
18. Tartara A, Sartopi I, Manni R, Galimberti CA, Di Fazio M, Perucca E. Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy: a long-term prospective trial. Ital J Neurol Sci 1996; 17: 429–32.
19. Węgrzyn J. Bramkowanie składowej P50 słuchowych potencjałów wywołanych w schizofrenii. Psychiatr Pol (w druku).

*Adres: Dr Dorota Antoniak, I Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii,  
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa*